

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

---



ANNEE 2006

THESE N° 318/1

**LA RISPERIDONE, SES INDICATIONS EN PEDOPSYCHIATRIE : ASPECT  
PHARMACEUTIQUE, ASPECT CLINIQUE ET MISE EN PRATIQUE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

obtenu après soutenance du

MEMOIRE

du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie hospitalière et des collectivités

présenté et soutenu publiquement

le 23 juin 2006 à Toulouse

par

**Olivia CHAPUT**

née le 26 juillet 1978 à Marie-Galante



JURY

**Madame le Pr Brigitte Sallerin**

**Monsieur le Pr Jacques Buxeraud**

**Monsieur le Pr Jean-Philippe Raynaud**

**Madame Michèle Ané, Maître de Conférences**

**Madame Claudine Fabre, Directeur de Thèse**

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

### ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

**BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE- CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-LUC

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

**LOUDART** Nicole

PHARMACODYNAMIE

**ROGEZ** Sylvie

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES

<b>ALLAIS DAOVY</b>	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY JEAN-PHILIPPE</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU SERGE</b>	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CALLISTE CLAUDE</b>	BIOPHYSIQUE
<b>CARDI PATRICE</b>	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT DOMINIQUE</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY Francis</b>	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE Sylvie</b>	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
<b>DREYFUSS Marie-Françoise</b>	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>FAGNERE Catherine</b>	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD Didier</b>	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>JAMBUT Anne Catherine</b>	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LAGORCE Jean-François</b>	CHIMIE ORGANIQUE ( <b>en disponibilité</b> )
<b>LARTIGUE Martine</b>	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE Bertrand</b>	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOTFI Hayat</b>	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE Sandrine</b>	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER Françoise</b>	BIOCHIMIE
<b>MOREAU Jeanne</b>	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE Christian</b>	PHYSIOLOGIE
<b>POUGET Christelle</b>	PHARMACIE GALENIQUE
<b>ROUSSEAU Annick</b>	BIOMATHEMATIQUE
<b>SIMON Alain</b>	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS Patrick</b>	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA Marylène</b>	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES Philippe</b>	INFORMATIQUE

## PROFESSEUR CERTIFIE

<b>MARABOUTY Jean-Michel</b>	ANGLAIS
------------------------------	---------

## ATER

<b>COURTIOUX Bertrand</b>	Scé M. le Prof. DREYFUSS
<b>DUMETRE Aurélien</b>	Scé M. le Prof. DREYFUSS et MOESCH
<b>FAURE Sébastien</b>	Scé M. le Prof. OUDART
<b>YAHIAOUI Samir</b>	Scé M. le Prof. BUXERAUD

# ***A mon Père,***

**Le Dr Jean-François CHAPUT**

**Né le 23 juin 1950 décédé le 8 mars 2006**

***Papa, pas un seul instant jusqu'à présent tu n'as cessé de me manquer. Je t'aime et aurais souhaité te rendre si fier en ce jour de ton anniversaire.***

***Ta fille qui t'aime et qui souffre de ton absence.***

## **A mes parents et grands-parents,**

*Sans lesquels, il n'y aurait pas d'auteur à cette thèse. Pour votre soutien et votre affection. En ce jour, grâce à vous je suis ici, soyez certains de mon éternelle reconnaissance et de tout mon amour. Une petite pensée spéciale pour ma Maman qui aurait tout donné pour que je parvienne à mes rêves.*

## **A mon frère Benoît,**

*Tu sembles suivre mes traces sans trop de difficultés (sûrement les leçons que je t'ai données !!!). Sois assuré de toute mon estime et de mon admiration. Je te souhaite de suivre la voie qui est celle de ta passion depuis toujours.*

## **A Cathy et Julien,**

*J'ai partagé votre peine, essayons aujourd'hui de partager cette joie. La vie se remplira d'elle-même de nombreux autres moments heureux. Je vous aime.*

## **A mon Oncle et ma Tante,**

*Merci de votre soutien, dans les moments heureux et malheureux. Je suis heureuse de votre présence et reconnaissante de votre soutien.*

## **A mes Amies,**

*Parmi ceux qui ont partagé ces années, je voudrais remercier plus particulièrement Florence et Ingrid avec lesquelles des liens quasi fraternels se sont établis.*

## ***A tous mes Amis et Co-internes,***

Ceux qui ont partagé pour la majorité d'entre eux les bancs de la faculté ou les chambres de garde que je ne citerai pas pour n'en oublier aucun.

## ***A ceux qui m'ont accompagné lors de mes années d'Université et d'Internat,***

Je vous remercie de m'avoir permis de me former et d'acquérir de l'assurance. Je remercie les différents Services et Chefs de service ainsi que le personnel des pharmacies de m'avoir accueilli et fait confiance.

## ***A ceux qui ont permis la réalisation de cette étude,***

Tout d'abord, le personnel de la Pharmacie de l'Hôpital Marchant mais aussi les médecins prescripteurs qui m'ont aidé dans le recueil des dossiers (M. le Pr RAYNAUD, Mme le Dr CALVET, Mme le Dr CHOLLET, Mme le Dr RONCEUX, Mme le Dr RUEL, Mme le Dr RUIZ, M. le Dr BENATIA, M. le Dr SAUVAGNAC, M. le Dr SCHILD, Melle Nathalie ALCQUIER Interne, Melle Anne-Laure POUGET Interne et Melle Marie TARDY Interne et tous ceux qui ont participé à cette étude notamment Martine et Laurence.

# REMERCIEMENTS

***A notre Directeur de Thèse, Madame le Docteur  
Claudine FABRE,***

C'est grâce à vous que j'ai approché le monde de la pédopsychiatrie et ai pu réalisé ce travail. Je vous remercie pour votre encadrement très sérieux et pédagogique ainsi que de patience et disponibilité.

***A notre Président du Jury, Madame le  
Professeuse Brigitte SALLERIN,***

Vous m'avez accompagnée depuis presque 10 ans dans mes études et je suis heureuse que vous ayez accepté d'être la présidente de ce jury. Je vous remercie sincèrement et vous suis très reconnaissante.

***Aux membres du Jury,***

**Madame le Docteur Michèle ANE,**

Vous m'avez également encadrée depuis la faculté et surtout depuis cette fin d'internat notamment dans les récents moments difficiles. Je suis consciente de l'aide que vous m'avez apportée. Soyez certaine de mon estime et de ma reconnaissance

**Monsieur le Professeur Jean-Philippe Raynaud,**

Dans ce travail, j'ai pu approcher grâce à vous, la partie médicale de la pédopsychiatrie. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre aide

**Madame le Docteur Jacques Buxeraud,**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>PREMIERE PARTIE : ASPECT PHARMACEUTIQUE</b> .....	<b>16</b>
<b>1. HISTORIQUE ET EVOLUTION DES THERAPEUTIQUES NEUROLEPTIQUES</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1. Révolution thérapeutique : naissance des neuroleptiques...</b>	<b>17</b>
1.1.1. Avant les neuroleptiques .....	17
1.1.2. 1952 : naissance de la chlorpromazine .....	18
<b>1.2. Neuroleptiques atypiques</b> .....	<b>19</b>
<b>1.3. psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent</b> .....	<b>21</b>
<b>2. RAPPELS DE NEUROPHYSIOLOGIE ET MECANISME D'ACTION</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1. Définition et caractéristiques des neuroleptiques</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2. Mécanisme d'action</b> .....	<b>24</b>
2.2.1. Propriété commune : l'action dopaminergique .....	24
2.2.1.1. Les voies dopaminergiques centrales.....	24
2.2.1.2. Le métabolisme de la dopamine .....	26
2.2.1.3. Quelques notions de réceptologie .....	27
2.2.2. Activité sérotoninergique .....	28
2.2.2.1. Les voies sérotoninergiques centrales.....	28
2.2.2.2. Le métabolisme de la sérotonine .....	30
2.2.3. Autres propriétés .....	31
2.2.4. La rispéridone.....	32
2.2.4.1. Représentation chimique .....	32
2.2.4.2. Pharmacodynamie .....	32
<b>3. PHARMACOCINETIQUE</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1. Absorption</b> .....	<b>33</b>
<b>3.2. Distribution</b> .....	<b>33</b>
<b>3.3. Métabolisation</b> .....	<b>34</b>
3.3.1. Définition .....	34
3.3.2. Métabolisme de la rispéridone.....	34
3.3.3. Polymorphisme génétique .....	35
<b>3.4. Excrétion</b> .....	<b>35</b>
<b>3.5. Spécificités pharmacocinétiques chez l'enfant</b> .....	<b>36</b>



<b>4.</b>	<b>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1.</b>	<b>Les différents niveaux d'interactions.....</b>	<b>37</b>
<b>4.2.</b>	<b>Par interactions pharmacologiques .....</b>	<b>37</b>
4.2.1.	Rappels .....	37
4.2.2.	Carbamazépine .....	38
4.2.3.	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.....	38
4.2.4.	Les antiretroviraux.....	38
<b>4.3.</b>	<b>Par interactions cliniques.....</b>	<b>38</b>
4.3.1.	L'alcool .....	38
4.3.2.	La L-dopa .....	38
4.3.3.	Le lithium.....	39
4.3.4.	Les agonistes dopaminergiques.....	39
4.3.5.	Les antihypertenseurs .....	39
4.3.6.	Les autres dépresseurs du système nerveux central .....	39
4.3.7.	Les médicaments à retentissement cardiaque .....	40
4.3.7.1.	Les médicaments allongeant le QT .....	40
4.3.7.2.	Les inhibiteurs du métabolisme .....	40
<b>4.4.</b>	<b>En pratique .....</b>	<b>41</b>
<b>5.</b>	<b>EFFETS INDESIRABLES .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1.</b>	<b>Manifestations neurologiques .....</b>	<b>42</b>
5.1.1.	Syndromes extrapyramidaux.....	42
5.1.1.1.	Manifestations aiguës .....	43
5.1.1.1.1	Dystonies aiguës .....	43
5.1.1.1.2	Akathisie.....	43
5.1.1.2.	Manifestations chroniques .....	43
5.1.1.2.1	Dyskinésies tardives .....	43
5.1.1.2.2	Parkinsonisme .....	44
5.1.2.	Epilepsie.....	44
5.1.3.	Syndrome malin des neuroleptiques .....	44
5.1.4.	Troubles cognitifs .....	45
5.1.5.	Céphalée.....	45
5.1.6.	Altération de la vigilance.....	45
5.1.7.	Insomnie.....	46
5.1.8.	Agitation Anxiété.....	46

<b>5.2.</b>	<b>Manifestations cardiovasculaires.....</b>	<b>46</b>
5.2.1.	Hypotension orthostatique.....	46
5.2.2.	Allongement de l'espace QT .....	47
5.2.3.	Tachycardie.....	48
5.2.4.	Oedèmes.....	48
5.2.5.	Evénements cérébrovasculaires.....	48
<b>5.3.</b>	<b>Manifestations endocriniennes et sexuelles .....</b>	<b>48</b>
5.3.1.	Hyperprolactinémie et ses conséquences .....	48
5.3.2.	Troubles urinaires.....	49
5.3.3.	Prise de poids.....	49
5.3.4.	Diabète de type II .....	50
5.3.5.	Effets sur la croissance .....	50
<b>5.4.</b>	<b>Manifestations dermatologiques .....</b>	<b>51</b>
5.4.1.	Photosensibilisation.....	51
5.4.2.	Urticaire .....	51
5.4.3.	Angioedème .....	51
<b>5.5.</b>	<b>Manifestations ophtalmologiques .....</b>	<b>51</b>
<b>5.6.</b>	<b>Manifestations hématologiques.....</b>	<b>51</b>
<b>5.7.</b>	<b>Troubles digestifs .....</b>	<b>52</b>
<b>5.8.</b>	<b>Divers .....</b>	<b>52</b>
5.8.1.	Hépatotoxicité.....	52
5.8.2.	Syndromes infectieux .....	52
5.8.3.	Intoxication à l'eau.....	53
<b>5.9.</b>	<b>Effets indésirables plus fréquents chez l'enfant.....</b>	<b>53</b>
5.9.1.	La somnolence .....	54
5.9.2.	Les prises de poids.....	54
5.9.3.	Les troubles endocriniens.....	54
5.9.4.	Les effets extrapyramidaux .....	55
5.9.5.	Les autres manifestations.....	56
<b>5.10.</b>	<b>Les syndromes d'arrêt.....</b>	<b>56</b>
<b>6.</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>58</b>
<b>8.</b>	<b>L'ENFANT : VARIATIONS, SPECIFICITES, MODALITES DE PRESCRIPTION, GALENIQUE, CONDUITE ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT.....</b>	<b>60</b>

8.1.	Règles particulières .....	61
8.2.	La rispéridone chez l'enfant.....	62
8.3.	La galénique .....	64
<b>DEUXIEME PARTIE : ASPECT CLINIQUE .....</b>		<b>67</b>
1.	INTRODUCTION.....	68
2.	L'APPROCHE NON MEDICAMENTEUSE.....	69
2.1.	Les psychothérapies .....	70
2.1.1.	La psychothérapie d'inspiration psychanalytique .....	70
2.1.2.	Les thérapies familiales systémiques .....	70
2.1.3.	Les thérapies cognitivo-comportementales .....	70
2.1.4.	La thérapie institutionnelle.....	70
2.1.5.	Les thérapies d'échange et de développement et les approches éducatives .....	71
2.2.	Les prises en charge rééducatives.....	71
2.3.	Les prises en charge éducatives .....	72
2.4.	L'intervention précoce.....	72
3.	LES DEUX INDICATIONS DE L'AMM.....	73
3.1.	Retard mental accompagné de troubles du comportement..	74
3.1.1.	Le retard mental .....	74
3.1.2.	Présentation des études.....	75
3.1.2.1.	Avant la rispéridone en pédopsychiatrie .....	75
3.1.2.2.	La rispéridone .....	75
3.2.	Troubles du comportement dans les syndromes autistiques	80
3.2.1.	Définition de l'autisme .....	80
3.2.2.	Les hypothèses pharmacologiques .....	80
3.2.2.1.	L'hypothèse dopaminergique.....	81
3.2.2.2.	L'hypothèse sérotoninergique.....	81
3.2.2.3.	L'hypothèse opiacée avec la naltrexone .....	81
3.2.3.	Présentation des études.....	82
3.2.3.1.	Avant la rispéridone en pédopsychiatrie .....	82
3.2.3.2.	La rispéridone .....	82
3.3.	La prescription hors AMM.....	86
4.	LA PHARMACOVIGILANCE.....	87

<b>4.1.</b>	<b>Définition et présentation .....</b>	<b>87</b>
<b>4.2.</b>	<b>Présentation des observations .....</b>	<b>88</b>
4.2.1.	Les observations avec manifestations graves .....	88
4.2.1.1.	Mise en jeu du pronostic vital.....	89
4.2.1.2.	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	89
4.2.1.2.1	Les dossiers de mésusage .....	89
4.2.1.2.2	Les manifestations graves .....	90
4.2.2.	Les observations avec manifestations non graves .....	92
4.2.2.1.	Manifestations neurologiques .....	92
4.2.2.1.1	Troubles extrapyramidaux .....	92
4.2.2.1.2	Somnolences.....	93
4.2.2.1.3	Hypothermie .....	93
4.2.2.1.4	Céphalée .....	93
4.2.2.2.	Manifestations cardiaques .....	93
4.2.2.3.	Manifestations endocriniennes .....	94
4.2.2.3.1	Troubles sexuels.....	94
4.2.2.3.2	Prise de poids.....	94
4.2.2.4.	Manifestations urinaires.....	95
4.2.2.5.	Manifestations œdémateuses.....	95
4.2.2.6.	Manifestations ophtalmologiques.....	95
4.2.2.7.	Manifestations digestives.....	95
4.2.2.8.	Diverses autres manifestations.....	96
4.2.2.8.1	Epistaxis .....	96
4.2.2.8.2	Perturbation du bilan hépatique.....	96
4.2.2.8.3	Perturbation du bilan hématologique .....	96
4.2.2.8.4	Perturbation du bilan lipidique.....	96
4.2.3.	Analyse et synthèse .....	96
4.2.3.1.	Fréquence.....	96
4.2.3.2.	Type.....	97
4.2.3.3.	Synthèse.....	99
<b>5.</b>	<b>LES CAS RECUEILLIS .....</b>	<b>100</b>
<b>5.1.</b>	<b>La methodologie .....</b>	<b>100</b>
5.1.1.	Les objectifs .....	100
5.1.2.	Présentation du questionnaire.....	100

<b>5.2.</b>	<b>Présentation des dossiers.....</b>	<b>102</b>
5.2.1.	Les dossiers en conformité avec l'AMM .....	103
5.2.2.	Les dossiers non conformes à l'AMM.....	105
5.2.2.1.	Non-conformités liées à l'âge du patient.....	105
5.2.2.1.1	Les 11 –15 ans .....	105
5.2.2.1.2	Les plus de 15 ans.....	107
5.2.2.2.	Non-conformités liées à la pathologie.....	107
5.2.2.3.	Non-conformités liées à la polymédication.....	108
5.2.2.4.	Non-conformités liées à la posologie .....	108
<b>5.3.</b>	<b>Les conclusions.....</b>	<b>109</b>
5.3.1.	Au sujet de l'efficacité.....	109
5.3.2.	Au sujet des effets indésirables .....	110
5.3.2.1.	Prise de poids .....	110
5.3.2.2.	Troubles du sommeil.....	111
5.3.2.3.	Rigidité, dyskinésie et tremblements .....	111
5.3.2.4.	Hypotension.....	111
5.3.2.5.	Dépression.....	111
5.3.2.6.	Enurésie.....	111
<b>6.</b>	<b>LA MISE EN PRATIQUE : REALISATION D'UNE FICHE D'INFORMATION .....</b>	<b>112</b>
6.1.	Les enjeux de l'information.....	112
6.2.	Présentation de la fiche d'information .....	113
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>118</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>119</b>
	<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>136</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Récapitulatif des manuels de Pédopsychiatrie.....	22
Figure 2 : Voies dopaminergiques .....	25
Figure 3 : Synapse à dopamine.....	26
Figure 4 : Voies sérotoninergiques.....	29
Figure 5 : Synapse à sérotonine.....	30
Figure 6 : Formule chimique de la rispéridone .....	32
Figure 7 : Paramètres pharmacocinétiques .....	36
Figure 8 : Récapitulatif des posologies .....	63
Figure 9 : La forme buvable .....	66
Figure 10 : La forme comprimée .....	66
Figure 11 : La forme orodispersible.....	66
Figure 12 : Fréquence des manifestations par gravité.....	97
Figure 13 : Les différents types de manifestations .....	97
Figure 14 : Le questionnaire de recueil des dossiers .....	101
Figure 15 : Répartition des non-conformités .....	102
Figure 16 : Diagramme des patients en fonction de leur âge .....	105
Figure 17 : Efficacité clinique globale de la rispéridone .....	109
Figure 18 : Manifestations indésirables retrouvées .....	110
Figure 19 : Fiche rispéridone : page 1 .....	114
Figure 20 : Fiche rispéridone : page 2 .....	115
Figure 21 : Fiche rispéridone : page 3 .....	116
Figure 22 : Fiche rispéridone : page 4 .....	117

# INTRODUCTION

La **rispéridone** appartient à la classe pharmacologique des **neuroleptiques atypiques**. Elle est connue depuis plusieurs années pour ses propriétés thérapeutiques chez l'adulte dans la psychose et la schizophrénie. Elle a obtenu en 2003 une extension de ses indications chez l'enfant.

Le but de ce travail est d'évaluer les pratiques médicales en **pédopsychiatrie** depuis l'extension de cette Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et, en ce sens, de répondre aux nombreuses questions que se posent les pédopsychiatres prescripteurs et les pharmaciens ayant peu de recul vis à vis de cette molécule.

Les questions auxquelles nous allons tenter de répondre :

- Que sait-on de la rispéridone chez l'enfant ?
- Qu'en est-il de son efficacité et de son profil de tolérance en pédopsychiatrie ?
- Comment la prescrire et l'utiliser ?

L'étude des données bibliographiques, des données cliniques et des pratiques actuelles a permis l'élaboration d'une **fiche d'information** destinée aux pédopsychiatres prescripteurs et aux familles d'enfants pris en charge par cette molécule.

# **PREMIERE PARTIE : ASPECT PHARMACEUTIQUE**



# 1. HISTORIQUE ET EVOLUTION DES THERAPEUTIQUES NEUROLEPTIQUES

## 1.1. REVOLUTION THERAPEUTIQUE : NAISSANCE DES NEUROLEPTIQUES

### 1.1.1. AVANT LES NEUROLEPTIQUES

Jusqu'en 1952, les cliniciens ne disposaient d'aucun médicament à vocation spécifiquement psychiatrique. Le seul recours face aux troubles délirants aigus et chroniques, se limitaient aux méthodes de chocs (balnéothérapie, électroconvulsivothérapie, insulinothérapie,...), aux traitements chirurgicaux (lobotomies frontales) et à la contention (camisole).

La Pharmacopée se rapportant au domaine de la psychiatrie était réduite. On pouvait retrouver :

- Les sédatifs d'origine végétale : le Laudanum, la Belladone, la Jusquiame ou encore le Rauwolfia serpentina utilisé depuis des siècles par la médecine traditionnelle orientale
- Le bromure de potassium en tant que somnifère
- Le sirop de Chloral puissant hypnotique

A partir de 1935, la synthèse des barbituriques d'action rapide (amobarbital, hexobarbital, phénobarbital) est un progrès thérapeutique.

### 1.1.2. 1952 : NAISSANCE DE LA CHLORPROMAZINE

La chlorpromazine est synthétisée en 1952 par Charpentier, elle est le premier **neuroleptique**. Initialement considérée comme antihistaminique, elle est un adjuvant de l'anesthésie. Laborit et Huguenard, deux anesthésistes français observent ses propriétés psychiques originales et inhabituelles.

Delay et Deniker, deux psychiatres français, étudient cette molécule chez des patients schizophrènes. L'efficacité de la chlorpromazine est rapportée lors du 50<sup>ème</sup> Congrès des aliénistes et neurologues de langue française « l'indifférence apparente ou le retard de la réponse aux stimulations extérieures, la diminution de l'initiative et des préoccupations sans altération de la fonction vigile ni des fonctions intellectuelles, constituent le syndrome psychique du médicament ».[1]

En 1953, la réserpine est extraite du *Rauwolfia serpentina*. On attribue à cette molécule des propriétés de déplétion des stocks présynaptiques en amines biogènes dont la noradrénaline (NA) et la dopamine (D). A cette époque, la réserpine est un modèle pharmacologique prometteur pour le traitement des psychoses.

La chlorpromazine, comparée à la réserpine, se montre plus efficace et d'activité plus rapide. De plus, la réserpine est incriminée dans nombre de dépressions et de suicides sans parler des nombreux et importants effets indésirables. Après seulement 3 années d'essai, la chlorpromazine démontre son activité, non seulement dans les psychoses aiguës mais également dans les psychoses chroniques. Elle est rapidement introduite dans la thérapeutique psychiatrique sous le nom commercial de LARGACTIL®.[2]

**La chlorpromazine donne naissance à une nouvelle classe chimique : les phénothiazines dont elle devient le chef de file.**

## 1.2. NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

Dans les années 1990, de nouveaux antipsychotiques nommés **atypiques** sont commercialisés : il s'agit de la clozapine, la **rispéridone** et l'olanzapine et la loxapine. La clozapine servira de modèle au développement de ces molécules qui se caractérise au plan pharmacologique par une activité sérotoninergique en plus de l'activité dopaminergique.

50 ans après la naissance du premier neuroleptique conventionnel (la chlorpromazine) en 1952, la plupart des auteurs aboutissent à 4 constatations :

- La cible thérapeutique privilégiée a été essentiellement les symptômes positifs (ou productifs) des schizophrénies
- Au moins 30 % des patients présentent encore des symptômes persistants ou résiduels malgré un traitement bien conduit (résistances)
- La rupture dans le suivi et dans la régularité des prises de traitement est souvent le fait de la survenue d'effets indésirables
- La symptomatologie résiduelle est source d'incapacités ou de rechutes nécessitant des hospitalisations itératives.[3]

Le **concept de neuroleptiques atypiques** inclut un certain nombre d'éléments, Meltzer en 1990 a proposé de définir les antipsychotiques ou neuroleptiques atypiques en trois points différents :

- Efficacité chez des patients résistants
- Efficacité sur les symptômes négatifs
- Moindre risque d'effets extrapyramidaux, de dyskinésies tardives, d'augmentation de la prolactine [4]

Il convient pourtant de souligner le flou de la catégorie des neuroleptiques atypiques qui désigne finalement des médicaments produisant peu d'effets neurologiques. Le qualificatif atypique désigne une tendance du médicament plus qu'une catégorie spécifique.[5]

Les neuroleptiques atypiques apparaissent comme un aboutissement face aux limites des antipsychotiques conventionnels. L'existence de résistances, c'est à dire d'inefficacité chez certains sujets, la présence de syndromes extrapyramidaux et endocriniens et le traitement des signes négatifs sont les principaux points sur lesquels les neuroleptiques de 2<sup>ème</sup> génération vont apporter une amélioration.

Au niveau pharmacologique, ils sont qualifiés d'atypiques en raison de l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes :

- L'activité à médiation dopaminergique n'est pas le mécanisme d'action majoritaire, un autre neuromédiateur : la **sérotonine** (5-HT) intervient majoritairement
- Un risque plus faible d'apparition d'effets indésirables notamment de type neurologique

Dans les noyaux nigro-striés ou le blocage dopaminergique induit des syndromes extrapyramidaux, il existe en présynaptique des récepteurs dopaminergiques, mais aussi des récepteurs sérotoninergiques, de type 5-HT<sub>2</sub>, dont la stimulation freine le fonctionnement dopaminergique. Ainsi, des molécules ayant un effet antagoniste sérotoninergique vont-elles induire moins d'effets extrapyramidaux.

Les antipsychotiques atypiques ont donc pour propriétés :

- un effet antidopaminergique D<sub>2</sub> mesolimbique, recherché
- un effet anti-D<sub>2</sub> nigrostrié (gênant), tempéré par un blocage 5-HT<sub>2a</sub>
- un effet anti-D<sub>2</sub> hypothalamohypophysaire tempéré par le blocage 5-HT<sub>2a</sub>
- un effet anti-D<sub>2</sub> meso-cortical possiblement responsable pour une part des symptômes négatifs tempérés par le blocage 5-HT<sub>2a</sub>

Leur atypicité est liée à leur profil de **tolérance** particulier, leurs effets extrapyramidaux sont réduits de part le respect de la transmission dopaminergique nigro-striée. Les neuroleptiques atypiques revendiquent un spectre d'action plus large donc une meilleure **efficacité** avec moins d'effets indésirables soit un rapport bénéfice risque amélioré. Ainsi, ces antipsychotiques peuvent avoir un effet anti-déficitaire, anti-productif, avec une moindre incidence neurologique.[6-9]

### 1.3. PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

L'impact de l'essor de la psychopharmacologie avec la découverte de la chlorpromazine et des premiers neuroleptiques, a été moins prononcé en psychiatrie de l'enfant. En effet, comme pour la médecine somatique la pédopsychiatrie a moins profité de ce développement que la psychiatrie de l'adulte.

On peut tout de même citer l'utilisation avec succès des extraits thyroïdiens administrés dès 1897 par Murray chez les myxoédémateux congénitaux. Les thérapeutiques de choc : cure de Sakel, par insulinothérapie, électrochocs, ne furent guère utilisés chez l'enfant de même que la psychochirurgie sauf dans quelques cas exceptionnels chez l'adolescent.

Les pédopsychiatres étaient en grande majorité et à juste titre très économes de traitements médicamenteux. En effet, les moyens thérapeutiques mis à leur disposition jusqu'aux années 1960 permettaient aux médecins de réduire facilement les troubles du comportement tels que : agressivité, colères clastiques, instabilité, insomnie en abrutissant l'enfant par des drogues le plongeant dans un état stuporeux. Or cette démarche bien que pratique et facile ne correspond pas à l'attente des praticiens qui sont à la recherche de solutions pouvant apporter à l'enfant les moyens d'accéder à une vie la plus autonome possible.

Il est important de noter que ces thérapeutiques bien qu'anciennes ont prouvé leur efficacité et sont toujours utilisées notamment dans les situations sévères.

Dès 1952, la chlorpromazine est utilisée chez l'enfant par Heuyer en France ouvrant ainsi la voie aux Etats-Unis et à l'Angleterre. Le nombre de neuroleptiques augmentant, les indications chez l'enfant se précisent.[10]

En 1965, Gayral constate la potentialisation de l'association de la pharmacothérapie avec la psychothérapie. Crisp prend en charge l'anorexie mentale en combinant les 2 approches : chlorpromazine, psychothérapie et régime alimentaire.[10]

Les pédopsychiatres vont très rapidement constater l'action favorable des neuroleptiques sur les états d'agitation, les délires hallucinatoires, la maladie des tics de Gilles de La Tourette et l'angoisse de l'enfant psychotique. Plus précisément, les neuroleptiques à action désinhibitrice sont utilisés chez les autistes mais leur action inconstante est discutée.[11-15]

Les manuels classiques de pédopsychiatrie constituent une base essentielle de la formation des futurs pédopsychiatres et une référence incontournable des praticiens en activité. Leur évolution, ces 30 dernières années, est le reflet de la perception des thérapeutiques médicamenteuses par les pédopsychiatres.

**Figure 1 : Récapitulatif des manuels de Pédopsychiatrie**

Les Manuels	Année	
Ajuriaguerra	1970	Il analyse le double but de la chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• effet antipsychotique sans arriver jusqu'à la passivité</li> <li>• effet symptomatique agissant sur l'anxiété, l'agressivité et l'agitation</li> </ul>
Traité de Mazet et Houzel (1ère édition)	1978	Ils affirment la place privilégiée de l'abord psychanalytique avec l'inefficacité des neuroleptiques dans les psychoses infantiles malgré des effets indésirables prononcés
Ferrari et Epelbaum	1993	Ils rappellent que la prescription infantile n'est pas anodine ni dénuée de conséquences
Mazet et Houzel	1993	Idem que la version de 1978
Marcelli 5 <sup>ème</sup> édition	1996	En parlant de la prescription de neuroleptiques : « qu'elle soit limitée est satisfaisant, qu'elle soit très mal délimitée l'est beaucoup moins »
Lebovici, Diaktine et Soule	1997	Ils ne discutent pas l'utilisation des médicaments dans certains troubles mais mettent en garde notamment sur la durée et les posologies prescrites en raison des effets indésirables

## 2. RAPPELS DE NEUROPHYSIOLOGIE ET MECANISME D'ACTION

### 2.1. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES DES NEUROLEPTIQUES

Delay et Deniker établissent la première définition qui repose sur cinq caractéristiques :

- Création d'un **état d'indifférence psychomotrice** se traduisant en clinique par la rareté et la lenteur des mouvements, l'amimie, l'indifférence psychique, la neutralité émotionnelle sans altération grossière de la conscience et des facultés intellectuelles
- **Diminution de l'agressivité et de l'agitation** par la sédation des états maniaques et des manifestations d'agressivité et d'impulsivité chez les patients psychotiques
- **Action réductrice sur les psychoses aiguës et chroniques** ce qui implique une action hallucinolytique, une action antidélirante, une action agressolytique et une action stimulante sur les états hébéphréniques
- Apparition d'**effets indésirables neurologiques et neurovégétatifs** : troubles dyskinétiques paroxystiques, syndrome parkinsonien, akinésie, hyperkinésie, hypertonie, modification de la régulation thermique, du pouls, de la tension artérielle, des sécrétions métaboliques,...
- **Action sous corticale prédominante** impliquant le diencephale et la substance réticulée rendant ainsi compte des effets neurologiques susmentionnés [1, 16]

Tous les neuroleptiques de première génération présentent effectivement ces critères mais il existe des différences quantitatives d'une molécule à une autre ce qui leur confère des propriétés thérapeutiques individuelles.

De plus, on peut aisément constater en pratique que les diverses molécules sont susceptibles de développer de façon variable les cinq caractéristiques les définissant en fonction des posologies administrées, de la susceptibilité du sujet, des associations thérapeutiques, ...

## 2.2. MECANISME D'ACTION

Les neuroleptiques agissent, à des degrés variables, sur la plupart des systèmes de neuromédiation centrale. Le système dopaminergique est majoritairement impliqué mais également la voie sérotoninergique notamment avec l'apparition des neuroleptiques atypiques encore appelés de deuxième génération.[17]

### 2.2.1. PROPRIETE COMMUNE : L'ACTION DOPAMINERGIQUE

C'est Carlson qui en 1963 établit le mécanisme d'action des neuroleptiques. Il ouvre la voie à la neuroanatomie en établissant les hypothèses de la schizophrénie et notamment de la voie dopaminergique inhibitrice au niveau du striatum.[18, 19]

#### 2.2.1.1. Les voies dopaminergiques centrales

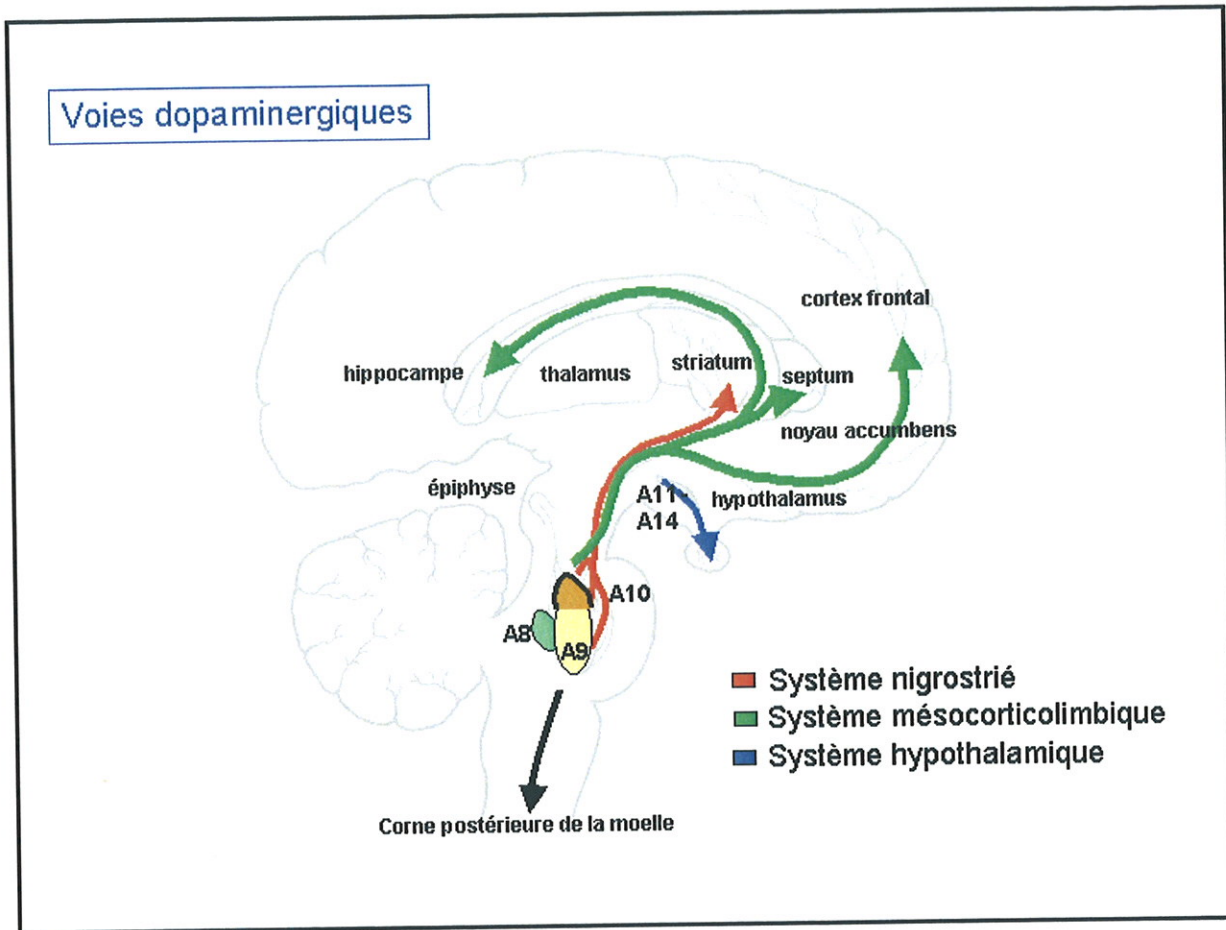
La neuroanatomie des systèmes dopaminergiques centraux se détaille en 3 systèmes :

- **Système nigrostrié** assurant le contrôle moteur induisant ainsi les manifestations extrapyramidales caractéristiques de cette classe thérapeutique
- **Système mésocorticolimbique** responsable des contrôles cognitifs et émotionnels, il est considéré comme le point d'impact majeur de l'effet antipsychotique des neuroleptiques
- **Système hypothalamique** en charge du contrôle endocrinien ce qui implique certains effets indésirables notamment par interaction avec la prolactine

**Remarque** : les voies dopaminergiques interagissent également au niveau du tronc cérébral avec la Trigger zone : centre du vomissement ce qui est en rapport avec l'action antiémétique des neuroleptiques.



Figure 2 : Voies dopaminergiques

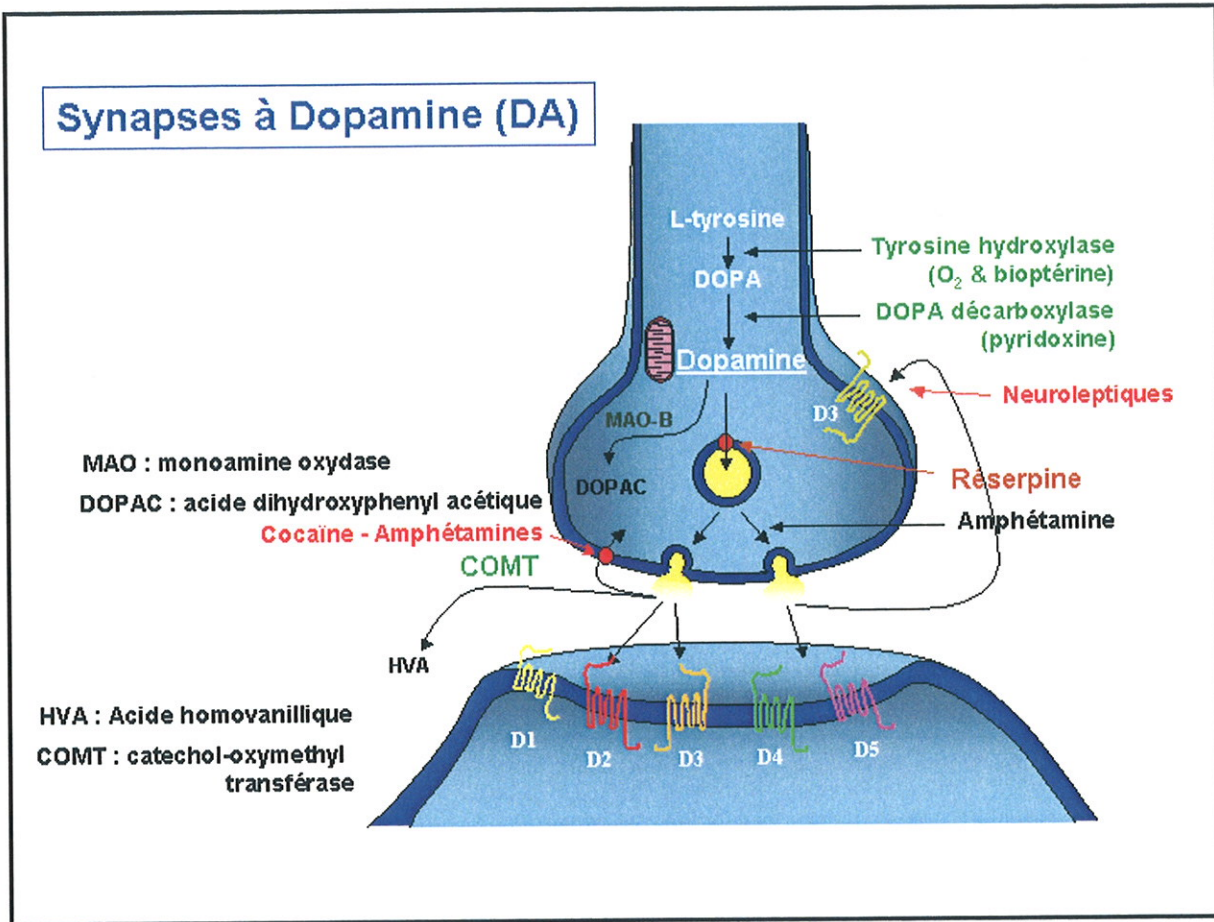


Le développement des neuroleptiques repose également sur l'hypothèse d'un hyperfonctionnement des voies dopaminergiques centrales chez le patient psychotique (Carlsson, 1963). Les zones du cerveau où se produit cette hyperactivité sont identifiées, ce sont celles du système limbique comprenant la voie mésolimbique et la voie mésocorticale :

- La voie mésolimbique est issue de la substance réticulée et se projette principalement sur le noyau accumbens des aires sous-corticales
- La voie mésocorticale est issue de la substance réticulée et du locus niger et se projette sur le cortex préfrontal, une hypoactivité de certains territoires de cette zone pourrait être responsable des troubles déficitaires de la schizophrénie

### 2.2.1.2. Le métabolisme de la dopamine

Figure 3 : Synapse à dopamine



La dopamine (D) est synthétisée tout au long des neurones dopaminergiques mais c'est au niveau du bouton terminal que la synthèse dopaminergique est la plus importante au plan quantitatif.

Le précurseur initial est la L-tyrosine (elle-même issue de la phénylalanine). La seconde étape est la transformation en L-dopa. La tyrosine hydroxylase catalyse cette réaction. Présente dans le cytoplasme, cette enzyme régule la synthèse de dopamine. En effet, la tyrosine hydrolase est inductible, elle est régulée par le produit final soit la dopamine elle-même immédiatement recaptée par la terminaison neuronale après avoir été déversée dans la fente synaptique.

La L-dopa est transformée en dopamine par la dopa décarboxylase, enzyme ubiquitaire. La dopamine ainsi synthétisée, se concentre au sein de granules présents dans le cytoplasme. Dans ces vésicules, elle se trouve protégée de la monoamine oxydase (MAO) enzyme inactivatrice qui transforme la dopamine en acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) produit de catabolisme.

Les devenir de la dopamine ainsi libérée dans la fente synaptique sont multiples :

- elle se fixe sur ses récepteurs dont on retrouve plusieurs isoformes : D1, D2, D3, D4 et D5 dont la localisation est pré ou post synaptique en fonction du sous-type
- elle est détruite par la catéchol-oxy-méthyltransférase (COMT) ce qui aboutit à la formation d'un composé inactif l'acide homovanillique (HVA)
- elle est majoritairement recaptée (90%) par la terminaison neuronale présynaptique pour être recyclée et pour éviter d'inonder la synapse de neuromédiateur permettant une réponse postsynaptique plus fine

#### 2.2.1.3. Quelques notions de réceptologie

Les neuroleptiques sont des antagonistes dopaminergiques. D'un point de vue pharmacologique, ils occupent les récepteurs inhibant ainsi la fixation de la dopamine. Les patients psychotiques présentent un hyperfonctionnement des voies dopaminergiques centrales que l'on tente ainsi de contrebalancer.

Certains récepteurs sont présynaptiques (D3), ou postsynaptiques (D1 à D5). Les récepteurs D2 et D3 sont également des autorécepteurs modulateurs de la transmission nerveuse. L'antagonisme de ces récepteurs améliore la transmission dopaminergique corticale expliquant ainsi l'effet antidéficitaire sur la symptomatologie négative de la schizophrénie.

Les récepteurs D2 sont la clé de voûte pharmacologique de l'activité antipsychotique des neuroleptiques.

Tous les neuroleptiques commercialisés bloquent, par définition, les récepteurs dopaminergiques avec des affinités variables. Pour ce qui est de son antagonisme dopaminergique, la rispéridone montre une affinité préférentielle pour les récepteurs D2 malgré une inhibition beaucoup plus marquée au niveau sérotoninergique sur le sous-types de récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. [20-23]

## 2.2.2. ACTIVITE SEROTONINERGIQUE

### 2.2.2.1. Les voies sérotoninergiques centrales

Comme il existe un argument pharmacologique à l'évolution de la thèse dopaminergique (les amphétamines, agonistes dopaminergiques directs, exacerbent l'état psychotique et induisent des psychoses chez des individus sains), l'argument pharmacologique en faveur de la voie de recherche sur le système sérotoninergique repose sur le fait que l'acide D-Lysergique (LSD), psychodysléptique analogue structural de la sérotonine (5-HT), présente une activité hallucinogène. En effet, les patients schizophrènes présentent des taux de sérotonine plus élevés que la population générale.

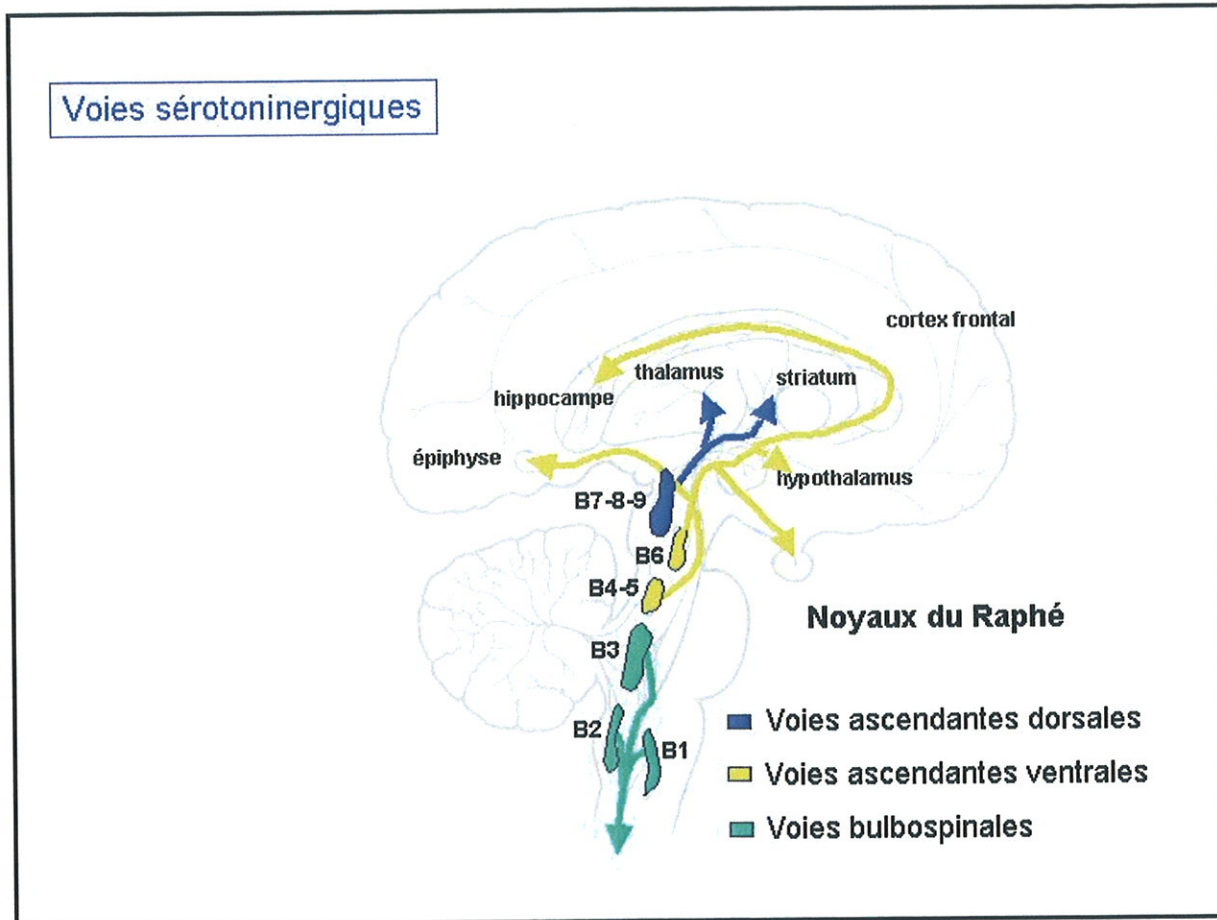
Il ne s'agit pas de considérer l'activité isolée et singulière de chacune des classes de récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques mais d'envisager un fonctionnement interdépendant.[20]

Les neurones sérotoninergiques prennent leur origine dans le tronc cérébral (noyau du raphé) et se projettent vers les noyaux gris de la base, vers le cortex cérébral pour les fibres issues du noyau raphé dorsal et vers les aires limbiques pour les fibres issues du noyau raphé médian.

La stimulation des neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal se destinant vers le striatum a pour conséquence une inhibition de la transmission dopaminergique striatale. Cet effet est lié au récepteur 5-HT<sub>2</sub>. De même, les projections sérotoninergiques à partir du raphé dorsal en direction de la substance noire sont responsables d'une inhibition de la transmission dopaminergique.

Dans les régions cérébrales antérieures, les fonctions dopaminergiques limbiques et corticales sont de même modulées par les récepteurs sérotoninergiques, en particulier les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Il faut également noter que la sérotonine exerce une influence directe sur d'autres systèmes de neurotransmission : les systèmes cholinergiques et gabaergiques qui pourraient servir de relais dans le contrôle sérotoninergique exercé sur les voies dopaminergiques.

Figure 4 : Voies sérotoninergiques



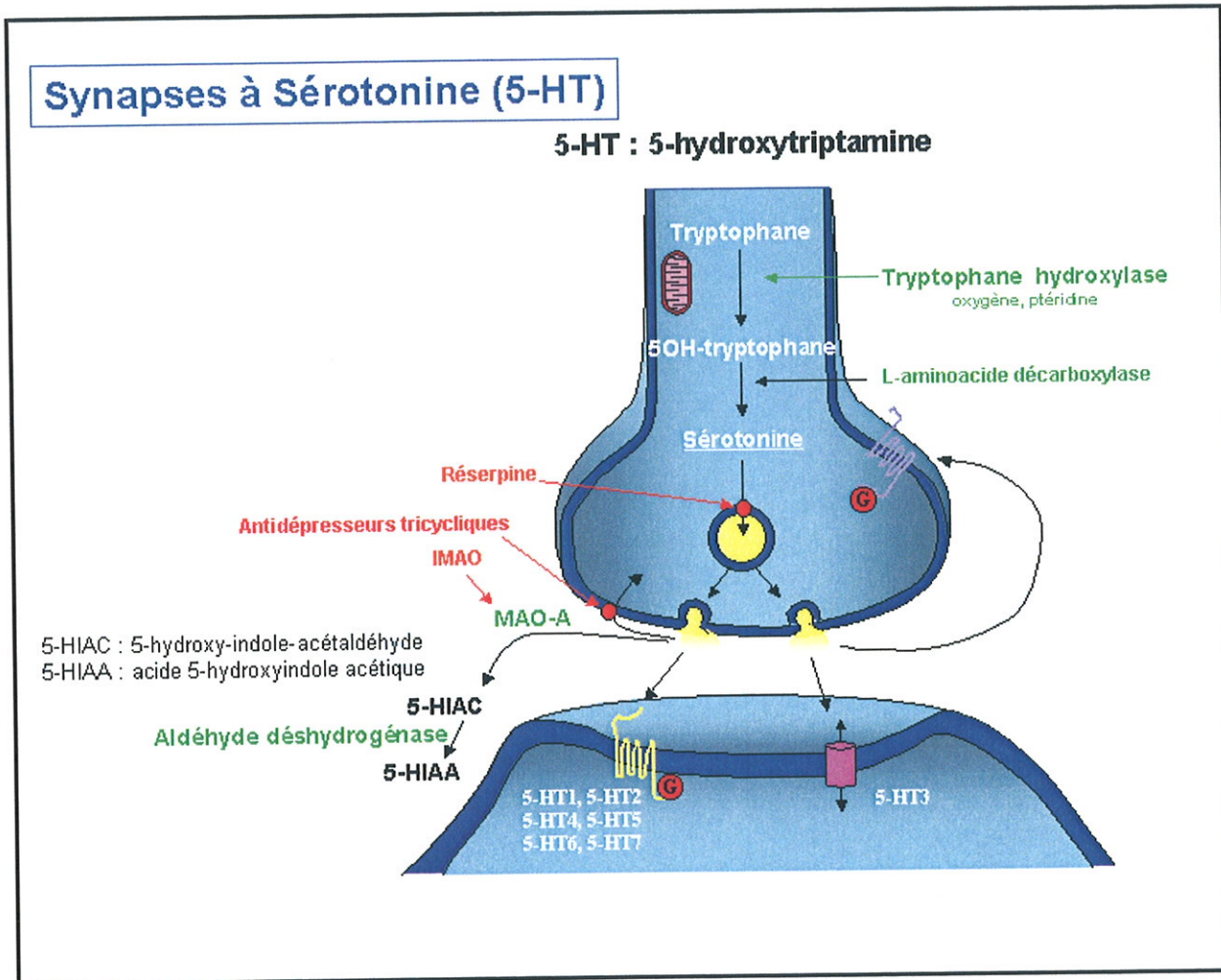
Les voies sérotoninergiques exercent un effet inhibiteur sur la transmission dopaminergique. Le blocage des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> a pour conséquence de lever cette inhibition :

- Dans l'aire tegmentale ventrale et le striatum, limitant ainsi la survenue des effets indésirables extrapyramidaux conséquence du blocage des récepteurs dopaminergiques
- Dans le cortex frontal, limitant ainsi la symptomatologie négative des patients schizophrènes

En somme, les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> permettent la facilitation de la transmission dopaminergique. Les neuroleptiques atypiques ont été développés dans cette optique avec un double objectif : meilleure efficacité et moindre incidence des syndromes extrapyramidaux.

### 2.2.2.2. Le métabolisme de la sérotonine

Figure 5 : Synapse à sérotonine



Le métabolisme de la sérotonine : 5-hydroxytryptamine débute comme pour la dopamine avec un acide aminé, dans ce cas le tryptophane. Il est transformé en 5-hydroxytryptophane grâce à la tryptophane hydroxylase, enzyme limitante puis en sérotonine par la L-aminoacide décarboxylase enzyme ubiquitaire.[24]

Il existe également pour la sérotonine plusieurs isoformes pour ses récepteurs au nombre de 7 à ce jour. Certaines de ces isoformes ayant elles-mêmes des sous-types.

Le récepteur 5-HT2, plus précisément le sous-type 5-HT2a, est la pièce clé de l'action sérotoninergique des neuroleptiques.[17, 20]

En bloquant le récepteur 5-HT<sub>2a</sub>, les antipsychotiques notamment les composés atypiques tels que la rispéridone, suppriment le tonus inhibiteur de la sérotonine sur les voies dopaminergiques. Cet antagonisme concourt à la réduction des symptômes déficitaires de la schizophrénie (par action sur les neurones dopaminergiques mésocorticaux) et à la prévention de l'incidence des mouvements anormaux par les manifestations extrapyramidales qui interviennent lors du blocage chronique des neurones dopaminergiques nigro-striataux.[21, 22, 24]

### 2.2.3. AUTRES PROPRIETES

Il existe outre ces voies dopaminergiques et sérotoninergiques majoritaires des médiations secondaires variant selon les molécules :

- Blocage des récepteurs alpha adrénergiques responsable d'un effet sédatif central et par effet périphérique d'hypotensions orthostatiques et de manifestations cardiaques
- Blocage des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine par :
  - un mécanisme direct avec une action centrale (autolimitation éventuelle du syndrome extrapyramidal induit par les neuroleptiques et induction de confusion) et une action périphérique (effet atropinique avec sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, rétention urinaire et aggravation de glaucome)
  - un mécanisme indirect dû au déséquilibre dopamine/acétylcholine au niveau nigro-striatal
- Blocage des récepteurs histaminiques de type H<sub>1</sub> en rapport avec l'effet sédatif et la prise de poids.[25-27]

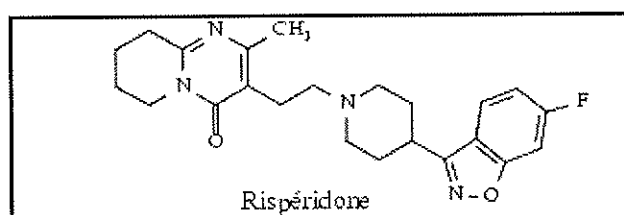
## 2.2.4. LA RISPERIDONE

La rispéridone est un antipsychotique atypique, il est à la fois antagoniste sérotoninergique 5-HT<sub>2a</sub> et antagoniste dopaminergique D<sub>2</sub>. Elle se définit ainsi par une action antipsychotique y compris sur les effets négatifs des schizophrénies avec une moindre incidence des effets extrapyramidaux.[7, 18]

### 2.2.4.1. Représentation chimique

Il s'agit d'un dérivé du noyau benzisoxazole. La formule chimique est 3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl) pipéridino) éthyl)-6,7,8,9-tétrahydro-2-méthylpyrido (1,2-a)pyrimidin-4-one.[28]

**Figure 6 : Formule chimique de la rispéridone**



### 2.2.4.2. Pharmacodynamie

La rispéridone est un neuroleptique à large spectre. En effet, parmi les propriétés pharmacologiques détaillées ci-dessus, elle en possède plusieurs :

- **Activité antagoniste 5-HT<sub>2a</sub>** majoritaire : c'est son occupation préférentielle
- **Activité antagoniste dopaminergique D<sub>2</sub>** qui s'effectue de façon plus progressive
- Activité antagoniste  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  noradrénergique
- Activité antagoniste H<sub>1</sub> histaminergique
- Pas d'affinité envers les récepteurs cholinergiques[22, 23, 26]



### 3. PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique concerne le devenir du médicament de son absorption à son élimination. Sa connaissance permet de déterminer la dose, le rythme et la voie d'administration.

La pharmacocinétique d'un médicament détaille 4 étapes fondamentales de son devenir : l'absorption du médicament, sa distribution dans l'organisme, sa métabolisation et son excrétion.

La pharmacocinétique de la rispéridone est bien connue chez l'adulte, une seule étude a été publiée chez l'enfant.[29-32]

#### 3.1. ABSORPTION

La rispéridone est totalement absorbée après son administration orale qu'il s'agisse des formes comprimées, de la forme buvable ou encore des nouvelles formes orodispersibles. Le pic de concentration plasmatique est atteint à **T<sub>max</sub>** = 2 heures. On obtient les concentrations plasmatiques les plus importantes : **C<sub>max</sub>**.

L'absorption de la rispéridone n'est pas influencée par la prise de nourriture. Sa prise s'effectue indépendamment au cours ou en dehors du repas. En revanche, une incompatibilité entre la solution buvable et le thé est mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit.[30, 33-35]

#### 3.2. DISTRIBUTION

La rispéridone se distribue rapidement dans tout l'organisme. Son Volume de Distribution (**V<sub>d</sub>** est un volume théorique dans lequel se distribue le médicament) est de 1 à 2 l/kg.

Elle a une distribution préférentielle dans le cortex frontal et le striatum qui sont les régions cérébrales les plus riches en récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et D<sub>2</sub>. Cette distribution cérébrale s'explique par son caractère lipophile. Sa lipophile va être à l'origine des variations liées au volume graisseux (incidence chez les obèses et les enfants pour lesquels le volume graisseux corporel est plus important que chez les adultes).[30, 34, 36-38]

### 3.3. METABOLISATION

#### 3.3.1. DEFINITION

La métabolisation correspond aux transformations, le plus souvent enzymatiques, que subit la molécule. Elle se définit par la clairance métabolique.

Cette transformation peut aller dans le sens :

- d'une inactivation de la molécule par exemple pour la rendre plus hydrophile et donc faciliter son élimination
- dans le sens d'une activation c'est le cas pour les prodrogues

Parmi les transformations les plus fréquentes, on retrouve l'hydroxylation (ce qui sera le cas de la rispéridone), la déméthylation, la sulfoxydation,.... La plupart de ces réactions sont hépatiques et donc sujettes à une induction ou une inhibition notamment par la voie du cytochrome P 450 (CYP450).

#### 3.3.2. METABOLISME DE LA RISPERIDONE

La rispéridone est transformée en un **métabolite actif** : la 9-hydroxyrispéridone par le cytochrome P450 et plus précisément l'isoforme CYP 2D6. Leur activité pharmacologique est similaire. L'ensemble rispéridone et 9-OH rispéridone constitue la fraction active. La rispéridone peut également être soumise à des processus de N-déalkylation.

Le fait que le métabolisme de la rispéridone soit médié par le **CYP 2D6** est source d'interactions médicamenteuses car cette enzyme participe au métabolisme d'autres molécules qui peuvent être des inhibiteurs ou des inducteurs enzymatiques.[29, 30, 34]

### 3.3.3. POLYMORPHISME GENETIQUE

Le cytochrome P450 2D6 est l'enzyme catalysant la transformation de la rispéridone en sa forme hydroxylée en 9. Le ratio plasmatique et urinaire de la forme non hydroxylée par rapport à la forme hydroxylée diffère chez l'homme en fonction des phénotypes : métaboliseurs lents ou métaboliseurs rapides selon un polymorphisme génétique de type débrisoquine.

Le métabolite de la rispéridone possédant une activité pharmacologique proche de celle de la molécule mère, le polymorphisme génétique concernant le CYP 2D6 n'a pas d'application clinique spécifique pour la gestion du traitement et de son activité thérapeutique.[30, 39, 40]

Cependant, dans une étude de cas, les auteurs rapportent que les sujets présentant une diminution des capacités métaboliques au niveau du CYP 2D6, présenteraient plus d'effets indésirables que les métaboliseurs rapides.[39]

## 3.4. EXCRETION

L'excrétion de la molécule correspond à son élimination de l'organisme. L'élimination de la rispéridone se fait majoritairement par le rein.

Cette excrétion est caractérisée par un paramètre pharmacocinétique : la demi-vie plasmatique ( $T_{1/2}$ ) qui est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La  $T_{1/2}$  de la rispéridone, après administration orale, est d'environ 3 heures. En revanche, la demi-vie effective qui est en réalité celle de la fraction active est de 24 heures. Ce processus est beaucoup plus lent au niveau des zones cérébrales. L'état d'équilibre plasmatique est obtenu en moins d'une semaine, délai à partir duquel le médicament commence à être efficace.

En raison de ces caractéristiques métaboliques, la **prise unique quotidienne** de rispéridone est possible. Le rythme de la prise lors d'un traitement chronique est capital pour l'observance à long terme.[30, 34]

### 3.5. SPECIFICITES PHARMACOCINETIQUES CHEZ L'ENFANT

Les changements physiologiques au cours de la croissance modifient le devenir de nombreux médicaments dans l'organisme. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la rispéridone en pédopsychiatrie concernent les enfants entre 5 et 11 ans.

La pharmacocinétique des neuroleptiques, et plus particulièrement de la rispéridone chez l'enfant est peu étudiée. Les publications rapportées ne montrent pas de variations très particulières par rapport à l'adulte si ce n'est les modifications relatives à la physiologie de l'enfant et qui sont donc communes à toute la pharmacologie. L'enfant, dans cette tranche d'âge, ne présente pas de risque particulier : ses mécanismes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'excrétion ont une fonction normale. Au plan du polymorphisme, les enfants semblent être des métaboliseurs rapides.[30, 32]

**Figure 7 : Paramètres pharmacocinétiques**

	<b>ADULTE</b>	<b>ENFANT</b>
<b>Absorption : Tmax</b>	2 heures	1 heure
<b>T ½ de la rispéridone</b>	3 heures	2 heures
<b>T ½ de la fraction active</b>	24 heures	16 heures

Il faut en conclure que l'enfant n'est pas un adulte en miniature mais un organisme en développement. La posologie doit être adaptée en fonction du poids de l'enfant d'où l'intérêt de formes galéniques au dosage adapté. Il est cependant fondamental d'apporter une attention particulière aux enfants traités en raison des méconnaissances dans ce domaine et d'une variabilité interindividuelle plus importante que chez l'adulte.

## 4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

### 4.1. LES DIFFERENTS NIVEAUX D'INTERACTIONS

Il existe plusieurs niveaux d'interactions. On définit :

- Les **associations contre-indiquées** : elles sont formellement **interdites**
- Les **associations déconseillées** qui sont laissées à l'évaluation du médecin et du pharmacien
- Les associations faisant l'objet de **précautions d'emploi**
- Les associations à **prendre en compte**

Il semble important de rappeler que certaines interactions théoriques de nature pharmacologique n'ont pas de retentissement clinique. De même, l'association de deux substances antagonisant ou potentialisant leurs effets cliniques doit être prise en compte.

### 4.2. PAR INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES

#### 4.2.1. RAPPELS

Le métabolisme de la rispéridone passe en partie par le CYP 2D6. Or, l'expression protéique de cette enzyme est susceptible d'être influencée par la coadministration d'autres molécules :

- les inducteurs du CYP 2D6 : **carbamazépine**, phénytoïne, rifampicine, phénobarbital, ... qui vont entraîner la surexpression de l'enzyme donc une hypermétabolisation de la rispéridone (ainsi que d'autres neuroleptiques comme l'olanzapine ou l'aripiprazole) et une diminution de son taux plasmatique
- les inhibiteurs du CYP 2D6 : quinidine, cimétidine, fluoxétine, paroxétine, propranolol, pindolol, ritonavir, ... pouvant entraîner l'augmentation des taux plasmatiques de rispéridone par diminution de son métabolisme [40-42]

#### 4.2.2. CARBAMAZEPINE

Son association est déconseillée, elle diminue le taux plasmatique de rispéridone et de son métabolite actif pouvant entraîner une **perte d'efficacité** du traitement.

#### 4.2.3. INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE

La fluoxétine (PROZAC®) et la paroxétine (DEROXAT®) sont susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de rispéridone par diminution de son métabolisme. Cette association est à prendre en compte en raison d'un risque majoré d'**effets indésirables**.

#### 4.2.4. LES ANTIRETROVIRAUX

Un cas d'interaction entre l'association indinavir/ritonavir et la rispéridone a été décrit dans la littérature avec apparition de dystonies seulement une semaine après initiation de la rispéridone.[43]

### 4.3. PAR INTERACTIONS CLINIQUES

#### 4.3.1. L'ALCOOL

L'alcool majore l'effet dépresseur central de tous les psychotropes notamment la rispéridone. Sa prise est déconseillée notamment en raison de l'**altération de la vigilance** qui expose le patient à un risque lors de la conduite de véhicules ou de machines dangereuses.[44]

#### 4.3.2. LA L-DOPA

Il existe un mécanisme d'antagonisme réciproque de la L-dopa avec les neuroleptiques. C'est un effet de classe, tous les neuroleptiques sont des **antagonistes** dopaminergiques alors que la L-dopa, précurseur de la dopamine est par définition agoniste de ses récepteurs. C'est une association déconseillée.[44]

#### 4.3.3. LE LITHIUM

L'association avec le lithium à hautes doses serait susceptible d'augmenter l'incidence de la **toxicité neurologique** et notamment celle du **syndrome malin des neuroleptiques**. [45]

#### 4.3.4. LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

Les agonistes dopaminergiques vont rentrer en compétition avec les neuroleptiques au niveau de la synapse. On peut citer : amantadine, bromocriptine, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, cabergoline et apomorphine. [44]

#### 4.3.5. LES ANTIHYPERTENSEURS

Cette association est à prendre en compte en raison de l'effet antihypertenseur de la rispéridone par ses propriétés alpha-bloquantes et donc du risque **d'hypotension orthostatique** majoré. [44]

#### 4.3.6. LES AUTRES DEPRESSEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Il est logique de prendre en compte l'association avec :

- Les **dérivés morphiniques**
- Les **barbituriques**
- Les **benzodiazépines**
- Les anxiolytiques autres que benzodiazépines : **carbammates, hypnotiques, antihistaminiques centraux de type H1**
- Les **antidépresseurs**
- Les **antihypertenseurs centraux**
- Le **baclofène**
- La **thalidomide** [44]

#### 4.3.7. LES MEDICAMENTS A RETENTISSEMENT CARDIAQUE

Deux mécanismes d'interactions médicamenteuses devront être considérés :

- L'association de la rispéridone à des médicaments majorant le risque de torsade de pointe : ce sont ceux qui peuvent induire une hypokaliémie, une bradycardie ou un allongement de l'intervalle QT
- L'association avec des molécules inhibitrices du CYP 2D6

Le risque de troubles du rythme cardiaque liés à l'augmentation de l'intervalle QT est majoré par l'existence d'un trouble cardiaque préexistant (QT long, bradycardie, ...), d'un trouble métabolique (hypokaliémie, hypocalcémie, ...), d'une consommation d'alcool. Ces situations à risque requièrent une vigilance accrue.

##### 4.3.7.1. Les médicaments allongeant le QT

Les neuroleptiques sont connus pour allonger l'intervalle QT mais d'autres molécules peuvent également être mises en cause :

- Les antiarythmiques : amiodarone, quinidine, sotalol, disopyramide, ...
- Les antihistaminiques de type H1
- Certains anti-infectieux : macrolides, ...
- Les antidépresseurs imipraminiques, ...

Les associations d'antipsychotiques en psychiatrie sont souvent volontaires pour la recherche d'une potentialisation des effets thérapeutiques bénéfiques. Cependant, ces coprescriptions potentialisent le risque arythmogène. L'évaluation du rapport bénéfice risque est cruciale dans ces manifestations fatales.

##### 4.3.7.2. Les inhibiteurs du métabolisme

Ce sont des interactions d'ordre pharmacocinétique (cf. ci-dessus) qui restent le plus souvent sans effet clinique délétère.

On pourra citer : la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la cimétidine, la quinidine, le ritonavir, l'amiodarone, la clomipramine, la méthadone, ...



## 4.4. EN PRATIQUE

Au plan des interactions médicamenteuses, il existe de nombreuses précautions à prendre lors d'un traitement par rispéridone. Cependant, peu d'entre elles sont cliniquement significatives.

En somme, il faut retenir principalement les **manifestations cardiaques** en raison de leur gravité. Pouvant être fatales, il est impératif d'éviter une synergie de cette toxicité : toute association avec des médicaments pouvant induire des perturbations cardiaques devront être surveillées. Dans plusieurs établissements de santé, et notamment à l'hôpital Marchant, la pharmacie a élaboré des protocoles de surveillance somatique pour la mise en place d'un traitement par neuroleptique ainsi que pour le suivi.[44, 45]

## **5. EFFETS INDESIRABLES**

L'iatrogénèse médicamenteuse se définit comme toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement. (OMS, 1981)

En raison de leur action pharmacologique au niveau de divers récepteurs, entre autres dopaminergiques et sérotoninergiques, les neuroleptiques induisent des effets indésirables tant centraux que périphériques.[46]

Les neuroleptiques atypiques et plus précisément la rispéridone, comme la majorité des médicaments présentent des effets indésirables. Ces manifestations semblent cependant moins importantes que lors de la prise de neuroleptiques de première génération.

Les effets indésirables susceptibles de survenir lors de la prise chronique de rispéridone sont nombreux. D'un point de vue pratique, il est plus aisé de les classer par type.[45, 47]

### **5.1. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES**

#### **5.1.1. SYNDROMES EXTRAPYRAMIDAUX**

Les effets extrapyramidaux des neuroleptiques tiennent une place particulière par rapport aux autres manifestations indésirables car ils ont longtemps fait partie de la définition même des neuroleptiques.

Dans le passé, la dose pour laquelle il y a apparition d'effets indésirables extrapyramidaux permettait même de définir la dose efficace.[48-51]

#### 5.1.1.1. Manifestations aiguës

##### 5.1.1.1.1 *Dystonies aiguës*

Elles associent contractures ou spasmes musculaires prolongés. En raison des réactions qu'elles engendrent, elles sont source d'une baisse de compliance au traitement. Leur délai d'apparition est bref, dans les heures ou les jours suivant l'initiation du traitement.

D'un point de vue clinique, on peut distinguer :

- Un syndrome orofacial le plus fréquent et le plus caractéristique : crise oculogyre, blépharospasme, protrusion de la langue, troubles de la déglutition, mâchonnements, trismus, spasmes laryngopharyngés (ces spasmes peuvent entraîner la mort)
- Un syndrome axial très douloureux qui se manifeste par des spasmes de torsion, des contorsions et d'autres dystonies d'aptitude [52, 53]

##### 5.1.1.1.2 *Akathisie*

Il s'agit de la difficulté de rester dans une même position avec un fort sentiment d'inconfort ou d'anxiété que l'on appelle communément phénomène de piétinement. Son délai d'apparition est aussi généralement court. On peut aussi l'appeler syndrome des jambes sans repos.

Le problème du diagnostic différentiel entre akathisie et état d'agitation se pose d'autant que si le médecin suspecte un état d'agitation, il va avoir tendance à augmenter les doses de neuroleptiques aggravant ainsi la symptomatologie.[54]

#### 5.1.1.2. Manifestations chroniques

##### 5.1.1.2.1 *Dyskinésies tardives*

Comme leur nom l'indique, elles apparaissent après un traitement chronique de plusieurs mois voire plusieurs années. Il s'agit d'un syndrome hyperkinétique choréo-athétosique caractérisé par des mouvements anormaux hétérogènes involontaires. On retrouve également de façon très fréquente un syndrome bucco-linguo-masticatoire.[35, 55]

#### 5.1.1.2.2 *Parkinsonisme*

On peut aussi l'appeler syndrome parkinsonien. Il se caractérise par l'apparition de la triade clinique : rigidité, tremblements, akinésie. Sa survenue se produit lors des premiers mois de traitement. Son installation progressive ainsi que l'absence de douleurs serait responsable de moins d'arrêt de traitement que les dystonies.

D'un point de vue pharmacologique, la prise de neuroleptiques antagonistes dopaminergiques mime les symptômes d'une maladie de Parkinson idiopathique dans laquelle il existe une insuffisance dopaminergique.[35]

#### 5.1.2. EPILEPSIE

De manière générale, les neuroleptiques abaissent le seuil épileptogène et peuvent donc entraîner des épisodes comitiaux. La prescription de neuroleptiques chez un épileptique connu doit faire réévaluer son traitement à fortiori lorsque celui-ci comprend de la carbamazépine qui est métabolisée par le même cytochrome (2D6) que la rispéridone.[56]

#### 5.1.3. SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

Le syndrome malin des neuroleptiques est une manifestation rare mais grave. Il se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire, des troubles neurovégétatifs, une altération de la conscience et une augmentation des CPK traduisant une rhabdomyolyse. Ce syndrome commun à tous les neuroleptiques classiques peut survenir avec la rispéridone. Lors de l'apparition de ce syndrome malin, l'arrêt de tout traitement neuroleptique s'impose. Il s'agit d'une urgence vitale. Dans le cadre de ce syndrome, on constate de façon moins fréquente que les neuroleptiques sont la cause de dysrégulations thermiques pouvant aller jusqu'à des convulsions.[35]

Au moins deux cas de syndrome malin apparus chez des adolescents traités par la rispéridone ont été publiés.[57, 58]

#### **5.1.4. TROUBLES COGNITIFS**

Il est très important de les prendre en compte notamment en raison de l'importance de ces manifestations et de leurs conséquences négatives chez l'adulte en terme de difficultés d'adaptation et chez les jeunes en âge d'être scolarisés. Ces troubles cognitifs sont imbriqués avec l'altération de la vigilance, les états agités, ...

Une étude de 1996 s'intéresse à 80 sujets adultes répartis en 5 groupes de 16 :

- Un groupe sans traitement
- Un groupe sous HALDOL®
- Un groupe sous MODITEN®
- Un groupe sous clozapine
- Un groupe sous rispéridone

Les résultats obtenus montrent que tous les schizophrènes sans traitement présentent des altérations des fonctions cognitives que ces altérations sont majorées par les D2 bloqueurs (HALDOL® et MODITEN®) alors qu'elles sont améliorées par la clozapine et la rispéridone.[59-61]

C'est là que se pose la question de la prise en charge des enfants par la rispéridone. En effet, sait-on réellement quel est le retentissement cognitif de ces pathologies sur les enfants et notamment sur leur scolarisation et si ces répercussions ne sont pas plus limitantes que l'apparition éventuelle de troubles cognitifs.

La littérature est en faveur du traitement médicamenteux pour permettre à l'enfant une meilleure scolarisation.

#### **5.1.5. CEPHALEE**

C'est une manifestation relativement fréquente chez l'adulte et chez l'enfant. Elle survient dans environ 30% des cas.[61]

#### **5.1.6. ALTERATION DE LA VIGILANCE**

L'altération de la vigilance peut aller jusqu'à la somnolence ou la sédation. L'apparition de ces manifestations se fait le plus souvent dès les premiers jours ou les premières semaines de traitement.

Cet état de perte de vigilance est attribuable à l'activité antihistaminique de la rispéridone. Cette affinité pharmacologique de la molécule sur les récepteurs H1 étant limitée, la rispéridone est considérée comme un neuroleptique peu sédatif alors que cet effet peut parfois être recherché avec d'autres neuroleptiques.[51, 61-64]

Il semblerait que ces manifestations de somnolence disparaîtraient après quelques semaines.[65]

En revanche, il est avéré que ces manifestations de somnolence sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte.[61, 65, 66]

#### **5.1.7. INSOMNIE**

Effet paradoxal commun [35]

#### **5.1.8. AGITATION ANXIETE**

Effets paradoxaux communs qui seraient en fait des réactivations anxieuses liées à la pathologie sous-jacente.[35, 42]

### **5.2. MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES**

#### **5.2.1. HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE**

En raison des propriétés alpha-bloquantes de la rispéridone, une hypotension orthostatique peut survenir, le plus fréquemment, lors de la période d'instauration du traitement. Les vertiges ont la même valeur séméiologique que les hypotensions.

Le principe de l'instauration progressive du traitement est recommandé pour la rispéridone en raison d'un profil de tolérance amélioré dans ces conditions par rapport à une instauration rapide aux doses d'entretien recommandées.

Une attention particulière est à porter en cas de déshydratation, d'hypovolémie ou de maladie cérébrovasculaire pouvant aggraver cette symptomatologie.

Lorsqu'une hypotension apparaît une réduction de posologie est à envisager en association avec les mesures de prévention et d'information pratique délivrées aux malades.[35]

### 5.2.2. ALLONGEMENT DE L'ESPACE QT

L'intervalle QT correspond à la durée de dépolarisation et de repolarisation ventriculaire. Son allongement n'a pas toujours de traduction clinique mais peut parfois se compliquer d'épisodes de trouble du rythme ventriculaire à type de torsades de pointes.

L'allongement du QTc (QT corrigé prenant en compte la fréquence cardiaque) est un trouble qui apparaît rarement lors d'un traitement par la rispéridone contrairement aux hypotensions orthostatiques ou aux tachycardies plus classiques.

Dans le résumé des caractéristiques du produit que l'on peut retrouver dans le Physicians Desk Référence : équivalent américain de notre dictionnaire Vidal, l'allongement du QTc est considéré comme un trouble rare. Cette référence mentionne qu'au cours d'essais de pré-commercialisation, un allongement de QTc (> 450 msec) a été rapporté chez 8 des 380 patients traités par la rispéridone or aucun des patients du groupe placebo n'a montré cette anomalie.

Une étude menée par le laboratoire Pfizer pour la Food and Drugs Association (FDA) en 1991 révèle une augmentation moyenne du QTc de 12 msec. Ceci laisse à penser que des cas de torsades de pointe sont susceptibles de se produire avec cette molécule.[67, 68]

Un seul cas de décès a été retrouvé dans la littérature. Une femme de 34 ans sans antécédent cardiovasculaire chez laquelle le traitement par rispéridone avait été initié 5 jours plus tôt à la dose de 4 mg/j. 200 mg/j d'amantadine et 5 mg/j d'halopéridol étaient associés. Un arrêt cardiaque est survenu avec un élargissement du QRS et un QTc à 480 msec.[68]

En cas de surdosage, la surveillance cardiovasculaire doit débuter sans tarder avec une surveillance par ECG (électrocardiogramme) en continu jusqu'au rétablissement du patient.[35]

En dehors d'un contexte de surdosage, on peut conclure que malgré le possible allongement du QTc, la rispéridone présente un risque faible d'entraîner des arythmies ventriculaires en dehors de l'existence de facteurs de risque associés.[69]

### **5.2.3. TACHYCARDIE**

Susceptible d'induire des tachycardies, la rispéridone doit être utilisée avec précautions chez les patients présentant un risque cardiovasculaire connu, en particulier : insuffisance cardiaque ou ischémie coronarienne. Il s'agit le plus souvent d'une manifestation réflexe lors d'hypotensions.[35]

### **5.2.4. OEDEMES**

La possible favorisation d'œdèmes angioneurotiques est reconnue.[35]

### **5.2.5. EVENEMENTS CEREBROVASCULAIRES**

Des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des accidents ischémiques transitoires (AIT) ont été rapportés lors de traitement par la rispéridone.

Les manifestations cérébrovasculaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de démence mais, dans ce cas, le facteur âge ne doit pas être négligé. D'ailleurs aux Etats-Unis, le UK Committee on safety on medicine a recommandé de ne pas utiliser la rispéridone dans le traitement des démences chez des personnes âgées, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a également émis cette recommandation en 2005.[42]

## **5.3. MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES ET SEXUELLES**

### **5.3.1. HYPERPROLACTINEMIE ET SES CONSEQUENCES**

La dopamine inhibe physiologiquement la sécrétion de prolactine au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire du PIF (Prolactine release inhibiting factor). Les antagonistes de la dopamine tels que les neuroleptiques vont donc par leur activité pharmacologique, lever cette inhibition et induire une hyperprolactinémie. Ce mécanisme d'hypersécrétion de prolactine est dose dépendant. Il semble également que des facteurs de stress, d'infection,... soient aussi mis en cause dans ces manifestations.[27, 35, 53, 70, 71]



Chez la femme, la prise de neuroleptiques pourra être à l'origine d'une perturbation du cycle menstruel et d'un syndrome d'aménorrhée-galactorrhée. Ces perturbations surviennent dans environ 10 % des cas. On peut également remarquer des diminutions de la libido, et parfois même de l'hirsutisme. Ces troubles hormonaux peuvent être inducteurs au long cours d'ostéoporose..[72]

Chez l'homme, cette hyperprolactinémie entraîne une gynécomastie ainsi que des troubles de l'éjaculation, de l'érection et parfois, de façon plus rare, un priapisme.[73, 74]

Chez l'adulte, les études ne montrent pas de différences significatives entre les patients traités par la rispéridone (4 à 6 mg/j) et ceux traités par l'halopéridol quant à l'incidence et la gravité des effets indésirables sexuels ou se rapportant à l'hypersecretion de prolactine.[72]

### **5.3.2. TROUBLES URINAIRES**

Il va s'agir de :

- Priapisme (cf. troubles sexuels)
- Incontinence urinaire ou à l'inverse rétention d'urine
- Enurésie notamment chez l'enfant [70, 75]

### **5.3.3. PRISE DE POIDS**

Comme les effets extrapyramidaux, la prise de poids compte parmi les manifestations indésirables les plus fréquentes et les plus classiques des neuroleptiques.

La prise de poids est un problème très important à prendre en compte à double titre :

- la raison médicale car le surpoids est un facteur d'augmentation de la morbidité coronarienne, mais aussi d'hypertension artérielle, de diabète de type II, de dyslipidémie, d'apnée du sommeil, de problème ostéoarticulaire, ...
- la raison pharmaceutique : l'observance au traitement est difficile dans le cadre de cette manifestation ce qui rend le traitement moins efficace.[76]

Les mécanismes de cette prise de poids sont encore mal connus, il y aurait vraisemblablement mise en jeu de la leptine. Les récepteurs H1 sont très probablement mis en cause mais aussi les récepteurs 5-HT2.[76]

Cette prise de poids résulte visiblement d'une augmentation de l'appétit mais aussi d'une perturbation des mécanismes métaboliques.[65, 70, 77-81]

Au terme d'une étude menée chez 397 patients adultes en ambulatoire sous traitement par la rispéridone, la prise de poids moyenne observée après 364 jours de traitement était d'environ 2,3 kg ce qui est similaire aux études menées à court terme. Cette prise qui peut s'avérer minime pour un adulte doit être considérée comme importante chez un enfant.[81-83]

Il est important de noter que cette manifestation est sous notifiée en pharmacovigilance. Elle est donc certainement beaucoup plus fréquente.

#### **5.3.4. DIABETE DE TYPE II**

L'élévation des sécrétions d'insuline et de leptine seraient les mécanismes inducteurs de la prise de poids. La prise de poids étant elle-même facteur de risque du diabète de type II.[79, 84-86]

Le risque de survenue d'intolérance au glucose et de diabète est plus élevé lors de traitement par la rispéridone et, plus généralement, lors de traitements par antipsychotiques atypiques que dans le groupe placebo. De la même manière, les traitements par rispéridone peuvent être associés à une augmentation sérique des triglycérides. l'élévation des taux sériques de glucose et de triglycérides sont un facteur de risque des maladies coronariennes.[42, 85-87]

En revanche, on peut noter une étude rapportant la normalisation de la glycémie lors de switch de l'olanzapine vers la rispéridone.[88]

#### **5.3.5. EFFETS SUR LA CROISSANCE**

Cette question a été décrite dans la partie suivante traitant plus particulièrement de l'enfant.

## **5.4. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES**

### **5.4.1. PHOTSENSIBILISATION**

Les phénomènes de photosensibilisation ainsi que des colorations inhabituelles de la peau peuvent être constatées. Ces réactions sont, soit de mécanisme photoallergique, soit les conséquences de la formation de radicaux libres.

Il est important de prévenir les patients de manière à ce qu'ils se protègent des UV par l'application de crèmes protectrices.[70]

### **5.4.2. URTICAIRE**

C'est la forme la plus avancée de la photosensibilisation.[70]

### **5.4.3. ANGIOEDEME**

Un seul cas a pu être retrouvé dans la littérature mais cette manifestation est mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).[35, 89]

## **5.5. MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES**

Troubles de l'accommodation et flou visuel sont les principaux effets visuels survenant lors de la prise de rispéridone.[35]

## **5.6. MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES**

Une leucopénie apparue sous traitement par la rispéridone a été rapportée. Il s'agit d'un jeune schizophrène de 15 ans qui a présenté à la suite de son traitement sous rispéridone une leucopénie aiguë.[90]

## **5.7. TROUBLES DIGESTIFS**

Constipation, dyspepsies, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou encore anorexie peuvent survenir lors de la prise de rispéridone. Ces troubles digestifs sont des manifestations fréquentes mais sont variables selon les études. D'après les publications retrouvées, ce sont les mêmes types d'effets qui apparaissent chez l'enfant avec une fréquence comparable. Il ne semble pas que la rispéridone est une toxicité digestive propre mais qu'elle est susceptible d'induire ces manifestations indésirables de la même manière que tout traitement médicamenteux.[35, 61, 65, 91]

## **5.8. DIVERS**

### **5.8.1. HEPATOTOXICITE**

Perturbation des enzymes hépatiques qui serait due à la formation de radicaux libres.[70]

Deux cas d'hépatotoxicité ont été retrouvés dont l'un par réaction idiosyncrasique à la rispéridone après seulement 2 prises. Il n'est pas précisé si cette manifestation est plus fréquente chez l'enfant.[92, 93]

Certains auteurs suggèrent que des manifestations hépatotoxiques peuvent être associées à des traitements prolongés par la rispéridone chez des enfants.[94]

Le Physicians Desk Reference de 2001 précise cependant que l'augmentation des enzymes hépatiques (TGO et TGP) est un effet peu fréquemment rapporté (1% à 0,1%) lors de traitement par la rispéridone.

### **5.8.2. SYNDROMES INFECTIEUX**

Ils sont beaucoup plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte. On retrouve :

- des infections du tractus respiratoire de type rhinites qui sont 3 fois plus fréquentes dans le groupe rispéridone que dans le groupe placebo mais dont l'origine n'est pas expliquée (sensibilisation aux infections ou mécanisme allergique)
- des syndromes pseudogrippaux
- des toux [65, 95]

### 5.8.3. INTOXICATION A L'EAU

Elle est occasionnelle et survient notamment en cas de polydypsie ou de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).[35]

## 5.9. EFFETS INDESIRABLES PLUS FREQUENTS CHEZ L'ENFANT

Le profil de tolérance chez l'enfant est comparable à celui observé chez l'adulte. Les effets indésirables, notamment à long terme, sont mal connus alors qu'ils sont primordiaux pour un organisme amené à se développer et à fonctionner encore de nombreuses années.[96]

Il a été montré que chez les enfants et les adolescents, une augmentation des doses plus progressive et plus lente permet de réduire au maximum le risque d'effets indésirables entraînant ainsi une meilleure tolérance et donc une meilleure compliance. En effet, des syndromes extrapyramidaux aigus sont décrits de façon plus fréquente chez l'enfant surtout lors d'augmentation rapide de posologie.[97-99]

Les principaux effets indésirables survenus chez l'enfant sont la **somnolence** et la **prise de poids** sans modifications importantes des paramètres biologiques ou cardiovasculaires (augmentation légère et transitoire du rythme cardiaque chez 2 enfants). Les **manifestations endocriniennes** posent le problème du développement à long terme encore méconnu. Toutes les études montrent un nombre d'effets indésirables plus importants dans le groupe rispéridone que dans le groupe placebo.[32, 55, 100, 101]

### **5.9.1. LA SOMNOLENCE**

La somnolence (73 % dans le groupe rispéridone versus 8 % dans le groupe placebo) doit être envisagée de façon très sérieuse car, dans le cas présent, cette manifestation apparaît chez des sujets en phase d'apprentissage scolaire ou rééducatif. Une modification de l'horaire des prises peut améliorer l'impact de la sédation sur les facultés attentionnelles de l'enfant.[61, 65, 95, 102, 103]

### **5.9.2. LES PRISES DE POIDS**

Le problème des prises de poids encore plus important chez l'enfant que chez l'adulte même s'il ne met pas le pronostic vital en jeu est fondamental. C'est l'une des constatations les plus fréquentes autant de la part des médecins que des patients. De plus, c'est une manifestation largement sous notifiée.

Face aux problèmes hygiéno-diététiques de la société actuelle avec l'accroissement du nombre d'enfants en surpoids ou obèses, il est important de prendre en charge sans laxisme cet effet indésirable d'autant que les prises de poids sont fréquentes et parfois importantes sous rispéridone. Dans certains essais sur une période plus longue, on peut noter des prises de 7 à 8 kg sur une période de 6 mois à un an.[61, 65, 95, 102-107]

La cinétique de cette prise de poids chez l'enfant a été étudiée. Elle montre que l'exposition chronique des enfants autistes à la rispéridone entraîne une prise de poids selon une courbe de type curvilinéaire avec un ralentissement ultérieur.[77]

### **5.9.3. LES TROUBLES ENDOCRINIENS**

Lors d'essais cliniques, il a pu être rapporté que l'incidence des troubles menstruels chez la jeune fille et des gynécomasties chez le jeune garçon était plus élevée que chez l'adulte. On peut penser que les différences sont en rapport avec les processus normaux de développement et de maturation sexuelle.[108]

De même, les données de sécurité disponibles à partir des résultats d'études cliniques menées sur des périodes allant jusqu'à un an, indiquent qu'il n'y a pas d'effet sur la croissance et la puberté. Toutefois, les conséquences sur la croissance et la puberté d'une exposition supérieure à un an sont inconnues.[65, 95]

#### 5.9.4. LES EFFETS EXTRAPYRAMIDAUX

Il semblerait cependant que, comme pour l'adulte, les neuroleptiques atypiques et notamment la rispéridone apportent un bénéfice en terme de survenue d'effets indésirables par rapport aux neuroleptiques dits de première génération.

Cette amélioration concernerait surtout les effets indésirables de type neurologique qui sont apparus peu fréquemment dans les différentes études. Des études ont montré que l'apparition de ces effets neurologiques est dose dépendante et concentration dépendante. Dans les études, l'adolescent apparaît plus sensible que l'adulte à la survenue d'effets extrapyramidaux.[61, 65, 95, 97, 102, 108]

Jusqu'à la mise sur le marché de la rispéridone, le neuroleptique de référence en pédopsychiatrie était l'halopéridol. Une étude menée chez des enfants de 5 à 14 ans traités pendant 39 semaines a montré l'apparition de syndromes extrapyramidaux chez 53% des enfants ce qui est beaucoup plus important que les résultats obtenus avec la rispéridone. Dans l'étude de Shea, le pourcentage symptômes extrapyramidaux étaient de 28 % pour le groupe rispéridone contre 13 % pour le groupe placebo.[95, 109]

Quelques cas ont été publiés notamment, le plus ancien, celui d'une jeune fille de 14 pour laquelle une dyskinésie tardive est apparue après 3 mois de traitement à la dose de 1 mg par jour ou encore celui d'un jeune autiste de 14 ans qui au 23<sup>ème</sup> mois de traitement a présenté un mouvement de « jerking » du tronc et de l'abdomen. Il était alors bien équilibré au plan psychiatrique à la dose de 3 mg/j de rispéridone. Après essai de réduction de posologie, la dose de 2 mg/j ne s'est pas montrée efficace. En raison de l'efficacité thérapeutique à la dose de 3 mg/j, le médecin a réévalué le rapport bénéfice/risque du traitement avec les parents. Un traitement correcteur anticholinergique a du être initié.

Ce dernier cas soulève la question de l'intervention médicamenteuse correctrice chez enfant qui n'est pas encore consensualisée surtout dans des situations d'effets indésirables peu fréquents.[99, 110, 111]

#### 5.9.5. LES AUTRES MANIFESTATIONS

La survenue de **céphalées** est un effet indésirable fréquent.[61, 65]

Les **rhinites** sont également fortement signalées sans qu'il n'y ait pu avoir d'explication avec presque 30% des enfants victimes contre 10 % dans le groupe comparateur placebo.[95]

Dans cette même étude, il est apparu des **événements indésirables extrapyramidaux** peu fréquents mais caractérisés de sévères.[95]

Des **manifestations digestives** de type nausées, vomissements ou encore dyspepsies sont également constatables mais leur fréquence et leur importance tendent à diminuer lors de la poursuite du traitement.[108, 112]

### 5.10. LES SYNDROMES D'ARRET

Ce syndrome d'arrêt est décrit chez 10 à 20 % des enfants et des adolescents traités au long cours par des antipsychotiques : diminution de l'appétit, nausées et vomissements, troubles aigus du comportement.[113]



## 6. CONTRE-INDICATIONS

La rispéridone présente peu de contre-indications :

- **hypersensibilité** à la molécule elle-même ou à l'un des excipients
- femme **allaitant** en raison de la distribution de la rispéridone dans le lait maternel (cf. ci-dessus) et du manque de données à ce sujet.[44]

La prise en charge de la femme enceinte relève de l'évaluation individuelle en fonction de la pathologie de celle-ci. Cependant, le passage à un autre neuroleptique mieux connu tel que l'halopéridol est préférable.

D'un point de vue relatif à la galénique, la présence de lactose en tant qu'excipient entraîne une contre-indication d'emploi en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de mal absorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. De même pour la forme orodispersible, la présence d'aspartam entraîne une contre-indication en cas de phénylcétonurie.[35, 114]

## 7. SURDOSAGE

Le surdosage en rispéridone correspond dans les grandes lignes à une augmentation de ses effets indésirables.

Sur le plan clinique, le surdosage se traduit par :

- somnolence, sédation
- tachycardie, hypotension
- symptômes extrapyramidaux

En raison du possible allongement de l'espace QTc, une surveillance cardiaque doit être mise en place même si les résultats d'une étude récente indiquent que la rispéridone, par rapport à d'autres antipsychotiques, présente un profil d'évolution favorable lors de la survenue de surdosages.[115]

Il n'existe pas d'antidote de la rispéridone. Lors de surdosage aigu, le traitement sera symptomatique :

- assurer l'oxygénation et la ventilation
- lavage gastrique et/ou administration de charbon actif associé à un traitement laxatif
- surveillance cardiovasculaire
- administration de traitements correcteurs si apparition de syndromes extrapyramidaux sévères
- en cas d'hypotension ou de collapsus circulatoire, perfusion de solutés de remplissage avec adjonction d'agents sympathomimétiques [35]

Les mentions légales du RCP précisent qu'en cas de surdosage le monitoring cardiaque devra être immédiatement instauré et inclure une surveillance ECG en continu jusqu'au rétablissement pour éviter la survenue de troubles du rythme cardiaque.[35]

Un cas de tentative de suicide chez un adolescent de 15 ans a été publié. La prise médicamenteuse était de 110 mg de rispéridone. Les manifestations apparues étaient modérées compte tenu d'une prise multipliée par 10 par rapport aux doses usuelles préconisées. L'adolescent a présenté une léthargie, une hypotension et une tachycardie sans autres manifestations cliniques particulières associées.

Dans cet article, les auteurs ont étudié toutes les classes d'âges. Ils concluent lors de surdosage, notamment chez les enfants, à la nécessité en premier lieu d'une surveillance cardiorespiratoire accrue.[116]

## **8. L'ENFANT : VARIATIONS, SPECIFICITES, MODALITES DE PRESCRIPTION, GALENIQUE, CONDUITE ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT**

La pédopsychiatrie, et dans un sens plus large la pédiatrie, est un domaine pour lequel les études pharmacologiques se font rares. Cela s'explique par le fait que le nombre de patients est réduit, il est donc peu intéressant pour l'industrie pharmaceutique d'investir dans des études coûteuses dont les bénéfices post Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) seront réduits.

La rareté des cas notamment dans des indications aussi restreintes que celles de la rispéridone ne facilite pas les études et donne peu de poids aux tests statistiques.[12, 14, 96, 117, 118]

La prescription de psychotropes chez l'enfant pose beaucoup plus de problèmes que chez l'adulte. Les raisons sont multiples :

- manque de connaissance sur les effets à long terme d'un psychotrope sur un organisme en voie de développement,
- place de l'entourage dans la genèse et le maintien des troubles psychopathologiques,
- rôle majeur des autres abordés thérapeutiques,
- risque de retentissement cognitif avec altération des performances intellectuelles ou scolaires qu'il s'agisse des conséquences de la pathologie ou du traitement,
- insuffisance d'essais cliniques fiables.

La rispéridone a fait l'objet de plusieurs études chez l'enfant. Ces études seront présentées par indication dans la deuxième partie de ce mémoire.[15]

## 8.1. REGLES PARTICULIERES

Les pédopsychiatres sont de faibles prescripteurs.[13]

Avant traitement, les règles de prescription des psychotropes chez l'enfant reposent sur les indications/contre-indications de l'AMM. Sous traitement, des protocoles de surveillance sont établis tant au plan clinique que biologique.

La monothérapie sera privilégiée car les associations sont a fortiori très mal étudiées.[96]

Rosenberg préconise quelques recommandations chez l'enfant, elles se composent :

- d'un **examen clinique** avant toute prescription : poids, taille, pouls, tension artérielle
- de l'**inventaire** des manifestations indiquant la nécessité du traitement ce qui permettra un suivi de l'évolution ultérieure
- d'un **bilan biologique** : numération formule sanguine (NFS), bilan hépatocellulaire, dosage des CPK
- d'un **électrocardiogramme** [119]

Lorsque le traitement est débuté, une surveillance clinique particulière pour l'enfant doit également être mise en place : surveillance de la taille, du poids, et recherche des effets neurologiques. La réévaluation du traitement est recommandée à chaque consultation psychiatrique.[35]

Le syndrome malin des neuroleptiques est un effet indésirable rare mais grave. Il doit être considéré comme pouvant survenir chez l'enfant et l'adolescent avec n'importe quel neuroleptique. La crainte de cette complication rend nécessaire des mesures d'urgence en cas de survenue de fièvre au cours d'un traitement par neuroleptique.[120]

## 8.2. LA RISPERIDONE CHEZ L'ENFANT

La rispéridone présente deux indications dans le domaine de la pédopsychiatrie. On retrouve dans les mentions légales : « **Enfants âgés de 5 à 11 ans :**

- **Traitement des troubles du comportement (tels que hétéroagressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie**
- **Retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilation) en monothérapie » [35]**

La rispéridone a fait l'objet d'études à la dose de 0,02 à 0,04 mg/kg/j dans le traitement aigu de l'agressivité et des troubles des conduites chez l'enfant. Il s'agit d'une situation d'urgence dans laquelle la molécule sera prescrite de façon brève.[102]

En revanche, elle a fait ses preuves dans le traitement chronique des troubles du comportement associé au retard mental à une posologie initiale recommandée à 0,25 mg/j. Ces troubles du comportement dans le cadre du retard mental sont l'une des premières indications de la rispéridone en pédopsychiatrie. Ces posologies pourront aller jusqu'à 0,5 mg/j pour un individu de moins de 50 kg à 1 mg/j si le poids est supérieur ou égal à 50 kg après un palier par posologie d'au moins 72 heures.[35, 96, 102]

La posologie journalière efficace dans l'indication des troubles du comportement observés dans les syndromes autistiques semble, selon les études, devoir être comprise entre 1 et 4 mg /j ce qui est inférieur aux doses préconisées chez l'adulte. Ces doses d'entretien seront obtenues après une initiation du traitement à la posologie de 0,25 mg/j si l'enfant pèse de moins de 20 kg ou de 0,5 mg/j si son poids est supérieur ou égal à 20 kg. La posologie minimale efficace est recherchée en augmentant progressivement les doses par paliers de 8 jours.[35, 102]

Comme pour l'adulte, la réévaluation du rapport bénéfice / risque chez l'enfant est un principe général renforcé par la version 2 de l'accréditation.

Figure 8 : Récapitulatif des posologies

Indications	Retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilation) en monothérapie	Traitement des troubles du comportement (tels que hétéroagressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie
Posologie d'initiation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,25 mg/j si P &lt; 50kg</li> <li>• 0,5 mg/j si P ≥ 50 kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,25 mg/j si P &lt; 20kg</li> <li>• 0,5 mg/j si P ≥ 20 kg</li> </ul>
Posologie d'entretien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 mg/j si P &lt; 50kg</li> <li>• 1 mg/j si P ≥ 50 kg</li> </ul>	1 à 3 mg/j
Paliers	Le palier minimum est de <b>72 heures</b>	A partir du <b>8<sup>ème</sup> jour</b> la posologie peut être augmentée à 0,5 mg ou à 1 mg en fonction du poids. A partir du <b>16<sup>ème</sup> jour</b> , la posologie sera adaptée en fonction de la réponse clinique
Remarques	Pour la posologie à 0,25 mg/j seule la forme <b>buvable (1 mg/ml)</b> est adaptée. Le <b>RISPERDAL® 1 mg</b> sécable peut être utilisé Certains enfants nécessitent des doses de <b>1,5 mg/j</b>	Pour la posologie à 0,25 mg/j seule la forme <b>buvable (1 mg/ml)</b> est adaptée. Le <b>RISPERDAL® 1 mg et 2 mg</b> sécables peuvent être utilisés L'ajustement de posologie peut se faire de façon plus lente avec un délai minimum de 7 jours. Certains enfants nécessitent des doses jusqu'à <b>4 mg/j</b>

### 8.3. LA GALENIQUE

Avant tout, il est important de rappeler les erreurs trop fréquentes d'utilisation des médicaments en pédiatrie pouvant conduire à des sous-dosages ou à des surdosages parfois gravissimes.

Pour anecdote, le cas du Dr C. qui prescrit à l'un de ses patients 0,25 mg/j de rispéridone pendant 7 jours puis 0,5 mg/j la semaine suivante. La forme galénique choisie en raison de ces faibles posologies est la forme buvable. Le médecin informe les parents qu'au titre de l'initiation du traitement, la posologie initiale choisie est faible. Après 10 jours, le médecin est informé par la famille que le pharmacien a délivré de façon quantitativement insuffisante et qu'il ne veut pas dispenser à nouveau prétendant que les quantités initiales distribuées sont suffisantes. La discussion avec les parents amène le Dr C. à comprendre que la dose délivrée la première semaine n'était pas 0,25 mg/j mais 2,5 mg/j puis ensuite dans la logique de l'erreur de 5 mg/j. L'enfant, mis à part une activité un peu ralentie par rapport à son habitude, n'a pas présenté d'effets indésirables. Le médecin a rétabli la posologie mais la question de la galénique adaptée aux enfants se pose.

Il existe actuellement 3 types de formes galéniques de rispéridone dont certaines sont destinées à l'enfant :

- une forme buvable à 1 mg/ml en flacon de 30 ml
- une forme comprimé avec deux dosages : 1 et 2 mg (la forme à 4 mg n'étant pas indiquée chez l'enfant)
- une forme comprimée orodispersible disponible à 0,5 et 1 mg :  
RISPERDALORO®

La **forme buvable** se présente en flacon de 30 ml avec un bouchon sécurisé de type « sécurité enfant ». Pour l'ouvrir, il faut exercer une pression dessus et tourner simultanément. Le prélèvement des quantités se fait à l'aide d'une seringue graduée en ml ou mg ce qui est équivalent car la concentration est de 1 mg/ml.[35]



La **forme orodispersible** présente plusieurs avantages en pédopsychiatrie :

- l'existence d'un dosage à 0,5 mg facilitant l'ajustement des prises et permettant une alternative à la forme buvable notamment lors de problèmes de goût ou encore de facilité de transport (activité sportive, voyage,...)
- leur désintégration quasi immédiate dans la bouche, en quelques secondes sur la langue sans besoin d'eau, garantissant aux parents la prise du traitement en cas de refus de l'enfant

En revanche, la forme orodispersible est plus fragile. Le déconditionnement du blister (emballage primaire) doit se faire de façon délicate, sans poussée. Une fois sortis de la plaquette thermoformée, les comprimés doivent être utilisés immédiatement car ils ne se conservent pas à l'air libre.[114]

Figure 9 : La forme buvable



Figure 10 : La forme comprimée



Figure 11 : La forme orodispersible



# **DEUXIEME PARTIE : ASPECT CLINIQUE**

# 1. INTRODUCTION

Certains enfants et certains adolescents souffrant d'un **retard mental** ou d'un **syndrome autistique** présentent des troubles du comportement (tels qu'une agressivité, une agitation, une impulsivité, des automutilations) qui peuvent mettre en danger leur intégration sociale, leur intégrité physique ou les conduire à agresser leur entourage. Face à un enfant présentant des troubles du comportement, quelle que soit la pathologie sous-jacente, la première démarche est de rechercher les causes possibles à ces troubles : problèmes somatiques plus particulièrement symptomatologie douloureuse, problèmes familiaux, lieu de vie inadapté, difficultés de l'enfant à communiquer ses besoins, à comprendre les informations venant de l'entourage ...

La prise en charge de ces patients en souffrance est difficile. L'objectif est d'agir lorsque cela est possible sur les causes déclenchant ces troubles du comportement. Lorsque aucune cause n'est identifiée, il est possible d'avoir recours aux traitements médicamenteux plus précisément aux neuroleptiques en favorisant dans un premier temps la monothérapie et ce par palier progressif de doses.

L'halopéridol était jusqu'à la commercialisation de la rispéridone le neuroleptique de référence de ces indications en pédopsychiatrie. Il paraît intéressant d'évaluer le progrès apporté par celle-ci au travers des études publiées mais aussi des cas de patients qui ont pu être recueillis. Cela a également permis l'évaluation des pratiques courantes de terrain des pédopsychiatres prescripteurs.

Le détail des différentes approches ne doit pas être interprété comme des solutions uniques aux problèmes de chaque enfant. Dans la plupart des cas, **une association de ces différentes approches est proposée, avec une réflexion commune entre les intervenants.**

Une **fiche d'information** à destination des médecins et des familles d'enfants traités a été réalisée en ce sens.

## 2. L'APPROCHE NON MEDICAMENTEUSE

Dans la prise en charge des troubles psychiatriques, le projet individuel de soin comporte en premier lieu une **psychothérapie** à laquelle on pourra associer un traitement médicamenteux si elle est insuffisante ou inefficace. Cette dernière peut être de groupe ou individuelle, éventuellement analytique ou d'inspiration analytique, voire à visée occupationnelle. Très souvent il s'agit d'une thérapie « institutionnelle », c'est-à-dire intégrant plusieurs approches et plusieurs professionnels différents, dans un projet commun.

Dans la prise en charge de l'enfant, la thérapeutique non médicamenteuse est l'approche de **première intention**. En effet, chez l'enfant, les psychotropes doivent être utilisés parcimonieusement et avec une grande prudence.

La prise en charge non pharmacologique a plusieurs objectifs :

- Réduire les comportements gênants lorsqu'ils existent
- Réhabiliter les fonctions déficitaires
- Décoder ou au moins approcher les difficultés sous-jacentes
- Aider l'enfant à mieux communiquer et appréhender le monde environnant
- Accompagner les parents et bénéficier de leur connaissance importante de leur enfant et de ses difficultés
- Apporter une aide multidimensionnelle et adaptée au fur et à mesure aux besoins de l'enfant, dans les domaines psychoaffectif, éducatif, cognitif, instrumental, etc.

Cette approche peut se détailler en plusieurs catégories qui sont en réalité plusieurs volets de la prise en charge individuelle, l'ensemble formant un programme d'intervention pensé, appliqué, régulièrement évalué et réajusté (le projet individuel de soin).

## **2.1. LES PSYCHOTHERAPIES**

### **2.1.1. LA PSYCHOTHERAPIE D'INSPIRATION PSYCHANALYTIQUE**

Elle s'adresse aux enfants et doit être adaptée à leur niveau et leurs potentialités. Elle permet d'évoquer et si possible de désamorcer les peurs, les angoisses, les souffrances ce qui va permettre à l'enfant de comprendre certaines situations sociales et de gérer au mieux le stress et donc les manifestations d'agressivité. Elle s'appuie sur le langage quand c'est possible, mais aussi sur le jeu, le dessin, les médiations,...[121]

### **2.1.2. LES THERAPIES FAMILIALES SYSTEMIQUES**

Par l'analyse des interactions et des communications que l'enfant tisse avec sa famille, il est possible d'agir sur les liens au sein de la fratrie et sur les modes d'échange avec les parents. L'apaisement de certaines tensions va améliorer les conduites agressives de l'enfant envers lui-même et les autres, comme dans un système interactionnel.[121]

### **2.1.3. LES THERAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES**

Ces thérapies s'intéressent à modifier ici et maintenant des comportements inadaptés ou dangereux pour l'enfant ou pour autrui notamment automutilations ou hétéro-agressivité. Elles peuvent aider l'enfant autiste à avoir des comportements plus adéquats socialement. Le but est de réapprendre à l'enfant les comportements appropriés.[121]

### **2.1.4. LA THERAPIE INSTITUTIONNELLE**

Elle est sans doute celle que rencontrent le plus souvent les enfants dans les établissements du secteur médico-social et hospitalier. Il s'agit de prendre en charge l'enfant dans sa globalité au sein d'une équipe multidisciplinaire. La vie de l'institution fait alterner des temps dits thérapeutiques et des temps dits occupationnels. Les projets institutionnels et individuels sont travaillés en équipe.[121]

### 2.1.5. LES THERAPIES D'ÉCHANGE ET DE DÉVELOPPEMENT ET LES APPROCHES ÉDUCATIVES

C'est un soin psychoéducatif individuel au cours duquel le partenaire thérapeute de l'enfant tente de réunir les conditions optimales d'échange : environnement et activités structurées, sérénité, disponibilité, réciprocité pour créer un climat favorable au développement d'interactions lors des activités ludiques. Le but essentiel est de favoriser les échanges pour rééduquer les fonctions neuropsychologiques atteintes. [121, 122]

## 2.2. LES PRISES EN CHARGE REÉDUCATIVES

Il faut évoquer essentiellement les **rééducations** du langage et de la communication qui sont essentielles pour des enfants dont la fonction communicative est la plus gravement touchée.

L'**orthophonie** est une indication importante, même pour les enfants autistes sans langage, puisque son action principale va porter sur la mise en place de moyens de communication alternatifs qui pourront se substituer au langage absent ou le renforcer lorsqu'il est à un stade encore trop rudimentaire. Un bon nombre d'outils peuvent enrichir les séances d'orthophonie notamment l'ordinateur.

Aux cotés de cette rééducation de la communication, il est souvent souhaitable d'associer des séances de **psychomotricité**, d'une part, pour rééduquer les troubles de la motricité globale et fine, mais aussi favoriser et renforcer certains apprentissages moteurs élémentaires, et encore prendre en compte et tenter de pallier des désordres sensori-moteurs et psychomoteurs parfois très invalidants, notamment chez des enfants autistes dits de « bas niveau ». Ces approches à médiation corporelle vont s'adresser à des patients très régressés, désorganisés ou angoissés. Lors de ces moments régressifs, l'enfant est sécurisé et une restructuration physique et/ou psychique devient possible.

Sur un autre plan, des séances de remédiations cognitives peuvent être envisagées pour les enfants qui présentent un profil de retard cognitif.[121, 123]

### **2.3. LES PRISES EN CHARGE EDUCATIVES**

Il s'agit d'un ensemble de méthodes et de stratégies d'enseignement appliquées aux enfants et adolescents autistes afin de leur permettre un accès au savoir. Le but n'est pas une scolarisation normale mais l'acquisition par l'enfant autiste ou retardé mental des outils pour mener la vie la plus indépendante possible.

Selon l'approche sous-jacente et la philosophie de travail, la part consacrée aux activités ciblant le développement cognitif et celle visant davantage le développement socio-affectif, sensoriel ou psychomoteur sont variables.

Aujourd'hui en France, des structures, des institutions et surtout des classes spécialisées intégrées en milieu scolaire ordinaire, pratiquent ce type d'approche. Il faut cependant signaler que la présence de dispositif complet assurant les projets individualisés fait défaut.

Chez l'enfant autiste, le savoir ne doit pas être négligé car l'enfant va pouvoir en tirer profit dans ses relations et interactions sociales. Les traitements éducatifs c'est-à-dire la possibilité pour l'enfant d'acquérir les principales conduites sociales menant à l'autonomie (repas, habillage, toilette, propreté,...) constituent l'objectif des traitements institutionnels (hôpitaux de jour) quand la gravité de la pathologie n'a pas permis que cet apprentissage ait lieu dans le cadre familial.[121, 123]

### **2.4. L'INTERVENTION PRECOCE**

L'intervention précoce va de pair avec un diagnostic précoce. Son fondement théorique repose sur le fait qu'entre 2 et 5 ans, les phénomènes de plasticité cérébrale et de compensation adaptative sont des leviers importants pour la récupération de certaines fonctions défailantes.

Il s'agit d'une approche développementale et comportementale, incluant un travail systématique sur les compétences sociales, cognitives et psychomotrices. Elle vise l'acquisition de compétences nouvelles et une réduction des comportements gênants tels que ceux décrits dans les indications de la rispéridone, parasitant les échanges.[121]



### 3. LES DEUX INDICATIONS DE L'AMM

La rispéridone est commercialisée par le Laboratoire JANSSEN-CILAG sous les noms de spécialité **RISPERDAL®** et **RISPERDALORO®**. Cette molécule existe sous plusieurs formes galéniques (comprimé pelliculé ou orodispersible et solution buvable) et en plusieurs dosages : comprimés à 1 mg, 2 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles à 0,5 mg et 1 mg, et solution buvable à 1 mg/ml.

Toutes Les variantes de la rispéridone ne sont pas toutes utilisables dans le domaine de la pédopsychiatrie, la forme comprimée dosée à 4 mg n'a pas l'indication chez l'enfant mais peut être utilisée chez l'adulte à partir de 15 ans.

L'autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est attribuée à un médicament sur la base d'études précises qui confèrent à ce médicament les indications pour lesquelles sa commercialisation est autorisée.

**La rispéridone est le premier neuroleptique atypique indiqué chez l'enfant.**

Les indications selon l'AMM sont libellées de la façon suivante : « **enfant âgé de 5 à 11 ans :**

- **Enfant âgé de 5 à 11 ans présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilations), en monothérapie.**
- **Traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure, et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie ».**

La rispéridone n'a pas pour vocation de traiter le retard mental ou le syndrome autistique mais les troubles du comportement qui sont parfois associés à ces pathologies. En effet, certaines études ont montré l'intérêt de cette molécule sur les manifestations d'agressivité ce qui a permis d'envisager son efficacité sur les manifestations agressives associées à des pathologies psychiatriques sous-jacentes.[124, 125]

## 3.1. RETARD MENTAL ACCOMPAGNE DE TROUBLES DU COMPORTEMENT

### 3.1.1. LE RETARD MENTAL

C'est une insuffisance congénitale (ou liée à des atteintes très précoces) du développement intellectuel. Cette insuffisance est quantifiée par des tests : QI verbal, QI performance et QI général. Les tests vont permettre d'affiner le diagnostic en retard léger ( $50 < \text{QI} < 80$ ), moyen ( $35 < \text{QI} < 50$ ) ou sévère ( $\text{QI} < 35$ ) par rapport au QI normal qui est égal à 100.

La DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>ème</sup> édition 1994) définit le retard mental comme un trouble caractérisé par 3 critères :

- Un fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne ( $\text{QI} < 70$ )
- Un déficit de fonctionnement adaptatif : communication, autonomie, vie domestique, aptitudes sociales, responsabilité individuelle, utilisation des acquis, travail, loisirs, santé et sécurité
- Début des troubles avant 18 ans [126, 127]

L'utilisation des neuroleptiques est, plus précisément de la rispéridone, ne s'intéresse qu'aux enfants retardés mentaux présentant des troubles du comportement ou des conduites (impulsivité, stéréotypies, hétéro-agressivité, ...).

Chez les retardés mentaux, la prescription des neuroleptiques a une visée symptomatique, elle sera corrélée à d'autres interventions en particulier psychoéducatives.

### 3.1.2. PRESENTATION DES ETUDES

#### 3.1.2.1. Avant la rispéridone en pédopsychiatrie

Jusqu'à la commercialisation de la rispéridone, l'**halopéridol** était considéré comme le traitement de référence des manifestations agressives et des troubles du comportement associés au retard mental. Cette molécule a fait l'objet d'études contrôlées versus placebo chez des patients retardés mentaux associant agitation et agressivité. L'amélioration a été modérée avec une légère réduction des stéréotypies.

Dans cette même étude, la thioridazine a pu montrer une réduction des troubles du comportement et de l'hyperactivité mais des biais tels que l'âge des patients et les thérapeutiques associées ne permettent pas de conclure à sa supériorité.[128, 129]

Le **TERCIAN**<sup>®</sup> : cyamémazine, neuroleptique sédatif fait également partie des neuroleptiques favorisés des pédopsychiatres dans ces indications.

Ces deux molécules sont bien connues chez l'enfant car utilisées depuis plusieurs années mais on peut leur attribuer des manifestations indésirables que la rispéridone semble induire moins fréquemment et de façon moins importante.[130]

#### 3.1.2.2. La rispéridone

Chez l'adulte, la rispéridone est connue depuis plusieurs années comme traitement symptomatique des troubles du comportement chez des patients présentant un retard mental.[131]

Différents rapports de cas ont noté une amélioration comportementale des enfants souffrant de troubles envahissant du développement lorsqu'ils étaient traités par la rispéridone : diminution des stéréotypies, des automutilations, de l'agressivité, de l'impulsivité avec des doses allant de 1 à 10 mg par jour.[132-134]

Un groupe de 18 enfants d'âge moyen 10 +/- 3 ans souffrant de troubles envahissants du comportement a été étudié pendant 12 semaines. Parmi eux, 14 associaient un retard mental. Une atténuation des stéréotypies, de l'impulsivité, de l'agressivité, de l'agressivité et de certains éléments du retrait social a été montrée pour des doses de 1 à 4 mg/j de rispéridone.[105, 129]

Le dossier d'évaluation clinique chez des enfants avec retard mental comporte 3 essais versus placebo en double aveugle. Les résultats de ces études portant sur plus de 110 enfants âgés de 5 à 12 ans sont concordants. Il y a eu amélioration partielle du comportement chez environ 75 % des enfants sous rispéridone contre 30% dans le groupe placebo.[135]

L'équipe de Van Bellinghen a réalisé une étude en double aveugle versus placebo pendant 4 semaines chez 13 enfants et adolescents âgés de 6 à 14 ans avec un QI inférieur à la normale (66-85). C'est un essai clinique de phase II mené en intention de traiter.

La dose utilisée était de 0,01 à 0,04 mg/kg/j pendant 7 jours puis 0,05 mg/kg/j pendant 7 jours si le score CGI (Clinical Global Impression) ne s'était pas amélioré. A partir du 14<sup>ème</sup> jour, en fonction du score CGI, les doses s'échelonnaient jusqu'à 0,09 mg/kg/j.

Le traitement a été évalué par des échelles reconnues au plan international :

- **Echelle CGI** (Clinical Global Impression)
- **Echelle PAC** (Personal Assessment Checklist) qui quantifie autonomie, adaptabilité, communicabilité, relations sociales, ...
- **Echelle ABC** (Aberrant Behavior Checklist) qui s'intéresse à 5 types de troubles du comportement : irritation, léthargie, stéréotypies, hyperactivité et propos inappropriés
- **Echelle VAS** (Visual Analogue Scale) qui s'adresse à l'entourage des patients
- **Echelle ESRS** (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) évaluant la survenue de diverses manifestations indésirables extrapyramidales

Les résultats montrent que la rispéridone est plus efficace que le placebo dans l'amélioration des scores d'irritabilité et d'hyperactivité de l'échelle ABC (Aberrant Behavior Checklist) ainsi qu'au niveau du score total de l'échelle CGI (Clinical Global Impression).

Les 6 patients traités par la rispéridone ont été qualifiés de patients avec des troubles sévères du comportement avant la prise du traitement puis de patients avec une symptomatologie moyenne après l'étude. Le score CGI atteste, chez 5 des patients, d'une amélioration qualifiée de bonne ou très bonne de leurs troubles. Par rapport à l'évaluation antérieure à la prise de rispéridone. 4 des 7 patients du groupe placebo n'ont eu qu'une amélioration minimale ou nulle.

Par ailleurs, les résultats obtenus ne montrent pas de différence entre le groupe rispéridone et le groupe placebo au niveau des effets indésirables. Aucun des patients de l'essai n'a nécessité de traitement correcteur des effets extrapyramidaux. L'apparition d'autres effets indésirables est plus élevée dans le groupe rispéridone que dans le groupe placebo. Il s'agit de somnolence, diarrhées, augmentation de l'appétit, toux et infections virales.

**Cette étude montre l'efficacité et la bonne tolérance de la rispéridone à court terme chez des enfants retardés mentaux présentant des troubles du comportement.[131, 135]**

Une autre étude multicentrique en double aveugle a été réalisée pendant 6 semaines chez 118 enfants âgés de 5 à 12 ans de QI compris entre 36 et 84. Les doses utilisées pour la prise en charge de leurs troubles du comportement s'échelonnent de 0,02 à 0,06 mg/kg/j. En fin d'étude, la dose moyenne journalière est de 1 mg.

Cette étude a choisi comme critère d'évaluation

- **L'échelle NCBRF** (Nisonger Child Behavior Rating Form)
- **L'échelle ABC**

Le groupe rispéridone, en comparaison au groupe placebo, montre une amélioration de l'item « troubles des conduites » de l'échelle NCBRF dès la première semaine et de tous les autres items à la fin de l'étude.[136, 137]

Pour l'échelle ABC, ce sont les critères d'irritabilité, de retrait social et d'hyperactivité qui sont améliorés par le traitement. La notion d'amélioration des comportements agressifs et destructeurs est également mise en évidence.

Il faut noter que les enfants retenus pour l'étude présentaient des troubles du comportement qualifiés de sévères.

On retrouve plus d'effets indésirables dans le groupe rispéridone que dans le groupe placebo. Ce sont des céphalées, des somnolences et des prises de poids. La prise de poids moyenne au cours de l'étude est de 2,2 kg pour le groupe rispéridone contre 0,9 kg pour le groupe placebo.

Il n'a pas été montré de différences en terme de survenue des manifestations extrapyramidales.[61, 138]

Cette dernière étude a été poursuivie en ouvert pendant 48 semaines chez 107 enfants afin de définir le profil de tolérance de la rispéridone à moyen terme. En fin d'étude, la dose moyenne journalière était de 1,5 mg.

Une forte proportion (91 %) des patients ont présenté une manifestation indésirable.

Les effets les plus fréquemment rapportés sont :

- des céphalées (33 %),
- des somnolences (33 %) qualifiées de légères dans la majorité des cas et qui ont régressé dans les semaines suivantes,
- des rhinites (28 %) pour lesquelles aucune explication physiologique n'a pu être trouvée
- une prise de poids (21 %), 22 enfants en ont été victimes avec une prise moyenne en fin d'étude de 5,5 kg (pour 10 d'entre eux l'augmentation de l'appétit en serait la cause) ; 4 enfants ayant subi ces prises de poids ont arrêté le traitement
- Le taux de prolactine a été augmenté pendant l'étude chez les garçons et chez les filles

Aucun enfant n'a eu de modification des scores sur l'échelle ESRS. On peut noter qu'aucune dyskinésie tardive n'a été observée. Un patient a été mis sous traitement médicamenteux pour survenue d'effet extrapyramidal non détaillé dans l'article.

Outre le profil de tolérance, la poursuite de cette étude sur une période plus longue a permis de confirmer l'amélioration rapide et significative de l'item « trouble des conduites » à l'échelle NCBRF qui s'est maintenue pendant les 48 semaines.[65, 80]

Malgré la qualité des publications retrouvées, on peut regretter **l'absence d'études cliniques** versus d'autres neuroleptiques plus particulièrement l'halopéridol. Ce manque de références nous empêche de conclure à la supériorité clinique éventuelle de la rispéridone sur les modes de traitements antécédents.

De même, les études actuelles n'apportent aucune donnée sur les **effets à long terme** sur la croissance et le développement psychique.

En revanche, trois autres études versus placebo en double aveugle ont été réalisées dans d'autres tranches d'âge. Ces essais sont également en faveur de l'efficacité de la rispéridone par voie orale sur les troubles du comportement.[131, 139, 140]

**En résumé, à la lecture de ces publications, on peut conclure à l'efficacité de la rispéridone dans la prise en charge des troubles du comportement chez les enfants retardés mentaux à court et long terme sans apparition de manifestations indésirables sévères.**

## **3.2. TROUBLES DU COMPORTEMENT DANS LES SYNDROMES AUTISTIQUES**

### **3.2.1. DEFINITION DE L'AUTISME**

Le trouble autistique est caractérisé par un développement nettement anormal ou déficient de l'interaction sociale et de la communication, et un répertoire considérablement restreint d'activités et d'intérêts.[141]

L'autisme infantile dont la description initiale, relativement récente, revient à Kanner en 1943, se définit selon la triade symptomatique suivante :

- Les interactions sociales que l'enfant établit avec son milieu sont altérées ;
- Ses capacités de communication par le langage, les gestes et la mimique sont perturbées ;
- Ses intérêts et ses activités sont restreints et répétitifs.

Les troubles dans l'un au moins des trois registres précités apparaissent avant l'âge de trois ans et aboutissent à l'installation progressive d'un handicap social majeur. Cette définition diffère peu de celle émise par la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies) qui mentionne cependant, l'association aux troubles majeurs de nombreuses autres manifestations non spécifiques, par exemple des phobies, des perturbations du sommeil et de l'alimentation, des crises de colères et des gestes auto-agressifs.[127, 142, 143]

### **3.2.2. LES HYPOTHESES PHARMACOLOGIQUES**

La mise en évidence d'anomalies biologiques dans des populations d'enfants autistes a ouvert des perspectives dans le domaine de la recherche thérapeutique.

Face à l'hétérogénéité clinique et biologique du syndrome autistique, de nombreuses recherches psychopharmacologiques, ont tenté de proposer une chimiothérapie adaptée pouvant s'inscrire dans une hypothèse de dysfonctionnement biochimique. Plusieurs systèmes de neurotransmetteurs ont été étudiés dans l'autisme infantile.



Ces travaux peuvent amener à penser qu'un double antagoniste dopaminergique et sérotoninergique présente un bénéfice pharmacologique pour la prise en charge de l'autisme et des troubles du comportement qui peuvent être associés à cette pathologie sous-jacente.

#### 3.2.2.1. L'hypothèse dopaminergique

L'hypothèse d'une participation du système dopaminergique dans la production de symptômes autistiques tels que les stéréotypies gestuelles, les troubles de la mimique, de la modulation émotionnelle, de la démarche ainsi que des dosages perturbés de la dopamine dans les liquides périphériques, ont naturellement conduit à l'utilisation des neuroleptiques à faibles doses chez ces enfants. Dans cette étude, l'auteur étudie l'halopéridol à des doses de 0,3 à 0,5 mg/j versus placebo. Une diminution significative des symptômes comportementaux et une facilitation de la réalisation de certaines tâches cognitives a été démontré. L'existence de dyskinésies tardives dans 22 % des cas après 3 mois de traitement est un frein à l'utilisation chez des jeunes enfants de cette molécule déjà connue pour ces manifestations chez l'adulte.[144-146]

#### 3.2.2.2. L'hypothèse sérotoninergique

L'étude du système sérotoninergique a mis en évidence au cours de dosages périphériques dans la population d'enfants autistes, des taux de sérotonine plaquettaire élevés chez plus de 30 % d'entre eux. Cette anomalie semble être corrélée à un déficit cognitif et à des conduites stéréotypées marquées.[147, 148]

Une réponse positive chez 85 % des enfants traités par un antagoniste sérotoninergique indirect : la fenfluramine a été constatée sans pour autant qu'il n'y ait individualisation de critères clairs d'amélioration.[146, 149]

#### 3.2.2.3. L'hypothèse opiacée avec la naltrexone

Même si cela sort un peu du cadre de cette étude sur la rispéridone, il semble important de dire un mot de la naltrexone dont les essais thérapeutiques sont prometteurs.

Une diminution importante des automutilations, de l'agressivité, des stéréotypies et de l'hyperactivité sont observées à des doses de 1 à 2 mg/kg/j. il existerait des enfants autistes avec un profil opiacé (élévation des bêta-endorphines plasmatiques) pour lesquels la naltrexone présentent de nombreux avantages.

Les différentes études ont montré l'absence d'effets secondaires majeurs liés à l'utilisation de la naltrexone mis à part nausées et vomissements en début de traitement. Cependant, les effets des opiacés ne sont pas retrouvés dans l'ensemble des études ce qui contraint à rester prudent sur cette hypothèse.[150]

### **3.2.3. PRESENTATION DES ETUDES**

#### **3.2.3.1. Avant la rispéridone en pédopsychiatrie**

L'équipe de Campbell a réalisé un nombre important d'essais cliniques bien conduits sur de larges populations et a noté que l'halopéridol peut apporter des améliorations comportementales notables chez l'enfant autiste : diminution de l'agitation, de l'agressivité, des automutilations, amélioration de la labilité affective, des stéréotypies, du retrait et de l'irritabilité.

Ces études ont fait l'objet de nombreuses critiques : enfants hospitalisés, études à court terme, survenue de dyskinésies tardives à long terme. Le traitement de l'autisme par des neuroleptiques ne peut être envisagé que lorsque la symptomatologie comportementale compromet l'application des autres thérapeutiques.[151-154]

Par comparaison avec l'adulte, la solution face à ces manifestations indésirables serait l'utilisation d'un neuroleptique atypique et plus précisément la rispéridone.[129, 155, 156]

#### **3.2.3.2. La rispéridone**

La première étude concernant l'utilisation de la rispéridone dans le traitement des troubles du comportement associés au syndrome autistique a été publiée en 1996. Cette molécule s'était alors montrée efficace chez 20 enfants et adolescents présentant un trouble envahissant du comportement résistant aux autres psychotropes.

Les principaux effets secondaires étaient la prise de poids et la sédation. Des effets extrapyramidaux étaient susceptibles d'apparaître à des doses supérieures.[104]

Le dossier d'évaluation clinique de la rispéridone chez des enfants souffrant d'autisme comporte deux essais versus placebo. Ces études portent sur 110 et 79 enfants traités pendant 8 semaines. 69 % des enfants traités ont vu leur pathologie partiellement améliorée par la rispéridone contre 12 % sous placebo.

L'équipe de McCracken a réalisé une étude clinique randomisée en double aveugle versus placebo. 101 enfants âgés de  $8,8 \pm 2,7$  ans souffrant de troubles du comportement associés à des troubles autistiques ont été suivis pendant 8 semaines. Parmi ces enfants, 49 ont reçu de la rispéridone à la posologie moyenne de  $1,8 \pm 0,7$  mg. Certains patients ont reçu des doses allant jusqu'à 3,5 mg par jour. Le critère principal d'évaluation était le score d'irritabilité de l'échelle ABC. Les résultats après 8 semaines de traitement montrent que le médicament comparé au placebo entraîne une diminution significative de ce score et une amélioration clinique significative sur l'échelle CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement). Les stéréotypies ainsi que l'agressivité mesurées sur l'échelle ABC ont été également améliorées dans 69 % des cas.[102]

Aucun effet indésirable n'a été observé pendant l'étude. De même, aucun enfant n'est sorti d'étude pour manifestation indésirable grave.

Dans le groupe rispéridone, le gain de poids est significativement supérieur avec une prise de  $2,7 \pm 2,9$  kg. Ces prises seraient en partie la conséquence d'une augmentation de l'appétit.

La fatigue, les somnolences, les sensations vertigineuses et l'hypersalivation sont rapportées de façon plus importante dans le groupe rispéridone mais ces manifestations sont caractérisées de peu sévères par l'auteur. Pour comparaison, une sédation excessive a été observée chez 78 % des enfants recevant de l'halopéridol contre 59 % pour des enfants recevant la rispéridone.[66]

Des évaluations hebdomadaires de symptômes extrapyramidaux par les échelles Abnormal Involuntary Movement Scale et Simpson-Angus Scale n'ont pas mis en évidence l'apparition des telles manifestations.[102, 157]

Ces résultats se sont maintenus lors de la phase d'extension de cette étude qui a duré 6 mois mais dont le nombre élevé de patients sortis d'étude ne permet pas de conclure à une efficacité à long terme.[158]

Récemment, une équipe canadienne a mené une étude randomisée en double aveugle versus placebo pendant 8 semaines. 79 patients âgés de 5 à 12 ans ont reçu de la rispéridone à une dose quotidienne moyenne de 1,17 mg/j. Le traitement s'est montré efficace sur les troubles du comportement associés aux syndromes autistiques et autres troubles envahissants du développement. Les résultats montrent une diminution significative par rapport au placebo du score total de l'échelle ABC. Plus précisément, les paramètres relatifs à l'irritabilité et à l'hyperactivité sont diminués dans le groupe ayant reçu la rispéridone. Ces patients présentent également une amélioration de leurs scores aux sous échelles de le NCBRF telles que « conduite à problèmes », « hyperactivité », « insécurité / anxiété » et « hypersensibilité ». Le score de l'échelle CGI-C (Clinical Global Impression – Change) est également significativement amélioré en fin d'étude.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la somnolence, des infections de l'appareil respiratoire, des rhinites ainsi qu'une augmentation de l'appétit. Les somnolences sont apparues chez 73 % des enfants traités par la rispéridone contre 8 % dans le groupe placebo. La prise du traitement le soir ou encore l'adaptation de la posologie a permis la disparition de ces somnolences chez 25 enfants sur 29.

Ces effets indésirables sont, en majorité, de faible sévérité et transitoires et ont régressé lors de l'adaptation des doses.[95, 157, 159]

Une étude menée chez 5 enfants autistes dont l'âge était inférieur à 4 ans (2,1 - 3,7) à la posologie journalière de 0,25 à 0,5 mg a montré l'efficacité de la rispéridone sur les troubles du comportement, l'hyperactivité, l'irritabilité et l'agressivité. La bonne tolérance au traitement ainsi que l'efficacité de celui-ci mérite des études plus importantes au niveau de l'échantillon pour attester de ces propriétés.

Même si d'autres études chez des enfants autistes plus jeunes que l'âge de l'indication semblent confirmer l'efficacité de la rispéridone et son profil de tolérance, il serait bien hasardeux dans l'état actuel des connaissances de penser par extrapolation qu'il est possible d'utiliser la rispéridone chez le très jeune enfant dès que les symptômes le nécessitent même si les résultats sont en faveur de cette hypothèse. En revanche, il est aisément compréhensible que de la précocité du traitement peuvent découler des améliorations non accessibles par des diagnostics tardifs.[160-162]

Comme pour l'autre indication de la rispéridone en pédopsychiatrie, le **manque de publications scientifiques** versus d'autres neuroleptiques est à déplorer. Actuellement, aucune étude n'apporte de données sur les **effets à long terme** sur la croissance et le développement psychique et les praticiens sont dans l'attente.[163, 164]

De même, le rapport de pharmacovigilance de l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) déplore que l'évolution des fonctions cognitives n'a pas été étudié chez les enfants autistes. Pour autant ce rapport n'indique pas de contrainte pour la firme JANSSEN-CILAG autre que celle de fournir un rapport semestriel de pharmacovigilance.[158]

**En résumé, à la lecture de ces publications, on peut conclure à l'efficacité de la rispéridone dans la prise en charge des troubles du comportement dans les syndromes autistiques à court et long terme sans apparition de manifestations indésirables sévères.**

### 3.3. LA PRESCRIPTION HORS AMM

Dans la pratique courante de la médecine, la prescription dite hors AMM est trop souvent réalisée alors que le prescripteur n'est pas conscient d'être en dehors du cadre des évaluations de la molécule ou en dehors du périmètre de définition du remboursement.

En réalité la prescription médicale est législativement encadrée par la circulaire du 19 janvier 2005 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale et le décret du 26 août 2005. Pour les spécialités pharmaceutiques, leur utilisation doit être conforme soit à l'autorisation de la mise sur le marché, soit aux protocoles thérapeutiques définis par l'AFSSaPS ou à défaut selon une argumentation qui a motivé le prescripteur, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales en comité de lecture.

Bien que la prescription hors AMM ne soit pas interdite, elle ne devrait se concevoir qu'à titre **exceptionnel**. Or la pratique de la pédiatrie et, plus précisément de la pédopsychiatrie, nécessite souvent la prescription de médicaments dans un cadre plus large que leurs indications.

Dans le cas du RISPERDAL<sup>®</sup> et du RISPERDALORO<sup>®</sup>, il existe des limites concernant l'**âge** des enfants qui ne permettent pas d'échapper à la prescription hors AMM. En effet, l'indication en pédopsychiatrie concerne l'enfant de 5 à 11 ans alors que l'indication des formes adultes s'adresse aux patients à partir de 15 ans. Il est impensable d'arrêter une thérapeutique efficace en raison des seules définitions de l'AMM.

De plus, l'AMM mentionne l'utilisation de la rispéridone en **monothérapie**. Il est fréquent que l'enfant nécessite l'association d'autres médicaments voire même d'autres psychotropes pour une meilleure prise en charge de sa symptomatologie.

## 4. LA PHARMACOVIGILANCE

### 4.1. DEFINITION ET PRESENTATION

« La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.511-1, des produits mentionnés à l'article 2 du décret 69-104 du 3 février 1969. »

« Elle comporte :

- le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R.5144-1 et le recueil des informations les concernant,
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention,
- la réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R.5144-1. »

Il s'agit de la surveillance des effets indésirables apparus lors de la prise du médicament lorsqu'il se trouve en phase IV, soit après l'obtention de l'AMM et la commercialisation. Une surveillance permanente de la sécurité d'emploi des spécialités présentes sur le marché pharmaceutique est indispensable à la santé publique.

Le réseau national est composé de 31 centres régionaux de pharmacovigilance répartis de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé. Ils sont notamment chargés de :

- recueillir les observations d'effets indésirables que leur adressent les professionnels de santé : médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens
- renseigner les professionnels de santé sur leur territoire d'intervention

Le rôle premier de la pharmacovigilance est de protéger les patients en leur assurant les meilleures conditions de prescription et de suivi des thérapeutiques.

La détection des effets indésirables inattendus se fait par la notification des cas que l'on nomme **observations**. Cette notification est dite spontanée, elle émane des professionnels de santé et elle est donc indépendante.

## 4.2. PRESENTATION DES OBSERVATIONS

Dans le cadre de ce mémoire, nous avons procédé à une recherche d'observations dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance, sur la base des critères de sélection suivant :

- Apparition d'effets indésirables imputables à la **rispéridone**
- Sujet âgé de **moins de 16 ans**

Ces restrictions ont permis d'isoler **41 observations**. Le nombre total d'effets indésirables est supérieur à ce nombre car certains enfants ont présenté plusieurs manifestations : 52 ont été répertoriées.

Les observations peuvent être classées en fonction de la gravité des manifestations et du type de celles-ci.

### 4.2.1. LES OBSERVATIONS AVEC MANIFESTATIONS GRAVES

En terme de pharmacovigilance, on parle de manifestations graves lorsqu'elles mettent en jeu le **pronostic vital** ou qu'elles nécessitent une **hospitalisation** ou encore une prolongation d'hospitalisation, une incapacité importante ou durable ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Parmi les 41 dossiers présentant 52 manifestations indésirables, **12** présentent des manifestations cotées comme graves. Parmi ces 12 observations, l'une d'entre elle semble être une erreur de cotation et sera donc traitée avec les manifestations non graves.



#### 4.2.1.1. Mise en jeu du pronostic vital

Un seul dossier a été coté comme ayant mis en jeu le pronostic vital de l'enfant. Il s'agit d'une observation pour laquelle la dose de rispéridone ingérée est inconnue. En effet, c'est un contexte de tentative d'autolyse.

Un enfant de 12 ans traité depuis 6 mois par du ZOLOFT® (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine) a fait une tentative d'autolyse par la rispéridone. Dans ses antécédents, on retrouve un syndrome dépressif pour lequel il est pris en charge mais qui avait déjà mené 6 mois auparavant à une tentative de suicide par le ZOLOFT®.

Lors de l'admission aux urgences, l'enfant est somnolent mais l'état hémodynamique est normal. Ses pupilles sont en myosis. Il reçoit 50 g de charbon.

L'ECG réalisé 5 heures après l'intoxication montre un complexe QRS large et QTc à 600 msec soit un **allongement de l'espace QTc** (chez l'adulte anormal si QTc >.450 msec).

Par la suite, une épreuve d'effort est réalisée pour éliminer un syndrome de QT long congénital.

Les éléments chronologiques (C3), séméiologiques (S1) et bibliographiques (B3) ont permis au centre de pharmacovigilance de Lille d'attribuer une « **imputabilité vraisemblable** (I3) » à la rispéridone dans la survenue de cette manifestation.

#### 4.2.1.2. Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

##### 4.2.1.2.1 *Les dossiers de mésusage*

Parmi ces manifestations graves, certaines sont apparues lors de mauvaises conditions d'utilisation du médicament :

- Une prise accidentelle d'une dose doublée
- Une prise d'une dose volontairement supérieure

La prise accidentelle d'une dose doublée est survenue chez un enfant de 11 ans traité depuis 2 mois par du RISPERDAL® solution buvable.

La mère de l'enfant constate une exceptionnelle fatigue de celui-ci avec apparition dans la soirée d'une hypertonie du cou et de la tête associée à une déviation du regard sur la gauche. C'est l'élément clinique qui motivera son hospitalisation.

L'enfant sera admis pendant 48 heures en psychiatrie ou il avouera avoir pris la veille de son hospitalisation le double de sa dose quotidienne. La mère évalue à une cuillère à soupe la quantité manquante du flacon ce qui renforce l'idée de l'équilibre fragile dose efficace / dose toxique et donc du **rapport bénéfique / risque** capital et difficilement évaluable par le médecin.

En revanche, le second cas de mésusage implique une prise volontaire dans un contexte d'énervement d'une dose 10 fois supérieure à la dose prescrite. Il s'agit d'un adolescent de 13 ans dont la corpulence se rapproche de celle d'un adulte avec un poids de 74 kg pour une taille de 179 cm.

Victime du vol de son téléphone portable, l'adolescent dans une situation de stress prend volontairement 10 mg de rispéridone alors que la dose prescrite est de 1 mg/j. Cette posologie quotidienne est bien tolérée depuis l'initiation du traitement 2 mois auparavant.

Dans les heures qui suivent la prise excessive, il est somnolent. Le lendemain matin, des manifestations extrapyramidales entraînent une prise en charge hospitalière. Les raideurs du cou et des muscles labiopharyngés sont traitées par un comprimé de LEPTICUR® qui est un correcteur anticholinergique.

L'amélioration est rapide avec une reprise du traitement dans les jours qui suivent sans récurrence.

Ce dossier de pharmacovigilance soulève la nécessité absolue de **l'instauration progressive** du traitement. En effet, cet adolescent de corpulence adulte reçoit une dose rapportée au poids quasi thérapeutique par rapport à celle de l'adulte, or cette dose entraîne d'emblée des manifestations extrapyramidales. La recommandation d'adaptation progressive de la posologie par palier, à fortiori chez l'enfant, ne doit pas être négligée.

#### 4.2.1.2.2 *Les manifestations graves*

Un **syndrome malin des neuroleptiques** a été observé chez un enfant ayant auparavant présenté cette symptomatologie indésirable sous halopéridol. Ce syndrome est survenu 48 heures après l'initiation du traitement. Le dossier clinique rapporte : sueurs, pâleur, hypotension, contractures, tremblements, tachycardie et obnubilation qui imposent l'arrêt immédiat du traitement. L'évolution est favorable.

Pour ce qui est des **troubles extrapyramidaux graves**, 3 signalements ont été retrouvés dans la banque.

Pour l'un d'entre eux, il s'agit d'une dyskinésie buccale avec trismus, hypersalivation, hypertonie, raideur de la nuque et du corps et spasme laryngé. Le patient âgé de 4 ans et dont le poids est de 14 kg est hospitalisé avec mise en place immédiate d'un traitement symptomatique : hydratation et VALIUM® qui s'avère peu efficace. En revanche, l'administration de 2 mg d'ARTANE® : trihexyphenidyle (correcteur anticholinergique) permet la régression des symptômes en une heure. Le traitement avait été instauré 48 heures avant ces manifestations à la dose de 0,25 mg de rispéridone par jour.

Le second cas est apparu dans les mêmes circonstances, après 48 heures de traitement à la dose de 0,25 mg chez un enfant de 7 ans. Ce sont des épisodes de dyskinésies qui ont justifié l'hospitalisation. Le patient est réhydraté, l'arrêt du traitement est suivi de 2 épisodes de dyskinésies supplémentaires puis d'une régression des manifestations. Dans le doute, un électroencéphalogramme (EEG) est pratiqué le lendemain et permet d'éliminer toute cause organique dans la survenue de ces dyskinésies.

Le dernier dossier est celui d'une jeune fille de 13 ans ayant déjà présenté un syndrome extrapyramidal avec du PRIMPERAN® : domperidone (antiémétique neuroleptique antagoniste de la dopamine). Lors d'une augmentation de la dose de rispéridone, elle présente dans les heures qui suivent des mouvements choréo-athétosiques et des contractures avec une fièvre à 38,6° C. Lors de l'hospitalisation, la patiente reçoit un traitement par LEPTICUR® qui est suivi de la régression des symptômes.

Dans ces 3 dossiers sont apparus des **effets indésirables extrapyramidaux graves**, il semble intéressant de noter à la fois la rapidité d'apparition de ces manifestations mais aussi la notion d'antécédents. Sans qu'il soit possible de conclure à partir d'un aussi faible nombre de cas, on peut évoquer l'hypothèse d'une sensibilité individuelle en rapport avec ce type d'effets indésirables.

Un adolescent de 15 ans de corpulence quasi adulte : 169 cm et 65 kg est traité depuis plusieurs mois par du TERCIAN<sup>®</sup>. Suite à des manifestations d'agressivité importante, il est hospitalisé, le TERCIAN<sup>®</sup> est alors arrêté au profit du RISPERDAL<sup>®</sup>. Dès la première journée, l'adolescent se plaint d'une gêne buccale avec augmentation de la taille de la langue. Le soir aux urgences, on retrouve une macroglossie avec dysphagie. La régression de l'œdème suit l'administration d'adrénaline, de corticoïdes et d'agents antihistaminiques. Ayant recherché les étiologies possibles, l'équipe soignante a conclu à une **réaction allergique**. Il n'y a pas eu de réintroduction du traitement.

Un garçon de 11 ans traité depuis un an par 0,5 mg/j de rispéridone pour un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité résistant à la RITALINE<sup>®</sup> a présenté un **priapisme**. L'évolution favorable lors de l'arrêt de la prise n'a pas permis de conclure à la responsabilité du médicament même si aucune autre cause n'a pu être identifiée.

Un cas grave de **rhabdomyolyse** est également décrit chez un adolescent de 14 ans. L'association d'autres médicaments tels que l'halopéridol, la lévomépromazine et le TERCIAN<sup>®</sup> rendent cependant difficile l'interprétation de ce cas.

#### 4.2.2. LES OBSERVATIONS AVEC MANIFESTATIONS NON GRAVES

Pour une meilleure interprétation de ces manifestations, on peut les organiser selon leur type.

##### 4.2.2.1. Manifestations neurologiques

8 observations d'effets indésirables neurologiques non graves ont été signalées.

##### 4.2.2.1.1 *Troubles extrapyramidaux*

Un cas est survenu lors d'une **augmentation de posologie** chez un adolescent de 15 ans. Lors du premier essai d'augmentation de doses de 2 mg/j à 3 mg/j l'adolescent présente des tremblements jusqu'au retour à la posologie journalière de 2 mg. Le médecin essaie à nouveau d'augmenter la dose en fractionnant la prise : 2

mg le matin et 1 mg le soir mais des mouvements anormaux du visage et de la partie supérieure du corps apparaissent.

Les explorations menées ultérieurement n'ont pas permis de définir si ces mouvements étaient dus à la prise médicamenteuse ou à des tics liés à la pathologie. En effet, il n'a pas été constaté de nette amélioration de ces manifestations lors de l'arrêt du traitement.

Un enfant de 8 ans a également été victime d'effets indésirables extrapyramidaux lors de la prise de rispéridone. Dès la première prise du médicament (0,25 mg), l'enfant présente un syndrome extrapyramidal associant des dyskinésies orofaciales et une hypertonie des 2 bras. Au niveau cardiaque, une tachycardie à 140 est constatée. La prise en charge médicale par du LEPTICUR® : tropatepine est suivie de la régression des symptômes.

#### 4.2.2.1.2 *Somnolences*

4 observations mentionnant des somnolences ont été recueillies.

Pour l'une d'entre elle, il s'agit d'une erreur manifeste de prescription. Le neurologue pédiatrique ayant prescrit 2,5 mg par jour d'emblée au lieu des 0,25 mg/j recommandés.

#### 4.2.2.1.3 *Hypothermie*

Ce dossier succinct n'a pas permis de conclure à la responsabilité d'autres causes dans l'apparition de cette hypothermie. L'imputabilité (I1) que l'on peut attribuer à la rispéridone dans la survenue de cette manifestation est qualifiée de douteuse.

#### 4.2.2.1.4 *Céphalée*

Un jeune garçon de 11 ans est victime de céphalée associée à des nausées lors de l'augmentation de la posologie de son traitement. L'arrêt puis la réintroduction de la rispéridone sans récurrence ne sont pas en faveur de la responsabilité de la molécule.

#### 4.2.2.2. Manifestations cardiaques

Dans 2 des dossiers, une tachycardie est mentionnée avec environ 140 battements par minute. Ces symptômes ont régressé lors de l'arrêt du médicament.

### 4.2.2.3. Manifestations endocriniennes

#### 4.2.2.3.1 *Troubles sexuels*

Les manifestations endocriniennes relevées sont au nombre de 9 :

- 5 sont survenues chez des jeunes filles
- 4 chez des jeunes garçons.

Chez une jeune fille de 15 ans déjà pubère, une **aménorrhée** a été rapportée. Dans les autres dossiers concernant les jeunes filles, il s'agissait de **gynécomasties** et de **galactorrhées** régressives à l'arrêt du traitement.

Une gynécomastie est également apparue chez un jeune garçon. Elle a été qualifiée de bilatérale, douloureuse et associée à une galactorrhée.

Au plan biologique, dans 4 dossiers, il est fait état d'**hyperprolactinémies**. Pour 2 d'entre eux il s'agissait de jeunes garçons. Les hyperprolactinémies constatées n'ont pas systématiquement de conséquences cliniques.

Une observation rapportant une modification du sperme est décrite chez un adolescent de 15 ans. Le contact relationnel difficile de l'adolescent n'a pas permis de conclure à la responsabilité de la rispéridone dans cette modification de la quantité et de l'aspect du sperme.

Il ne semble pas qu'il y ait de relation effet dose pour les manifestations sexuelles car les doses utilisées s'échelonnent de 0,75 mg à 4 mg par jour.

#### 4.2.2.3.2 *Prise de poids*

5 observations d'enfants pour lesquels la prise de poids sous rispéridone a été importante sont signalées, or il est avéré que cette manifestation indésirable est sous-notifiée. Ces prises de poids de l'ordre de **4 à 6 kg** sur une période inférieure à 2 mois ont motivé des arrêts de traitement.

La prise de 4 kg en 4 semaines chez un enfant de 8 ans et pesant initialement environ 30 kg est inquiétante pour les parents. Il est d'ailleurs aisément compréhensible que le traitement soit arrêté à leur demande.

#### 4.2.2.4. Manifestations urinaires

Les manifestations urinaires observées sont de 3 types :

- **incontinence urinaire** : 3 cas
- **énurésie** : 2 cas
- **rétention d'urine** : 1 cas

Ces manifestations urinaires ne présentent pas d'indices d'imputabilité très pertinents.

#### 4.2.2.5. Manifestations œdémateuses

2 dossiers d'enfants ayant présenté des œdèmes sont retrouvés. Ces dossiers ne sont pas très pertinents du point de vue chronologique quant à la responsabilité de la rispéridone dans l'apparition de ces effets indésirables.

#### 4.2.2.6. Manifestations ophtalmologiques

La survenue de ces troubles visuels est apparue soit dans un contexte de céphalée, soit dans un contexte de somnolence ce qui rend difficile l'interprétation. On peut s'interroger sur la réelle survenue de manifestations d'ophtalmologiques ou plutôt de symptomatologie associée à des céphalées.

#### 4.2.2.7. Manifestations digestives

Dans les 2 cas, il s'agit de **nausées** ou **vomissements** ayant régressé malgré la poursuite de la prise médicamenteuse.

#### 4.2.2.8. Diverses autres manifestations

##### 4.2.2.8.1 *Epistaxis*

Ce dossier a conclu à une « **imputabilité vraisemblable** (13) » de la rispéridone dans l'apparition de cette manifestation. Les épistaxis régressent lors de l'arrêt du traitement et réapparaissent lors de sa réintroduction.

Les autres causes susceptibles d'induire des épistaxis ont été éliminées, notamment recherche d'hypertension artérielle et bilan ORL.

##### 4.2.2.8.2 *Perturbation du bilan hépatique*

Dossier très succinct qui ne permet pas de conclure à la responsabilité du traitement dans la perturbation du bilan hépatique.

##### 4.2.2.8.3 *Perturbation du bilan hématologique*

Une discrète leuconéutropénie est observée, à l'occasion d'un bilan, 6 semaines après instauration du traitement.

Le bilan suivant, quelques semaines après, montre une normalisation de la formule sans arrêt du traitement.

##### 4.2.2.8.4 *Perturbation du bilan lipidique*

Un enfant de 7 ans présente lors d'un bilan une hypercholestérolémie alors qu'il est traité depuis 18 mois par la rispéridone. On retrouve un **antécédent** maternel (mère et grand-mère) d'hypercholestérolémie.

La mise en place de mesure hygiéno-diététiques a suffi pour normaliser les taux lors du bilan suivant.

### 4.2.3. ANALYSE ET SYNTHÈSE

#### 4.2.3.1. Fréquence

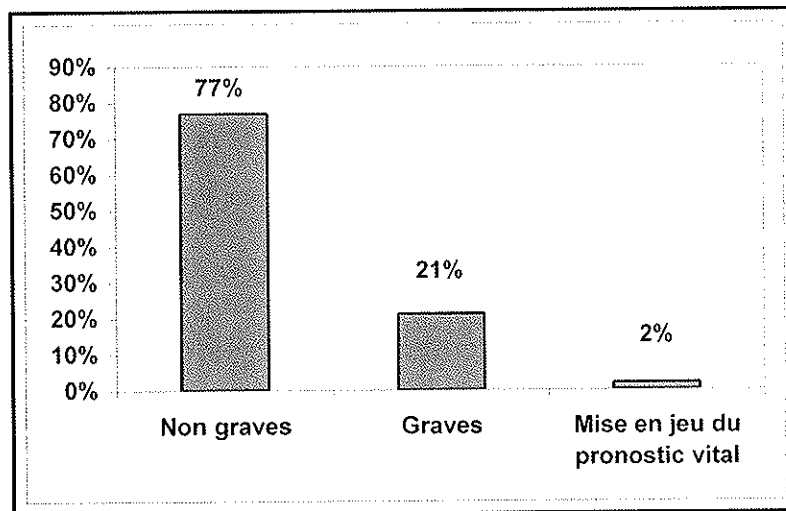
Les 41 observations recueillies ont permis d'individualiser 52 manifestations indésirables :

- 1 avec mise en jeu du pronostic vital
- 11 graves
- 40 non graves



Les manifestations non graves sont largement majoritaires. Il est logique de voir apparaître des manifestations graves. Dans la pratique, elles ne sont pas aussi importantes que ces chiffres car les professionnels de santé ont tendance à signaler les manifestations graves de manière plus fréquente que les effets non graves.

**Figure 12 : Fréquence des manifestations par gravité**



#### 4.2.3.2. Type

Pour plus de lisibilité on peut présenter les observations sous forme de tableau en les classant selon leur type.

**Figure 13 : Les différents types de manifestations**

Type de manifestations	Nombre	Pourcentage
Troubles neurologiques	16	29 %
Troubles endocriniens	9	17 %
Troubles urinaires	7	14 %
Prise de poids	5	10 %
Autres	5	10 %
Troubles cardiaques	3	6 %
Troubles digestifs	3	6 %
Oedèmes	2	4 %
Troubles visuels	2	4 %

Ce tableau décrit le pourcentage d'effets indésirables par type au sein des observations de pharmacovigilance.

Comme pour les neuroleptiques de première génération, les **troubles neurologiques** sont prédominants dans le profil de tolérance de la rispéridone. Ceci est déjà connu chez l'adulte. Or, la fréquence et la gravité de ces manifestations semblent moins importantes lors de traitement par la rispéridone que par les neuroleptiques de première génération.

Les **troubles endocriniens** arrivent en 2<sup>ème</sup> position. Il s'agit d'un problème délicat déjà évoqué. L'enfant et l'adolescent sont des individus en cours de développement. Les périodes cruciales au plan endocrinien telles que la puberté doivent être particulièrement sujettes à surveillance médicale en raison des méconnaissances dans ce domaine.

Pour des raisons semblables, les **prises de poids** qui comme décrit dans les observations ci-dessus peuvent être importantes, sont un vrai problème aboutissant parfois à une mauvaise observance voire à l'arrêt du traitement. L'obésité infantile est elle-même un problème de santé publique. Les prises de poids chez l'enfant ou l'adolescent représentent des difficultés tant au plan physique que relationnel.

Ces données de pharmacovigilance ne révèlent pas de manifestations particulières qui ne soient pas mentionnées dans le RCP. De plus, la notion de gravité des effets que l'on retrouve parmi ces dossiers n'est pas représentative des pratiques quotidiennes tant au plan de la quantité que de la gravité de la manifestation elle-même.

Pour exemple, la fréquence des effets indésirables de type neurologique ne dépasse pas 10 % chez les retardés mentaux et 12 % chez les autistes lors de traitements de courte durée comme c'est le cas ici.[61, 165]

Il faut tout de même noter que certains auteurs ont mentionné lors d'un suivi post essai sur le long terme un taux de 26 % d'enfants traités par la rispéridone pendant 48 semaines ayant présenté des troubles neurologiques extrapyramidaux.[80]

De même les prises de poids qui sont spectaculaires dans ces observations de pharmacovigilance ont été estimées à environ 1 kg par mois par de grandes études.[79, 102]

#### 4.2.3.3. Synthèse

L'étude des données de pharmacovigilance concernant la rispéridone chez l'enfant ne soulève pas de problèmes nouveaux par rapport aux observations chez l'adulte si ce n'est ces prises de poids parfois importantes.

L'un des points positif par rapport aux autres neuroleptiques plus anciens est la fréquence et l'importance plus modérée des **manifestations extrapyramidales** véritables freins jusqu'alors à l'utilisation des molécules de cette classe chez l'enfant.

Il y a cependant plusieurs points qui ne doivent pas être négligés :

- Les **prises de poids** qui sont, sans pour autant mettre en jeu le pronostic vital, graves de part leur fréquence et leur gravité
- Les **manifestations endocriniennes** dont le manque actuel de recul ne permet pas de conclure au sujet des conséquences à long terme
- Les **manifestations sur la croissance et le développement** au sens plus global pour lesquelles les données objectives vont demander plusieurs années d'utilisation chez l'enfant

## 5. LES CAS RECUEILLIS

### 5.1. LA METHODOLOGIE

#### 5.1.1. LES OBJECTIFS

Dans le cadre d'un travail **observationnel** tel que celui-ci, il nous a semblé intéressant t'étayer les publications de la littérature scientifique et de la banque nationale de pharmacovigilance par des cas réels de pratique quotidienne.

La recherche des dossiers est le résultat de la collaboration entre plusieurs établissements de la région toulousaine. **L'hôpital psychiatrique Gérard Marchant, le service de pédopsychiatrie de La Grave et la Guidance Infantile** sont les 3 pôles retenus pour cette étude.

Par l'intermédiaire de ces établissements, les pédopsychiatres prescripteurs de rispéridone ou responsables de la prise en charge d'enfants traités ont permis le recueil de ces cas cliniques et leur étude.

#### 5.1.2. PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE

Pour exploiter au mieux les données de chaque dossier, un questionnaire a été envoyé à tous les pédopsychiatres rattachés aux établissements sélectionnés. Ce questionnaire a été réalisé en collaboration avec Mme le Dr Fabre Pharmacien et M. le Pr Raynaud Pédopsychiatre.

La composition de ce questionnaire reprend :

- **l'identification** du prescripteur,
- les **caractéristiques** du patient : notions cliniques et psychiatriques,
- les **observations** en rapport avec le traitement : la prescription, l'évolution, les manifestations et autres commentaires

Par le biais de ce questionnaire, il a pu être recueilli 49 dossiers d'enfants et adolescents traités par la rispéridone.

Figure 14 : Le questionnaire de recueil des dossiers

<b>PRESCRIPTEUR</b> (Nom et coordonnées)	
<b>PATIENT</b> (initiales)	
Age :	Taille : Poids : Sexe :
<b>RISPERDAL</b>	
Posologie :	Forme :
Date initiation du traitement :	Date arrêt (s'il y a lieu) :
<b>INDICATIONS et UTILISATION selon l'AMM</b>	
<b>Retard mental avec troubles du comportement :</b>	
<input type="checkbox"/>	agressivité
<input type="checkbox"/>	agitation
<input type="checkbox"/>	impulsivité
<input type="checkbox"/>	automutilation
<b>Troubles du comportement dans les syndromes autistiques :</b>	
<input type="checkbox"/>	hétéroagressivité
<input type="checkbox"/>	automutilation
<input type="checkbox"/>	impulsivité majeure
<input type="checkbox"/>	stéréotypies sévères
<b>Commentaires :</b> autre symptomatologie ou utilisation hors AMM chez l'enfant ...	
<b>Utilisation :</b>	<input type="checkbox"/> monothérapie <input type="checkbox"/> en association avec autres médicaments (préciser)
<b>Evolution :</b> amélioration, résistance au traitement, arrêts envisageables,...	
<b>Effets indésirables :</b> poids, taille, bilan biologique (glucose, lipides, enzymes hépatiques,...), perturbations hormonales, événements cardiaques, somnolence, effets neurologiques (tremblements, rigidité, akathisie,...), sécheresse buccale ou hypersalivation, hypotension orthostatique, autres,...	
<b>Commentaires :</b>	

## 5.2. PRESENTATION DES DOSSIERS

Les 49 dossiers recueillis peuvent être triés selon que les indications sont en conformité ou non avec l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

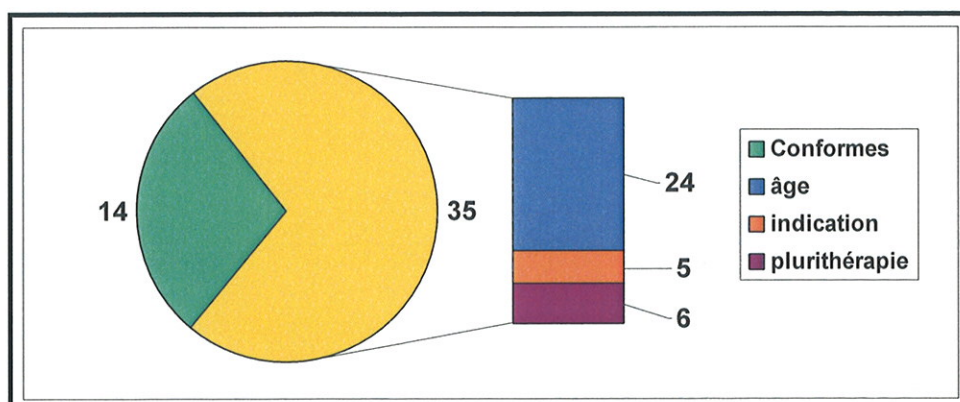
La prescription de la rispéridone dans le respect des bonnes pratiques est soumise à plusieurs conditions :

- une **indication** précise (troubles du comportement associés à un retard mental ou un syndrome autistique),
- l'**âge** du patient qui doit être compris entre 5 et 11 ans
- l'utilisation de la rispéridone en **monothérapie**
- l'utilisation de la rispéridone aux **doses** recommandées

On peut dénombrer :

- **14 dossiers en conformité avec les mentions légales du laboratoire,**
- 24 dossiers pour lesquels l'âge des patients est supérieur à 11 ans (8 ont plus de 15 ans mais l'initiation du traitement par rispéridone est antérieure),
- 5 dossiers pour lesquels la rispéridone est utilisée en dehors de ces indications cliniques,
- 6 patients pour lesquels un autre neuroleptique est associé
- aucun cas de dépassement réel de posologie (lorsque la corpulence est celle d'un adulte, les doses rapportées aux poids sont conformes aux indications)

Figure 15 : Répartition des non-conformités



### 5.2.1. LES DOSSIERS EN CONFORMITE AVEC L'AMM

Sur les 49 dossiers, 14 sont conformes aux modalités de prescription définies par l'AMM soit 28 %. Ce chiffre peut paraître faible mais il rassemble les dossiers qui répondent au critère d'indication dans la tranche d'âge définie avec des posologies adaptées et une utilisation en monothérapie.

Parmi ces 14 dossiers dont la prescription est conforme :

- **9 améliorations : 66 %**
- **2 améliorations modérées : 14 %**
- 1 cas de résistance au traitement : 6 %
- 2 cas pour lesquels il n'y a pas encore pu avoir d'évaluation clinique : 14 %

De ces chiffres, on peut conclure que dans le cadre de cette étude le médicament est efficace dans au moins **2/3 des cas** lorsqu'il est prescrit selon les recommandations.

Pour l'une des enfants, l'amélioration est qualifiée de modérée. Cette patiente a reçu la rispéridone pendant presque 2 ans. La survenue de malaise de type hypotension orthostatique a fait basculé le rapport bénéfice / risque qui n'était plus en faveur du maintien de la thérapeutique neuroleptique. Le traitement a été arrêté.

Le dossier pour lequel l'enfant a été qualifié de résistant au traitement rapporte la non amélioration des manifestations impulsives d'un enfant de 11 ans traité depuis 4 mois par la rispéridone à la dose journalière de 2 mg. L'apparition de dyskinésies, de troubles du sommeil et d'énurésie a motivé le prescripteur à arrêter le traitement.

Les 2 patients pour lesquels l'évaluation n'a pas été renseignée concernaient des patients débutant leur traitement.

Parmi les dossiers pour lesquels la rispéridone a permis une **évolution favorable**, plusieurs sont remarquables.

Le plus jeune enfant traité par la rispéridone est âgé de 6 ans. L'initiation du traitement par la rispéridone s'est faite à la dose de 0.25 mg/j pour atteindre 1 mg/j en association avec une psychothérapie. Son impulsivité a connu une évolution favorable sans pour autant induire des effets indésirables.

2 patients avaient antérieurement reçu un traitement par TERCIAN<sup>®</sup>. Les médecins font état d'une meilleure efficacité après le switch TERCIAN<sup>®</sup> / RISPERDAL<sup>®</sup> sans qu'il y ait survenue de manifestations indésirables. L'un de ces patients reçoit en plus de son traitement neuroleptique un traitement antiépileptique comprenant : ZARONTIN<sup>®</sup>, DEPAKINE<sup>®</sup>, URBANYL<sup>®</sup> et EPITOMAX<sup>®</sup>.

De la même manière, un enfant de 11 ans a pu bénéficier du traitement par la rispéridone sur ses manifestations d'impulsivité alors qu'auparavant la RITALINE<sup>®</sup> s'était avérée sans résultat.

Parmi les 3 dossiers faisant état de l'usage de la rispéridone à de fortes posologies (2 mg/j à 3 mg/j) ; il est rapporté une efficacité. Dans l'un de ces cas recevant 2 mg par jour, l'enfant traité pour son hétéroagressivité et son impulsivité majeure a présenté une rigidité ainsi qu'une prise de poids. De corpulence quasi adulte (169 cm, 65 kg), l'enfant âgé de 11 ans ne peut être considéré comme étant en surdosage. Dans les 2 autres dossiers, il n'y a pas eu de manifestations indésirables.

Pour un patient de 11 ans présentant des manifestations d'agressivité, d'agitation et d'impulsivité, la rispéridone prescrite sur une période de 6 mois à la dose quotidienne de 1 mg a été arrêtée après régression de la symptomatologie. La molécule a permis, selon le médecin, de « passer un cap » chez cet enfant.

Un prescripteur mentionne le cas d'un jeune garçon de 10 ans pour lequel l'évolution sous rispéridone était favorable et sans manifestations indésirables. A la demande des parents, le traitement a été interrompu en raison de leur peur de la dépendance (aucune publication en faveur d'une dépendance quelconque à cette molécule n'a été retrouvée).



## 5.2.2. LES DOSSIERS NON CONFORMES A L'AMM

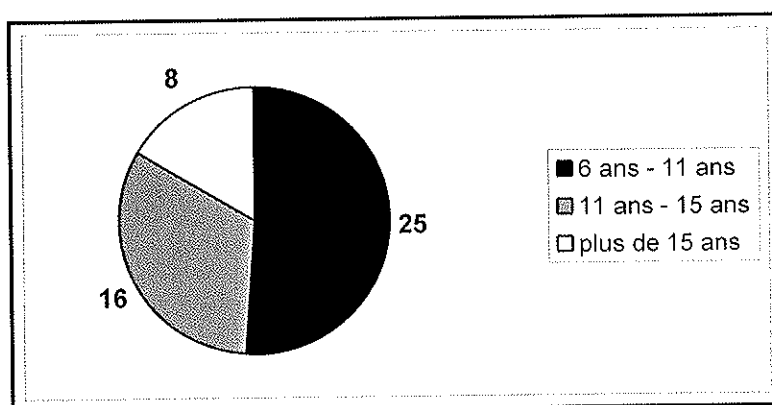
### 5.2.2.1. Non-conformités liées à l'âge du patient

Parmi les 49 dossiers rassemblés auprès des prescripteurs, 24 décrivent des patients dont l'âge est supérieur à 11 ans soit 49 %. Or, il s'agit de la limite d'âge supérieure de l'AMM.

Parmi ces 24 dossiers, on peut distinguer :

- les patients dont l'âge se situe entre 11 et 15 ans soit 16 dossiers (2/3)
- les adolescents de 15 et plus soit 8 dossiers (1/3)

**Figure 16 : Diagramme des patients en fonction de leur âge**



#### 5.2.2.1.1 Les 11 –15 ans

Cela concerne 16 dossiers :

- **pour 14 d'entre eux soit presque 88 %, il y a eu amélioration**
- pour l'un des dossiers il y a eu résistance au traitement
- pour l'un des dossiers, l'évolution après introduction de la thérapeutique n'est pas mentionnée

Parmi les 14 patients ayant présenté une amélioration lors de l'instauration du traitement, tous présentaient des troubles du comportement mais ces troubles n'étaient pas nécessairement associés à un retard mental ou un syndrome autistique.

Parmi les 14 observations rapportant une amélioration, **7 (soit 50 %) sont hors**

**AMM :**

- psychoses infantiles non associées à un syndrome autistique ou un retard mental
- troubles obsessionnels compulsifs (TOC)
- décompensation délirante aiguë

Dans ces dossiers, bien qu'en dehors de son indication tant au plan de l'âge que des troubles psychiatriques, la rispéridone s'est avérée efficace. Dans certains cas, la rispéridone semble intervenir dans des conditions d'échec thérapeutique. En effet, pour plusieurs de ces dossiers, elle est coprescrite à un autre neuroleptique, plus précisément au TERCIAN® et a été instaurée lorsque la thérapeutique neuroleptique s'est avérée inefficace.

Le jeune Q.V. reçoit une dose de rispéridone de 8 mg/j ce qui est très largement supérieur aux doses préconisées chez l'enfant. Il s'agit d'un adolescent de 12 ans de 111 kg pour 167 cm. La rispéridone est utilisée en association au TERCIAN®. Il apparaît une amélioration de la symptomatologie mais la survenue d'effets indésirables tels qu'une prise de poids et des somnolences pousse le médecin à envisager une réévaluation de posologie de manière à obtenir un rapport bénéfice / risque favorable.

Cette tranche d'âge (11 ans - 15 ans) peut être qualifiée de charnière. En effet, aucune indication thérapeutique ne couvre encore cette période. Il semble que ce soit un point à envisager par l'industriel qui laisse les prescripteurs dans l'impasse de la prescription hors AMM.

La question que peuvent se poser les professionnels de santé tels que les médecins et les pharmaciens, est la conduite à tenir face à un enfant déjà traité par la rispéridone mais qui entre dans sa 12<sup>ème</sup> année. A la lecture des dossiers, on peut d'ores et déjà conclure qu'un traitement efficace sera maintenu malgré l'absence d'indication dans cette tranche d'âge.

D'autre part, le prescripteur doit-il s'abstenir d'une prescription qu'il penserait utile lorsque le patient concerné n'appartient ni à la tranche 6 ans – 11 ans ni à la tranche plus de 15 ans ? Dans certains des dossiers, l'initiation du traitement a bien eu lieu dans ce vide d'indication et la rispéridone a alors confirmé son efficacité.

Il est logique de penser qu'un médicament dont l'efficacité est démontrée à la fois pour les 6 - 11 ans et pour les plus de 15 ans aura une efficacité comparable dans la période intermédiaire. En l'absence de publications, il nous est cependant impossible de conclure.

#### 5.2.2.1.2 *Les plus de 15 ans*

En ce qui concerne les observations d'adolescents de plus de 15 ans, il a été choisi d'en faire état dans cette étude. Il est vrai que les mentions légales de la rispéridone précisent que les indications dites de l'adulte s'appliquent dès l'âge de 15 ans. Or, dans ces cas, l'initiation du traitement par la rispéridone était antérieure et était survenue dans la période 11-15 ans.

Certains dossiers d'adolescents plus âgés mentionnent des prises pouvant atteindre 8 mg par jour. Il s'agit d'adolescents dont la corpulence est proche de celle de l'adulte. A l'inverse de l'exemple du jeune Q.V. de 12 ans sus-cité, dans cette tranche d'âge, un autre adolescent âgé de 15 ans (A.V.) reçoit également une posologie de 8 mg/j. la morphologie est celle d'un adulte 188 cm pour 84 kg mais dans le cas de cet adolescent, le rapport bénéfice risque est favorable à la rispéridone puisque outre son efficacité, son profil de tolérance ne mentionne l'apparition d'aucune manifestation indésirable.

#### 5.2.2.2. Non-conformités liées à la pathologie

Les 2 indications décrites dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) déterminent l'usage de la rispéridone chez l'enfant. Elle pourra être prescrite lors de troubles du comportement dans le cadre d'un retard mental ou d'un syndrome autistique.

Pour 5 des 49 dossiers soit presque 10 %, la rispéridone est utilisée dans les bonnes conditions d'âge, de monothérapie et de posologie pour traiter des troubles du comportement dans un contexte de psychose infantile ou de troubles de la personnalité non associés à un retard mental ou un syndrome autistique.

Parmi ces 5 cas, 3 témoignent d'une amélioration (les 2 autres étant en phase de progression de doses).

Les posologies utilisées sont de 1,5 mg par jour sauf pour un enfant de 6 ans de 56 kg pour lequel la posologie est de 4 mg/j. C'est pour ce dernier cas que la seule manifestation indésirable a été notifiée, il s'agit d'une prise de poids. Compte tenu de son poids initial, on peut penser que cet enfant présentait antérieurement au traitement un déséquilibre alimentaire.

#### 5.2.2.3. Non-conformités liées à la polymédication

Le neuroleptique le plus fréquemment associé à la rispéridone est le **TERCIAN®**. Parmi ces dossiers (6 au total), 2 seulement font état d'une amélioration. La rispéridone semble avoir été rajoutée à une thérapeutique médicamenteuse déjà peu efficace.

De plus, on constate que l'association de plusieurs neuroleptiques majore les prises de poids qualifiées d'importantes pour 2 des enfants.

#### 5.2.2.4. Non-conformités liées à la posologie

Parmi les dossiers recueillis, aucun enfant parmi ceux dont l'indication et l'âge étaient conformes à l'AMM ne recevait des doses de rispéridone supérieures à celles recommandées par le laboratoire.

L'augmentation de la posologie sans induire une meilleure efficacité est source de manifestations indésirables plus importantes et plus fréquentes.[40, 58, 115, 116, 118, 132, 166]

## 5.3. LES CONCLUSIONS

### 5.3.1. AU SUJET DE L'EFFICACITE

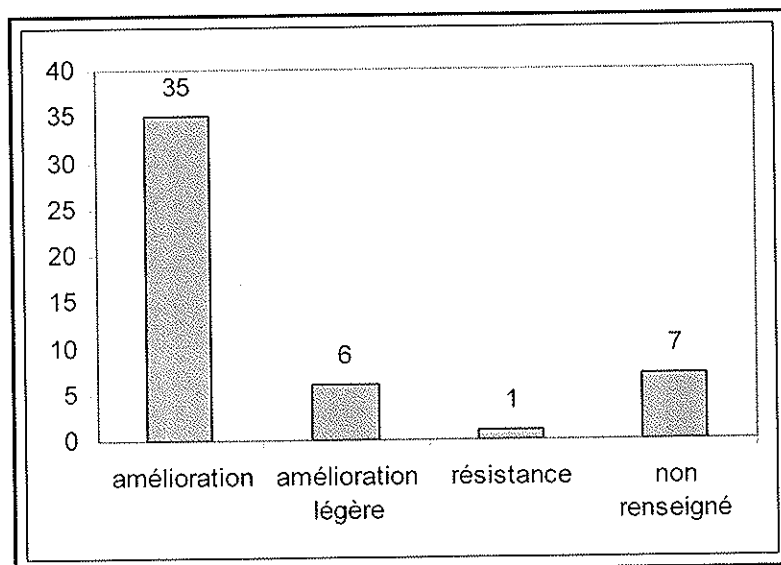
Il semble important d'étudier l'**efficacité clinique globale** évaluée par les praticiens.

Pour 7 des dossiers recueillis, les résultats cliniques obtenus par la rispéridone ne sont pas mentionnés. Il s'agit d'initiations récentes de traitements ne pouvant permettre encore un avis clinique d'amélioration ou d'inefficacité.

D'après les avis recueillis, les prescripteurs semblent pour la majorité d'entre eux (les 2/3) satisfaits des résultats obtenus par la prescription de la rispéridone.

Ce chiffre de **66% d'amélioration** est valable pour l'étude dans sa globalité et pour les dossiers conformes. En revanche, cette proportion ne s'applique pas aux dossiers de polymédication pour lesquels il y a moins d'amélioration sous rispéridone, un échec global à la thérapeutique neuroleptique peut être supposé.

Figure 17 : Efficacité clinique globale de la rispéridone



### 5.3.2. AU SUJET DES EFFETS INDESIRABLES

Parmi les 49 observations, 19 font état de manifestations indésirables. Certains enfants ou adolescents présentent plusieurs effets indésirables soit au total 27 effets indésirables répertoriés.

Figure 18 : Manifestations indésirables retrouvées

Type de manifestations	Nombre	Pourcentage
Prise de poids	13	48
Somnolence	4	15
Rigidité	3	11
Dyskinésie	2	7
Tremblements	1	4
Hypotension	1	4
Insomnie	1	4
Dépression	1	4
Enurésie	1	4

#### 5.3.2.1. Prise de poids

La prise de poids concerne 13 dossiers soit **70 %** des enfants ayant présenté des manifestations indésirables et **25 %** de la totalité des dossiers recueillis.

Parmi ces 13 cas de prise de poids, 2 ont été qualifiées de modérées et une d'importante.

La prise de poids reste la manifestation indésirable quantitativement majeure tant au plan de la littérature que des dossiers recueillis. Elle ne met pas en jeu le pronostic vital de l'enfant mais peut être source de mauvaise observance. Il semble important de prévenir les parents et le patient lui-même sur la nécessité de la surveillance de l'alimentation.

#### 5.3.2.2. Troubles du sommeil

La **somnolence** apparaît dans 4 dossiers. Pour l'un des enfants, le médecin évoque un surdosage et est en cours d'adaptation de posologie. C'est un effet indésirable qui peut perturber la prise en charge non médicamenteuse de l'enfant.

Dans l'un des dossiers, il est fait état d'**insomnie**.

#### 5.3.2.3. Rigidité, dyskinésie et tremblements

Ces manifestations d'origine **extrapyramidale** représentent 18 % des effets indésirables signalés. Il ne s'agit en réalité que de 4 enfants soit 8 % de la totalité des cas recueillis ce qui est inférieur aux proportions retrouvées dans la bibliographie scientifique.

Pour l'un des cas, le TERCIAN® fait également partie du traitement de l'enfant.

#### 5.3.2.4. Hypotension

L'une des enfants traitées a présenté des malaises qui ont motivé l'arrêt du traitement. Les malaises ont alors disparu. Sans qu'il y ait d'exploration sémiologique, il semble que ces malaises seraient des **hypotensions orthostatiques**.

#### 5.3.2.5. Dépression

Il s'agit très certainement d'une **dépression** sous-jacente. Le relais médicamenteux à d'ailleurs été pris des antidépresseurs tricycliques.

#### 5.3.2.6. Enurésie

Un seul dossier dont il n'est pas certain que l'**énurésie** puisse être responsable.

En pratique, l'efficacité et le profil de tolérance de la rispéridone chez l'enfant semble être comparable à celui de l'adulte et à ce qu'il a pu être retrouvé dans la littérature. Un si faible échantillon ne permet pas de conclure mais il semble que l'utilisation de **la rispéridone en pédopsychiatrie présente un rapport bénéfice / risque favorable**.

## 6. LA MISE EN PRATIQUE : REALISATION D'UNE FICHE D'INFORMATION

### 6.1. LES ENJEUX DE L'INFORMATION

Les récentes jurisprudences sur l'**information médicale** insistent sur l'obligation du médecin en matière d'information. En effet, la loi du 4 mars 2002, décret d'application d'avril 2002, indique que toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés...

Le patient est acteur de son propre traitement, véritable partenaire du soignant ou encore consommateur actif et exigeant avec des droits et non des devoirs, il est souvent désireux de connaître son traitement avec les bénéfices qu'il peut en tirer ainsi que les inconvénients.

Plusieurs auteurs conviennent de la nécessité d'informer de la réalité des avantages et des inconvénients de l'usage des psychotropes ainsi que de leur bon usage. La connaissance des manifestations indésirables graves ou peu significatives peut leur permettre une meilleure appréhension du traitement.

De l'information du patient va découler son **consentement** mais aussi son **observance** au traitement car s'il le comprend mieux, il pourra apprécier au même titre que les professionnels de santé le rapport bénéfice / risque.

Dans le cas de la pédopsychiatrie, les interlocuteurs sont les parents des patients le plus souvent, il n'y a, en ce sens, aucune limite à leur information. Chez l'adolescent, l'information de celui-ci directement, sans intermédiaire, en le considérant comme un adulte, peut apporter un effet favorable supplémentaire à celui de la thérapeutique.



Après discussion avec les pédopsychiatres, il est apparu qu'ils étaient également désireux d'en apprendre plus sur cette molécule bien connue chez l'adulte mais dont l'Autorisation de Mise sur le Marché en pédopsychiatrie est récente ; ce manque de recul ne leur permettant pas de transmettre des informations à leurs patients.

## 6.2. PRESENTATION DE LA FICHE D'INFORMATION

A l'Hôpital Gérard Marchant, les Pharmaciens élaborent, depuis plusieurs années déjà, des documents appelés « **fiche d'information** » qui sont destinés aux patients par le biais de leur médecin psychiatre ou des Ateliers du médicament.

Pour la rispéridone, dans ses applications en pédopsychiatrie, aucune fiche n'avait été réalisée jusqu'alors. Ce projet de réalisation de fiche d'information sera l'aboutissement de ce travail de thèse.

Cette fiche d'information se présente sous la forme d'un recto verso. Elle s'intègre dans la politique d'information propre à la Pharmacie de l'Hôpital Marchant.

L'élaboration de cette fiche d'information a reposé sur :

- Les publications de la littérature scientifique
- Les dossiers recueillis
- Les observations de la banque nationale de pharmacovigilance

Figure 19 : Fiche rispéridone : page 1

FICHE D'INFORMATION

**RISPERDAL<sup>®</sup> RISPERDALORO<sup>®</sup>**  
**(Rispéridone) en pédopsychiatrie**

**Fiche signalétique :**

Dénomination Commune Internationale (DCI) : Rispéridone.  
Classe thérapeutique : Neuroleptique – Famille : Antipsychotique.  
Laboratoire : JANSSEN CILAG.  
Présentation : comprimé pelliculé : à 1 mg blanc et à 2 mg saumon  
comprimé orodispersible à 0,5 mg et 1mg  
solution buvable à 1 mg / ml.

**Conservation :**

Conserver votre médicament dans son étui et à l'abri de la lumière et de la chaleur. Ne pas laisser à la portée des enfants.  
La forme orodispersible doit être utilisé immédiatement après avoir été déconditionnée avec précaution.  
La solution buvable se conserve 3 mois après ouverture du flacon.

**QUEL BENEFICE ATTENDRE DE CE MEDICAMENT ?**

La rispéridone est un Neuroleptique de 2ème génération, appelé également antipsychotique ou neuroleptique atypique.

Ce médicament a été prescrit pour atténuer (ou faire disparaître) les **troubles du comportement** de votre enfant qui sont associés à sa maladie.

Le traitement va agir donc sur les manifestations, d'agressivité et d'hétéroagressivité, d'agitation, d'impulsivité majeure, d'automutilations et de stéréotypies sévères. Il sert également à améliorer ses capacités de concentration, mémoire et attention.

En faisant régresser ces troubles, le traitement peut permettre à votre enfant de se recentrer sur des activités sociales.

Figure 20 : Fiche rispéridone : page 2

### **COMMENT PRENDRE LE MEDICAMENT ?**

Il doit être pris chaque jour, à heure régulière, en respectant les posologies prescrites sur l'ordonnance.

Vérifiez bien le dosage des comprimés ou la quantité de gouttes que vous a prescrit votre médecin.

**RISPERDAL®** ou **RISPERDALORO®** peuvent se prendre indifféremment en une prise (matin ou soir) ou en deux prises (matin et soir), avec un verre d'eau pour la forme comprimée, en position assise ou debout (pour la forme orodispersible, pas besoin d'eau).

Les gouttes sont comptées à l'aide de la pipette contenue dans l'emballage du médicament. Il est important de préparer un médicament avec son compte-gouttes approprié, en le tenant verticalement.

### **QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI D'UNE PRISE ?**

Si vous avez oublié votre prise unique du matin, vous pouvez la prendre dans la journée.

Si vous avez oublié votre prise unique du soir, sautez la prise, et attendez la prise prévue du lendemain.

### **QUE SURVEILLER PENDANT LE TRAITEMENT ?**

#### **Le poids :**

Ce médicament peut entraîner une prise de poids, en stimulant l'appétit. Toutefois, certains patients grossissent, d'autres pas.

Pour éviter une surcharge pondérale, il convient dès le début du traitement de surveiller régulièrement son poids (1 fois/semaine le 1er mois, puis mensuellement), d'éviter les sucreries, les boissons sucrées, les grignotages entre les repas, de pratiquer une ou des activités physiques.

Une prise de poids supérieure à 5 kilos après trois mois de traitement nécessite une consultation diététique.

#### **LA PEAU :**

En cas d'exposition au soleil, protégez les parties découvertes du corps par une crème écran haute protection.

#### **Les manifestations hormonales :**

L'apparition de troubles menstruels chez la jeune fille et des gynécomasties (nodules au niveau de la poitrine chez le jeune garçon). Ces manifestations doivent être signalées au médecin.

Figure 21 : Fiche rispéridone : page 3

**QUELS EFFETS INDESIRABLES PEUVENT APPARAÎTRE ?**

La majorité des effets indésirables qui surviennent ne sont pas graves. Ils peuvent être différents d'une personne à l'autre et plus ou moins gênants. Certains régressent, en général, dans les premières semaines du traitement. Il faut les connaître pour pouvoir les identifier ou les éviter et, dans tous les cas, en parler à votre médecin qui recherchera une solution pour les atténuer ou les faire disparaître.

<b>EFFETS</b>	<b>QUE DOIT-ON FAIRE ?</b>
Somnolence, fatigue, difficulté de concentration	Parlez-en au médecin pour une réévaluation du traitement. Cet effet peut disparaître mais gêne l'enfant dans ses activités
Maux de tête	Ils disparaissent à la poursuite du traitement
Prise de poids	Préférer l'eau aux boissons sucrées. Avoir une alimentation équilibrée. Pratiquer une activité physique
Troubles hormonaux et sexuels : Perturbation des règles, saignements, gynécomastie, troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation, ...	Ce n'est habituellement pas grave. Parlez-en à votre médecin.
Mouvements (visage, bras ou jambes) involontaires, contractures musculaires, crampes, tremblements	Parlez-en au médecin pour adapter la posologie du traitement, voire corriger ces effets.
Syndromes pseudogrippaux : fièvre, toux, rhinites, ....	Généralement bénins cèdent avec un traitement symptomatique
Troubles digestifs : maux de ventre, constipation, nausées, vomissements, ...	fréquents en début traitement s'ils persistent informer le médecin

**Les signes d'alerte :** prévenir immédiatement votre médecin en cas d'apparition brutale de fièvre, forte transpiration, pâleur, rigidité musculaire ou accélération des battements du cœur.

Figure 22 : Fiche rispéridone : page 4

### QUELLES PRECAUTIONS A OBSERVER ?

#### Les médicaments :

La rispéridone est indiquée en monothérapie. Ne prenez pas de médicaments non prescrits par votre médecin. Demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien car ce médicament peut présenter des interactions avec d'autres médicaments courants.

#### La régularité du traitement :

La prise régulière du traitement conditionne son efficacité qui apparaît après quelques semaines.

La décision d'arrêter doit être prise en accord avec le médecin.

### CONSEILS GENERAUX

Le médicament est très important car il permet d'améliorer le fonctionnement neurobiologique du cerveau de votre enfant, ce qui permet de diminuer les **troubles du comportement** symptômes liés à sa pathologie sous-jacente (**autisme** ou **retard mental**). Ce traitement pourra aider votre enfant à renforcer ses relations et ses activités.

Le médicament à lui seul n'est pas totalement suffisant pour un bon rétablissement. Il est nécessaire de poursuivre un **accompagnement psychologique** et des **activités extérieures** de votre choix.

Cette fiche d'information a été réalisée par les pharmaciens hospitaliers du Réseau P.I.C. (Pharmaciens - Information - Communication). Les informations délivrées sont conformes au R.C.P. (Résumé Caractéristiques du Produit) fourni par l'AFSSAPS, et suivent les recommandations de l'H.A.S. (Haute Autorité de Santé) en matière d'information.

Toutefois, cette fiche est un support d'information non exhaustif qui doit vous permettre d'en parler plus largement avec votre médecin ou pharmacien.

Dans certains cas vous pouvez demander à votre médecin de participer à un "atelier du médicament" animé par un pharmacien : il s'agit d'un groupe de paroles qui réunit des patients prenant ce type de traitement pour leur permettre de compléter ou d'évaluer leur connaissance du traitement et partager leur expérience.

Vous pouvez également contacter un pharmacien du réseau P.I.C. sur le site : [www.reseau-pic.com](http://www.reseau-pic.com)

©Copyright réseau PIC 2006

# CONCLUSION

La rispéridone chez l'enfant et l'adolescent apparaît, comme chez l'adulte, une alternative intéressante aux neuroleptiques classiques. Il s'agit d'un traitement symptomatique vis-à-vis des **troubles du comportement chez des enfants atteints d'autisme ou de retard mental**. Elle apporte un bénéfice important dans les cas de résistance aux autres médicaments ou lorsque des effets indésirables invalidants apparaissent.

Dans la majorité des dossiers étudiés, qu'ils s'agissent de ceux de la littérature scientifique ou de ceux recueillis, la rispéridone s'est avérée **efficace** et relativement bien **tolérée**. Pour obtenir un ratio efficacité clinique / effets indésirables optimal, la posologie journalière semble devoir se situer entre 1 et 4 mg par jour répartis en 1 ou 2 prises, soit la posologie préconisée par l'AMM.

La prescription de la rispéridone en **première intention** et en **monothérapie** semble également une option thérapeutique convenable.

En effet, les premiers résultats depuis la commercialisation qui ne date que de quelques mois permettent d'envisager par transposition des résultats obtenus avec des populations adultes une efficacité comparable avec des effets indésirables moindres. En raison de la problématique liée à la prescription pédiatrique, il semble important, dans l'attente d'études sur de plus grandes populations et sur un plus long terme, d'être vigilant dans cette utilisation. Même si les premiers résultats sont encourageants, le suivi clinique et biologique s'impose pour ces patients dont les phases décisives de développement et de maturation ne sont pas achevées.

Enfin, nous espérons avec la mise à disposition de cette fiche d'information contribuer à une meilleure connaissance du médicament par les parents et / ou l'enfant traité et faciliter ainsi la tâche du psychiatre par la remise de ce document à l'occasion des entretiens.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Delay, J., P. Deniker, and J. Leyrie, [*Therapeutic assessment, 1956-1961. Psychiatry.*] Gaz Med Fr, 1956. **(Special)**: p. 383-98.
2. Thiebaut, *Note sur l'apparition des troubles extrapyramidaux au cours des traitements par le 4560 RP.* Ann Med Psychol, 1954. **112**(1,5): p. 732.
3. Sheitman, B.B., *The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia.* psychiatr res, 1998. **32**: p. 143-150.
4. Meltzer, H., *The neuroendocrine profile of clozapine, an atypical antipsychotic agent.* J Clin Psychiatry, 1990. **8**: p. 15-21.
5. Olie, J.P., *Nouveaux abords chimiothérapeutiques des psychoses.* Encephale, 1997. **SP II**: p. 2-9.
6. Gerlach, J. and L. Peacock, *New antipsychotics: the present status.* Int Clin Psychopharmacol, 1995. **10 Suppl 3**: p. 39-48.
7. Jefferson, A.M., J.S. Markowitz, and T.D. Brewerton, *Atypical antipsychotics.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998. **37**(12): p. 1243-4.
8. Loo, H., T. Brochier, and A. Meidinger, [*New anti-psychotic drugs*]. Presse Med, 1991. **20**(19): p. 889-90.
9. Arnold, O.H., et al., *Definition and classification of neuroleptics.* Mod Probl Pharmacopsychiatry, 1970. **5**: p. 141-7.
10. Heuyer, G., [*Infantile psychiatry.*] Rev Prat, 1953. **3**(17): p. 1175-6.
11. Reynaud, *Essai sur l'art thérapeutique.* Synapse.

12. Simon, P., [*Pharmacology and child psychiatry*]. *Psychiatr Enfant*, 1978. **21**(1): p. 319-25.
13. Bouvard, M.P. and M.C. Mouren-Simeoni, [*Prescription of neuroleptics for children*]. *Encephale*, 1990. **16**(5): p. 389-98.
14. Cheng-Shannon, J., et al., *Second-generation antipsychotic medications in children and adolescents*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2004. **14**(3): p. 372-94.
15. Toren, P., N. Laor, and A. Weizman, *Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry*. *J Clin Psychiatry*, 1998. **59**(12): p. 644-56.
16. Deniker, P., *The neuroleptics: a historical survey*. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1990. **358**: p. 83-7.
17. Osborne, N.N., *Neuromediators and their receptors (adrenergic and endothelin types) in the eye*. *Therapie*, 1993. **48**(6): p. 549-58.
18. Brochier, T., [*New antipsychotic agents*]. *Rev Prat*, 1994. **44**(17): p. 2312-5.
19. Ravina, E., et al., *Synthesis and affinities for dopamine (D2) and 5-hydroxytryptamine (5-HT2A) receptors of 1-(benzoylpropyl)-4-(1-oxocycloalkyl-2-ethyl)-piperazines as cyclic butyrophenone derivatives*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1996. **44**(3): p. 534-41.
20. Guise, *Récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT2 : fonctions, interactions et conséquences cliniques dans le champ des schizophrénies*. *L'encéphale*, 1997. **Sp II : 10-6**.
21. Farde, L., et al., *Positron emission tomography studies on D2 and 5-HT2 receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients*. *J Clin Psychopharmacol*, 1995. **15**(1 Suppl 1): p. 19S-23S.



22. Leysen, J.E., et al., *Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity*. J Clin Psychiatry, 1994. **55 Suppl**: p. 5-12.
23. Leysen, J.E., et al., *Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT2 receptors*. Psychopharmacology (Berl), 1993. **112**(1 Suppl): p. S40-54.
24. Hall, H., et al., *Effect of clozapine and risperidone on 5-HT2 and D2-dopamine receptor binding in the post-mortem human brain. An autoradiographic study*. Eur Neuropsychopharmacol, 1995. **5**(1): p. 19-25.
25. Richelson, *Receptor pharmacology of neuroleptics : relation to clinical effects*. J Clin Psychiatry, 1999. **60**((suppl 10)): p. 5-14.
26. Schotte, A., et al., *Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding*. Psychopharmacology (Berl), 1996. **124**(1-2): p. 57-73.
27. Costentin, J., *[The pharmacologist facing the neuroleptics]*. Encephale, 1991. **17 Spec No 2**: p. 153-7.
28. *Risperidone*. Drugs, 1993. **46**: p. 585-593.
29. Senon, *Les neuroleptiques*. L'encéphale, 1990. **XVI**: p. 99-109.
30. Heykants, J., et al., *The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary*. J Clin Psychiatry, 1994. **55 Suppl**: p. 13-7.
31. Huang, M.L., et al., *Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects*. Clin Pharmacol Ther, 1993. **54**(3): p. 257-68.

32. Casaer, *Pharmacokinetics and safety of risperidone in autistic children*. *Pediatr neurol*, 1994. **11**: p. 89.
33. Mannens, G., et al., *Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans*. *Drug Metab Dispos*, 1993. **21**(6): p. 1134-41.
34. Markowitz, J.S., C.S. Brown, and T.R. Moore, *Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy*. *Ann Pharmacother*, 1999. **33**(1): p. 73-85.
35. *Risperdal comprimé 1 mg, 2 mg, 4 mg*. Vidal 2005 Médicaments, 2005(site internet : [srv-vidal/monographie/fiches](http://srv-vidal.monographie/fiches)).
36. Mannens, G., et al., *Plasma protein binding of risperidone and its distribution in blood*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994. **114**(4): p. 566-72.
37. Van Beijsterveldt, L.E., et al., *Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994. **114**(1): p. 53-62.
38. Wang, J.S., et al., *The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004. **7**(4): p. 415-9.
39. Bork, J.A., et al., *A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A*. *J Clin Psychiatry*, 1999. **60**(7): p. 469-76.
40. Dubois, D., *Toxicology and overdose of atypical antipsychotic medications in children: does newer necessarily mean safer?* *Curr Opin Pediatr*, 2005. **17**(2): p. 227-33.
41. Brown, C.S., et al., *Atypical antipsychotics: Part II: Adverse effects, drug interactions, and costs*. *Ann Pharmacother*, 1999. **33**(2): p. 210-7.
42. *Rispéridone*. Martindale. **edition 34**: p. 719-721.

43. Kelly, *Extrapyramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone*. Ann Pharmacother, 2002. **36**: p. 827-830.
44. Janssen-Cilag, *Monographie du Risperdal*.
45. Garoux, *Des neuroleptiques aux antipsychotiques : entre évolutions et mutations*. 2001(Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française): p. 261-305.
46. Tribolet, S. and J.N. Laemmer, [*Psychiatry today*]. Presse Med, 1998. **27**(40): p. 2190-7.
47. Gerlach, J., *New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects*. Schizophr Bull, 1991. **17**(2): p. 289-309.
48. Azorin, *Evaluation des effets extrapyramidaux des neuroleptiques : principes et instruments*. Halopsy, 1996. **16**(Laboratoires Janssen-Cilag): p. 6-8.
49. Lachaux, B., *Le point sur la pathologie extrapyramidale iatrogène : quels traitements pour quels tableaux cliniques*. Neuro-Psy, 1991. **6**: p. 437-443.
50. Rosebush, P.I. and M.F. Mazurek, *Neurologic side effects in neuroleptic-naive patients treated with haloperidol or risperidone*. Neurology, 1999. **52**(4): p. 782-5.
51. Casey, *The relationship of pharmacology to side effects*. J. Clin. Psychopharmacol., 1997. **58**(suppl 10): p. 55-62.
52. Colonna, *Effets neurologiques des neuroleptiques*. Halopsy Laboratoires Janssen-Cilag, 1996. **16**: p. 9-16.
53. Wolf, *Les effets indésirables des neuroleptiques*. Encephale, 1990. **XVI**: p. 111-124.

54. Casey, *Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia*. *Psychopharmacology*, 1993. **16 n°3**: p. 589-610.
55. Gualtieri, C.T., et al., *Tardive dyskinesia in young mentally retarded individuals*. *Arch Gen Psychiatry*, 1986. **43(4)**: p. 335-40.
56. Fleischaker, *The pharmacologic treatment of neuroleptic induced akathisia*. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1990. **10**: p. 12-21.
57. Robb, *Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome in an adolescent*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000. **10(4)**: p. 327-330.
58. Sharma, R., et al., *Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome*. *Ann Pharmacother*, 1996. **30(7-8)**: p. 775-8.
59. Gallhofer, B., *[The measurement of cognitive ability with the use of cognitive function--studies of labyrinth function]*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1999. **Suppl 2**: p. S64-9.
60. Gallhofer, B., et al., *Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects*. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1999. **395**: p. 118-28.
61. Aman, M.G., et al., *Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence*. *Am J Psychiatry*, 2002. **159(8)**: p. 1337-46.
62. Casey, *Side effect profiles of new antipsychotic agents*. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1996. **57(suppl 11)**: p. 40-45.
63. Hansen, *Neuroleptic intolerance*. *Schizophr Bull*, 1997. **23 n°4**: p. 16p.
64. Raleigh, *Use of a novel antipsychotic drugs*. *Pharmacotherapy*, 1996. **16(6 pt 2)**: p. 160S-165S.

65. Findling, R.L., et al., *Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(4): p. 677-84.
66. Anderson, L., *Haloperidol in the treatment of infantile autism : effects on learning and behaviorial symptoms*. Am J Psychiatry, 1984. **141**: p. 1195-1202.
67. Glassman, *Antipsychotic drugs : prolonged QTc interval, torsade de pointe and sudden death*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(11): p. 1774-1782.
68. Ravin, *Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy*. Ann Pharmacother, 1997. **31**(7-8): p. 867-870.
69. Ray, W.A., et al., *Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death*. Arch Gen Psychiatry, 2001. **58**(12): p. 1161-7.
70. Lombertie, *Des effets secondaires aux effets indésirables des neuroleptiques. Des neuroleptiques aux antipsychotiques : entre évolutions et mutations*, 2001: p. 305-334.
71. Findling, R.L., et al., *Prolactin levels during long-term risperidone treatment in children and adolescents*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(11): p. 1362-9.
72. Kleinberg, D.L., et al., *Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone*. J Clin Psychopharmacol, 1999. **19**(1): p. 57-61.
73. Yang, P. and J.H. Tsai, *Occurrence of priapism with risperidone-paroxetine combination in an autistic child*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2004. **14**(3): p. 342-3.
74. Emes, C.E. and R.C. Millson, *Risperidone-induced priapism*. Can J Psychiatry, 1994. **39**(5): p. 315-6.
75. Took, K.J. and B.J. Buck, *Enuresis with combined risperidone and SSRI use*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(7): p. 840-1.

76. Masand, P.S., *Weight gain associated with psychotropic drugs*. *Expert Opin Pharmacother*, 2000. **1**(3): p. 377-89.
77. Martin, A., et al., *Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data*. *Am J Psychiatry*, 2004. **161**(6): p. 1125-7.
78. Guille, C., G.S. Sachs, and S.N. Ghaemi, *A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry*, 2000. **61**(9): p. 638-42.
79. Stigler, K.A., et al., *Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and management*. *Paediatr Drugs*, 2004. **6**(1): p. 33-44.
80. Turgay, A., et al., *Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs*. *Pediatrics*, 2002. **110**(3): p. e34.
81. Simpson, *Weight gain and antipsychotic medication : differences between antipsychotic-free and treatment periods*. *J Clin Psychiatry*, 2001. **62**(9): p. 694-700.
82. Csernansky, J.G., R. Mahmoud, and R. Brenner, *A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(1): p. 16-22.
83. Allison, D.B., et al., *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. *Am J Psychiatry*, 1999. **156**(11): p. 1686-96.
84. Turgay, A., *Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents*. *Expert Rev Neurother*, 2004. **4**(4): p. 623-32.
85. Wirshing, *Risperidone associated new-onset diabetes*. *Biol Psychiatry*, 2001. **50**(2): p. 148-149.

86. Wirshing, D.A., et al., *The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels*. J Clin Psychiatry, 2002. **63**(10): p. 856-65.
87. Zoler, M.L., *antipsychotics linked to weight gain and diabete*. clin psychiatr news, 1999: p. 27.
88. Berry, *normalisation of olanzapine associated abnormalities of insulin resistance and insulin released after switch to risperidone : the risperidone rescue*. presented at the american college of neuropsychopharmaology (Hawai). **(poster)**.
89. Cooney, *Angio-oedema associated with risperidone*. BMJ, 1995. **311**: p. 1204.
90. Edleman, R.J., *Risperidone side effects*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(1): p. 4-5.
91. Schwam, J.S., et al., *Risperidone and refusal to eat*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998. **37**(6): p. 572-3.
92. Phillips, A., *Rapid onset of risperidone induced hepatotoxicity*. Ann Pharmacother, 1998. **32**: p. 843.
93. Szigethy, E., et al., *Risperidone-induced hepatotoxicity in children and adolescents? A chart review study*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1999. **9**(2): p. 93-8.
94. Kumra, S., et al., *Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. **36**(5): p. 701-5.
95. Shea, S., et al., *Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders*. Pediatrics, 2004. **114**(5): p. e634-41.

96. Vantalon, *Médicaments psychotropes chez l'enfant : règles de prescription et tolérance*. Encycl Med Chir, 2001. **Psychiatry/Pedopsychiatry**(37-218-A-30): p. 15 p.
97. Cozza, S.J. and D.L. Edison, *Risperidone in adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994. **33**(8): p. 1211.
98. Demb, H.B. and K.T. Nguyen, *Movement disorders in children with developmental disabilities taking risperidone*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999. **38**(1): p. 5-6.
99. Mandoki, *Risperidone treatment of children and adolescents : increased risks of extrapyramidal side effects ?* J Child Adolesc Psychopharmacol, 1995. **5**: p. 49-67.
100. Demb, H.B., *Risperidone in young children with pervasive developmental disorders and other developmental disabilities*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1996. **6**(1): p. 79-80.
101. Mukaddes, N.M., O. Abali, and K. Gurkan, *Short-term efficacy and safety of risperidone in young children with autistic disorder (AD)*. World J Biol Psychiatry, 2004. **5**(4): p. 211-4.
102. McCracken, J.T., et al., *Risperidone in children with autism and serious behavioral problems*. N Engl J Med, 2002. **347**(5): p. 314-21.
103. Lombroso, P.J., et al., *Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995. **34**(9): p. 1147-52.
104. Hardan, A., et al., *Case study: risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(11): p. 1551-6.



105. McDougale, C.J., et al., *Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. **36**(5): p. 685-93.
106. Kelly, D., *Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventionnal antipsychotics over six month*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1998. **8**(39): p. 33-44.
107. Martin, A., *Risperidone - associated weight gain in children and adolescents : a retropective chart review*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2000. **10**(4): p. 259-268.
108. Gagliano, A., et al., *Risperidone treatment of children with autistic disorder: effectiveness, tolerability, and pharmacokinetic implications*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2004. **14**(1): p. 39-47.
109. Engelhardt, D.M., P. Polizos, and J. Waizer, *CNS consequences of psychotropic drug withdrawal in autistic children: a follow-up report*. Psychopharmacol Bull, 1975. **11**(1): p. 6-7.
110. Kwon, H., *Tardive dyskinesia in an autistic patient treated with risperidone*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(4): p. 757-8.
111. Ferney, D., *Risperidone and tardive dyskinesia*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**: p. 1421-1422.
112. Findling, R.L., K. Maxwell, and M. Wiznitzer, *An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder*. Psychopharmacol Bull, 1997. **33**(1): p. 155-9.
113. Grcevich, S.J., et al., *Risperidone in the treatment of children and adolescents with schizophrenia: a retrospective study*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1996. **6**(4): p. 251-7.

114. *RISPERDALORO*. Vidal 2006 Médicaments, 2006(site internet : [www.vidalpro.net](http://www.vidalpro.net)).
115. Capel, M.M., M.G. Colbridge, and J.A. Henry, *Overdose profiles of new antipsychotic agents*. Int J Neuropsychopharmacol, 2000. **3**(1): p. 51-54.
116. Catalano, G., et al., *Atypical antipsychotic overdose in the pediatric population*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2001. **11**(4): p. 425-34.
117. Snoeck, E., et al., *Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man*. Psychopharmacology (Berl), 1995. **122**(3): p. 223-9.
118. Naja, W.J., J.P. Reneric, and M.P. Bouvard, *[Atypical neuroleptics in the child and adolescent]*. Encephale, 1998. **24**(4): p. 378-85.
119. Rosenberg, D.R., *Textbook of phrmacotheray for child and adolescent psychiatric disorders*. 1994.
120. Steingard, R., *Neuroleptic malignant syndrome : review of experience with children and adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1992. **2**: p. 183-198.
121. Tardif, C., *L'autisme*. Collection 128, 2003.
122. Barthélémy, C., *L'autisme de l'enfant. La thérapie d'échange et de développement (TED)*. Elsevier, 1995(Paris).
123. Marcelli, D., *Enfance et psychopathologie*. MASSON, 1999. **Collection Les âges de la vie**.
124. Frazier, J.A., et al., *Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999. **38**(8): p. 960-5.

125. Perry, R., et al., *Risperidone in children and adolescents with pervasive developmental disorder: pilot trial and follow-up*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1997. **7**(3): p. 167-79.
126. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4ème édition*. American Psychiatric Association DSM IV, 1996(version internationale Washington DC 1995 traduit par JD Guelfi): p. 1056.
127. *Classification Internationale des Maladies*. Organisation Mondiale de la Santé, 1993(Genève).
128. Aman, M.G., et al., *Haloperidol treatment with chronically medicated residents: dose effects on clinical behavior and reinforcement contingencies*. Am J Ment Retard, 1989. **93**(4): p. 452-60.
129. Heuzey, M.F.L., *Les neuroleptiques et les antipsychotiques atypiques chez l'enfant et l'adolescent*. Actualités en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, 2002. **Medecine-Science FLAMMARION**: p. 396-404.
130. Campbell, M., *Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1988. **27**: p. 269-279.
131. Vanden Borre, R., et al., *Risperidone as add-on therapy in behavioural disturbances in mental retardation: a double-blind placebo-controlled cross-over study*. Acta Psychiatr Scand, 1993. **87**(3): p. 167-71.
132. Zuddas, A., et al., *Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2000. **10**(2): p. 79-90.
133. Simeon, J., *Risperidone effects in treatment-resistant adolescents : preliminary case report*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1995. **5**: p. 69-79.

134. Simeon, J., R. Milin, and S. Walker, *A retrospective chart review of risperidone use in treatment-resistant children and adolescents with psychiatric disorders*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002. **26**(2): p. 267-75.
135. Van Bellinghen, M. and C. De Troch, *Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double-blind, placebo-controlled pilot trial*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2001. **11**(1): p. 5-13.
136. Aman, M.G., et al., *The Nisonger CBRF: a child behavior rating form for children with developmental disabilities*. *Res Dev Disabil*, 1996. **17**(1): p. 41-57.
137. Aman, M., *The Aberrant Behavior Checklist : a behavior rating scale for the assessment of treatment effect*. *Am J Ment Retard*, 1985. **89**(485-491).
138. Findling, R.L., et al., *A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000. **39**(4): p. 509-16.
139. Buitelar, J., *A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities*. *J Clin Psychiatry*, 2001. **62**(239-248).
140. Zarcone, J.R., *Effects of risperidone on aberrant behavior of persons with developmental disabilities : a double-blind cross-over study using multiple measures*. *Am J Ment Retard*, 2001. **106**(6): p. 525-538.
141. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4ème édition*. American Psychiatric Association, 1996. **DSM IV**(version internationale Washington DC 1995 traduit pr JD Guelfi): p. 1056.
142. Kanner, L., *Early infantile autism revisited*. *Psychiatry Dig*, 1968. **29**(2): p. 17-28.

143. Kanner, L., *Autistic disturbances of affective contact*. Acta Paedopsychiatr, 1968. **35**(4): p. 100-36.
144. Campbell, M. and M. Palij, *Behavioral and cognitive measures used in psychopharmacological studies of infantile autism*. Psychopharmacol Bull, 1985. **21**(4): p. 1047-53.
145. Campbell, M., *tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children and adolescent : a prospective study*. Psychopharmacol Bull, 1988. **24**: p. 251-255.
146. Rogé, B., *Autisme, comprendre et agir*. Santé, éducation, insertion. **DUNOD**.
147. Anderson, G.M., et al., *Whole blood serotonin in autistic and normal subjects*. J Child Psychol Psychiatry, 1987. **28**(6): p. 885-900.
148. Piven, J., et al., *Platelet serotonin, a possible marker for familial autism*. J Autism Dev Disord, 1991. **21**(1): p. 51-9.
149. Ritvo, E.R., et al., *Effects of fenfluramine on 14 outpatients with the syndrome of autism*. J Am Acad Child Psychiatry, 1983. **22**(6): p. 549-58.
150. Leboyer, M., M.P. Bouvard, and M. Dugas, *Effects on naltrexone on infantile autism*. Lancet, 1988. **1**(8587): p. 715.
151. Campbell, M., J.L. Rapoport, and G.M. Simpson, *Antipsychotics in children and adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999. **38**(5): p. 537-45.
152. Rosenberg, D.R., *Textbook of pharmacotherapy for child and adolescent psychiatric disorders*. 1994.
153. Campbell, M., et al., *A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children*. J Am Acad Child Psychiatry, 1978. **17**(4): p. 640-55.

154. Naruse, H., et al., *A multi-center double-blind trial of pimozide (Orap), haloperidol and placebo in children with behavioral disorders, using crossover design.* Acta Paedopsychiatr, 1982. **48**(4): p. 173-84.
155. Mouren-Simeoni, M., *Médicaments psychotropes chez l'enfant. Règles de prescription et tolérance.* Encycl Med Chir (Paris-France), 1994. **Psychiatrie**: p. 37-218-A-30.
156. Santosh, P.J. and G. Baird, *Pharmacotherapy of target symptoms in autistic spectrum disorders.* Indian J Pediatr, 2001. **68**(5): p. 427-31.
157. Malone, R.P., et al., *Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002. **41**(2): p. 140-7.
158. AFSSAPS, *Rapport public d'évaluation. Rispéridone, comprimé pelliculé sécable, orodispersible, et solution buvable.* avril 2005(5 pages).
159. Nishimura, M., et al., *[An open trial of risperidone in autistic children].* No To Hattatsu, 2003. **35**(6): p. 473-7.
160. Boon-Yasidhi, V., et al., *Risperidone in the treatment of autistic Thai children under 4 years of age.* J Med Assoc Thai, 2002. **85 Suppl 2**: p. S784-9.
161. Masi, G., et al., *A 3-year naturalistic study of 53 preschool children with pervasive developmental disorders treated with risperidone.* J Clin Psychiatry, 2003. **64**(9): p. 1039-47.
162. Masi, G., et al., *Risperidone monotherapy in preschool children with pervasive developmental disorders.* J Child Neurol, 2001. **16**(6): p. 395-400.
163. Hollander, E., A.T. Phillips, and C.C. Yeh, *Targeted treatments for symptom domains in child and adolescent autism.* Lancet, 2003. **362**(9385): p. 732-4.

164. Hollander, E., et al., *Impact of recent findings on study design of future autism clinical trials*. CNS Spectr, 2004. **9**(1): p. 49-56.
165. Snyder, R., et al., *Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002. **41**(9): p. 1026-36.
166. Nicolson, R., G. Awad, and L. Sloman, *An open trial of risperidone in young autistic children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998. **37**(4): p. 372-6.

# SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



BON A IMPRIMER N° 318

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## **TITRE**

**LA RISPERIDONE, SES INDICATIONS EN PEDOPSYCHIATRIE : ASPECT PHARMACEUTIQUE, ASPECT CLINIQUE ET MISE EN PRATIQUE**

---

## **RESUME**

La rispéridone est un antipsychotique atypique qui a obtenu récemment l'autorisation de mise sur le marché chez les enfants âgés de 5 à 11 ans présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilations), en monothérapie et dans le traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure, et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie. Au vu de ces nouvelles indications, nous avons décidé de mener un travail bibliographique accompagné des données actuelles de pharmacovigilance et d'une étude de cas observationnelle sur la région toulousaine.

Le recul actuel ne permet pas de conclure de façon formelle à l'efficacité et au profil de tolérance favorable dans ces indications mais les premiers résultats semblent prometteurs.

---

## **DISCIPLINE**

**PHARMACIE**

---

## **MOTS CLES**

Rispéridone. Retard mental. Autisme. Troubles du comportement. Enfant. Neuroleptiques atypiques.

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR ET DU LABORATOIRE**

Hôpital Gérard Marchant  
Service Pharmacie  
134 route d'Espagne  
31000 Toulouse

Faculté de Pharmacie  
2, rue du Dr Marcland  
87025 LIMOGES cedex