

# DU RAT « SCHIZOPHRÈNE » À L'ENFANT HOSTILE : LE DÉVELOPPEMENT DE LA RISPÉRIDONE ET SON APPLICATION AU TRAITEMENT DE L'AGRESSION JUVÉNILE

*FROM THE "SCHIZOPHRENIC RAT"  
TO THE HOSTILE CHILD: THE DEVELOPMENT  
OF RISPERIDONE AND ITS USE IN THE TREATMENT  
OF YOUTH AGGRESSION*

Par François FENCHEL\*

## RÉSUMÉ

La rispéridone, un neuroleptique atypique, est couramment associée dans la recherche et la pratique clinique au traitement de l'agressivité chez les enfants. L'histoire du développement de ce psychotrope suggère que son potentiel d'action est ancré, depuis son origine, dans le traitement d'une symptomatologie qu'on ne peut réduire à la schizophrénie. En plaçant l'agitation au sein du « spectre d'activité neuroleptique » développé comme modèle expérimental de troubles psychotiques, les manifestations d'agression sont devenues une dimension cardinale de son application pratique. L'effet « spécifique » de la rispéridone sur l'agressivité, couplé à l'absence professée d'effets secondaires a été le vecteur principal de l'usage de ce

médicament auprès des enfants. Au-delà d'expériences cliniques anecdotiques, les essais ouverts et en double insu n'ont cessé d'étendre l'usage de la rispéridone auprès de clientèles juvéniles présentant des comportements agressifs, ouvrant ainsi la porte à un emploi hors indication fondé sur la réduction de l'agression au rang de symptôme générique.

## MOTS-CLÉS

Jeune, neuroleptique, agressivité, pharmacothérapie, rispéridone.

## SUMMARY

*Risperidone, an atypical antipsychotic, is frequently associated with the treatment of youth aggressive behavior in both research and clinical practice. The development history of the medication shows that from the very first tri-*

\* Université Laval  
francois.fenchel@svs.ulaval.ca

als, its effects covered a variety of symptoms not exclusive to schizophrenia. Through the inclusion of agitation in the "Neuroleptic activity spectra", an experimental model of psychotic symptomatology, aggression became a prime area for the practical application of risperidone. Its "specific" action on aggression, combined with a professed absence of detrimental secondary effects, was the principal reason for its use with children. Beside anecdotal cases studies, open and double-blind trials continuously extended the range of application of risperidone amongst children with developmental disorders characterized by aggressive behavior, thus allowing for off-label uses of the drug based on the reductive perception of aggression as a generic symptom.

## KEYWORDS

Youth, antipsychotic, aggression, pharmacotherapy, risperidone.

## INTRODUCTION

Développée par les laboratoires Janssen (1), la rispéridone (Risperdal) est un neuroleptique (2) de nouvelle génération introduit sur le marché américain en 1994. Ayant obtenu l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement de la schizophrénie, la molécule devenait alors le premier neuroleptique à obtenir ce statut privilégié depuis quinze ans (Colpaert, 2003).

C'est que depuis leur découverte dans les années 1950, l'emploi des neuroleptiques avait traditionnellement été associé à une multitude d'effets secondaires indésirables qui limitaient grandement leur attrait clinique. En effet, les symptômes extrapyramidaux (akathisie, dystonie et parkinsonisme), la dyskinesie tardive (perte de contrôle potentiellement mortelle du système moteur), et une multitude d'autres effets divers rendaient souvent périlleux l'emploi de la première génération de neuroleptiques (Baldessarini, 2013). En outre, ils étaient surtout efficaces pour diminuer les symptômes dits « positifs » de la schizophrénie (délires, hallucinations), alors qu'ils agissaient peu sur les symptômes négatifs (apathie, retrait) (Malone *et al.*, 1999).

(1) Aujourd'hui Janssen-Cilag, propriété de la branche pharmaceutique de Johnson & Johnson.

(2) Ou « antipsychotique », terme plus fréquent dans la littérature scientifique de langue anglaise.

En contrepartie, la rispéridone fait partie d'une nouvelle génération de neuroleptique, traditionnellement qualifiée « d'atypique » : c'est-à-dire qu'elle est cliniquement efficace (elle agit sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie) tout en induisant moins de symptômes extrapyramidaux et de dyskinesie. Ce profil pharmacologique remarquable lui a d'abord valu de devenir en quelques années le neuroleptique le plus prescrit aux États-Unis (Owens et Risch, 2001). Depuis lors, l'introduction sur le marché d'autres neuroleptiques atypiques (ziprasidone, quétiapine, olanzapine, etc.) a entamé cette prédominance chez les adultes et les adolescents, mais la rispéridone demeure le neuroleptique le plus prescrit chez les enfants de 13 ans et moins aux États-Unis (Olsson *et al.*, 2012).

Mais si l'on considère de plus près les recherches entourant la rispéridone au cours des dernières décennies, on constate rapidement que son application ne se limite pas aux patients schizophrènes. Comme d'autres neuroleptiques atypiques, elle est employée pour traiter des symptômes dans un large éventail de troubles mentaux (Crystal *et al.*, 2009; Malone *et al.*, 1999). Ainsi, selon Olsson *et al.* (2012), une nette majorité des prescriptions d'antipsychotiques atypiques aux États-Unis sont reliés à des troubles non-psychotiques (une proportion s'élevant à 94% dans le cas des enfants de 13 ans et moins, et 87,3% pour ceux de 14 à 20 ans). Dans le cas précis de la rispéridone, cet usage « hors indication » (*off-label*) est notamment lié au traitement spécifique de l'agression, en particulier chez les enfants (Shekelle *et al.*, 2007; Schur *et al.*, 2003) : l'efficacité, la célérité et les coûts relativement faibles d'un tel traitement tiennent souvent lieu de justification clinique (Harrison *et al.*, 2012; Pappadopulos *et al.*, 2002).

Comme on peut l'imaginer, un médicament efficace pour contrer l'agression a une résonance particulière dans le champ de l'intervention auprès de jeunes judiciairisés qui présentent des comportements agressifs. Quoiqu'on dispose de peu d'information sur l'étendue et la nature des prescriptions de psychotropes en milieu de réadaptation, quelques études permettent d'entrevoir l'ampleur du phénomène, et la place qu'occupent les neuroleptiques. Aux États-Unis, Zito *et al.* (2008) a montré que parmi des jeunes placés en foyer d'accueil et recevant une médication psychotrope, plus de la moitié se voyaient prescrire un neuroleptique. Parmi ceux-ci, le plus fréquemment employé était la rispéridone, dans 37,4% des cas. Fait à noter, toutes les prescriptions de neuroleptique concernaient des usages hors indication de ces médicaments. D'autre part, des études portant sur la prévalence de la prise de psychotropes chez des jeunes en centres jeunesse au Québec ont montré qu'un peu plus de 36% des jeunes reçoivent une prescription, et que la rispéridone est la deuxième molécule la plus prescrite aux enfants, derrière le plus célèbre méthyl-

phénidate (Ritalin) (Lafortune *et al.*, 2012, 2004). Au rang des objectifs visés, c'est généralement le contrôle de l'agressivité qui est associé à l'emploi de la rispéridone.

Ce qui soulève une question : comment un neuroleptique originellement destiné au traitement de la schizophrénie chez les adultes a pu devenir un médicament de choix face à l'agressivité chez les enfants ? Il est proposé de répondre à cette question par une recension suivant les étapes de la recherche pharmaceutique et médicale appliquée au contexte nord-américain, afin de faire ressortir le cheminement scientifique qui soutient un pareil recours à ce médicament. Ainsi, si les premières publications liant formellement la rispéridone au traitement de l'agressivité infantile datent du milieu des années 90, il s'avère que les fondements de ce lien remontent en fait aux origines de la molécule, quelques décennies auparavant. L'histoire du développement de la rispéridone est celle d'un potentiel : celui du traitement d'une symptomatologie qu'on ne saurait réduire aux troubles psychotiques, compte tenu des modèles expérimentaux employés (partie 1). C'est lors des essais cliniques sur les humains que ce potentiel, incluant notamment le traitement de l'agression, sera révélé, au même moment où en démontrera la sûreté relative en terme d'effets secondaires (partie 2). Enfin, en tablant sur l'emploi de catégories diagnostiques où l'agression est présente, les recherches associant la rispéridone au traitement de l'agressivité chez les enfants fournissent un exemple du rationnel employé pour généraliser l'emploi d'un neuroleptique à de nouvelles populations (partie 3).

## 1. DE L'IDÉE AU PRODUIT : LA « SCHIZOPHRÉNIE » CHEZ LE RAT

L'histoire du développement de la rispéridone, avec ses choix méthodologiques et épistémologiques particuliers, nous livre de précieuses informations sur le potentiel d'action de cette molécule. Et on peut y trouver le point de départ d'une chaîne reliant l'agitation psychomotrice à l'hostilité puis l'agression, dont résultera éventuellement un usage de la rispéridone dépassant le cadre des troubles psychotiques.

### 1.1. Prélude : neuroleptiques et modèles animaux

Retracer l'origine d'un médicament constitue une occasion d'explorer les méthodes de recherches servant à mettre au point un agent chimique efficace et sûr. L'emploi de modèles animaux est souvent essentiel, tant pour déceler les effets recherchés que la toxicité des molécules introduites dans un organisme vivant. À ce chapitre, les psychotropes présentent des défis particuliers : il s'agit de créer des molécules agis-

sant sur des troubles ou maladies qui n'ont souvent aucun corollaire direct (ou identifiables) chez les animaux. Le cas des neuroleptiques est particulièrement révélateur : difficile, en effet, d'identifier des animaux schizophrènes ou tout simplement psychotiques, des étiquettes ancrées dans l'expérience psychiatrique humaine.

Privé de modèles animaux pertinents, c'est sur des chercheurs volontaires et des patients choisis au hasard (et pas nécessairement volontaires) que fut testé la première génération de neuroleptique au cours des années 1950 (Lehman 1993, Chertock, 1982). Ainsi, c'est directement sur des humains que l'effet de « lobotomie chimique » de la chlorpromazine fut découvert. Mais si l'expérimentation directe sur les humains constituait une méthode particulièrement efficace de recherche, le resserrement progressif de l'éthique scientifique au cours des décennies suivantes allait rapidement condamner cette approche (Lehman, 1993). Il fallait donc trouver une alternative pour entreprendre le développement de nouvelles générations de neuroleptiques.

Au milieu des années 1960, le Dr Paul Janssen publie avec des collègues une série d'articles explicitant l'emploi de modèles animaux pour tester l'effet des neuroleptiques existants (Janssen *et al.*, 1965a, 1965b, 1966, 1967). Le problème central auquel s'attaquent ces articles, et qui constitue le cœur du débat à l'époque, est d'évaluer le degré de correspondance entre les « effets cliniques » observés chez les animaux et chez les humains. Mais pour qu'il y ait effet clinique, encore faut-il que les animaux présentent des symptômes comparables aux maladies humaines : il faut donc les « créer » chez les animaux.

C'est en examinant les effets cliniques des neuroleptiques que Janssen et ses collègues vont pouvoir constituer une liste de symptômes à induire chez les animaux. Que retrouve-t-on parmi ces effets ? D'abord, les chercheurs soulignaient que les neuroleptiques de l'époque (3) étaient surtout efficaces dans le traitement de tout désordre marqué par l'agitation psychomotrice, et ce « indépendamment du degré de sévérité de la maladie mentale » (Janssen *et al.*, 1965a, p.104). Ainsi, peu importe la sévérité du diagnostic, les neuroleptiques ciblent des comportements assez précis :

« They tend to reduce aggressive, assaultive, combative, destructive behavior, inhibit panic, fear and hostility, relieve emotional tension, excitement and agitation » (Janssen *et al.*, 1965a, p.104).

On remarquera sans peine l'importance attribuée aux comportements relevant du domaine de l'agression, logiquement liés à « l'agitation psychomotrice ». Dans le même ordre d'idée, si on pouvait également déceler

(3) Que l'on appelait encore couramment les « grands tranquillisants », ou « tranquillisants majeurs ».

un effet des neuroleptiques sur les symptômes psychotiques « positifs » (hallucinations, délires), on doit souligner la nuance introduite par Janssen et ses collègues : il n'est pas dit qu'ils étaient éliminés, mais bien que la *réaction* des patients à ces perturbations sensorielles et psychiques était moindre (Janssen *et al.*, 1965a, p.104).

La transposition de ces symptômes au domaine animal allait donc fortement graviter autour de cette fameuse agitation psychomotrice. En fait, il s'agissait de développer des conditions expérimentales émulant, chez le rat puis le chien, les symptômes et les effets pharmacologiques relevés. On peut noter, entre autres, les injections d'amphétamines (pour l'agitation et la mastication exacerbée) et de tryptamine (pour les convulsions), le « jumping box » (simulant la perte de réaction – le saut – dans une boîte dont la base est électrifiée), et le « terrain d'essai » (où l'exploration de l'espace – capacité motrice – et la défécation – comportement « émotionnel » – des animaux au sein d'un espace clos étaient enregistrées) (Janssen *et al.*, 1965a, 1965b, 1966, 1967).

Les résultats de ces études sur des modèles animaux furent remarquables : d'une part, les effets tranquillisants des neuroleptiques étaient bien reproduits, et ce avec plus de cinquante neuroleptiques différents (Janssen *et al.*, 1965b). D'autre part, et c'est là une dimension cruciale, les effets observés sur une espèce (le rat) permettaient de prédire, avec une très bonne constance, les effets sur une autre espèce animale (le chien) (Janssen *et al.*, 1965b, 1966). En d'autres termes, le réglage des dosages de neuroleptiques en fonction de la masse corporelle de l'organisme visé devenait possible.

Bref, la batterie de conditions expérimentales développée par Janssen *et al.*, à la fin des années 1960, permettait de constituer un « spectre d'activité neuroleptique » menant éventuellement, avec les nuances nécessaires, à prédire leur effet sur l'humain (Janssen *et al.*, 1967). Avec ces développements méthodologiques novateurs, décrits comme le passage d'une formidable complexité biologique vers une simplicité élégante et efficace (4) (Colpaert, 2003), les laboratoires Janssen disposaient maintenant d'outils puissants pour entreprendre une série de recherches sur une nouvelle génération de neuroleptique. Le développement de la rispéridone pouvait commencer.

## 1.2. Halopéridol, rispéridone, et le LSD comme modèle psychopathologique

Pour mettre au point un nouvel agent neuroleptique, les chercheurs de Janssen n'étaient pas démunis d'expérience : la compagnie avait déjà produit, à la fin des

années 1950, l'halopéridol (Haldol). Comme la plupart des neuroleptiques de l'époque, son action principale était l'antagonisme de récepteurs dopaminergiques du système nerveux central (Chouinard *et al.*, 1993; Megens, Niemegeers, et Awouters, 1992). Toutefois, ce même mécanisme pharmacologique était également responsable des effets extrapyramidaux indésirables induits par cette première génération de neuroleptiques.

Aussi, les conditions expérimentales employées pour émuler la schizophrénie ne couvraient pas l'ensemble des symptômes psychotiques : étaient notamment absents les symptômes dits « négatifs » de la schizophrénie (apathie, retrait social, affect émoussé, etc.). Il fallait donc un autre modèle expérimental pour imiter ces effets, et vérifier l'action des neuroleptiques. Or, depuis sa découverte accidentelle en 1943, on connaissait bien les effets hallucinatoires de l'acide lysergique diéthylamide (LSD). L'intérêt du LSD pour émuler les symptômes psychotiques avait déjà été soulevé, mais un problème de taille limitait son utilité : il ne provoquait pas de comportements manifestes chez les animaux qui puissent être assimilés à l'expérience subjective induite chez l'humain (Colpaert, 2003).

Mais grâce à une application ingénieuse des principes du *state-dependant learning* (5), les chercheurs allaient ajouter l'injection de LSD à leur « spectre d'activité neuroleptique ». Il s'agissait tout d'induire chez le rat un apprentissage sous l'effet du LSD, et de mesurer l'effet d'une injection subséquente de neuroleptique sur cet apprentissage. Un neuroleptique ayant un effet antagoniste sur le LSD (annulant « l'expérience subjective » du LSD chez le rat) provoquait l'absence ou la diminution du comportement appris. Ou plutôt, l'absence de « symptômes psychotiques » ressentis par le rat (Colpaert, Niemegeers et Janssen, 1976).

À ce niveau, l'action des neuroleptiques connus, comme l'halopéridol, n'était pas tout à fait satisfaisante : ils inhibaient le comportement des rats (en agissant sur le système psychomoteur), mais ceux-ci cherchaient toujours à reproduire l'apprentissage (Colpaert, 2003). Le problème est que ces neuroleptiques de première génération étaient avant tout des antagonistes de la dopamine, et les connaissances de l'époque indiquaient que le LSD était probablement actif à la fois comme agoniste du système dopaminergique et sérotonergique (Colpaert, 2003). Pour produire un parfait antagoniste du LSD, il fallait donc trouver un agent qui soit un antagoniste à la fois de la dopamine et de la sérotonine.

Le premier résultat de ces efforts fut la découverte du pirenperone (Colpaert, Niemegeers et Janssen, 1982),

(4) « ... study design and data analysis (...) that reduced awesome biological complexity to elegant, starkly effective simplicity. » (Colpaert, 2003, p.315).

(5) Ce qu'un organisme apprend dans un état donné (ex : après consommation d'alcool) est mieux reproduit lorsque l'organisme est dans le même état, par opposition à tout autre état (ex : la sobriété).

un antagoniste complet du LSD, dérivé du benzisoxazole. Cependant, la trop courte durée de vie du pipampéron dans un organisme humain n'était pas satisfaisante. C'est donc un autre dérivé du benzisoxazole, la molécule R64 766, possédant une plus longue durée d'action dans l'organisme, qui fut déposé par les laboratoires Janssen au bureau américain des brevets (*US Patent Office*) en 1985 (6). La rispéridone était née. En rétrospective, ce fruit de nombreuses années de recherche possédait à la fois la capacité d'antagoniste de la dopamine comparable aux neuroleptiques de première génération (ces « tranquillisants majeurs » si efficaces pour contrer les comportements « agressifs », « combattifs » et « destructifs »), et une nouvelle capacité, celui d'antagoniste de la sérotonine. Or, quelques années auparavant, des recherches sur un antagoniste pur de la sérotonine (la pipampéron) évoquaient la possibilité d'un effet favorable de cette molécule sur les « comportements dérangeants » (« troublesome behaviors ») (Van Hemert, 1975) et l'agression (Debert 1976, Ansoms *et al.*, 1977). Bien plus tard, les avancés neurologiques mettraient en lumière un lien potentiel entre l'activité sérotonergique du cerveau et l'agressivité (Citrome et Volavka, 1997; Coccaro et Siever, 1995).

La rispéridone possédait donc un potentiel d'action qui ne demandait qu'à être exploité. Ce potentiel, mesuré par une ingénieuse batterie de symptômes expérimentaux, était-il réductible à une action sur la schizophrénie ? Pour que cela soit le cas, il aurait fallu que la rispéridone agisse sur les causes de la maladie, ce que les chercheurs ignoraient (7). Comme tous les neuroleptiques, la rispéridone agissait sur des symptômes artificiellement induits, non sur la cause de la maladie.

Mais on peut affirmer que l'efficacité de la rispéridone allait reléguer ce type de questionnement à l'arrière-plan. En accord avec les objectifs de son développement, les expériences devaient dorénavant se concentrer sur l'homologation de la rispéridone comme traitement de la schizophrénie. Mais il apparaîtra rapidement que la recherche de cette reconnaissance officielle ne signifiait pas pour autant de restreindre son usage auprès de populations psychotiques.

## 2. LES ESSAIS CLINIQUES : UN ANTIPSYCHOTIQUE « ATYPIQUE »

Après des années de coûteuses recherches, le temps était venu de tester la rispéridone auprès d'humains.

(6) Kennis, J.E., Vandenberg, J. Novel 1,2-benzisoxadol-3-yl and 1,2-benzisothiazol-3-yl derivatives. US Patent 4,804,663 (1985).

(7) Et ignorent largement à ce jour, malgré l'accumulation de différents facteurs héréditaires, physiologiques ou environnementaux corrélés à la présence de la maladie (*American Psychiatric Association*, 2013).

Le défi principal des chercheurs était de démontrer la supériorité de leur produit face à la première génération de neuroleptiques. Les attentes étaient élevées : dans un article consacré à la présentation de la nouvelle molécule, Janssen *et al.* (1988) posaient que la rispéridone devait se distinguer à la fois par sa capacité à enrayer l'ensemble des symptômes psychotiques (positif et négatifs), et par l'absence « virtuelle » d'effets extrapyramidaux induits chez les patients. Ces deux conditions réunies, la rispéridone aurait alors les atouts nécessaires pour devenir un neuroleptique atypique de choix.

### 2.1. Premiers essais, premiers succès

Le tout premier test sur des humains se déroula de 1986 à 1987, tel que rapporté par Roose, Gelders et Heylen (1988), qui faisaient état de « résultats probants », qui pouvaient offrir une « alternative intéressante » aux traitements existants. Dix-sept patients masculins furent choisis comme sujets de ce premier essai, leur point commun étant de présenter des symptômes psychotiques associés à un diagnostic du DSM III (schizophrénie, trouble paranoïde, trouble bipolaire). En l'absence de paramètres établis, la dose de rispéridone administrée variait de 2 à 10,5 mg par jour, pendant 6 mois. Pour mesurer l'effet de la médication, l'unique échelle employée était une version modifiée du *Clinical Global Impression* (CGI) (8). Des 17 patients, 11 affichèrent une réaction positive au traitement (9) : le résultat moyen au CGI passait de 0,36 (pauvre) à 2,55 (entre bon et très bon). Qualitativement parlant, les auteurs notèrent la rémission des symptômes psychotiques, et surtout que les patients devenaient « plus sociables », plus ouverts au contact avec le personnel médical (Roose *et al.*, 1988, p.238). Quant aux effets extrapyramidaux, ils étaient pratiquement non-existants. Comme effets secondaires, les chercheurs n'observaient que quelques cas de vertige, de sédation et de fatigue, heureusement « bénins » et « passagers ».

Ce genre de résultats était sûrement encourageant à une époque où se développait, tel que rapporté par Cohen (1997), un discours très critique sur les effets secondaires (extrapyramidaux ou non) des neuroleptiques conventionnels. Et deux autres études allaient soutenir, à leur façon, ces résultats encourageants. D'abord, Mesotten *et al.* (1989), qui évaluaient, sur 30 jours, l'effet de doses croissantes de rispéridone sur 17 patients psychotiques internés. Trois mesures

(8) Échelle subjective où l'expert (généralement, le médecin traitant) cote l'effet thérapeutique du traitement sur une échelle de 0 à 3 (où 0 = « pauvre », 1 = « modéré », 2 = « bon », et 3 = « très bon »).

(9) Les 6 autres étant probablement sous-médicamentés, selon les auteurs. Pourtant, l'un d'entre eux consommait une dose de 10,5 mg de rispéridone par jour, la dose maximale de l'étude.

étaient employées : le CGI, le *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS (10)) et le *Simpson and Angus Rating Scale for the Assessment of EPS* (une échelle de cotation des effets extra-pyramidaux). Pratiquement absent de la discussion, le résultat optimum au CGI (à 15 mg de rispéridone par jour) était passablement inférieur au résultat de Roose *et al.* : le score moyen des patients (1,8) les plaçant sous la barre du « bon » effet thérapeutique. Les auteurs insistaient plutôt sur l'absence d'effets extrapyramidaux induits par le médicament : le seul effet secondaire notable était la sédation des patients aux doses plus élevées (20 et 25 mg par jour). En outre, c'est le résultat au BPRS qui était mis de l'avant, la réduction très significative des symptômes positifs et négatifs étant soulignée. Mais parmi toutes les dimensions mesurées par cette échelle, c'est l'hostilité qui montrait la plus grande amélioration. Au plan clinique, les auteurs pouvaient donc conclure à la présence d'un effet *remarquable* sur l'hostilité, le seul symptôme ainsi relevé. Sur les résultats modestes du CGI, pas un mot.

L'autre étude en question était celle de Gelders *et al.* (1990), basée sur un échantillon plus imposant de 61 sujets psychotiques (regroupant une variété de diagnostics du DSM-III). Les doses de rispéridone, plus modestes, passaient de 1 mg à 3,7 mg sur 28 jours. Pour le reste, l'étude utilisait les mêmes mesures que l'étude de Mesotten *et al.*, et présentait des résultats similaires. Ainsi, le résultat au CGI était tout aussi modeste. À 28 jours, le score optimum était de 1,75 -sous la barre du « bon » effet thérapeutique. À peine commenté dans l'article (et absent de la discussion finale), cet élément semblait très secondaire à l'absence presque totale de symptôme extrapyramidal. Encore une fois, le résultat du BPRS indiquait une baisse de tous les symptômes positifs et négatifs liés à la schizophrénie, la dimension « hostilité » en particulier. Comme chez Mesotten *et al.*, l'hostilité constituait le seul symptôme traité séparément lors de la discussion des résultats, les auteurs jugeant que l'effet notable de la rispéridone sur cette dimension justifiait de plus amples recherches.

Manifestement, la molécule répondait aux attentes : sans tenir compte de l'effet clinique coté au CGI, l'amélioration des symptômes psychotiques (incluant un effet « remarquable » et « impressionnant » sur l'hostilité) était plus qu'encourageante. En outre, l'absence « virtuelle » de symptômes extrapyramidaux plaçait la rispéridone dans une classe à part, et promettait une meilleure observance du traitement chez les patients (Gelders *et al.*, 1990).

(10) Le BPRS n'est pas une échelle spécifiquement destinée à l'évaluation de symptômes psychotiques. C'est un instrument mesurant des symptômes psychiatriques généraux, psychotiques ou non. Cela n'empêchera pas les auteurs de l'employer comme échelle des symptômes psychotiques positifs et négatifs, en répartissant les dimensions du BPRS selon cette classification.

## 2.2. La légitimité scientifique : les études charnières et leur réinterprétation

Ainsi, les résultats des études pilotes étaient encourageants, mais ne suffisaient pas à décrocher le prix ultime : la reconnaissance et l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis (11). Le processus d'approbation d'un nouvel agent pharmaceutique étant régi par des exigences méthodologiques plus strictes, le protocole de recherche doit comprendre de grands échantillons, l'emploi de groupes recevant un traitement déjà établi et d'un autre recevant un placebo, le tout enchâssé dans une procédure en double insu (où le patient et l'expérimentateur ignorent la nature du produit reçu). Dans le cas de la rispéridone, ce sont les résultats de ces études qui seront reproduits dans les toutes premières publicités de Risperdal (le nom commercial du médicament) qui apparaissent dans les revues médicales à partir de 1994.

L'étude de Chouinard *et al.* (1993) constitue la branche canadienne de cette entreprise. Réalisée sur un échantillon de 135 patients schizophrènes adultes (entre 18 et 65 ans), répartis sur six sites (incluant notamment l'hôpital Louis-H. Lafontaine à Montréal), cette étude comparait l'effet de la rispéridone (2, 6, 10 ou 16 mg par jour), à celui de l'halopéridol (20 mg par jour) et d'un placebo sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie. Après 8 semaines de cette procédure en double insu, les résultats étaient éclatants : toutes les doses de rispéridone étaient supérieures au placebo et à l'halopéridol. Et puisque la différence la plus significative était obtenue avec la dose de 6 mg de rispéridone par jour, on pouvait conclure qu'il s'agissait de la dose optimale pour un usage thérapeutique.

C'est là une conclusion à laquelle faisait écho l'article de Marder et Meibach (1994). L'étude utilisait la même forme expérimentale que celle de Chouinard *et al.*, cette fois sur 388 patients schizophrènes adultes (18-65 ans) répartis sur 20 sites aux États-Unis. Essentiellement, cette deuxième étude rapportait des résultats très similaires à la précédente (12). Tant au PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) qu'au BPRS, les groupes recevant la

(11) Cela, bien entendu, dans le contexte nord-américain qui alimente cette analyse. Il faut toutefois noter que l'influence et l'impact des études cités ici dépassent largement le cadre nord-américain dans la mesure où elles constituent des références citées et employées dans d'autres processus de validation.

(12) Mais l'attrition des patients était particulièrement élevée : seulement 183 patients (47%) complétèrent l'étude, contre 77% chez Chouinard *et al.* Alors que dans ce dernier cas l'attrition était surtout concentrée dans le groupe placebo (à cause du manque d'effet thérapeutique, selon les auteurs), il est intéressant de savoir que même le groupe le plus « fidèle » de Marder et Meibach (6 mg de rispéridone par jour) connut une attrition de plus de 40% de ses effectifs. Aucune cause n'était donnée pour cet

rispéridone affichaient les meilleurs résultats, surtout à 6 mg par jour.

L'autre partie essentielle de ces deux études concernait la prévalence de symptômes extrapyramidaux chez les patients. À ce niveau, les deux recherches montraient que la dose optimale de rispéridone (6 mg par jour) présentait un résultat au ESRS (extrapyramidal symptom rating scale) comparable au groupe placebo. Or il faut savoir que cette comparaison avantageuse (qui sera reprise de nombreuses fois dans les références futures à ces essais) n'implique pas, comme on pourrait le penser, l'absence totale de symptômes extrapyramidaux : curieusement, 27,3% (Chouinard *et al.*, 1993) et 18% (Marder et Meibach, 1994) des patients recevant un placebo devaient prendre une médication anti-parkinsonienne (pour lutter contre des symptômes extrapyramidaux). Ce qui signifie, en clair, que les patients recevant la dose optimale de rispéridone (6 mg par jour) devaient consommer ce type de médication dans des proportions équivalentes (31,8% chez Chouinard *et al.*, et 20% chez Marder et Meibach).

Et l'hostilité ? Suivant les résultats obtenus lors des premiers essais sur les humains, cette dimension était jugée assez importante pour mériter une étude séparée, basée sur les mêmes données. En réexaminant les résultats obtenus au PANSS dans les deux études, Czobor *et al.* (1995) montraient que les groupes recevant la rispéridone (peu importe la dose) affichaient la plus grande amélioration de leurs comportements hostiles (13). De plus, il s'agissait d'un effet « sélectif » : l'analyse statistique montrait que l'action de la rispéridone sur l'hostilité n'était pas reliée aux changements d'autres symptômes psychotiques mis en covariance. Selon les auteurs, cette découverte devait encourager l'essai de la rispéridone comme *traitement* pour les patients affichant des comportements d'agression physiques fréquents (Czobor *et al.*, 1995, p.243).

Entre l'hostilité (telle que mesurée par le PANSS) et l'agression, la marge était donc bien mince. Et l'action de la rispéridone étant considérée indépendante d'un effet sur les autres symptômes psychotiques, ces tests ne viseraient pas longtemps les seuls patients schizophrènes. L'approbation de la FDA, obtenue le 29 décembre 1993, rendait l'emploi de la rispéridone légitime, mais ne signifiait pas pour autant que son utilisation doive être limitée au traitement la schizophrénie. Si on considère son potentiel d'action sur une symptomatologie aussi étendue que celle de la schizophrénie (« expérimentale », ou telle que mesurée par le PANSS et le BPRS<sup>1</sup>), avec des analyses favorisant l'isolement d'effets « sélectif » sur des symp-

(13) Définis de cette façon dans le PANSS : « verbal and nonverbal expressions of anger and resentment, including sarcasm, passive-aggressive behavior, verbal abuse and assaultiveness. » (Czobor *et al.*, 1995).

tômes précis, on comprendra que la rispéridone avait les qualités nécessaires pour dépasser le traitement des seuls troubles psychotiques. De nouvelles recherches allaient y contribuer.

### 3. VERS DE NOUVELLES POPULATIONS

Si la pratique consistant à prescrire des neuroleptiques atypiques pour le traitement de l'agressivité juvénile est aujourd'hui bien ancrée, on ne peut pas avancer qu'elle s'accompagne d'un corpus de recherche permettant de valider toutes ses applications (Olson *et al.*, 2012). Et il faut établir ici une distinction entre les différentes formes de la recherche médicale, et leur poids relatif dans la constitution d'une pratique privilégiant les « données probantes » (« evidence-based »). Au rang inférieur de l'échelle, on trouve les « études de cas », souvent publiées sous forme de lettres dans les revues médicales. À partir de 1995, plusieurs études de cas vont lier la rispéridone au traitement *spécifique* de l'agression chez les enfants, et ce dans une variété de diagnostics : la schizophrénie (Sternlich et Wells, 1995), le déficit d'attention avec hyperactivité et les troubles bipolaires (Fras et major, 1995; Frazier *et al.*, 1999), l'autisme (Frischauf, 1997), les troubles envahissants du développement (Hardan *et al.*, 1996; Fisman *et al.*, 1998), les troubles de l'humeur (Schreier, 1998), le syndrome Gilles de la Tourette (Sandor et Stephens, 2000), et le « syndrome de Prader-Willi (14) » (Durst *et al.*, 2000). Basé sur un nombre très limité de sujets, l'aspect anecdotique de ces études (reconnu comme tel par leurs auteurs) ne permettait pas d'établir des recommandations cliniques. Elles nous renseignent néanmoins sur l'étendue (en termes d'éventail diagnostique) de l'utilisation de la rispéridone axée sur le traitement d'un symptôme précis.

Mais à partir de 1997, de nouvelles études, spécifiquement axées sur les enfants, vont commencer à apparaître dans les publications médicales. Dans l'échelle de la respectabilité médicale, se succèdent les « essais ouverts (15) », et les très prisées études en double insu incluant un groupe placebo, dont nous avons déjà vu l'importance. C'est de ces deux types d'études asso-

(14) Moins connue en Amérique (et absente du DSM), cette entité diagnostique a d'abord été décrite dans la littérature allemande en 1956. Les symptômes comportementaux du syndrome de Prader-Willi incluent : « stubbornness, impulsivity, aggressiveness, explosivity, temper tantrums, self-mutilation, poor peer relationships » (Durst *et al.*, 2000, p.545).

(15) « Open-label trials » : ce sont des études où le médecin et le patient connaissent la nature du médicament. En pratique, les « essais ouverts » ne sont pas très éloignés des études de cas : ils se distinguent de ces dernières par un nombre (généralement) plus important de sujets, l'emploi de mesures quantitatives, et puisqu'ils sont soumis comme publication à part entière, l'approbation des pairs par comités de lecture.

çant la rispéridone au traitement de l'agression chez l'enfant dont nous allons successivement traiter. On y retrouvera des thèmes connus : efficacité particulière sur l'agression, effets secondaires « bénins » ou « passagers », et incidence d'effets extrapyramidaux nulle ou « comparable au placebo ».

### 3.1. Les « essais ouverts » : un passage par l'autisme

Au départ, les « essais ouverts » liant rispéridone et agression chez l'enfant vont surtout se concentrer auprès de sujets présentant des « troubles envahissants du développement » (TED), notamment l'autisme. Un facteur crucial semble influencer ce cheminement : le fait que cette population était déjà l'objet, depuis plusieurs années, de recherches visant à établir l'efficacité des neuroleptiques traditionnels, antagonistes de la dopamine. Ainsi, des études rapportaient que l'halopéridol, testé sur des enfants autistiques, réduisait davantage la symptomatologie des sujets qu'un placebo, mais provoquait une telle incidence de dyskinesie que son emploi demeurait problématique (Richardson *et al.*, 1991; Campbell *et al.*, 1996). C'est précisément ce que la rispéridone allait changer. L'étude de Findling *et al.* (1997) constitue le premier « essai ouvert » publié associant une monothérapie à la rispéridone sur des enfants autistiques. Pour justifier leur démarche, et préciser les objectifs visés par le traitement, les auteurs notaient que le nombre réduit de symptômes extrapyramidaux rendait possible un essai sécuritaire auprès d'enfants présentant souvent des comportements d'agitation, des crises de colère et de l'irritabilité. Ainsi, dès le premier « essai ouvert » sur les enfants autistiques, différents aspects de l'agression étaient à l'ordre du jour. Il est toutefois à noter que c'est la propriété d'antagonisme de la dopamine de la rispéridone (assimilable à l'halopéridol) qui constituait la base théorique d'une action sur cette symptomatologie. Pour tester l'hypothèse, 6 garçons autistiques (âgés de 5 à 9 ans) reçurent de la rispéridone pendant 8 semaines. Une version tronquée du *Children's Psychiatric Rating Scale* (CPRS) était utilisée comme mesure principale de l'effet thérapeutique. Si les items retenus du CPRS n'étaient pas précisés, la baisse très significative du score global à cette échelle était présentée comme une amélioration des comportements autistiques. Ce sont les auteurs qui précisaient que tous les comportements ciblés (mentionnés ci-haut) avaient été réduits par la rispéridone, les familles décrivant leurs enfants comme étant « moins explosifs », « plus calmes », « moins anxieux et/ou plus sociables » (Findling *et al.*, 1997, p.157). Outre le gain de poids (« modeste », et « bien toléré »), Findling *et al.* ne rapportaient qu'un seul cas d'effets extrapyramidaux, rapidement maîtrisé par une réduction de la dose de rispéridone.

Plus imposante, l'étude de McDougle *et al.* (1997) décrivait un traitement de 12 semaines sur 18 enfants

et adolescents (de 5 à 18 ans) présentant un TED (16). Les résultats de McDougle *et al.* montraient d'abord que la rispéridone était efficace pour diminuer les symptômes autistiques. Au CGI, 66% des sujets montraient une amélioration de leur état clinique, et l'amélioration globale aux échelles mesurant les comportements obsessifs compulsifs et la qualité des interactions était très significative.

Pour ce qui est de l'agression, McDougle *et al.* la mesuraient à l'aide du « Self-Injurious Behavior Questionnaire », un instrument non publié qui, contrairement à ce que son nom peut laisser croire, mesurait aussi l'agression dirigée vers les autres, la destruction d'objets, et d'autres « comportements mésadaptés » non spécifiés. C'est d'ailleurs le résultat très positif à cette échelle d'agression qui était davantage commenté lors de la discussion, car on apprenait à la toute fin que l'agressivité « était un problème prééminent pour plusieurs enfants et adolescents participant à l'étude » (McDougle *et al.*, 1997, p.689). Le seul effet secondaire notable était la prise de poids (de 4,5 kg à 15,8 kg) chez 12 patients, ce dont les auteurs faisaient peu de cas : on insistait plutôt sur l'absence d'effets extrapyramidaux associés aux neuroleptiques de première génération.

Le traitement d'enfants autistiques avec la rispéridone était également le point de départ de l'étude de Nicolson *et al.* (1998). Dans cette recherche, 10 sujets hospitalisés (âgés de 4 à 10 ans) recevaient une dose de rispéridone pendant 12 semaines. Au terme de cette période, les auteurs observèrent une réduction de plusieurs symptômes autistiques (retrait, mouvements rythmiques, et « relations anormales aux objets »), et surtout, une réduction de plus de 50% des « explosions de colère » mesurées par le *Connors Parent-Teacher Questionnaire* (PTQ). Ainsi, c'est à partir de l'évaluation subjective des parents et des professeurs qu'était mesurée la baisse des comportements agressifs. Et comme chez McDougle *et al.*, on apprenait seulement lors de la discussion subséquente que l'agression était l'un des problèmes majeurs identifiés par l'entourage des sujets. Ces résultats positifs ne s'accompagnaient d'aucun effet extrapyramidal, mais la prise de poids était préoccupante. Nicolson *et al.* calculaient qu'au rythme observé lors de l'étude, les sujets gagneraient plus de 15 kg pendant une année, ce qui nécessiterait potentiellement la fin du traitement. Néanmoins, les auteurs concluaient que l'usage de la rispéridone paraissait « efficace » et « sûr » auprès de la population autistique.

Enfin, un autre « essai ouvert » associant rispéridone et agression chez l'enfant ne concernait plus cette fois

(16) L'échantillon comprenait ainsi 11 sujets autistiques, 3 avec le syndrome d'Asperger, 1 avec le trouble désintégré de l'enfance, et 3 avec un trouble envahissant du développement non spécifié. En outre, 11 sujets étaient atteints de retard mental « sévère ».

une clientèle autistique, et annonce plutôt la substance des études en double insu à venir. Buitelaar (2000) décrit en effet un traitement sur 26 enfants (de 10 à 18 ans) hospitalisés à cause de comportements agressifs. Ces sujets présentaient en fait une variété de diagnostics (plusieurs types de comportements perturbateurs), dont l'agression était le dénominateur commun. Évalué à l'aide du *Modified Observed Aggression Scale* (MOAS), le traitement de huit semaines à la rispéridone (2,1mg par jour) provoqua une grande amélioration des comportements agressifs. Et cela, tant sur le plan de l'agressivité verbale que physique (incluant la destruction d'objets). Encore une fois, aucun effet extrapyramidal n'était constaté, et le gain de poids, présent chez deux sujets (8 et 10 kg) était « considérable », mais pas inattendu considérant les recherches antérieures.

Tous les essais ouverts rapportaient donc des résultats positifs, avec un minimum d'effets secondaires. Conscients des limites de leur procédure expérimentale, tous les auteurs concluaient sur la nécessité d'effectuer des essais en double insu pour confirmer la validité de leurs résultats.

### 3.2. Les études en double insu : des TED aux comportements perturbateurs.

Ainsi, s'ils affichaient des résultats positifs, les « essais ouverts » laissent encore place à un doute quant à l'efficacité réelle de la rispéridone auprès d'enfants : le stade supérieur de la respectabilité scientifique n'était toujours pas atteint. Des études en double insu incluant un groupe placebo allaient rapidement s'attaquer à cette lacune. Mais il est à noter qu'en termes de population visée, ces nouvelles études effectuaient un glissement, que préfigurait celle Buitelaar (2000). En effet, si les essais ouverts concernent surtout des enfants atteints de TED, les sujets des études en double insu présentent une variété de diagnostics regroupés sous la catégorie des « comportements perturbateurs » du DSM-IV (17).

Findling *et al.* (2000) est la première de ces études. En se basant directement sur les « essais ouverts » déjà présentés, les auteurs émettaient l'hypothèse que la rispéridone devrait être sûre, tolérable et supérieure au placebo chez des enfants et adolescents présentant un trouble des conduites avec comportements agressifs proéminents. L'étude comptait 20 sujets âgés de 6 à 14 ans, 10 recevant un placebo et 10 recevant de la rispéridone pendant 10 semaines. Tous les sujets avaient été recrutés en consultation externe. La mesure principale de l'effet thérapeutique était le

(17) Incluant le « trouble des conduites », le « trouble oppositionnel avec provocation », et le « comportement perturbateur non spécifié ». Le « déficit d'attention avec hyperactivité », qui fait également partie des comportements perturbateurs, ne devait pas constituer le diagnostic principal dans chacune des études.

*Rating of Aggression Against People and/or Property Scale* (RAAPP), auquel s'ajoutait une batterie de tests pour déceler la présence d'effets secondaires. Les résultats montraient que dans les quatre dernières semaines de l'étude, les sujets recevant la rispéridone étaient devenus moins agressifs que le groupe placebo. Le seul effet secondaire significatif était la prise de poids, jugée « non-problématique » dans cette population. L'absence totale d'effets extrapyramidaux était jugée plus remarquable.

Cela dit, l'attrition des sujets avait été particulièrement élevée dans l'étude de Findling *et al.* Sur 20 sujets, seul 9 complétèrent le protocole (six dans le groupe recevant la rispéridone, et trois dans le groupe placebo). Dans les deux groupes, la raison principale du retrait des sujets était le manque d'effet thérapeutique constaté par le « gardien légal ». Cette situation, qui pourrait sembler catastrophique du point de vue méthodologique, était toutefois dédramatisée par les auteurs : l'usage d'une autre méthode d'analyse quantitative (non précisée) reproduisait fidèlement les résultats présentés, et constituait en fait un indice supplémentaire de la robustesse de l'effet produit sur l'agression. Le manque d'effet thérapeutique chez les sujets recevant de la rispéridone s'expliquait probablement par un dosage trop faible. Les auteurs pouvaient donc conclure, en guise de recommandation clinique, que :

« These data suggest that in younger, aggressive patients, who are of normal intelligence and are free of significant psychopathology (other than disruptive behavior disorders) risperidone appears to be a promising short-term treatment. » (Findling *et al.*, 2000, p.515)

Malgré la réserve caractérisant ce type de recommandations, on ne saurait être plus clair sur la généralisation prometteuse de la rispéridone à une clientèle de moins en moins lourde cliniquement.

Les deux autres études en double insu (Aman *et al.*, 2002; Snyder *et al.*, 2002) étaient en fait deux branches d'un projet commun mené par le *Risperidone Conduct Study Group*. Suivant l'exemple donné par Findling *et al.*, les auteurs vont s'intéresser au traitement de l'agressivité chez des enfants présentant un comportement perturbateur. Mais à la différence de cette première recherche, les sujets vont également présenter une intelligence inférieure à la normale. L'objectif des deux études, tel que résumé par Snyder *et al.* (2002), était de vérifier l'efficacité de la rispéridone dans la réduction des symptômes associés aux comportements perturbateurs, notamment l'agression, l'impulsivité, la défiance des figures d'autorité, et la destruction d'objets. Partageant une conception expérimentale identique, les deux études présentaient des résultats très similaires.

L'étude d'Aman *et al.* (2002) comptait 118 sujets fréquentant un centre pour « déficience du développement » (*Center for developmental disabilities*). Les

sujets étaient âgés de 5 à 12 ans, et présentaient un quotient intellectuel moyen de 70. Pendant six semaines, 63 sujets recevaient un placebo, et 55 sujets de la rispéridone. Il faut toutefois noter qu'avant le début de cette phase expérimentale, les sujets pressentis avaient été soumis à une période de prétest consistant à administrer un placebo en simple insu à tous les sujets. Ceux qui montraient une amélioration de leur symptomatologie étaient exclus de la phase expérimentale, et ce pour exclure l'interférence possible d'un « effet placebo » (18). Si on sait que 23 des 142 sujets pressentis avaient été exclus de l'étude avant la phase expérimentale, les auteurs ne précisent pas la part attribuable à une sensibilité au placebo (cette procédure n'étant que l'un des filtres effectués).

Pour mesurer l'efficacité du traitement à la rispéridone sur l'agression, on employait l'échelle « d'agression/destruction » du *Behavior Problems Inventory* (BPI) et l'échelle « d'irritabilité » du *Aberrant Behavior Checklist* (ABC). Tel que prévu par les auteurs, on pouvait observer une plus grande diminution des comportements agressifs cotés au BPI et au ABC chez les sujets prenant de la rispéridone. Et si 98% des sujets qui recevaient le médicament présentaient au moins un effet secondaire (sommolence, vomissement, maux de tête, et gain de poids), l'incidence d'effets extrapyramidaux était comparable au groupe placebo (19). Bref, la rispéridone était « efficace pour réduire l'agression » et « bien tolérée par les sujets », les effets secondaires n'étant pas assez importants pour justifier la fin du traitement.

Une discussion plus approfondie de ces résultats devait suivre avec l'étude suivante, celle de Snyder *et al.* (2002) où 110 sujets sur 133 éligibles étaient retenus, les auteurs précisant cette fois que 23 enfants avaient été exclus pour cause de réaction positive au placebo lors de la période pré-expérimentale. L'âge des sujets, leur quotient intellectuel moyen, la durée du traitement ainsi que la dose moyenne de rispéridone étaient comparables à l'étude de Aman et ses collègues. Les résultats à l'échelle « d'agression/destruction » du BPI et « d'irritabilité » du ABC étaient tout aussi satisfaisants que dans l'étude jumelle : les 53 sujets recevant de la rispéridone montraient une plus grande

réduction de leurs symptômes que les 57 sujets du groupe placebo. Quant aux effets extrapyramidaux, aucune différence significative n'était enregistrée entre les deux groupes (et le seul cas de dyskinésie tardive se trouvait dans le groupe placebo). Des effets secondaires étaient présents chez 86,8% des enfants recevant de la rispéridone, les plus communs étant, encore une fois, la prise de poids et la somnolence.

Discutant à la fois de leurs résultats et ceux de l'étude jumelle, Snyder *et al.* concluaient que la rispéridone était efficace pour réduire l'agression chez des enfants présentant un comportement perturbateur. Et pas seulement chez des sujets affichant une intelligence inférieure à la moyenne : reprenant les résultats de Findling *et al.* (2000) (décrite comme une « étude bien contrôlée »), les auteurs suggéraient que cet effet était généralisable à une population d'intelligence normale. Snyder *et al.* pouvaient donc conclure que tous ces résultats offraient la possibilité d'un « traitement pharmacologique » pour les symptômes de troubles de comportements chez les d'intelligence inférieure, mais aussi chez eux « possédant une intelligence moyenne avec des problèmes [de comportement] similaires ». (Snyder *et al.*, 2002, p.1035)

Avec cette recommandation, le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie semblait bien loin. Avec son effet « sélectif » sur l'agression, et l'absence « virtuelle » d'effets indésirables, la rispéridone pouvait viser une nouvelle population, et s'affranchir, en pratique, de l'étiquette réductrice d'antipsychotique.

### 3.3. Du TRAAAY au T-MAY, l'ancrage dans la pratique

À ce point, on pourrait multiplier les études rapportant des effets concluants de la rispéridone sur les comportements agressifs d'enfant atteint de différents TED. La dernière décennie a été le théâtre d'une véritable explosion de recherches puisant leurs sources et leur logique dans les recherches présentées. Et c'est la poursuite de ce développement qui explique que l'éventail d'application officiel de la rispéridone a été élargi par la FDA en octobre 2006 pour inclure le traitement de l'irritabilité chez les enfants et les adolescents autistiques et présentant un retard mental.

Ce développement représente certainement un aboutissement logique des recherches recensées. Mais si on envisage globalement la question des fondements scientifiques du lien entre la rispéridone et le traitement de l'agression, le moment déterminant était déjà passé. Les recherches publiées depuis une dizaine d'années ont certainement contribué à étendre et maintenir une justification empirique du recours à la rispéridone, mais on peut avancer qu'au début des années 2000, l'usage de la rispéridone comme traitement hors indication pour l'agression juvénile était déjà fermement établi dans la pratique, sur la base des recherches déjà existantes.

(18) Cette pratique, qu'on ne retrouve pas dans toutes les études en double insu, semble être une manifestation du débat entourant la nature de « l'effet placebo » (Fisher et Greenberg, 1997). La séparation traditionnelle entre « substance active » et placebo renvoie à une distinction arbitraire (mais commune dans la recherche pharmaceutique) entre effet « biologique » et « psychologique ». Si on pose, en dehors de tout débat philosophique, un substrat biochimique à la pensée et au comportement, cette démarcation est pour le moins singulière, surtout dans le cas de substances psychotropes. Quoi qu'il en soit, exclure les répondants au placebo a nécessairement un impact significatif dans des études où l'efficacité d'une molécule est directement liée à sa supériorité au placebo.

(19) Les deux groupes présentaient des résultats comparables aux échelles mesurant la *sévérité* de ces effets. Ce type de données ne permet pas de calculer la proportion de sujets ayant pu développer des effets extrapyramidaux.

On en trouve un indice fort avec l'apparition, dans la littérature scientifique, de recommandations cliniques portant sur l'application des neuroleptiques atypiques au traitement de l'agression infantile dans une variété de troubles ou désordres. La prévalence de la pratique imposant la nécessité de balises pour l'emploi de ces médicaments, c'est dans cette optique que furent publiés dès 2003 une paire d'articles phares, constituant les *Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth* (TRAAY) (Schur *et al.*, 2003; Pappadopulos *et al.*, 2003). Chose à noter, alors que ce genre de publication est habituellement lié à une catégorie diagnostique (déficit d'attention avec hyperactivité, dépression, etc.), le TRAAY ne vise pas de catégories diagnostiques précises. Tel que les auteurs le soulignent :

« By contrast, the treatment recommendations presented here are unique because they do not focus on a specific diagnostic entity, but instead on aggressive youth who may present with a variety of disorders (Pappadopulos *et al.*, 2003)

L'existence d'une psychopathologie chez les enfants susceptibles de recevoir un traitement d'antipsychotique atypique est donc subordonnée à la présence d'un symptôme bien précis, l'agressivité. Cette conception a d'ailleurs fait l'objet d'un énoncé de consensus (Jensen *et al.*, 2007), faisant de de l'agression « méadaptée » (*maladaptive aggression* – sa composante impulsive ou incontrôlée) un élément commun et assimilable de plusieurs troubles. Dans le cas de la rispéridone, c'est la validation d'études ayant graduellement isolé l'action de la molécule sur un symptôme particulier, et une consécration pratique, en l'absence de justifications empiriques étendues et d'indications officielles.

La première partie du TRAAY (Schur *et al.*, 2003), une revue de littérature des études associant les antipsychotiques atypiques au traitement de l'agression, traite spécifiquement de l'efficacité de la rispéridone en reprenant les études vues aux sections 3.1 et 3.2. Ainsi, les résultats rapportés miroitent les conclusions déjà présentées : la molécule était jugée efficace pour réduire l'agression dans les cas de TED et de comportements perturbateurs. Mais Schur et ses collègues une différence majeure les effets secondaires et extrapyramidaux rapportés. Outre le gain de poids (jugé plus préoccupant que dans les recherches présentées), les auteurs soulignent que plusieurs autres études n'ayant pas l'agression pour objet rapportent une incidence d'effets extrapyramidaux plus élevée. En outre, l'usage de la rispéridone chez les enfants est également associé à une augmentation du niveau de prolactine pouvant mener au priapisme. Autant d'éléments offrant un contraste avec la manière dont les effets secondaires étaient rapportés dans les études d'origine.

On ne s'étonnera donc pas que dans la seconde partie du TRAAY traitant des recommandations cliniques

(Pappadopulos *et al.*, 2003), les auteurs soient moins enthousiastes sur l'usage de rispéridone. En effet, les recommandations du TRAAY relèguent l'usage des neuroleptiques atypiques au second rang du traitement de l'agression, et privilégient des traitements psychosociaux dont l'efficacité est attestée et la sécurité n'est pas à démontrer. Les conclusions finales du TRAAY, en rappelant la relative pénurie de preuves sur l'efficacité des neuroleptiques atypiques, soulignent également le besoin de reproduire les résultats disponibles.

Près d'une décennie plus tard, ces conclusions ont été en bonne partie reprises par un autre collectif visant à établir des normes de pratiques. Les recommandations pour le *Treatment of Maladaptive Aggression in Youth* (T-MAY) (Knapp *et al.*, 2012, Scotto Rosato *et al.*, 2012), même si elles incluent la place des interventions psychosociales, sont toujours centrées sur le rôle de la psychopharmacologie, et particulier des neuroleptiques atypiques. Ainsi, Knapp *et al.* (2012) soulignent que l'emploi hors indication de la rispéridone (et d'autres antipsychotiques) demeure une réponse de première ligne face au risque élevé de comportements agressifs chez les enfants, et ce, même si l'état des connaissances sur cette pratique présente toujours de profondes lacunes. En outre, les auteurs ne peuvent que constater l'écart entre la popularité toujours croissante du recours à la pharmacothérapie et la fréquence nettement moins élevée du recours aux interventions psychosociales pourtant supportées par un corpus grandissant de données probantes.

En reprenant ces constats, Scotto-Rosato *et al.* (2012) font remarquer que plusieurs problèmes compliquent l'accumulation des connaissances sur le traitement de l'agression. Entre autres, la variété des définitions des comportements, et des mesures de ces comportements demeure une limitation à la généralisation des résultats. D'où la nécessité, dans la recherche et la pratique, de restreindre l'objet des recommandations à la violence « méadaptée », susceptible de se mesurer de façon comparable dans plusieurs troubles (Jensen *et al.*, 2007). Mais même dans ce cadre plus limité, la rispéridone n'est pas réellement désavantagée. Quoique les auteurs jugent toujours insuffisant le nombre d'études effectuées, l'action de la rispéridone sur l'agression demeure comparativement mieux connue que celles d'autres molécules. En ce sens, les recommandations cliniques du T-MAY, si elles s'inscrivent dans la continuité du TRAAY, notamment en ce qui a trait à la nécessité de jauger la pertinence d'employer un médicament et la complémentarité des interventions psychosociales, n'empêchent pas ses auteurs de constater que l'accessibilité et la simplicité relative de la pharmacothérapie demeure un facteur trop déterminant dans le choix du traitement. Une situation qui favorise naturellement un médicament dont on s'est employé à bâtir la réputation comme traitement de référence, efficace et sûr.

## CONCLUSION

L'objectif de cette étude était comprendre comment un neuroleptique atypique destiné au traitement de la schizophrénie chez les adultes avait su devenir un médicament de choix pour traiter l'agressivité chez les enfants. On peut maintenant avancer que la formulation de cette question est le reliquat d'une définition trop étroite de ce qu'est la rispéridone. Si ce médicament a été développé et introduit comme neuroleptique, il serait réducteur de cantonner son potentiel d'action sur la base de cette classification. Dans le cas de la rispéridone, l'isolement précoce d'un effet particulier sur l'agressivité, associé à l'absence professée d'effets secondaires ont été les éléments décisifs d'un emploi dépassant le cadre de la seule schizophrénie, une alliance entre efficacité et sûreté ouvrant la voie à une multiplication des applications.

Ce constat mène à différentes réflexions sur les conditions et les conséquences d'un pareil développement. Ainsi, une première question concerne *l'intentionnalité* de la démarche. Il semble évident que dès les premiers essais de la rispéridone, il y avait conscience que le traitement de l'agressivité ouvrait des opportunités supplémentaires. Avec un pareil symptôme, aux manifestations variées et préoccupantes pour de multiples milieux cliniques, les retombées promettaient de dépasser largement le cadre restreint du traitement de la schizophrénie. Derrière cet effort, on peut concevoir une motivation qui n'est pas entièrement désintéressée : la recherche pharmaceutique n'est pas un domaine où les retombées sont dénuées d'implications mercantiles, et une compagnie finance les recherches qu'elle croit prometteuses.

À ce titre, il faut savoir que plusieurs des recherches citées dans la présente étude étaient directement financées par les laboratoires Janssen (20), ce qui renvoie directement au débat sur la place du financement des compagnies pharmaceutiques dans la recherche médicale. Les problèmes éthiques associés à ce type de financement sont nombreux, notamment en ce qui a trait à la nature des résultats produits. Il a ainsi été démontré que parmi les recherches mettant à l'épreuve un médicament, celles financées par l'industrie pharmaceutique sont plus susceptibles de présenter des résultats positifs menant à la recommandation du médicament comme traitement de choix (Lundh

*et al.*, 2012, Als-Nielsen *et al.*, 2003). Ces recherches mettent en lumière les enjeux que suscite la « réussite » d'un médicament, avec pour conséquence probable des biais dans l'interprétation des résultats.

Comme l'indiquent Komesaroff et Kerridge (2002), il existe plusieurs manières de produire les résultats escomptés, que ce soit par une conception favorable des essais cliniques, par la présentation sélective des données, la suppression des résultats ou cas défavorables, ou encore l'embauche de chercheurs reconnus au profil avantageux. On pourrait faire correspondre aux éléments de cette liste certaines particularités des études présentées : inclusion de faibles groupes, variabilité des mesures et des dosages employés, pratiques d'exclusion des répondants au placebo, et une tendance à la discussion sélective des résultats, sous un éclairage très positif minimisant les effets secondaires. À ce sujet, l'opposition entre la prévalence (et la gravité) des effets secondaires dans les études en double insu financées par le fabricant et celles rapportées par les auteurs du TRAAY est assez révélatrice.

Qui plus est, on peut noter que les efforts pour développer la rispéridone comme un traitement spécifique de l'agressivité ne se limitent pas à la pratique pédiatrique. En parallèle aux recherches présentées dans cette étude, et à la même époque, d'autres recherches étaient menées liant l'usage de la rispéridone au traitement des symptômes de la démence et la sénilité chez les personnes âgées (Orengo *et al.*, 1998; Katz *et al.*, 1999). Parmi les symptômes visés, l'hostilité et l'agression figuraient au premier rang.

En poursuivant ce genre de réflexion, on pourrait éventuellement être accusé de sombrer dans le procès d'intention. Mais dans le cas de la rispéridone et de sa commercialisation aux États-Unis, les événements récents sont sans équivoque : en novembre 2013, la compagnie Johnson & Johnson, propriétaire des laboratoires Janssen, a accepté de verser la somme de 2,2 milliards de dollars en dommage et réparation en reconnaissance de son rôle dans la commercialisation trompeuse et abusive du Risperdal et d'autres médicaments (21). Les faits établis par la FDA montrent notamment que les représentants de la compagnie avaient pour pratique standard de recommander auprès des médecins l'emploi de la rispéridone pour des usages hors indication, en particulier dans le cas des jeunes et des personnes âgées. Sans s'étendre sur la multiplicité des faits exposés, il a été reconnu que le Risperdal était présenté comme traitement sûr et efficace pour contrer les symptômes associés aux troubles de comportements, en particulier l'agressivité. Il est

(20) La plupart des études recensées ont été publiées avant que les déclarations d'intérêt et de financement ne deviennent la norme, et elles ne mentionnent que rarement leurs sources de financement *in extenso*. S'il est toujours possible d'effectuer des recoupements à partir des auteurs et de leurs CV, on peut noter que les études les plus importantes rapportaient toutes des liens avec Janssen-Pharmaceutica. En particulier, le *Risperidone Conduct Study Group* dont relevaient les recherches cruciales de Aman *et al.*, (2002) et Snyder *et al.* (2002) était une initiative exclusivement financée par la *Janssen Research Foundation*.

(21) Le communiqué annonçant l'entente ainsi que l'imposant dossier rassemblé par la FDA pour étayer ses accusations est disponible en ligne : <http://www.justice.gov/opa/jj-pc-docs.html> [dernier accès : 15 mai 2014]

difficile de ne pas voir dans ces pratiques une cause de l'ubiquité de la rispéridone dans l'intervention psychopharmacologique auprès de clientèles juvéniles en Amérique.

Malgré tout, il n'est pas question ici de nier l'effet réel de la rispéridone sur les comportements agressifs, même si on devait réduire cet effet à une réduction de « l'agitation » chez les sujets. Malgré les nuances apportées par les recommandations du TRAAY et du T-MAY, il ne fait aucun doute pour ces regroupements d'experts que des données probantes appuient l'effet de la rispéridone. Cela même si ces données sont celles issues d'études financées par le fabricant. La question que soulèvent plutôt ces recherches est celle de la *logique de traitement* dont relève le recours à la rispéridone dans les cas d'agressivité chez les jeunes. On peut y reconnaître l'influence d'une approche par « symptôme cible » (Lafortune *et al.*, 2012), soit une stratégie d'intervention isolant un symptôme par opposition à une catégorie diagnostique ou un syndrome. L'objectif est ainsi placé sur la réduction d'une dimension spécifique d'un trouble, reléguant à l'arrière-plan le traitement global de la problématique. Ce qui n'est pas sans justifications : l'approche symptomatique a l'avantage de la simplicité, notamment en situation d'urgence (D'Ambrogio et Speranza, 2012).

Toutefois, dans le cas des comportements agressifs présentés par des jeunes judiciairisés, il s'agit d'une approche qui se cantonne à une manifestation partielle d'une problématique plus vaste. L'intégration de différentes perspectives scientifiques en criminologie a depuis longtemps montré que des déterminants biologiques, psychologiques, interpersonnels et environnementaux sont autant de facteurs dynamiques pouvant expliquer les comportements violents d'un individu (Thornberry *et al.*, 2012). La recherche indique que la violence, même dans ses formes « mésadaptées », n'est pas seulement le fait d'une psychopathologie individuelle. En particulier, la recherche a constamment mis en lumière les liens entre la violence chez les jeunes et des facteurs sociaux comme le faible revenu des communautés et la tolérance, voire la promotion de la violence par les pairs et la famille (Chung et Steinberg, 2006, Tolan *et al.*, 2003). Dans ces circonstances, il a été montré que les comportements agressifs (à la fois réactifs et proactifs) peuvent être acceptés et même normalisés au point d'être perçus comme une façon avantageuse d'entrer en relation (Guerra *et al.*, 1995). De fait, l'aspect relationnel au cœur des comportements agressifs est une des cibles traditionnelles de l'intervention psychosociale (Dodge, 2006, 1991).

Or, la conjugaison entre cette approche et les traitements pharmacologiques, cet idéal posé par les experts du TRAAY ou du T-MAY, n'est pas sans difficulté pour les milieux d'intervention. Pour revenir au contexte québécois à l'origine de ce texte, la présence

de médication psychotrope dans la démarche de réadaptation se solde par un rapport inégal entre le médicament et les interventions psychosociales (Bouchard et Lafortune, 2006, Lafortune et Collin, 2006). Les intervenants travaillant auprès des jeunes rapportent généralement des inquiétudes face à place grandissante des psychotropes, et plus spécifiquement un manque de connaissance et des difficultés à intégrer le rôle spécifique du médicament dans le cadre général de l'intervention. Donné comme élément « objectif », le symptôme ciblé par les psychotropes prend une importance considérable face aux éléments traditionnels d'interventions (mode de vie, cognitions, négligence parentale, etc.), et induit un changement de perspective associé à une « médicalisation » de la déviance des jeunes (Dallaire *et al.*, 2013). Source de désresponsabilisation pour certains, échappatoire commode ou réductrice pour d'autre, le fait est que l'impact des psychotropes sur le comportement place à l'avant-plan la possibilité d'une causalité organique dont le degré de présence paraît directement lié à son efficacité. Dans ce contexte, on peut saisir la crainte de voir l'agressivité réduite à sa composante symptomatique, avec l'absence d'extériorisation comme unique finalité.

À ce titre, si cette étude est centrée sur le contexte nord-américain, le caractère transnational de la recherche mobilisée autour du développement de la rispéridone assure des implications qui dépassent ce cadre. Les enseignements que l'on peut tirer de l'exemple de la rispéridone, en particulier la nature de l'argumentaire déployé pour justifier son emploi, sont applicables à d'autres traitements psychopharmacologiques ciblant des composantes précises du comportement. Sans exclure la pertinence du recours à la pharmacothérapie dans le cas de troubles de comportements, il n'en demeure pas moins que ses contours sont déterminés par des considérations ne relevant pas seulement de la stricte adéquation entre la problématique d'un jeune et son traitement. Dans le cas précis de la rispéridone comme réponse à l'agression juvénile, la présente recherche apporte les éléments nécessaires pour entretenir un questionnement sur la motivation, la justification et la portée d'une pareille approche. ■

## RÉFÉRENCES

- ALS-NIELSEN, B. *et al.* (2003) « Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials ». *Journal of the American Medical Association*, Vol. 290 : p.921-928.
- AMAN, M. *et al.* (2002) « Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone for the Treatment of Disruptive Behaviors in Children With Subaverage Intelligence ». *American Journal of Psychiatry*, Vol. 159 : p.1337-1346.

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5th edition (DSM-5)*. Arlington, Virginia: APA.
- ANSOMS, C. *et al.* (1977) « Sleep disorders in patients with severe mental depression : double-blind placebo-controlled evaluation of the value of pipamperone (Dipiperon) ». *Acta Psychiatrica Scandinavia*, Vol. 54 : p.116-122.
- BALDESSARINI, R.J. (2013) *Chemotherapy in Psychiatry – Pharmacologic Basis of Treatments for Major Mental Illness, 3<sup>rd</sup> ed.* New York: Springer.
- BOUCHARD, R., LAFORTUNE, D. (2006) « Perceptions des éducateurs quant à la prise de médicaments psychotropes par les adolescents placés en centres jeunesse dans la région montréalaise ». *Drogues, santé et société*, 5 (1), p. 105-137.
- BUITELAAR, J. (2000) « Open-Label Treatment with Risperidone of 26 Psychiatrically-Hospitalized Children and Adolescents with Mixed Diagnoses and Aggressive Behavior ». *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, Vol. 10 : p.19-26.
- CAMPBELL, M. *et al.* (1996) « Treatment of Autistic Disorder ». *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 35 : p.134-143.
- CHERTOCH, L. (1982) « 30 ans après : La petite histoire de la découverte des neuroleptiques ». *Annales medico-psychologiques*, Vol. 140 : p.971-976.
- CHOUINARD, G. *et al.* (1993) « A Canadian Multicenter Placebo-Controlled Study of Fixed Doses of Risperidone and Haloperidol in the treatment of Chronic Schizophrenic Patients ». *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol.13 : p.25-40.
- CHUNG, H.L., STEINBERG, L. (2006) « Relations between neighborhood factors, parenting behaviors, peer deviance, and delinquency among serious juvenile offenders ». *Developmental Psychology*, 42 (2), p. 319–331.
- CITROME, L., VOLAVKA, J. (1997) « Psychopharmacology of violence, part II: beyond the acute episode ». *Psychiatric annals*. Vol. 27 : p.696-703.
- COCCARO, E.F., SIEVER L.J. (1995) « The neuropsychopharmacology of personality disorders ». In : *Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress*. BLOOM, F.E., KUPFER, D.J. éd. New York, Raven, p.1567-1579.
- COHEN, D. (1997) « A Critique of the Use of Neuroleptic Drugs ». In : *From Placebo to Panacea : putting psychiatric drugs to the test*. FISHER, S. et GREENBERG, R.P. éd. New York : John Wiley & Sons, p.173-228.
- COLPAERT, F.C., NIEMEGERES C.J.E., JANSSEN, P.A. (1976) « Theoretical and methodological considerations on drug discrimination learning ». *Psychopharmacologia*, Vol. 46 : p.169-177.
- COLPAERT, F.C., NIEMEGERES C.J.E., JANSSEN, P.A. (1982) « A Drug Discrimination Analysis of Lysergic Acid Diethylamide : *In Vivo* Agonist and Antagonist Effects of Purported 5-hydroxytryptamine Antagonists and Pirenperone, an LSD-Antagonist ». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 221 : p.206-214.
- COLPAERT, F.C. (2003) « Discovering risperidone: the LSD model of psychopathology ». *Nature review : drug discovery*. Vol. 2 : p.315-320.
- CRYSTAL, S., OLFSON, M., HUANG, C., PINCUS, H., GERHARD, T. (2009) « Broadened Use of Atypical Antipsychotics: Safety, Effectiveness, and Policy Challenges ». *Health Affairs*, 28 (5), 770-781.
- CZOBOR, P. *et al.* (1995) « Effect of Risperidone on Hostility in Schizophrenia ». *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 15 : p.243-249.
- D'AMBROGIO, T., SPERANZA, M. (2012) « Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 60 (1), p.52-61.
- DALLAIRE, B., GROMAIRE, P., MCCUBBIN, M. (2013) « Médicalisation et médication de la souffrance : le rôle des approches médicales et de la médication dans les réponses apportées aux besoins des jeunes hébergés dans des Auberges du cœur de Québec et Chaudière-Appalaches ». *Revue canadienne de santé mentale communautaire*, 32(4), p.59-74
- DEBERT, R. (1976) « Pipamperone (dipiperone) in the treatment of behaviour disorders ». *Acta Psychiatrica Belgica*, Vol. 76 : p.157-166.
- DESJARDINS, J., LAFORTUNE, D., CYR, F. (2010) « La pharmacothérapie dans les centres de rééducation : portrait des enfants placés qui reçoivent des services médicaux ». *La psychiatrie de l'enfant*, 2010/1 Vol. 53, p. 285-312.
- DODGE, K.A. (1991) « The structure and function of reactive and proactive aggression ». In: *The Development and Treatment of Childhood Aggression*, PEPLER, D.J., RUBIN K.H., éd. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, p. 201-218.
- DODGE, K.A. (2006) « Translational science in action: Hostile attributional style and the development of aggressive behavior problems ». *Development and Psychopathology*, 18 (3), p 791-814.
- DURST, R. *et al.* (2000) « Risperidone in Prader-Willi Syndrome » (Lettre). *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 39 : p.545-546.
- FINDLING, R. *et al.* (1997) « An Open Clinical Trial of Risperidone Monotherapy in Young Children With Autistic Disorder ». *Psychopharmacology Bulletin*, Vol. 33 : p.155-159.
- FINDLING, R. *et al.* (2000) « A Double-Blind Pilot Study of Risperidone in the Treatment of Conduct Disorder ». *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 39 : p.509-516.
- FISHER, S., GREENBERG, R. (1997) « The Curse of the Placebo : Fanciful Pursuit of a Pure Biological Therapy ». In : *From Placebo to Panacea : putting psychiatric drugs to the test*. FISHER, S. et GREENBERG, R.P. éd. New York : John Wiley & Sons, p.3-56.
- FISMAN, S. *et al.* (1998) « Risperidone in PDD » (Lettre). *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 37 : p.15-16.
- FRAS, I., MAJOR, L. (1995) « Clinical Experience With Risperidone » (Lettre). *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 34 : p.833.
- FRAZIER, J. *et al.* (1999) « Risperidone Treatment for juvenile Bipolar Disorder: A Retrospective Chart Review ».

- Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 38 : p.960-965.
- FRISCHAUF, E. (1997) « Drug Therapy in Autism » (Lettre). *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 36 : p.577.
- GELDERS, Y. G. *et al.* (1990) « Pilot Clinical Investigation of Risperidone in the Treatment of Psychotic Patients ». *Pharmacopsychiatry*, Vol. 23 : p.206-211.
- GUERRA, N. G., HUESMANN, L. R., TOLAN, P. H., VANACKER, R. V., ERON, L. D. (1995) « Stressful events and individual beliefs as correlates of economic disadvantage and aggression among urban children ». *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, p.518-528.
- HARDAN, A. *et al.* (1996) « Case Study : Risperidone Treatment of Children and Adolescent with Developmental Disorders ». *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 35 : p.1551-1556.
- HARRISON, J.N., CLUXTON-KELLER, F., GROSS, D. (2012) « Antipsychotic Medication Prescribing Trends in Children and Adolescents ». *Journal of Pediatric Health Care*, 26 (2), p.139-145.
- THORNBERRY, T.P., GIORDANO, P.C., UGGEN, C. MATSUDA, M. *et al.* (2012) « Explanations for offending ». In: *From Juvenile Delinquency to Adult Crime: Criminal Careers, Justice Policy and Prevention*. LOEBER, R., FARRINGTON, D.P., éd., Oxford Scholarship Online, chap. 3.
- JANSSEN, P.A., *et al.* (1965a) « Is it Possible to Predict the Clinical Effects of Neuroleptics Drugs (Major Tranquillizers) from Animal Data? Part I : "Neuroleptic activity spectra" for rats ». *Arzneimittel Forschung (Drug Research)*, Vol. 15 : p.104-117.
- JANSSEN, P.A., *et al.* (1965b) « Is it Possible to Predict the Clinical Effects of Neuroleptics Drugs (Major Tranquillizers) from Animal Data? Part II : "Neuroleptic activity spectra" for dogs ». *Arzneimittel Forschung (Drug Research)*, Vol. 15 : p.1196-1206.
- JANSSEN, P.A., *et al.* (1966) « Is it Possible to Predict the Clinical Effects of Neuroleptics Drugs (Major Tranquillizers) from Animal Data? Part III : The subcutaneous and oral activity in rats and dogs of 56 neuroleptic drugs in the jumping box test ». *Arzneimittel Forschung (Drug Research)*, Vol. 16 : p.339-346.
- JANSSEN, P.A., *et al.* (1967) « Is it Possible to Predict the Clinical Effects of Neuroleptics Drugs (Major Tranquillizers) from Animal Data? Part IV : An Improved Experimental Design for measuring the Inhibitory Effects of Neuroleptic Drugs on Amphetamine- or Apomorphine-induced "Chewing" and "Agitation" in Rats ». *Arzneimittel Forschung (Drug Research)*, Vol. 17 : p.841-854.
- JANSSEN, P.A., *et al.* (1988) « Pharmacology of Risperidone (R 64 766), a New Antipsychotic with Serotonin-S<sub>2</sub> and Dopamine-D<sub>2</sub> Antagonistic Properties ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 244 : p.685-693.
- JENSEN, P.S., YOUNGSTROM, E.A., STEINER, H., FINDLING, R.L. *et al.* (2007) « Consensus report on impulsive aggression as a symptom across diagnostic categories in child psychiatry: implications for medication studies ».
- KATZ, I., *et al.* (1999) « Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioural disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial (The Risperidone Study Group) ». *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 60: p.107-115.
- KNAPP, P., CHAIT, A., PAPPADOPULOS, E., CRYSTAL, S. JENSEN, P. (2012) « Treatment of Maladaptive Aggression in Youth: CERT Guidelines I: Engagement, Assessment, and Management ». *Pediatrics*, 129 (6), p. e1562-e1576.
- KOMESAROFF, P., KERRIDGE, I. (2002) « Ethical issues concerning the relationships between medical practitioners and the pharmaceutical industry ». *Medical Journal of Australia*, Vol. 176 : p.118-121
- LAFORTUNE, D., LAURIER, C., GAGNON, F. (2004) « Prévalence et facteurs associés à la prescription de médicaments psychotropes chez les sujets placés en Centre Jeunesse ». *Revue de psychoéducation et d'orientation*, 34 (1), p. 157-176.
- LAFORTUNE D, COLLIN J. (2006) « La prescription de médicaments psychotropes aux enfants et adolescents : prévalence, politiques, pratiques et pistes de recherche ». *Psychologie Canadienne / Canadian Psychology*, 47(3), p.155-69.
- LAFORTUNE, D., GAGNÉ, M.-P., BLAIS, É. (2012) « De l'usage rationnel à l'usage optimal des médicaments psychotropes auprès des enfants ». *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 60, p. 69-76.
- LUNDH, A., SISMONDO, S., LEXCHIN, J., BUSUIOC, O.A., BERO, L. (2012) « Industry sponsorship and research outcome ». *Cochrane database of systematic reviews*, no. 12.
- LEHMAN, H.E. (1993) « Before they called it psychopharmacology ». *Neuropsychopharmacology*. Vol. 8 : p.291-303.
- MALONE, R. *et al.* (1999) « Novel Antipsychotic Medications in the Treatment of Children and Adolescents ». *Psychiatric Services*, Vol. 50: p.171-174.
- MARDER, S.R., MEIBACH, R.C. (1994) « Risperidone in the treatment of schizophrenia ». *American Journal of Psychiatry*. Vol. 151 : p.825-835.
- McDOUGLE, C. *et al.* (1997) « Risperidone Treatment of Children and Adolescent With Pervasive Developmental Disorders: A Prospective, Open-Label Study ». *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 36 : p.685-693.
- MEGENS, A.A., NIEMEGERES, C.J., AWOUTERS, F.H. (1992) « Behavioral Disinhibition and Depression in Amphetaminized Rats: A Comparison of Risperidone, Ocapiridone and Haloperidol ». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 260 : p.160-167.
- MESOTTEN, F. *et al.* (1989) « Therapeutic effect and safety of increasing doses of Risperidone (R 64 766) in psychotic patients ». *Psychopharmacology*, Vol. 99 : p.445-449.
- NICOLSON, R. *et al.* (1998) « An Open Trial of Risperidone in Young Autistic Children ». *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 37 : p.372-376.
- OLFSON M., BLANCO C., LIU S., WANG S., CORRELL C.U. (2012) « National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics ». *Archives of General Psychiatry*, 69 (12) : p. 1247-1256.

- ORENGO, C., *et al.* (1998) « The effect of risperidone on cognitive performance in elderly psychotic and aggressive patients with dementia: a pilot study ». *International Journal of Geriatric Psychopharmacology* Vol. 1: p.193-196.
- OWENS, M., RISCH, C. (2001) « Atypical Antipsychotics ». In : *Essentials of clinical Psychopharmacology*. SCHATZBERG, A. et NEMEROFF, C. éd. Washington : American Psychiatric Publishing, p.125-154.
- PAPPADOPULOS, E. *et al.* (2002) « "Real World" Atypical Antipsychotic Prescribing Practices in Public Child and Adolescent Inpatient Settings ». *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 28, p.111-121.
- PAPPADOPULOS, E. *et al.* (2003) « Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth (TRAAAY). Part II ». *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 42 : p.145-161.
- RICHARDSON, M. *et al.* (1991) « Neuroleptic use, parkinsonian symptoms, tardive dyskinesia and associated factors in child and adolescent psychiatric patients ». *American Journal of Psychiatry*, Vol. 148 : p.1322-1328.
- ROOSE, K., GELDERS, Y., HEYLEN, S. (1988) « Risperidone (R 64 766) in psychotic patients – A first clinical therapeutic exploration ». *Acta Psychiatrica Belgica*, Vol. 88 : p.233-241.
- SANDOR, P., STEPHENS, R. (2000) « Risperidone Treatment of Aggressive Behavior in Children with Tourette Syndrome » (Lettre). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 20 : p.710-712.
- SCHREIER, H.A. (1998) « Risperidone for Young Children with Mood Disorders and Aggressive Behavior ». *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, Vol. 8 : p.49-59.
- SCHUR, S. *et al.* (2003) « Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth (TRAAAY). Part I: A Review ». *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 42 : p.132-144.
- SHEKELLE P., MAGLIONE M., BAGLEY S., SUTTORP M., MOJICA W.A., CARTER J., ROLON C., HILTON L., ZHOU A., CHEN S., GLASSMAN P. (2007) « Comparative Effectiveness of Off-Label Use of Atypical Antipsychotics ». *Comparative Effectiveness Review*, no. 6. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality.
- SNYDER, R. *et al.* (2002) « Effects of Risperidone on Conduct and Disruptive Behavior Disorders in Children With Subaverage IQs ». *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 41 : p.1026-1036.
- STERNLICHT, H., WELLS, S. (1995) « Risperidone in Childhood Schizophrenia » (Lettre). *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 34 : p.540.
- TOLAN, P.H., GORMAN-SMITH, D., HENRY, D. (2003) « The developmental-ecology of urban males' youth violence ». *Developmental Psychology*, 39 (2), p. 274–291.
- VAN HEMERT, J.C. (1975) « Pipamperone (Dipiperon, R3345) in troublesome mental retardates : a double-blind placebo controlled cross-over study with long-term follow-up ». *Acta Psychiatrica Scandinavia*, Vol. 52 : p.237-45.
- ZITO, J.M., SAFER, D.J., DEVADATTA, S., GARDNER, J.F. *et al.* (2008) « Psychotropic medication patterns among youth in foster care ». *Pediatrics*, 121 (1), p. e157-e163.

*Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.*

La loi du 11 mars 1957, n'autorisant aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que des copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, que les analyses et courtes citations dans un but d'exemple et d'illustrations, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1<sup>er</sup> de l'art. 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français de Copyright, 6 bis, rue Gabriel Laumain, 75010 PARIS.

© 2014 / ÉDITIONS ESKA – DIRECTEUR DE LA PUBLICATION : SERGE KEBABTCHIEFF  
CPPAP n° 0417 T 81816 — ISSN 0999-9809 — ISBN 978-2-7472-2428-4 — eISBN 978-2-7472-2449-9