

# PHARMA-CLINICS

## LE MEDICAMENT DU MOIS

### La rispéridone (Risperdal®)

M. ANSSEAU (1)

**RÉSUMÉ :** La rispéridone, commercialisée par les Laboratoires Janssen-Cilag et Organon sous le nom de Risperdal®, est un neuroleptique "atypique" défini par une efficacité sur la symptomatologie schizophrénique avec une faible incidence d'effets indésirables extra-pyramidaux. La rispéridone est également le premier neuroleptique ou antipsychotique caractérisé par un antagonisme combiné des récepteurs dopaminergiques de type D2 et sérotoninergiques de type 5-HT2. La rispéridone est indiquée dans tous les types de schizophrénies où elle améliore à la fois la symptomatologie productive (délire, hallucinations) et la symptomatologie négative (retrait social, anhédonie). Son efficacité et sa bonne tolérance peuvent en faire un traitement de premier choix dans la schizophrénie et les psychoses apparentées.

#### INTRODUCTION

La schizophrénie représente un problème majeur en psychiatrie. Elle touche entre 0,5 et 1 % de la population et le premier accès survient le plus souvent chez des patients jeunes, généralement entre 20 et 30 ans, à une période où ils commencent justement à développer une certaine autonomie, tant sur le plan individuel que familial, professionnel et social. Classiquement, après une phase prodromique qui se caractérise par un déficit croissant du fonctionnement ou par un comportement inadapté, le premier épisode psychotique aigu se manifeste surtout par une symptomatologie psychotique positive. Cet épisode psychotique perturbe à tel point l'intégration familiale, professionnelle et sociale que l'hospitalisation psychiatrique est le plus souvent indispensable. Cet épisode aigu est suivi d'une réintégration socio-professionnelle difficile, due non seulement à certains symptômes psychotiques persistants mais surtout à une symptomatologie déficitaire.

La schizophrénie se caractérise souvent par un pronostic sombre. Les schizophrènes occupent plus d'un tiers du nombre total de lits psychiatriques disponibles. Un tiers des patients schizophrènes seulement connaissent une bonne adaptation sociale et 15 % seulement exercent un travail à temps plein. Une hospitalisation est nécessaire dans 80 % des cas et une réhospitalisation également dans 80 % des cas. Un patient sur dix se suicide endéans les 10 ans qui suivent l'épisode initial. Comme la schizophrénie survient chez des personnes jeunes et que son évolution est chronique, invalidante et entrecoupée

de multiples récurrences, elle représente une charge financière importante aussi bien à cause du traitement qu'elle nécessite que des indemnités de maladie, de la perte de potentiel de travail et de la charge pour la famille et l'entourage. Aux Etats-Unis, les coûts pour la prise en charge de patients schizophrènes s'élèvent à 2 % du produit national brut.

Découverts en 1952, les neuroleptiques ou antipsychotiques ont révolutionné le traitement des psychoses, particulièrement de la schizophrénie. Les neuroleptiques classiques sont actifs sur les idées délirantes, les hallucinations et l'agitation psychomotrice et dans une moindre mesure sur les symptômes déficitaires de la schizophrénie. Leurs effets secondaires principaux concernent le syndrome extra-pyramidal, la sédation, l'hypotension et l'hyperprolactinémie.

#### PROPRIÉTÉS DE LA RISPÉRIDONE

La rispéridone (Risperdal®) est un neuroleptique ou antipsychotique original que l'on peut classer, tout comme la clozapine, dans la catégorie "atypique" dans la mesure où il présente une action antipsychotique démontrée associée à une tolérance nettement améliorée quant aux effets indésirables extra-pyramidaux (2). La rispéridone est également le premier représentant commercialisé de neuroleptiques caractérisés par un mécanisme d'action double : antagonisme des récepteurs dopaminergiques de type D2 et des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT2. Tous les neuroleptiques classiques bloquent les récepteurs D2 au niveau des voies dopaminergiques, principalement mésolimbiques, mésocorticales, nigro-striées et tubéro-infundibulaires, ce qui explique d'une part leur action thérapeutique sur les symptômes positifs ou productifs (délire, hallucinations, agitation) et d'autre part, leurs effets indésirables extra-pyramidaux et endocriniens. L'originalité de la rispéridone réside dans le blocage associé des récepteurs de type 5-HT2. Cette propriété pourrait expliquer d'une part, l'effet bénéfique de la rispéridone sur la symptomatologie négative et affective, et d'autre part la faible incidence des effets indésirables de type extra-pyramidaux. En effet, la sérotonine paraît jouer un rôle inhibiteur de l'activité dopaminergique centrale. Dès lors, le blocage des récepteurs 5-HT2 s'oppose à cet effet inhibiteur et augmente la neurotransmission dopaminergique. Au niveau méso-cortical,

(1) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef du Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale.

cela entraînerait une amélioration des symptômes négatifs et au niveau nigro-strié une atténuation des symptômes extra-pyramidaux. En outre, cet antagonisme 5-HT<sub>2</sub> diminuerait également les symptômes thymiques de type dépressif ou anxieux. Enfin, ce blocage des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> augmente de façon très significative le sommeil lent profond, très souvent perturbé chez les patients schizophrènes.

Outre ces activités pharmacodynamiques principales, la rispéridone présente également une affinité pour d'autres types de récepteurs dopaminergiques (D<sub>4</sub> et D<sub>3</sub>) qui pourraient également être impliqués dans la symptomatologie négative de la schizophrénie ainsi qu'au niveau des récepteurs alpha-1 et alpha-2 adrénergiques et histaminergiques H<sub>1</sub>, ce qui explique la possibilité d'hypotension et de somnolence en début de traitement.

La rispéridone est rapidement et presque complètement absorbée après prise orale avec une pharmacocinétique linéaire. Elle est métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P-450 2D6 et son principal métabolite, la 9OH-rispéridone possède le même profil pharmacologique. Dès lors, le polymorphisme du métabolisme de la rispéridone n'a guère de conséquences cliniques avec une demi-vie terminale de 25 heures pour la fraction anti-psychotique active permettant d'administrer le produit une ou deux fois par jour.

## INDICATIONS ET UTILISATION

La rispéridone est indiquée dans le traitement médicamenteux des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques ainsi que des autres troubles psychotiques où prédominent aussi bien des symptômes positifs (tels que des idées délirantes, des hallucinations) ou des symptômes négatifs (tels qu'une diminution de l'affectivité et un repli social). Les études cliniques ont clairement démontré que la rispéridone était aussi efficace que les neuroleptiques de référence, notamment l'halopéridol, et bénéficiait d'une meilleure tolérance, notamment au niveau des effets secondaires de type extra-pyramidaux.

Deux remarquables études multicentriques ont ainsi testé à une large échelle l'efficacité comparative de différentes doses fixes de rispéridone et d'halopéridol, l'une en Amérique du Nord (incluant en plus un groupe traité par placebo) (2), l'autre dans le reste du monde, notamment en Belgique (3). D'après ces études cliniques, la dose optimale moyenne journalière de rispéridone se situe à 6 mg/j (de 4 à 8 mg) administrée habituellement en deux prises. Afin de

limiter la possibilité d'une hypotension orthostatique, le traitement doit être instauré à doses progressivement croissantes : 1 mg matin et soir le premier jour, 2 mg matin et soir le deuxième jour pour atteindre la dose efficace le troisième jour. Un conditionnement spécifique contenant 6 comprimés à 1 mg ("starter pack") est disponible pour le début du traitement.

La dose de rispéridone sera adaptée en fonction de l'évolution de la symptomatologie, de préférence par paliers de 2 mg maximum et après une période d'observation d'au moins une à deux semaines. La dose maximale recommandée est de 16 mg/jour. Des études récentes suggèrent que la rispéridone pourrait également être administrée en une seule prise quotidienne de préférence vespérale avec une tolérance plutôt supérieure. Chez les patients à risque cardiovasculaire ou hypotendus ainsi que chez les patients âgés ou présentant une insuffisance hépatique ou rénale, l'ascension posologique sera plus lente et les doses administrées seront plus faibles : on pourra ainsi commencer par 0,5 mg de rispéridone 2 fois par jour jusqu'à une dose maximale éventuelle de 1 à 2 mg 2 fois par jour. L'efficacité à long terme de la rispéridone a été établie chez des schizophrènes traités pendant une année ou plus (4).

La rispéridone ne possède pas d'effet sédatif marqué et ne convient donc pas en cas d'agitation psychomotrice importante, à moins d'être associée à une substance sédatrice de type benzodiazépine notamment. La rispéridone peut cependant interférer avec les activités exigeant une intégrité de la vigilance. C'est pourquoi on conseillera habituellement au patient de s'abstenir de conduire un véhicule ou de manipuler des machines dangereuses tant que sa sensibilité individuelle n'a pas été évaluée.

Les symptômes extra-pyramidaux sont habituellement peu prononcés lors du traitement par la rispéridone. S'ils apparaissent malgré tout, une réduction de la dose sera envisagée et un traitement temporaire par des anticholinergiques type procyclidine (Kemadrin<sup>®</sup>) peut être indiqué.

Suite à son activité de blocage des récepteurs D<sub>2</sub>, la rispéridone augmente les concentrations plasmatiques de prolactine, ce qui peut être à l'origine d'une aménorrhée et d'une galactorrhée, d'une diminution de la libido et d'une prise de poids, surtout après traitement prolongé.

L'incidence clinique de ces problèmes prolactinémiques reste en dessous de 0,5 %, le gain de poids est d'habitude de 3 kg après 1 an.

Les autres effets indésirables de la rispéridone sont rares : insomnie, agitation, angoisse, cépha-

lées, somnolence, fatigue, vertiges, diminution de la concentration, constipation, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, vision trouble, rhinite et éruption cutanée.

Bien que de tels phénomènes n'aient pas été décrits jusqu'à présent avec la rispéridone, le risque d'induire des dyskinésies tardives existe comme avec les autres neuroleptiques. De la même façon, le risque d'un syndrome malin ne peut être exclu.

La rispéridone apparaît peu dangereuse en cas de surdosage, notamment dans un but suicidaire et impose les mesures de surveillance et de correction habituelles.

Deux études ont, à ce jour, évalué l'efficacité de la rispéridone en comparaison à la clozapine chez les schizophrènes résistant aux traitements neuroleptiques habituels (5, 6). Les deux traitements se sont révélés d'une efficacité tout à fait marquée et comparable chez ce type de patients.

Une étude pharmaco-économique a mis en évidence une diminution de la durée d'hospitalisation de 20 jours chez les patients traités par rispéridone.

Outre les comprimés à 1 mg destinés au début du traitement, la rispéridone est commercialisée sous forme de comprimés sécables à 2 et à 3 mg. Il n'existe à ce jour pas de solution buvable ni de forme injectable (aiguë ou à action prolongée). De telles présentations peuvent s'avérer utiles pour des patients non compliants.

Au total, la rispéridone apparaît comme un neuroleptique d'une efficacité démontrée tant sur la symptomatologie positive que négative de la schizophrénie bénéficiant d'une tolérance améliorée par rapport aux neuroleptiques classiques sur le plan des effets extra-pyramidaux. Il

peut constituer un traitement médicamenteux de premier choix chez les schizophrènes.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Davis JM, Janikac PG.— Risperidone : A new, novel (and better ?) antipsychotic. *Psychiatr Ann*, 1996, **26**(2), 78-87.
2. Marder SR, Meibach RC.— Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatr*, 1994, **151**, 825-835.
3. Peuskens J.— The risperidone study group : Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients : a multinational, multicenter, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatr*, 1996, in press.
4. Mertens C.— Long-term treatment of chronic schizophrenic patients with risperidone. In Kane JM (Ed.) *Risperidone Major Progress in Antipsychotic Treatment*. Oxford Clinical Communications, Oxford, England, 1991, pp. 44-48.
5. Heinrich K, Klieser E, Lehmann E, et al.— Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms : a double blind, randomized trial. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*, 1994, **18**, 129-137.
6. Bondolfi G, Baumann P, Patris M, et al.— *A randomized double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia*. Abstract of the 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Miami FL, 1995.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr M. Anseau, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.