16

Traitement pharmacologique

Le trouble des conduites est un trouble hétérogène dont certains symptômes ou dimensions coexistent avec d'autres troubles. Le comportement global de tout individu est influencé par des facteurs biologiques (notamment génétiques), mais aussi environnementaux et sociaux ; c'est le cas également pour le trouble des conduites dont l'expression phénotypique peut être très variable (Hill, 2002 ; Tcheremissine et coll., 2004).

Une telle diversité des manifestations comportementales rend donc difficile l'estimation de l'intérêt d'un traitement et de ses cibles ou de son efficacité à partir du seul diagnostic de trouble des conduites. De plus, un problème lié à la comorbidité fréquente d'autres troubles se pose : trouble oppositionnel avec provocation (TOP) (presque tous les cas), trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) (environ la moitié des cas), dépression (environ 30 % des cas), troubles anxieux (30 à 50 % des cas) et troubles spécifiques des apprentissages (environ un tiers des cas). Les chevauchements syndromiques ne questionnent pas seulement les classifications diagnostiques ; ils ont aussi des implications thérapeutiques importantes. Certains auteurs suggèrent ainsi que les traitements pharmacologiques n'ont une efficacité que lorsqu'un trouble comorbide comme un trouble dépressif ou un TDAH est présent (Waddel et coll., 1999).

Le traitement pharmacologique intervient souvent en deuxième intention dans le trouble des conduites, sauf dans les situations d'urgence (violence, hétéro- ou auto-agressivité…). Il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique, *a fortiori* curatif du trouble des conduites. Des traitements peuvent néanmoins être proposés ; ils ont pour l'essentiel une action antiagressive. Dans le cas de cette indication, différentes classes pharmacologiques ont été étudiées ; le rationnel d'utilisation est souvent lié aux connaissances acquises sur la neurobiologie de l'agressivité et de l'impulsivité, qui implique entre autre les systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et GABAergiques à des niveaux différents et degrés divers.

Il est à noter que l'essentiel des données en terme d'efficacité et de tolérance a d'abord été obtenu chez l'adulte, le plus souvent dans d'autres indications que le trouble des conduites. Comme pour l'ensemble des connaissances en psychopharmacologie de l'enfant et de l'adolescent, il existe très peu de don-

nées spécifiques de cette tranche d'âges et issues d'études avec une méthodologie contrôlée.

Une revue de la littérature des 20 dernières années cite moins d'une trentaine de publications sur le sujet. Globalement, trois grandes classes thérapeutiques ont été évaluées : les antipsychotiques, les psychostimulants et les thymorégulateurs (pour revue voir McDougle et coll., 2003 ; Ruths et Steiner 2004 ; Steiner et coll., 2003a).

Antipsychotiques

Les antipsychotiques sont très largement prescrits dans le cadre de troubles du comportement avec agressivité. En revanche, relativement peu d'études contrôlées (ayant porté sur 267 sujets au total) ont été réalisées dans le cadre du trouble des conduites : deux études ont été menées avec des neuroleptiques classiques (halopéridol, molindone), et deux autres avec un antipsychotique de nouvelle génération, dit « atypique » (rispéridone) (tableaux 16.I et 16.II). Le caractère atypique est lié à des propriétés pharmacologiques à la fois anti-dopaminergiques (comme les neuroleptiques classiques) mais aussi anti-sérotoninergiques (antagonisme puissant des récepteurs 5-HT2 essentiellement). Ces propriétés donnent un avantage avéré en terme de tolérance, surtout neurologique (dyskinésies tardives) ; elles permettent également de cibler des systèmes de neurotransmetteurs impliqués tous deux dans l'impulsivité et/ou l'agressivité.

Tableau 16.I : Principales études contrôlées de l'efficacité anti-agressive des antipsychotiques dans le trouble des conduites

Études	N	Âge (années)	Diagnostic	Traitement	Durée	Évaluation	Résultats
Campbell et coll., 1984	61	9	TC hosp	Lithium Halopéridol	6 sem	CPRS	Hal = Li Hal et Li > placebo
Greenhill et coll., 1985	31	6-11	TC	Molindone	4 sem	Agression	Molindone > placebo
Findling et coll., 2000	20	6-14	TC	Rispéridone	10 sem	RAAPP, CGI-s, CGI-I, CPRS, CBCL	Rispéridone > placebo
Aman et coll., 2004	15 5		TC TDAH	Rispéridone MPH	6 sem	NCBRF, ABC	Rispéridone efficace seule sur TC et TDAH

TC : Trouble des conduites ; TDAH : Trouble déficit attention/hyperactivité ; CPRS : *Children's Psychiatric Rating Scale* ; RAAPP : *Rating of agression against people and/or property* ; CGI-s : *Clinical Global Impression severity* ; CGI-I: *Clinical Global Impression improvement* ; CBCL : *Child Behavior Checklist* ; NCBRF : *Nisonger Child Behavior Rating Form* ; ABC : *Aberrant Behavior Checklist* ; Hal : Halopéridol ; Li : Lithium ; MPH : méthylphénidate ; hosp : hospitalisés

Tableau 16.II : Principales études en ouvert de l'efficacité anti-agressive des antipsychotiques dans le trouble des conduites

Études	N	Âge (années)	Diagnostic	Traitement	Durée	Évaluation	Résultats
Croonenberghs et coll., 2005	504	5-14	DBD QI bas	Rispéridone	12 mois	NCBRF-CPS ABC, CGI	Amélioration rapide et durable
Findling et coll., 2004	107	5-12	DBD QI bas	Rispéridone	48 sem	NCBRF-CPS ABC, CGI	Amélioration rapide et durable
Soderstrom et coll., 2002	6	14-19	DBD sevère	Olanzapine	2-10 mois	CGI-s, CGI-I	Efficace dès la première semaine
Findling et coll., 2003	23	6-17	TC TO	Aripiprazole	2 sem	RAAPP	Diminution agressivité
Hameer et coll., 2001	6	12,8	Varié	Droperidol	Aigu	*Agitation unit scale*	Efficace dans agitation aiguë
Buitelaar, 2000	26	10-18	varié	Rispéridone	2-12 mois	OAS, CGI	Efficace dans agressivité sévère
Joshi et coll., 1998	26	9,1-9,4	ADD TO, TC	Droperidol	Aigu	Echelle de sévérité	Efficace dans agitation aiguë
Schreier, 1998	11	5,5-16	Trouble Bipolaire	Rispéridone	N/A	N/A	Efficace dans les troubles de l'humeur + agressivité

TC : Trouble des conduites ; DBD: *Disruptive Behavior Disorder*; TO : Trouble oppositionnel ; TDAH : Trouble deficit attention /hyperactivité ; ADD : *Attention Deficit Disorder* ; CGI : *Clinical Global Impression*; CGI-s : *Clinical Global Impression severity* ; CGI-I: *Clinical Global Impression improvement* ; OAS : *Overt Aggression Scale* ; NCBRF-CPS: *Nisonger Child Behavior Rating Form Conduct Problem Scale* ; ABC : *Aberrant Behavior Checklist* ; RAAPP : *Rating of Agression Against People and/or Property* ; N/A : non applicable

Concernant les antipsychotiques « classiques », Greenhill et coll. (1985) ont comparé l'efficacité de la molindone (moyenne : 26,8 mg/j ; 1,3 mg/kg/j) et de la thioridazine (moyenne : 170 mg/j ; 4,6 mg/kg/j) dans une étude en double aveugle de 8 semaines chez 31 enfants de 6 à 11 ans hospitalisés présentant un trouble des conduites. La molindone comme la thioridazine diminuait les manifestations d'agressivité et l'ensemble des scores aux évaluations ; aucune différence significative n'a été constatée entre ces deux molécules. Cependant, des effets secondaires ont été rapportés : dystonie pour la molindone et sédation pour la thioridazine.

Campbell et coll. (1984) ont comparé l'efficacité de l'halopéridol (moyenne : 3 mg/j environ ; 1 à 6 mg/j) et du lithium (moyenne : environ 1 200 mg/j ; 500-2 000 mg/j) dans une étude contrôlée de 4 semaines, contre placebo, chez 61 jeunes âgés de 5 à 13 ans (âge moyen : 9 ans environ) hospitalisés pour un trouble des conduites. Les deux molécules diminuaient significativement les comportements d'agressivité des enfants, sans différence notable entre elles pour ce qui est de l'efficacité. Le lithium semblait néanmoins mieux toléré que l'halopéridol (sédation, dystonies aiguës).

Les antipsychotiques « atypiques » présentent un intérêt particulier pour le trouble des conduites du fait de leurs propriétés anti-sérotonine (5-HT), la sérotonine étant un neuromédiateur impliqué intimement dans l'impulsivité et l'agressivité. La rispéridone est l'antipsychotique atypique qui a été le plus étudié chez l'enfant et l'adolescent, également dans l'indication du traitement des manifestations d'agressivité et de trouble des conduites. Quelques données commencent à être publiées concernant d'autres molécules présentant des propriétés pharmacologiques très proches de la rispéridone : olanzapine, ziprazidone, aripiprazole (Gardner et coll., 2005).

L'efficacité et la tolérance à la rispéridone ont été évaluées à travers une revue de littérature portant sur 106 sujets (âge moyen : 11 ans environ) présentant des désordres psychiatriques divers (Simeon et coll., 2002). Douze pour cent des jeunes présentaient un trouble des conduites. À la fin de l'étude, les trois-quarts des enfants présentaient une amélioration significative de leur état. Néanmoins, ces résultats sont à nuancer car la majorité des patients prenaient un autre psychotrope en association avec la rispéridone : le méthylphénidate, des antidépresseurs ou la clonidine. Les auteurs insistent pourtant sur l'intérêt avéré de la rispéridone dans les perturbations comportementales, dont l'agressivité, pour des troubles psychiatriques divers.

Findling et coll. (2000) ont publié la première étude en double aveugle contre placebo évaluant la rispéridone (moyenne : environ 0,028 mg/kg/j ; de 0,75 à 1,5 mg/j) sur 10 semaines chez 20 jeunes de 6 à 14 ans (âge moyen : 9 ans environ) présentant un trouble des conduites. Les résultats confirment une diminution significative de l'agressivité chez ces enfants. De façon remarquable par rapport aux autres neuroleptiques, la tolérance était très bonne, et aucun symptôme neurologique aigu n'a été rapporté.

La rispéridone a été de nouveau évaluée dans une étude multicentrique réalisée chez des enfants présentant un retard mental avec un trouble des conduites associé (Aman et coll., 2002). Dans la première étude contrôlée, 118 enfants (de 5 à 12 ans ; QI entre 36 et 84) présentant des troubles du comportement perturbateur ont été traités par la rispéridone (dose moyenne : environ 1,2 mg/j ; entre 0,006 et 0,09 mg/kg/j) ou ont reçu un placebo. Dès la première semaine de traitement et jusqu'à la 6e semaine de l'étude, la rispéridone a permis une diminution significative des symptômes du trouble des conduites, par comparaison au placebo. Des maux de tête et une somnolence/sédation étaient les effets secondaires les plus fréquents ; mais sur le plan moteur et neurologique, la tolérance n'était pas différente de celle du placebo. Une prise de poids modérée, environ 2,2 kg en moyenne, a été enregistrée. La deuxième étude de six semaines incluait 110 enfants entre 5 et 12 ans (QI moyen 68), traités par rispéridone (dose moyenne autour de 1 mg/j ; entre 0,4 et 3,8 mg/j) ou recevant un placebo. Sur les 41 sujets qui présentaient un trouble des conduites, 31 avaient un TDAH comorbide. Les conclusions de cette étude confirment les résultats précédents ; la rispéridone a également diminué les scores des symptômes du trouble, diminué les comportements d'agressivité et/ou destructeurs de ces enfants.

Dans une étude en double aveugle plus récente d'une durée de 6 semaines, Aman et coll. (2004) ont évalué les effets de l'association « rispéridone-psychostimulant » chez 155 jeunes (d'intelligence subnormale) présentant un trouble des conduites associé à un TDAH. La rispéridone seule a diminué significativement les symptômes du trouble des conduites, du trouble oppositionnel mais aussi les scores d'hyperactivité. De manière intéressante, l'association de la rispéridone à un psychostimulant potentialisait les effets du méthylphénidate sur l'hyperactivité. Enfin, la tolérance à la combinaison médicamenteuse était très bonne et équivalente à celle de la rispéridone seule. Croonenberghs et coll. (2005) ont évalué l'efficacité et la tolérance à long terme (1 an) de la rispéridone chez 504 jeunes de 5 à 14 ans présentant un QI subnormal et des comportements perturbateurs et agressifs. Cette étude ouverte, multicentrique, montre que la rispéridone (dose moyenne : 1,6 mg/j) est bien tolérée, en particulier sur le plan neurologique ; toutefois, 30 % des sujets présentaient des effets secondaires (somnolence modérée et/ou rhinite et/ou céphalées). La diminution significative des symptômes de trouble des conduites a été maintenue tout le long de l'essai ; elle était observée dès la première semaine de traitement, tout comme une amélioration significative des comportements prosociaux. Des résultats tout à fait superposables ont été antérieurement publiés par Findling et coll. (2004) ; les conditions de populations, de posologies, de durée de traitement et d'évaluations étaient similaires.

Outre ses propriétés antipsychotiques, l'olanzapine possède également des propriétés de stabilisateur de l'humeur et des effets anxiolytiques (McElroy et coll., 1998). Cette molécule a été testée chez six adolescents très agressifs et violents, mais non psychotiques, avec une posologie variant de 5 à 20 mg/j. Le comportement de cinq des six sujets a été très amélioré par le traitement dès la première semaine, mais des prises de poids très importantes (jusqu'à 18 kg) ont par la suite été enregistrées (Soderstrom et coll., 2002).

Dans une autre étude ouverte de 15 jours réalisée chez 12 enfants (6-12 ans) et 11 adolescents (13-17 ans) présentant un trouble des conduites sévère, l'aripiprazole (2-15 mg/j) permettait de diminuer la fréquence et l'intensité des comportements agressifs, avec une tolérance très bonne au traitement (Findling et coll., 2003).

Enfin, l'intérêt des antipsychotiques est leur rapidité d'action, particulièrement utile dans les états d'agitation agressive et de violence. Des essais en ouvert ou des rapports de cas ont été réalisés chez les enfants et adolescents avec le droperidol ou la ziprazidone administrés par voie intra-musculaire (Hazaray et coll., 2004 ; Hameer et coll., 2001 ; Joshi et coll., 1998). Ces traitements on montré une efficacité immédiate dans les agitations aiguës et les agressions sévères, avec une bonne tolérance clinique.

En résumé, les données obtenues pour les antipsychotiques sont toutes positives en terme d'efficacité sur l'agressivité, et ces résultats sont étayés par les

études en ouvert et rapports de cas (75 sujets). Les effets secondaires rapportés sont classiques (prise de poids, sédation, dystonie…), mais les nombreuses études à moyen terme réalisées pour la rispéridone dans d'autres indications comme les troubles envahissants du développement (autisme) vont dans le sens d'une bonne tolérance. Rappelons qu'à la différence du lithium ou des anticonvulsivants, l'efficacité des neuroleptiques est immédiate sur la dimension d'agitation et d'agressivité, et qu'ils ont une indication privilégiée dans les situations aiguës et urgentes.

Clonidine

La clonidine est un agoniste alpha-2 adrénergique, ayant de puissantes propriétés anti-hypertensives et des effets potentiellement et empiriquement intéressants dans les troubles du comportement avec agressivité. L'évaluation de son efficacité a été réalisée dans une seule étude pilote, ancienne, en ouvert, chez 17 enfants (5-15 ans ; âge moyen 10,1 ans) (Kemph et coll., 1993) dont 15 présentaient un diagnostic de trouble des conduites (tableau 16.III). Les comportements agressifs ont été notablement diminués par la clonidine (0,15-0,4 mg/j ; moyenne : 0,24 mg/j), administrée pour des durées variant de 1 à 18 mois (moyenne : 5,2 mois) chez 15 des 17 patients. La réduction de l'agressivité était significativement corrélée avec l'augmentation des taux plasmatiques de GABA (acide gamma-amino butyrique) ; ce résultat est intéressant au regard de l'implication potentielle de ce neurotransmetteur inhibiteur dans la neurobiologie de l'agressivité. L'effet secondaire le plus fréquemment rapporté était une sédation importante, surtout en début de traitement.

Psychostimulants

Les psychostimulants sont des psychotropes qui, à la différence des neuroleptiques, vont « stimuler » les fonctions cognitives exécutives : l'attention sélective et/ou soutenue, la mémoire de travail et la mémorisation, les capacités d'organisation et de planification, mais de manière plus générale les processus d'inhibition comportementale et le contrôle de l'impulsivité. Les psychostimulants augmentent la neurotransmission cérébrale du système dopaminergique, mais aussi, à un moindre degré, des systèmes noradrénergique et sérotoninergique. Ils sont indiqués comme traitement pharmacologique de première intention dans le TDAH, premier trouble comorbide associé au trouble des conduites. Des éléments physiopathologiques, neurobiologiques et génétiques, sont d'ailleurs communs aux deux troubles, et la complication fréquente (1/3 des cas) du TDAH par un trouble des conduites

pose toujours la question de la différenciation de ces deux troubles. Sept études contrôlées (195 sujets) ont été réalisées à ce jour avec le méthylphénidate (MPH) dans le cas du trouble des conduites ; il existait une comorbidité TDAH-trouble des conduites pour six des sept études. Le MPH aurait une certaine efficacité sur les manifestations d'agressivité pour les formes modérées de trouble des conduites ; la tolérance au traitement est globalement très bonne, avec essentiellement des effets sur l'appétit et le sommeil (tableau 16.III).

L'efficacité du méthylphénidate (0,36 à 0,56 mg/kg/j ; moyenne : 0,47 mg/kg/j) a été évaluée sur l'agressivité de neuf adolescents âgés de 13 à 16 ans (âge moyen 14,4 ans) présentant un trouble des conduites comorbide d'un TDAH (Kaplan et coll., 1990). Après 3 essais en ouvert, une étude croisée, double aveugle contre placebo, a été réalisée. Les résultats obtenus chez six sujets montrent une réduction significative de l'agressivité. En terme de tolérance, trois adolescents sur les neuf ont présenté une perte d'appétit, des maux de tête et des vertiges.

Dans une autre étude double aveugle contre placebo, l'efficacité du méthylphénidate (1 mg/kg/j ; 41,3 mg/j en moyenne) a été évaluée sur une durée de cinq semaines ; cette étude a été menée chez 74 jeunes entre 6 et 15 ans (âge moyen : 10 ans environ) présentant un trouble des conduites, dont 2/3 d'entre eux présentaient un TDAH comorbide (Klein et coll., 1997). Dans cette étude, le méthylphénidate diminuait les symptômes de ces enfants, en particulier l'agressivité. De façon intéressante, cette amélioration apparaissait indépendante de la sévérité et de l'intensité des symptômes du TDAH avant traitement. Les effets secondaires rapportés étaient classiques, à savoir une diminution d'appétit et un retard à l'endormissement.

Plus récemment, Connor et coll. (2000) ont comparé trois modalités de traitement pharmacologique sur une durée de trois mois, chez 24 jeunes (6-16 ans ; âge moyen : 9,5 ans) présentant un TDAH comorbide du trouble des conduites ou du trouble oppositionnel avec provocation :

- méthylphénidate seul (dose moyenne : 32,5 mg/j) ;
- méthylphénidate + clonidine (respectivement 35 et 0,21 mg/j) ;
- clonidine seule (moyenne : 0,17 mg/j).

Une diminution significative des symptômes de trouble des conduites, dont l'agressivité, est rapportée pour les trois traitements ; dans la majorité des évaluations réalisées, aucune supériorité statistique d'un traitement sur les autres n'a pu être mise en évidence du fait de la petite taille de l'échantillon.

Hazell et Stuart (2003) ont également étudié l'intérêt d'associer la clonidine à un traitement psychostimulant (méthylphénidate) déjà en cours d'administration chez des enfants présentant un TDAH associé à un trouble oppositionnel avec provocation ou à un trouble des conduites. Dans cette étude double aveugle randomisée d'une durée de six semaines, les jeunes âgés de 6 à 14 ans recevaient de la clonidine (n=37 ; 0,1-0,2 mg/j) ou un placebo

(n=29). Les analyses mettent en évidence une diminution significativement supérieure des comportements agressifs dans le groupe « clonidine » (21/37 sujets *versus* 6/29 pour le placebo). En revanche, l'index d'hyperactivité n'était pas modifié. La clonidine était globalement bien tolérée sur le plan tensionnel, et les autres effets secondaires rapportés (sédation) étaient transitoires et modérés. Il est à noter que l'association de la clonidine au psychostimulant diminuait les effets indésirables de ce dernier.

Ces études suggèrent donc que la clonidine et le méthylphénidate auraient une efficacité propre et indépendante sur le trouble des conduites et les manifestations d'agressivité.

Tableau 16.III : Principales études de l'efficacité sur les symptômes agressifs des psychostimulants et/ou de la clonidine dans le trouble des conduites

Études	N total	Âge moyen (années)	Diagnostic	Traitement	Durée	Évaluation	Résultats
Kaplan et coll., 1990	9	14,4	TDAH + TC	MPH	N/A	N/A	Diminution agressivité
Klein, 1991	35	11	TC ext	Lithium MPH	5 sem	N/A	Li = Placebo MPH > Li
Klein et coll., 1997	74	10	TC + TDAH	MPH	5 sem	Clinicien, parents, enseignants	MPH > placebo
Connor et coll., 2000	24	9,5	TC, TO TDAH	MPH Clo MPH + Clo	3 mois	CBC	Chaque modalité diminue l'agressivité
Hazell et Stuart, 2003	66	6-14	TC, TO TDAH	MPH + Clo	6 sem	CBC	Clo diminue l'agressivité
Kemph et coll., 1993	17	5-15	TO, TC	Clo	1-18 mois	RAAPP	Efficace sur l'agressivité Augmentation du GABA

TC : Trouble des conduites ; TO : Trouble oppositionnel ; TDAH : Trouble déficit attention/hyperactivité ; MPH : Méthylphénidate ; Clo : Clonidine ; Li : Lithium ; CBC : *Conners Behavior Checklist* ; RAAPP : *Rating of Agression Against People and/or Property ;* ext : Externalisé ; N/A : non applicable

Thymorégulateurs

Les thymorégulateurs ont été définis de manières diverses. Si l'on s'en tient strictement à la notion de régulation ou stabilisation de l'humeur (efficacité dans toutes les phases des troubles bipolaires et prophylaxie des virages et/ou récidives), seul le lithium remplit ces critères (Bauer et Mitchner, 2004). En

fait, on entend par thymorégulateur toute molécule ayant montré une efficacité dans quelque phase que ce soit des troubles bipolaires (la manie est habituellement la première indication donnée) ; par ailleurs, de nombreux anticonvulsivants (antiépileptiques) exercent cette propriété. Les thymorégulateurs sont souvent prescrits dans des indications annexes comme l'agressivité, sans qu'il y ait pourtant de « rationnel » d'utilisation dans cette indication. Quelques études, principalement avec le lithium, ont été réalisées dans le trouble des conduites et/ou chez les enfants présentant des problèmes d'agressivité. On note également des résultats récents et encourageants avec le divalproex (valproate de sodium) et la carbamazépine.

Lithium

Le lithium est un cation monovalent, utilisé en thérapeutique sous la forme de carbonate de lithium (Li_2CO_3). Son mécanisme d'action reste incertain, mais les données obtenues chez l'animal et chez l'homme suggèrent une action anti-agressive via le système sérotoninergique (Swann, 2003). C'est le plus ancien et le plus étudié des stabilisateurs de l'humeur.

Sept études contrôlées (256 sujets ; 30 mg/kg/j ; 4 semaines en moyenne) donnent des résultats mitigés en terme d'efficacité : trois études positives, une incertaine et trois négatives (tableau 16.IV). Dans la première étude randomisée, 61 enfants âgés de 5 à 12 ans, hospitalisés pour un comportement agressif résistant à tout traitement, étaient traités par lithium (500-2000 mg), halopéridol (1 à 6 mg) ou placebo (Campbell et coll., 1984). Le lithium et l'halopéridol diminuaient tous deux l'agressivité de façon significative, mais les effets secondaires liés au lithium étaient moins fréquents que ceux liés à l'halopéridol (tableau 16.IV).

Quelques années plus tard, une étude double aveugle d'une durée de 6 semaines a été réalisée par la même équipe chez 50 jeunes (5 à 12 ans ; âge moyen : 9,4 ans) hospitalisés pour trouble des conduites (Campbell et coll., 1995). Cette étude confirme la meilleure efficacité du lithium (600-1 800 mg/j ; moyenne : 1 248 mg/j) par rapport au placebo dans les manifestations sévères d'agressivité. Les effets indésirables les plus fréquents étaient une prise ou perte de poids, des nausées, des vomissements, des tremblements, des maux de tête et une polyurie.

Plus récemment, Malone et coll. (2000), dans une étude double aveugle contre placebo, ont également montré l'efficacité anti-agressive du lithium chez 40 patients (âge moyen : 12,5 ans) hospitalisés pour un trouble des conduites. L'efficacité du lithium (900-2 100 mg/j : moyenne : 1 425 mg/j) a été évaluée au moyen de la *Clinical global impression* (CGI) et de l'*Overt aggression scale* (OAS) au terme de 4 semaines de traitement (après avoir éliminé les patients placebo-répondeurs à l'issue d'une période de 15 jours de placebo-baseline). Il faut toutefois noter que plus de la moitié des sujets traités

rapportaient des effets secondaires indésirables (nausées, vomissements, polyurie).

En contraste avec ces résultats positifs, une étude méthodologiquement contrôlée (Rifkin et coll., 1997) n'a pas montré de diminution significative de l'agressivité pour 11 adolescents parmi les 14 (12-17 ans ; âge moyen 15,2 ans) ayant des taux plasmatiques *a priori* efficaces de lithium (0,6-1,25 mmol/l : moyenne : 0,79 mmol/l). Cette évaluation a été réalisée après deux semaines seulement de traitement ; ceci correspond, à l'évidence, à un délai trop court pour observer un changement significatif.

L'ensemble des données sur le lithium sont plus concordantes en terme de tolérance et d'effets secondaires ; ces derniers sont fréquents (prise de poids, acné, troubles digestifs, polyurie-polydipsie, tremblements…) et parfois graves (insuffisance rénale, hypothyroïdie…). Ces effets secondaires posent des problèmes de compliance et d'observance du traitement, dans une population peu naturellement encline aux contraintes, d'autant que le faible index thérapeutique du lithium oblige à des dosages sanguins répétés au cours du traitement (Ruths et Steiner, 2004).

Le lithium aurait néanmoins une indication préférentielle dans le trouble des conduites comorbide d'un trouble bipolaire.

Tableau 16.IV : Principales études méthodologiquement contrôlées de l'efficacité anti-agressive du lithium dans le trouble des conduites

Études	N total	Âge moyen (années)	Diagnostic	Traitement	Durée (semaines)	Évaluation	Résultats
Campbell et coll., 1984	61	9	TC hosp	Lithium Halopéridol	6	CPRS	Hal = Li Hal et Li > placebo
Klein, 1991	35	11	TC amb	Lithium MPH	5	N/A	Li = Placebo MPH> Li
Campbell et coll., 1991	9	9,5	TC amb	Lithium	24	CPRS	Li (N/A)
Campbell et coll., 1995	50	9	TC hosp	Lithium	4	CPRS	Li > placebo
Rifkin et coll., 1997	33	15	TC hosp	Lithium	2	OAS	Li = placebo
Malone et coll., 1998	28	13	TC	Lithium	2	P/A	Li = placebo
Malone et coll., 2000	40	12,5	TC	Lithium	6	CGI, OAS	Li > placebo

TC : Trouble des conduites ; MPH : Méthylphénidate ; Hal : Halopéridol ; Li : Lithium ; CPRS : *Children's Psychiatric Rating Scale* ; OAS : *Overt Aggression Scale* ; CGI : *Clinical Global Impression* ; P/A : *Predatory/Affective aggression index ;* amb : en ambulatoire ; hosp : hospitalisés ; N/A : non applicable

Anticonvulsivants

D'autres thymorégulateurs, anticonvulsivants, ont été évalués chez les enfants et adolescents présentant des problèmes d'agressivité. Les résultats sont très encourageants pour le valproate de sodium (ou divalproex). Son mécanisme d'action reste incertain, mais il augmente le turn-over du GABA et potentialise les fonctions GABAergiques inhibitrices. Il bloque également l'activité de certains récepteurs au glutamate (type NMDA) et atténue l'activité de la protéine kinase C (Kowatch et Bucci, 1998). Deux études contrôlées ont en effet montré que le divalproex a un effet supérieur à celui du placebo (tableau 16.V). Une première étude (Donovan et coll., 2000) portait sur 20 patients âgés 10 à 18 ans suivis en ambulatoire pour un trouble des conduites ou un trouble oppositionnel avec provocation. Ces patients présentaient également des « colères explosives » (accès de rage et/ou de destruction de biens et/ou de bagarre, au moins quatre fois par mois) et une « labilité de l'humeur » (passage d'une humeur normale à une humeur irritable, plusieurs fois par jour). Ces patients étaient randomisés et recevaient soit du divalproex soit un placebo pendant six semaines. Puis, pour une période supplémentaire de six semaines, le groupe « traitement » recevait un placebo et le groupe placebo recevait le divalproex (*cross-over*). À la fin de la première phase, huit patients sur dix étaient répondeurs au divalproex ; aucun ne l'était pour le placebo. Sur un total de 15 sujets (13,8 ans ; âge moyen : 10-18 ans) ayant suivi l'étude jusqu'à son terme (les deux phases de six semaines), 12 sujets (soit 80 %) étaient répondeurs au divalproex (doses de 750 à 1 500 mg/j ; taux plasmatique moyen : 82,2 mg/ml), avec une diminution significative de l'agressivité évaluée par l'OAS. Le seul effet indésirable rapporté était une augmentation de l'appétit.

Dans une étude randomisée plus récente (Steiner et coll., 2003b), les posologies de divalproex « élevée » (autour de 1 000 mg/j) *versus* « basse » (250 mg/j maxi) ont été comparées chez 58 garçons (âge moyen : 16 ans). Les résultats suggèrent un effet lié à la dose de divalproex : en effet, 58 % des sujets du groupe « posologie élevée » sont considérés comme répondeurs au traitement contre 8 % seulement dans le groupe « posologie basse ». Les auto-évaluations faisaient également état d'une amélioration de l'impulsivité et du contrôle/maîtrise de soi, ainsi que des variables prédictives de récidives délinquantes ou criminelles.

Le divalproex est généralement bien toléré, mais il nécessite, comme le lithium, un contrôle des taux plasmatiques d'acide valproïque ainsi que des enzymes hépatiques. Les contraintes de surveillance des taux plasmatiques, si elles sont présentes, sont moindres qu'avec le lithium du fait d'un index thérapeutique plus large qui diminue les risques. Les effets secondaires les plus fréquents sont des douleurs gastro-intestinales (améliorées par l'ingestion de nourriture), des épisodes de diarrhée, une sédation, et des rash cutanés. Les effets indésirables plus rares mais plus graves sont : hépatotoxicité, pancréatite, syndrome des ovaires polykystiques, syndrome de sécrétion inappropriée

d'hormone antidiurétique, hyponatrémie, thrombocytopénies pouvant entraîner des saignements, et des rash cutanés immunoallergiques majeurs mettant en jeu le pronostic vital comme le syndrome de Steven Johnson. La grossesse est une contre indication à l'utilisation de divalproex qui augmenterait le risque de malformation ou d'anomalies du développement du tube neural.

Le lithium et le divalproex ont une efficacité qui apparaît en moyenne entre deux et quatre semaines après le début du traitement. Les posologies suggérées efficaces pour le lithium se situent entre 20 et 40 mg/kg/j (lithiémie entre 0,6 et 1,2 mEq/l), et entre 15 et 20 mg/j pour le divalproex (taux plasmatique entre 60 et 120 microg/l). Ces deux traitements sont efficaces dans les manifestations d'agressivité subaiguës et/ou chroniques et peuvent être prescrits en première intention dans ces indications. Néanmoins, l'utilisation et la surveillance du traitement est moins contraignante avec le divalproex du fait d'un index thérapeutique plus large que pour le lithium ; cela représente le double avantage de pouvoir augmenter plus facilement les posologies en cas de réponse insuffisante, sous réserve d'une bonne tolérance clinique, ce qui facilite également la compliance au traitement chez des sujets qui sont naturellement peu enclins aux contraintes, routines et consignes.

La meilleure indication des thymorégulateurs reste probablement l'association de ces problèmes de comportements et d'agressivité à un trouble bipolaire. Néanmoins, le divalproex pourrait avoir un avantage sur le lithium dans les cycles rapides, ou les manies dysphoriques, ou encore dans les troubles bipolaires comorbides avec un abus de substance (APA, 2002).

Carbamazépine

Comme pour les autres thymorégulateurs, le mécanisme d'action comportementale de la carbamazépine reste peu élucidé, mais il semble impliquer l'inhibition de la formation d'AMP-cyclique (Manji et coll., 1996). Une première étude « en ouvert » (Kafantaris et coll., 1992) donnait des perspectives encourageantes sur l'efficacité de la carbamazépine (600-800 mg/j ; moyenne : 630 mg/j) dans le trouble des conduites chez dix enfants de 5 à 11 ans (âge moyen : 8 ans) (tableau 16.V). En effet, une amélioration importante voire très importante évaluée par la *Clinical global impression* était rapportée chez neuf des dix enfants. La tolérance était relativement bonne puisque les effets indésirables restaient transitoires et consistaient en une certaine fatigue, une vision trouble et quelques vertiges. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés dans une étude double aveugle contre placebo (six semaines) chez 22 enfants (de 5,5 à 11,5 ans ; âge moyen : 9 ans) (Cueva et coll., 1996). À la différence de l'étude précédente, non méthodologiquement contrôlée, la carbamazépine (400 à 800 mg /j ; moyenne 680 mg/j) ne présentait pas d'effet supérieur à celui du placebo dans le traitement des manifestations agressives du trouble des conduites mesuré entre

autre par l'*Overt aggression scale* et la *Clinical global impression*. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient des *rash* cutanés, une leucopénie transitoire pouvant être marquée, des vertiges et une diplopie.

Tableau 16.V : Principales études méthodologiquement contrôlées de l'efficacité anti-agressive des anticonvulsivants dans le trouble des conduites

Études	N	Âge moyen (années)	Diagnostic	Traitement	Durée (semaines)	Évaluation	Résultats
Cueva et coll., 1996	22	9	TC	CBZ	6	N/A	CBZ = placebo
Donovan et coll., 2000	20	10-18	TC, TOP	DVPX	12	OAS, SCL-90	DVPX > placebo
Steiner et coll., 2003b	58	16	TC	DVPX	8	CGI-S, CGI-I, WAI	Dose élevée : 53 % réponse Dose basse : 8 % réponse
Donovan et coll., 1997	10	15-18	TOP, TC	DVPX	5	N/A	Positif dans les troubles explosifs et les « *severe mood swings* »

TC : Trouble des conduites ; TOP : Trouble oppositionnel avec provocation ; CBZ : Carbamazépine ; DVPX : Divalproex ; OAS : *Overt Aggression Scale* ; CGI-S : *Clinical Global Impression severity* ; CGI-I : *Clinical Global Impression improvement* ; SCL-90 : *Symptom Check List 90* ; WAI : *Weinberger Adjustment Inventory* ; N/A : non applicable

Sérotoninergiques

Du fait de l'implication fondamentale du système sérotoninergique dans la physiopathologie de l'agressivité et l'impulsivité, des essais ont été réalisés avec des antidépresseurs tels que les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) ou avec des agonistes de la sérotonine comme la buspirone.

Chez l'enfant et l'adolescent, seulement deux études sont rapportées à ce jour. Zubieta et Alessi (1992) ont réalisé un essai en ouvert, sur plusieurs mois (de 3 à 14 mois ; 9 mois en moyenne) avec de la trazodone (100 à 800 mg /j ; moyenne : 240 mg/j) chez 22 enfants (de 5 à 12 ans ; âge moyen : 9 ans) initialement hospitalisés pour des troubles graves du comportement avec agressivité (tableau 16.VI). La trazodone est un antidépresseur faiblement inhibiteur de recapture de la 5-HT, mais surtout un puissant antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. L'évaluation réalisée par les parents dans les mois suivant l'hospitalisation suggérait une amélioration pour 2/3 des sujets ; cette amélioration concernait principalement les symptômes d'agressivité et d'impulsivité. Les symptômes les plus fréquemment diminués sont les plus « spécifiques » du trouble des conduites, comme des manifestations de cruauté envers les gens ou les animaux, des destructions délibérées

de biens, ou des bagarres. La trazodone était très tolérée dans cette étude, hormis deux sujets ayant dû quitter l'essai, l'un pour une hypotension orthostatique, l'autre pour des érections douloureuses.

Chereck et coll. (2002) ont testé, en double aveugle, la paroxetine (20 mg/j) pendant trois semaines chez 12 hommes adultes « agressifs et impulsifs » ayant des antécédents de trouble des conduites dans l'enfance. En comparaison à des sujets témoins, une diminution des comportements agressifs pouvait être observée chez 6 des 12 patients seulement, et pas avant un délai de trois semaines. La tolérance était relativement bonne, hormis un retard à l'éjaculation pour un sujet.

Chez les enfants et adolescents, une seule étude a été réalisée (Armenteros et Lewis, 2002), avec une méthodologie ouverte, chez 12 jeunes (7 à 15 ans ; âge moyen : 10,2 ans) présentant un comportement agressif et impulsif. Les 11 sujets ayant suivi l'essai jusqu'à son terme (durée de 6 semaines) présentaient tous un diagnostic de trouble des conduites ; certains d'entre eux présentaient de plus un trouble oppositionnel avec provocation et/ou un TDAH comorbide. Le citalopram, un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (27 mg/j en moyenne ; de 20 à 40 mg/j) a sensiblement diminué les scores d'agression aux échelles d'évaluation ainsi que l'irritabilité. Les effets secondaires étaient modérés, essentiellement à type de sédation, de maux de tête et de cauchemars.

Tableau 16.VI : Principales études de l'efficacité anti-agressive des agents sérotoninergiques dans le trouble des conduites

Études	N	Âge années	Diagnostic	Traitement	Durée	Évaluation	Résultats
Zubieta et Alessi, 1992	22	5-12	DBD	trazodone	3-14 mois	NA	Diminution agression, impulsivité, symptômes de TC
Armenteros et Lewis, 2002	11	7-15	Variés	citalopram	6 sem	OAS, CBCL, CGI	Positif dans agression impulsive chronique
Riggs et coll., 1998	13	14-17	TDAH TC SUD	buspirone	5 sem	CGI	N/A

TC : Trouble des conduites ; DBD : *Disruptive Behavior Disorder* ; Trouble oppositionnel ; TDAH : Trouble déficit attention/hyperactivité ; SUD : *Substance Use Disorder* ; CBCL : *Child Behavior Checklist* ; CGI : *Clinical Global Impression* ; OAS : *Overt Aggression Scaler* ; N/A : non applicable

La buspirone est un agoniste direct des récepteurs 5-HT_{1A} et un agoniste indirect dopaminergique, qui par ailleurs augmente la biodisponibilité de la noradrénaline. Ces caractéristiques ont suggéré des propriétés intéressantes dans le TDAH. Riggs et coll. (1998) ont réalisé un essai ouvert d'une durée de 5 semaines chez 13 adolescents non déprimés (14-17 ans ; âge moyen :

15,5 ans) présentant un TDAH associé à un trouble des conduites et à un abus de substances psychoactives. La buspirone a permis de diminuer significativement l'index d'hyperactivité et les scores d'inattention (échelle de Conners), ainsi que la séverité globale (CGI-S) liée à l'agressivité et l'abus de substance. Ces résultats prometteurs n'ont pourtant pas été confirmés à ce jour.

Agonistes beta-adrénergiques et autres substances

Bien que des études (Yudofsky et coll., 1981 ; Silver et coll., 1999) aient montré un intérêt thérapeutique de ces substances dans les comportements agressifs, notamment avec le propanolol**,** il n'existe que quelques études « en ouvert » sur leur utilisation plus spécifique dans le troubles des conduites. Leurs résultats sont plutôt positifs et encourageants, même si les sujets inclus dans ces études présentaient des pathologies neurologiques centrales graves (Williams et coll., 1982 ; Kuperman et Stewart, 1987 ; Sims et Galvin, 1990).

De manière anecdotique, certaines benzodiazépines, comme le chlordiazepoxide, ont également été testées mais présentent le risque d'une augmentation importante des manifestations d'agressivité et de violence chez les sujets traités. Ces manifestations interviennent probablement par des processus de désinhibition. À plus long terme, les molécules de cette classe pharmacologique peuvent entraîner un risque potentiel de tolérance, d'abus et de dépendance (Petti et coll., 1982).

En conclusion, les traitements pharmacologiques les plus étudiés et documentés dans l'indication de trouble des conduites restent à ce jour les antipsychotiques atypiques. Ils présentent l'avantage d'une efficacité rapide et durable sur les manifestations d'agressivité et d'impulsivité et possèdent une relativement bonne tolérance à court, moyen et long terme. Les thymorégulateurs ont également un intérêt, plus pertinent lorsque des fluctuations d'humeurs ou un trouble bipolaire sont associés au trouble des conduites. Enfin, les psychostimulants et la clonidine ont également montré leur intérêt dans ces troubles du comportement et seraient indiqués lorsqu'un TDAH est comorbide du trouble des conduites.

BIBLIOGRAPHIE

AMAN MG, DE SMEDT G, DERIVAN A, LYONS B, FINDLING RL. Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002, **159** : 1337-1346

AMAN MG, BINDER C, TURGAY A. Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004, **14** : 243-254

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002, **159** : 1-50

ARMENTEROS JL, LEWIS JE. Citalopram treatment for impulsive aggression in children and adolescents: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002, **41** : 522-529

BAUER MS, MITCHNER L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004, **161** : 3-18

BUITELAAR JK. Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000, **10** : 19-26

CAMPBELL M, SMALL AM, GREEN WH, JENNINGS SJ, PERRY R et coll. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 650-656

CAMPBELL M, SILVA RR, KAFANTARIS V, LOCASCIO JJ, GONZALEZ NM et coll. Predictors of side effects associated with lithium administration in children. *Psychopharm Bulletin* 1991, **27** : 373-380

CAMPBELL M, ADAMS PB, SMALL AM, KAFANTARIS V, SILVA RR et coll. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder : a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 445-453

CHEREK DR, LANE SD, PIETRAS CJ, STEINBERG JL. Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **159** : 266-274 (Epub 2001 Oct 12)

CONNOR DF, BARKLEY RA, DAVIS HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (phila)* 2000, **39** : 15-25

CROONENBERGHS J, FEGERT JM, FINDLING RL, DE SMEDT G, VAN DONGEN S. Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005, **44** : 64-72

CUEVA JE, OVERALL JE, SMALL AM, ARMENTEROS JL, PERRY R, CAMPBELL M. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a bouble-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 480-490

DONOVAN SJ, SUSSER ES, NUNES EV, STEWART JW, QUITKIN FM, KLEIN DF. Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of 10 cases. *J Clin Psychiatry* 1997, **58** : 12-15

DONOVAN SJ, STEWART JW, NUNES EV, QUITKIN FM, PARIDES M et coll. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 818-820. Erratum in: *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1192, *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1038

FINDLING RL, MCNAMARA NK, BRANICKY LA, SCHLUCHTER MD, LEMON E, BLUMER JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 509-516

FINDLING RL, BLUMER JL, KAUFFMAN R, BATTERSON JR., GILBERT DL et coll. Aripiprazole in pediatric-conduct disorder: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology* 2003, **13** : S335

FINDLING RL, AMAN MG, EERDEKENS M, DERIVAN A, LYONS B. Risperidone Disruptive Behavior Study Group.Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ. *Am J Psychiatry* 2004, **161** : 677-684

GARDNER DM, BALDESSARINI RJ, WARAICH P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005, **172** : 1703-1711

GREENHILL LL, SOLOMON M, PLEAK R, AMBROSINI P. Molindone hydrochloride treatment of hospitalized children with conduct disorder. *J Clin Psychiatry* 1985, **46** : 20-25

HAMEER O, COLLIN K, ENSOM MH, LOMAX S. Evaluation of droperidol in the acutely agitated child or adolescent. *Can J Psychiatry* 2001, **46** : 864-865

HAZARAY E, EHRET J, POSEY DJ, PETTI TA, MCDOUGLE CJ. Intramuscular ziprasidone for acute agitation in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004, **14** : 464-470

HAZELL PL, STUART JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003, **42** : 886-894

HILL J. Biological, psychological and social processes in the conduct disorders. *J Clin Psychol Psychiatry* 2002, **43** : 133-164

JOSHI PT, HAMEL L, JOSHI AR, CAPOZZOLI JA. Use of droperidol in hospitalized children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 228-230

KAFANTARIS V, CAMPBELL M, PADRON-GAYOL MV, SMALL AM, LOCASCIO JJ, ROSENBERG CR. Carbamazepine in hospitalized aggressive conduct disorder children: an open pilot study. *Psychopharmacol Bull* 1992, **28** : 193-199. Erratum in: *Psychopharmacol Bull* 1992, **28** : 220

KAPLAN SL, BUSNER J, KUPIETZ S, WASSERMANN E, SEGAL B. Effects of methylphenidate on adolescents with aggressive conduct disorder and ADHD: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 719-723

KEMPH JP, DEVANE CL, LEVIN GM, JARECKE R, MILLER RL. Treatment of aggressive children with clonidine: results of an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 577-581

KLEIN RG. Preliminary results: lithium effects in conduct disorders. CME Syllabus and Proceedings Summary presented at: Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 11-16, 1991. New-Orleans

KLEIN RG, ABIKOFF H, KLASS E, GANELES D, SEESE LM, POLLACK S. Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 1073-1080

KOWATCH RA, BUCCI JP. Mood stabilizers and anticonvulsants. *Pediatr Clin North Am* 1998, **45** : 1173-1186

KUPERMAN S, STEWART MA. Use of propranolol to decrease aggressive outbursts in younger patients. Open study reveals potentially favorable outcome. *Psychosomatics* 1987, **28** : 315-319

MALONE RP, BENNETT DS, LUEBBERT JF, ROWAN AB, BIESECKER KA et coll. Aggression classification and treatment response. *Psychopharmacol Bull* 1998, **34** : 41-45

MALONE RP, DELANEY MA, LUEBBERT JF, CATER J, CAMPBELL M. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 649-654

MANJI HK, CHEN G, HSIAO JK, RISBY ED, MASANA MI, POTTER WZ. Regulation of signal transduction pathways by mood-stabilizing agents: implications for the delayed onset of therapeutic efficacy. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 34-46, discussion 47-48

MCDOUGLE CJ, STIGLER KA, POSEY DJ. Treatment of aggression in children and adolescents with autism and conduct disorder. *J Clin Psychiatry* 2003, **64** : 16-25

MCELROY SL, FRYE M, DENICOFF K, ALTSHULER L, NOLEN W et coll. Olanzapine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord* 1998, **49** : 119-122

PETTI TA, FISH B, SHAPIRO T, COHEN IL, CAMPBELL M. Effects of chlordiazepoxide in disturbed children: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1982, **2** : 270-273

RIFKIN A, KARAJGI B, DICKER R, PERL E, BOPPANA V et coll. Lithium treatment of conduct disorders in adolescents. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 554-555

RIGGS PD, LEON SL, MIKULICH SK, POTTLE LC. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 1271-1278

RUTHS S, STEINER H. Psychopharmacologic treatment of aggression in children and adolescents. *Pediatr Ann* 2004, **33** : 318-327

SCHREIER HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998, **8** : 49-59

SILVER JM, YUDOFSKY SC, SLATER JA, GOLD RK, STRYER BL et coll. Propranolol treatment of chronically hospitalized aggressive patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999, **11** : 328-335

SIMEON J, MILIN R, WALKER S. A retrospective chart review of risperidone use in treatment-resistant children and adolescents with psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002, **26** : 267-275

SIMS J, GALVIN MR. Pediatric psychopharmacologic uses of propranolol. Review and case illustrations. *J Child Adolesc Psychiatr Ment Health Nurs* 1990, **3** : 18-24

SODERSTROM H, RASTAM M, GILLBERG C. A clinical case series of six extremely aggressive youths treated with olanzapine. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2002, **11** : 138-141

STEINER H, SAXENA K, CHANG K. Psychopharmacologic strategies for the treatment of aggression in juveniles. *Cns Spectr* 2003a, **8** : 298-308

STEINER H, PETERSEN ML, SAXENA K, FORD S, MATTHEWS Z. Divalproex sodium for the treatment of conduct disorder: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2003b, **64** : 1183-1191

SWANN AC. Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. *J Clin Psychiatry* 2003, **64** : 26-35

TCHEREMISSINE OV, CHEREK DR, LANE SD. Psychopharmacology of conduct disorder: current progress and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2004, **5** : 1109-1116

WADDEL C, LIPMAN E, OFFORD D. Conduct disorder: practice parameters for assessment, treatment and prevention. *Can J Psychiatry* 1999, **44** : 355-405

WILLIAMS DT, MEHL R, YUDOFSKY S, ADAMS D, ROSEMAN B. The effect of propranolol on uncontrolled rage outbursts in children and adolescents with organic brain dysfunction. *J Am Acad Child Psychiatry* 1982, **21** : 129-135

YUDOFSKY S, WILLIAMS D, GORMAN J. Propranolol in the treatment of rage and violent behavior in patients with chronic brain syndromes. *Am J Psychiatry* 1981, **138** : 218-220

ZUBIETA JK, ALESSI NE. Acute and chronic administration of trazodone in the treatment of disruptive behavior disorders in children. *J Clin Psychopharmacol* 1992, **12** : 346-351