

## Quelle est la place de la rispéridone en pédopsychiatrie?

Caroline Byrns

**Mots-clés :** rispéridone, pédopsychiatrie, schizophrénie, maladie bipolaire, autisme, comportement agressif, Gilles de la Tourette, innocuité

### Exposé de la question

Quelle est la place de la rispéridone dans le traitement des troubles psychiatriques en pédiatrie et quels sont les risques associés à son utilisation? La rispéridone est un antipsychotique atypique, qui agit comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et sérotoninergiques 2<sub>A</sub><sup>1</sup>. Aux États-Unis, la rispéridone est approuvée pour le traitement de l'irritabilité associée à l'autisme chez les enfants de plus de cinq ans, de la schizophrénie chez les adolescents âgés entre 13 et 17 ans et pour le traitement à court terme des épisodes maniaques et mixtes associés à la maladie bipolaire de type 1 chez les enfants âgés de 10 ans ou plus<sup>1</sup>. Au Canada, aucun antipsychotique atypique n'est approuvé pour le traitement des troubles psychiatriques chez les enfants.

### Indications de la rispéridone

#### Schizophrénie

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement de la schizophrénie chez les enfants a été démontrée pour la première fois en 1997, dans une étude comprenant 10 patients âgés de 11 à 18 ans<sup>2</sup>. Quelques années plus tard, une étude pilote à répartition aléatoire en double aveugle menée auprès de 50 enfants âgés de 8 à 19 ans a démontré que la rispéridone avait une efficacité similaire à l'olanzapine et à l'halopéridol. Les doses moyennes utilisées étaient respectivement de 4 mg, 12,3 mg et 5 mg<sup>2</sup>. Une étude comprenant 160 adolescents a permis d'établir que des doses supérieures à 3 mg par jour de rispéridone n'amélioraient pas son efficacité mais augmentaient le risque d'effets indésirables, tels que les réactions extrapyramidales et la somnolence<sup>3</sup>.

#### Trouble envahissant du développement

L'autisme fait partie des troubles envahissants du développement dans lequel une perturbation dans le développement du système nerveux central affecte le degré d'interactions sociales, la communication et le comportement des individus<sup>1</sup>. La rispéridone s'est avérée bénéfique dans deux études cliniques menées auprès d'enfants âgés entre 5 et 17 ans pour la réduction de l'irritabilité, des comportements stéréotypés et répétitifs ainsi que de l'hyperactivité. Les doses moyennes va-

riaient de 1,37 mg à 1,8 mg<sup>4</sup>. L'une de ces études s'est poursuivie pendant quatre mois, et les bienfaits se sont maintenus pendant toute la durée de l'étude<sup>4</sup>. Dans une étude menée auprès de 30 enfants âgés de 8 à 18 ans, comparant la rispéridone à l'halopéridol, la rispéridone s'est révélée supérieure sur le plan des symptômes comportementaux, de l'impulsivité, du langage et des relations sociales. Les doses moyennes utilisées étaient de 2,6 mg pour chacun des médicaments<sup>5</sup>.

#### Maladie bipolaire

Dans une étude comparant la rispéridone à l'olanzapine, menée auprès de 31 enfants âgés de 4 à 6 ans en phase maniaque ou mixte, l'efficacité de la rispéridone s'est révélée supérieure pour ce qui est de la diminution des symptômes maniaques, alors que le taux de réponse au traitement était semblable pour les deux médicaments (diminution sur l'échelle de manie de Young de plus de 30 %). Les doses moyennes utilisées étaient respectivement de 1,4 mg et 6,3 mg<sup>6</sup>. Dans une autre étude, 169 enfants ont été répartis au hasard afin de recevoir soit de la rispéridone de 0,5 à 2,5 mg, soit de la rispéridone de 3 à 6 mg ou un placebo. La réponse au traitement à plus faibles doses a été significative sans que les doses supérieures à 2,5 mg aient démontré des bienfaits additionnels<sup>6</sup>.

#### Troubles de comportement agressif

Les troubles de comportement incluent les troubles de conduite (violence, vandalisme ou vols) et les troubles d'opposition avec provocation (non-respect des lois et de l'autorité)<sup>7</sup>. Trois études comprenant entre 107 et 504 enfants âgés de 5 à 14 ans ont démontré une efficacité supérieure de la rispéridone par rapport au placebo avec des doses moyennes variant entre 1 mg et 1,5 mg. Une amélioration des symptômes a même été observée dès la première semaine de traitement<sup>7</sup>.

#### Syndrome de Gilles de la Tourette

Le syndrome de Gilles de la Tourette est une maladie neuropsychiatrique caractérisée par la présence de tics autant moteurs que phoniques<sup>8</sup>. Les traitements stan-

---

*Caroline Byrns, B.Pharm., M.Sc., était résidente à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec lors de la rédaction de cet article. Elle est maintenant pharmacienne au CSSS de la région de Thetford*

dards de ce syndrome font appel à l'halopéridol, au pimozide et à la clonidine. Dans une étude comptant 34 patients, dont 26 enfants ayant un âge moyen de 11 ans, la rispéridone administrée à une dose de 2,5 mg a significativement diminué l'importance des tics par rapport au placebo<sup>9</sup>. La rispéridone a démontré une efficacité similaire à la clonidine dans une étude comprenant 21 sujets âgés de 7 à 17 ans (doses moyennes respectives de 1,5 mg et 0,18 mg) alors qu'elle s'est avérée supérieure au pimozide dans la diminution de la gravité des tics chez 19 enfants également âgés entre 7 et 17 ans (doses moyennes respectives de 2,5 mg et 2,4 mg)<sup>8,10</sup>.

## Innocuité

En général, les antipsychotiques atypiques, comme la rispéridone, sont mieux tolérés que les antipsychotiques typiques et produisent une incidence considérablement moindre de réactions extrapyramidales<sup>11</sup>. Les principaux effets indésirables associés à la rispéridone sont la somnolence et le gain de poids<sup>11</sup>.

Le gain de poids lié à la rispéridone représente un problème important mais demeure toutefois moindre que l'augmentation pondérale rattachée à l'olanzapine. Le gain de poids moyen serait de 2,8 kg quand l'enfant est sous l'effet de la rispéridone comparativement à 4,6 kg quand il est traité à l'olanzapine<sup>12</sup>. La fréquence du gain de poids varie d'une étude à l'autre et se situerait entre 8 % et 100 %<sup>12</sup>. La rispéridone ne semble toutefois pas affecter le taux de cholestérol contrairement à l'olanzapine<sup>13</sup>. Cependant, on rapporte deux cas de diabète induit par la rispéridone<sup>14</sup>.

Un autre enjeu lié à l'utilisation de la rispéridone chez les enfants est l'augmentation importante du taux de prolactine. Une étude récente a démontré que près de 76 % des enfants avaient une hyperprolactinémie après huit semaines de traitement<sup>15</sup>. Les études rapportent une augmentation approximative de la prolactinémie de 2 à 4 fois par rapport à la valeur de base<sup>15</sup>. De rares cas de gynécomastie, de galactorrhée et d'aménorrhée sont rapportés en association avec l'hyperprolactinémie. À ce jour, il n'y a pas de données suffisantes concernant les effets d'une augmentation soutenue de la prolactine sur la croissance et la maturation sexuelle des enfants, toutefois, jusqu'ici, la rispéridone ne semble pas avoir causé de perturbation dans ces deux domaines<sup>15</sup>.

## Conclusion

La rispéridone s'avère donc un choix intéressant pour le traitement de plusieurs affections psychiatriques chez les enfants. Une dose quotidienne de moins de 2,5 mg est généralement suffisante. Bien que la rispéridone présente un faible potentiel de réactions extrapyramidales, les principales inquiétudes liées à son utilisation sont une augmentation du poids et de la prolactinémie, dont les répercussions à long terme restent encore méconnues.

Pour correspondance :

Caroline Byrns

CSSS de la région de Thetford

Département de pharmacie

1717, Notre-Dame Est

Thetford Mines (Québec) G6G 2V4

Téléphone : 418-338-7777, poste 4531

Télécopieur : 418-338-7761

Courriel : caroline.byrns@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Scott LJ, Dhillon S. Risperidone: a review of its use in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2007;9:343-54.
2. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:133-45.
3. Sikich L. Efficacy of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;69(suppl 4):21-5.
4. McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJ. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;69(suppl 4):15-20.
5. Miral S, Gencer O, Neslihan Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17:1-8.
6. Chang KD. The use of atypical antipsychotics in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69(suppl 4):4-8.
7. Findling RL. Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008;69(suppl 4):9-14.
8. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:330-6.
9. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovic L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003;60:1130-5.
10. Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:206-14.
11. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:104-20.
12. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C et coll. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm* 2007;114:273-80.
13. Fraguas D, Mehan-Naranjo J, Laita P, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A et coll. Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1166-75.
14. Harrison-Woolrych M, Garcia-Quiroga J, Ashton J, Herbison P. Safety and usage of atypical antipsychotic medicines in children: a nationwide prospective cohort study. *Drug Safety* 2007;30:569-79.
15. Troost PW, Lahuis BE, Hermans MH, Buitelaar JK, Van Engeland H, Scahill L et coll. Prolactin release in children treated with risperidone: Impact and role of CYP2D6 metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:52-7.