
Prise en charge d'une hyperprolactinémie induite par la rispéridone chez l'enfant : à propos d'un cas

H. BELHADGA, Z. EL MAATAOUI, H. KISRA

Hôpital psychiatrique Ar-razi, SALE

Centre hospitalier universitaire Avicennes

Faculté de médecine et de pharmacie

Université Mohammed V de Rabat - Maroc

Résumé :

Les antipsychotiques ont montré leur intérêt dans plusieurs pathologies de l'enfant et de l'adolescent. Cependant, dans cette population vulnérable, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. L'hyperprolactinémie est une conséquence fréquente et sous-estimée du traitement par de ces médicaments.

La rispéridone présente une tendance marquée à élever la prolactine et à induire les répercussions de l'hyperprolactinémie, comparable à l'halopéridol, et supérieure à celle de la plupart des antipsychotiques atypiques. Les prévalences rapportées vont de 43,2 % à plus de 64 % [4].

L'aripiprazole est plus neutre, voire fait diminuer les taux de prolactine. Plusieurs études ont affirmé cette nature, d'où son utilité et son efficacité dans la gestion de l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques.

Nous rapportons le cas d'une adolescente de 14 ans, qui a présenté une aménorrhée et un hirsutisme causé par une hyperprolactinémie induite par la rispéridone, chez laquelle un switch vers l'aripiprazole a permis une baisse rapide de la prolactine avec reprise d'un cycle menstruel normal.

Mots clé : hyperprolactinémie, antipsychotique, rispéridone, aripiprazole, enfant.

Introduction :

Les antipsychotiques ont montré leur intérêt dans plusieurs pathologies de l'enfant et de l'adolescent. Cependant, dans cette population vulnérable, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Selon le type de molécule utilisé, antipsychotiques classiques ou antipsychotiques de seconde génération, mais aussi au sein de ces propres classes, le profil de tolérance et d'effets indésirables diffère.

L'hyperprolactinémie est une conséquence fréquente et sous-estimée du traitement par des médicaments antipsychotiques. Il est généralement défini par un taux de prolactine soutenu, supérieur au niveau supérieur de la normale en laboratoire, dans des conditions autres que celles où une hyperprolactinémie physiologique est attendue (par exemple, la grossesse et la lactation). La prolactine est une hormone polypeptidique qui est principalement synthétisée et sécrétée par les cellules lactotrophes du lobe antérieur de l'hypophyse. Les niveaux normaux de prolactine se situent entre 212.7 et 425.5mUI/l pour les hommes et entre 212.7 et 531.9mUI/l pour les femmes, bien qu'il existe une variabilité importante entre les différents laboratoires et études. L'hyperprolactinémie peut être divisée en fonction de sa gravité : légère (1063.8mUI/l), modérée (1085.1 -1595.7mUI/l) et sévère (>2127.6mUI/l). Chez les femmes, l'hyperprolactinémie peut provoquer une aménorrhée, une galactorrhée, un arrêt de la fonction ovarienne cyclique normale et un hirsutisme[1].

Chez les enfants (garçons et filles), les taux sériques normaux de prolactine avant la puberté sont inférieurs à 305.28mUI/l ; à l'issue de la puberté, les taux sériques de prolactine sont inférieurs à 531.9mUI/l. Les concentrations de prolactine sont plus élevées chez les filles car les œstrogènes stimulent l'expression du gène de la prolactine. Ainsi, les enfants des deux sexes ont des taux sériques de prolactine nettement plus bas que les adultes [2, 3].

La rispéridone présente une tendance marquée à élever la prolactine et à induire les répercussions de l'hyperprolactinémie, comparable à l'halopéridol, et supérieure à celle de la plupart des antipsychotiques atypiques. Les prévalences rapportées vont de 43,2 % à plus de 64 % [4].

L'aripiprazole est plus neutre, voire fait diminuer les taux de prolactine. Plusieurs études ont affirmé cette nature, d'où son utilité et son efficacité dans la gestion de l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques.

Nous rapportons le cas d'une adolescente de 14 ans, qui a présenté une aménorrhée et un hirsutisme causé par une hyperprolactinémie induite par la rispéridone, chez laquelle un switch vers l'aripiprazole a permis une baisse rapide de la prolactine avec reprise d'un cycle menstruel normal.

Physiologie de la prolactine :

La prolactine est une hormone polypeptidique de 198 acides aminés, qui est synthétisée dans les cellules lactotropes de l'antéhypophyse (lobe antérieur de l'hypophyse). Comme toutes les hormones hypophysaires, la prolactine est elle aussi contrôlée par l'hypothalamus, qui régule sa synthèse et sa sécrétion par la production de différents facteurs. La dopamine agit comme un facteur inhibiteur de la prolactine ; la dopamine est synthétisée dans les neurones tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus, elle est sécrétée au niveau des terminaisons nerveuses de l'éminence médiane et transportée via le système porte vers le lobe antérieur de l'hypophyse, où elle se lie aux récepteurs dopaminergiques D2 des cellules lactotropes. La sécrétion de prolactine s'en trouve inhibée.

Contrairement à la dopamine, d'autres facteurs hypothalamiques exercent une action stimulante sur la sécrétion de prolactine. Parmi ces facteurs figurent l'hormone thyroïdienne ou thyroïdolibérine (TRH), le polypeptide intestinal vasoactif (VIP), les opioïdes endogènes, la sérotonine et l'ocytocine. Lorsque la prolactine est sécrétée, elle agit par feedback négatif sur les neurones tubéro-infundibulaires, ce qui se traduit par une synthèse accrue de dopamine et donc par une inhibition de la sécrétion de prolactine (fig. 1 x) [2, 3].

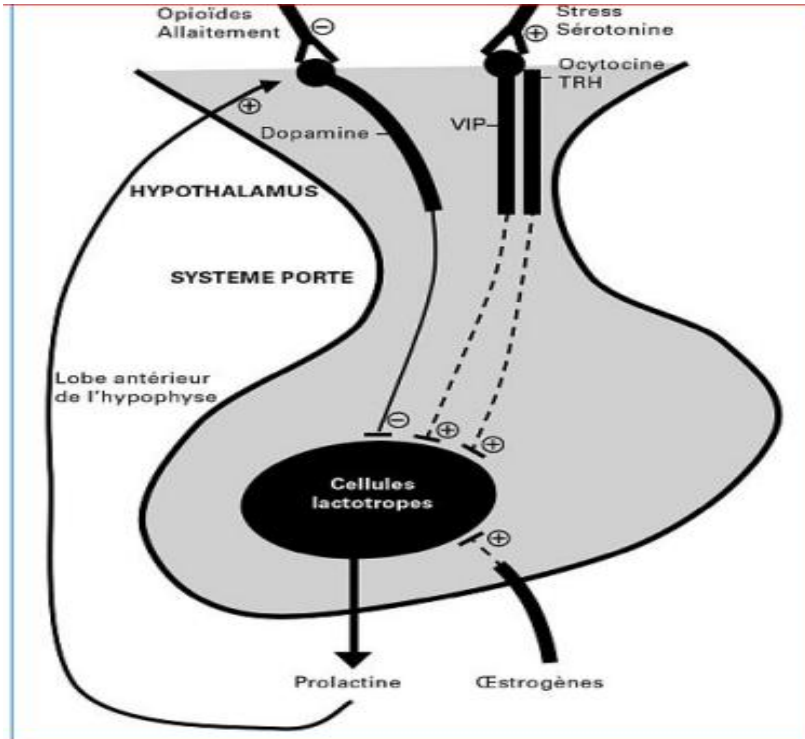


Figure 1
Régulation de la libération de prolactine: l'hypothalamus exerce un effet principalement inhibiteur, qui est médié par la dopamine. Parmi les facteurs hypothalamiques stimulants figurent la thyroïdolibérine (TRH), le peptide intestinal vasoactif (VIP) et l'ocytocine; ces facteurs induisent la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. Des taux élevés d'œstrogènes conduisent à une stimulation de la synthèse et de la libération de prolactine.

L'hyperprolactinémie et ses effets :

La sécrétion antéhypophysaire de la prolactine est inhibée par la sécrétion hypothalamique de dopamine. Ces échanges hormonaux hypothalamo-hypophysaires sont perturbés par l'activité anti-dopaminergique des antipsychotiques[5].

Le rôle physiologique de la prolactine est de préparer le sein à la lactation. Chez les filles post pubertaires, l'hyperprolactinémie peut entraîner une gynécomastie, une galactorrhée ainsi que des irrégularités menstruelles ou une aménorrhée par dys- ou anovulation. On peut aussi observer des dysfonctions sexuelles ou des troubles dermatologiques tels que de l'acné et l'hirsutisme. Chez le garçon (où on observera éventuellement une galactorrhée ou une gynécomastie) et chez la fille prépubère, l'hyperprolactinémie est généralement moins sévère et peut être asymptomatique [6].

Les taux de prolactine sont considérablement augmentés par les antipsychotiques de première génération et par la rispéridone [7].L'olanzapine et la clozapine l'augmentent de

façon modérée alors que l'aripiprazole est plus neutre, voire fait diminuer les taux de prolactine [8].

Une étude réalisée au Pays-Bas menée entre 2006 et 2009 auprès de 51 patients autistes traités et 47 patients non traités par rispéridone montre dans le groupe traité un taux d'hyperprolactinémie de 47 % alors qu'il n'était que de 2% dans le groupe contrôle. On observe plus de dysfonction sexuelle et de gynécomastie dans le groupe traité bien que la gynécomastie ne ressorte pas comme statistiquement associée à l'hyperprolactinémie [9].

Une revue néerlandaise de 29 études portant sur l'hyperprolactinémie chez les enfants et les adolescents sous traitement antipsychotique a montré une incidence de l'hyperprolactinémie de 90% sous halopéridol, de 80% sous pimozide, de 62% sous rispéridone, de 31% sous olanzapine et de 12% sous quétiapine. Parmi ces enfants et adolescents atteints d'hyperprolactinémie, 4,8% ont développé une gynécomastie, une galactorrhée, des troubles du cycle menstruel ou une dysfonction sexuelle[10].

Dans une étude en Espagne, on a trouvé une prévalence de l'HPRL de 52,41% chez les patients traités par des antipsychotiques en monothérapie. Des études antérieures ont trouvé des prévalences pour le LPRH chez les patients traités par antipsychotiques allant de 40 à 50 % à jusqu'à 90 %. La palipéridone et la rispéridone font exception parmi les antipsychotiques de deuxième génération utilisé dans cette étude, en raison de leur forte tendance à provoquer une HPRL. Par ailleurs, Aucun cas de PRL n'a été constaté chez les patients traités par l'aripiprazole[11].

Place de l'aripiprazole dans la prise en charge :

L'aripiprazole présente un mécanisme d'action original associant un effet agoniste partiel des récepteur D2/D3 et 5HT1A et antagoniste 5HT2A. c'est cette propriété d'agonisme partiel qui rend l'aripiprazole une alternative efficace soit en switch ou en adjonction dans le traitement de l'hyperprolactinémie induite par les autres antipsychotiques[12].

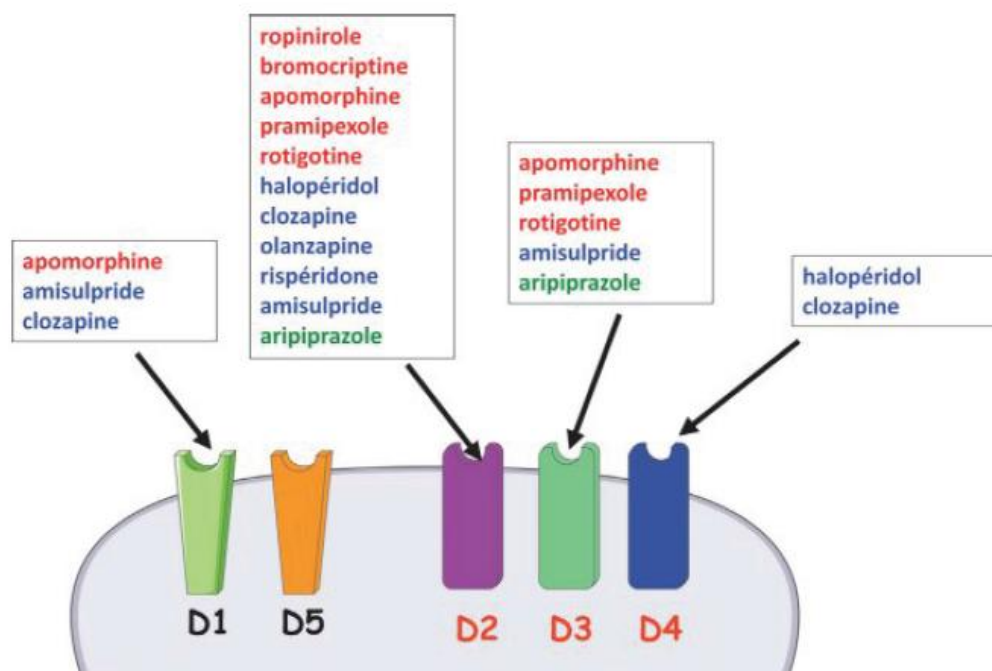


Figure 2 : modulation pharmacologique des récepteurs dopaminergiques.

En rouge, les agonistes. En bleu, les antagonistes. En vert, les agonistes partiels[12].

L'aripiprazole peut diminuer les taux élevés de PRL causés par d'autres médicaments psychoactifs chez certains patients, et un grand nombre d'études ont décrit son utilisation comme traitement d'appoint dans les cas de PRL induits par la rispéridone[11].

Dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à examiner l'effet d'un traitement d'appoint avec 10 mg d'aripiprazole sur les niveaux de prolactine chez 30 patients atteints de schizophrénie maintenus symptomatiquement sous rispéridone. Le taux de prolactine a diminué de 58 % dans le groupe aripiprazole contre une augmentation de 22 % dans le groupe placebo. Le taux de prolactine s'est normalisé chez 46% des patients du groupe aripiprazole[13].

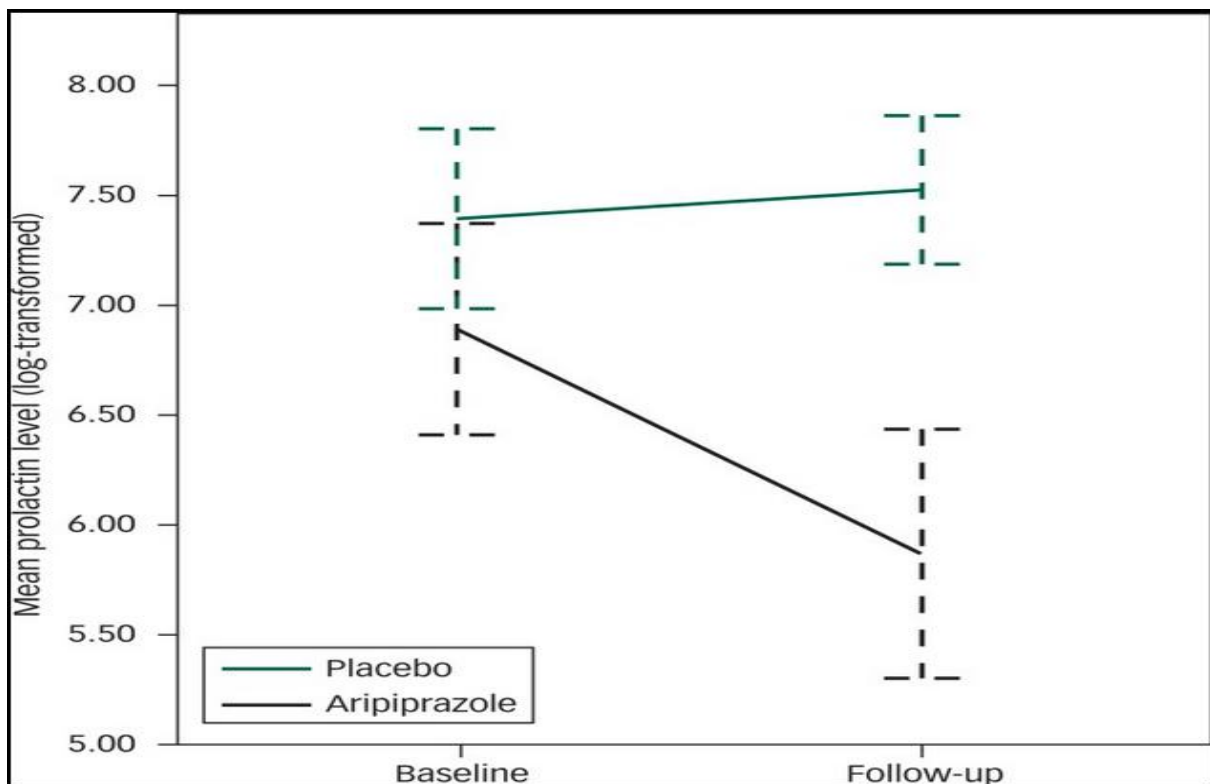


Figure 3 : Variation du taux moyen de prolactine (log-transformé) entre le début de l'étude et le suivi à 8 semaines dans le groupe aripiprazole et le groupe placebo[13].

Dans une autre étude portant sur Cinquante-six patients souffrant d'hyperprolactinémie et prenant de l'halopéridol. La dose d'halopéridol était fixe ; l'aripiprazole était dosé à 15 mg/jour pendant les 4 premières semaines, puis à 30 mg/jour pendant les 4 semaines suivantes. Dans le groupe aripiprazole, 88,5 % des patients à la semaine 8 ont vu leur taux de prolactine se normaliser, contre 3,6 % des patients sous placebo. Parmi les 11 patientes souffrant de troubles menstruels qui ont été assignées de façon aléatoire à l'aripiprazole, sept ont retrouvé leurs menstruations au cours de l'étude, alors qu'aucune n'a reçu le placebo[14].

D'après les recommandations de la CAMESA, le dosage de la prolactine doit se faire à jeun, avant le début de l'étude, à 3 mois et à un an. En cas d'hyperprolactinémie, le praticien doit s'assurer que l'antipsychotique est à la dose minimale efficace, et remplacer si possible la rispéridone par un antipsychotique épargneur de prolactine comme l'aripiprazole.

Si les taux ne se normalisent pas, il faut adresser le patient au spécialiste pour recherche étiologique et prise en charge [10].

Un groupe de consensus multidisciplinaire d'experts a proposé de mesurer systématiquement le taux de prolactine chez tous les patients traités par antipsychotiques, au début du traitement et à trois mois [1].

Rapport de cas :

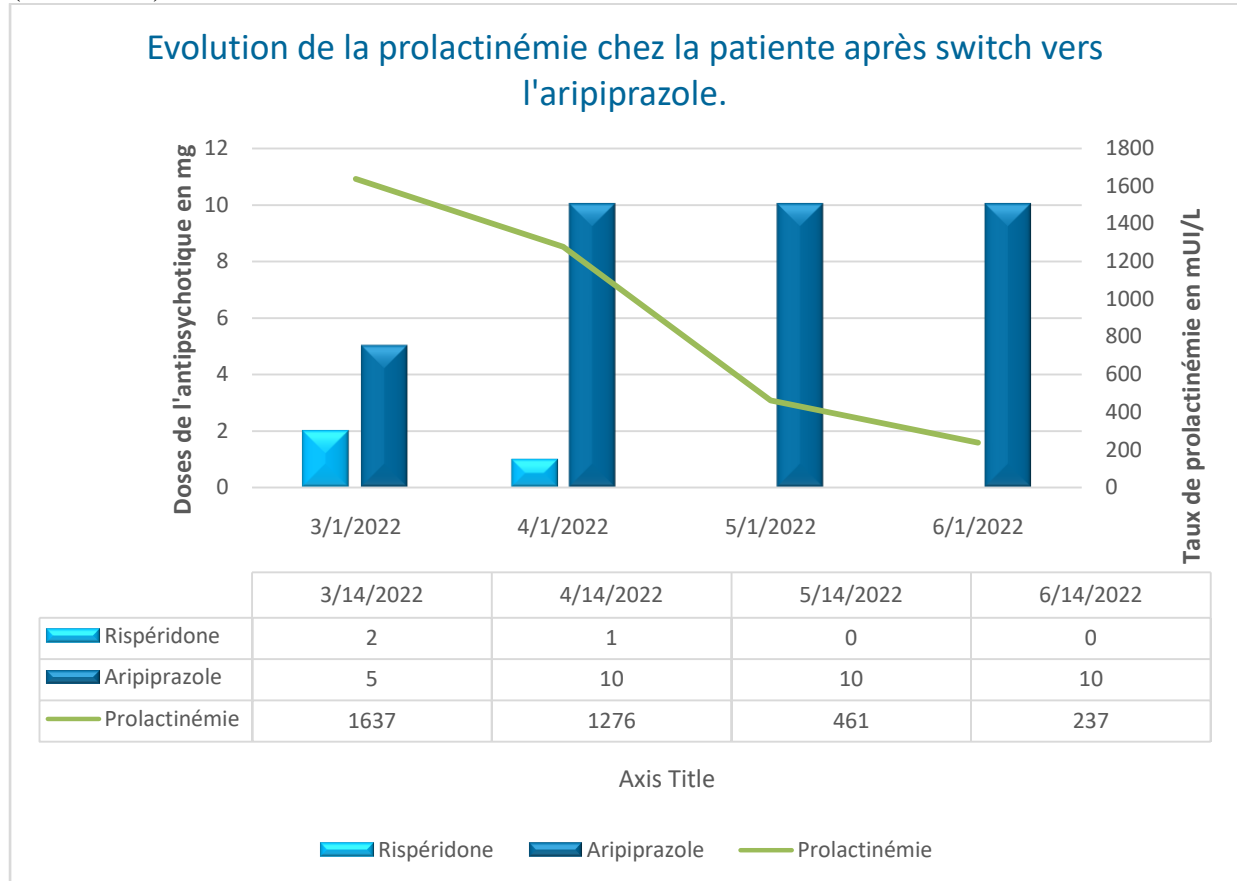
Nous rapportons le cas d'une adolescente de 14 ans, suivie depuis l'âge de 5 ans pour un retard de langage, retard des acquisitions psychomotrices et trouble du comportement (agressivité, hyperactivité et irritabilité) rentrant dans le cadre d'un trouble du développement intellectuel de degré moyen, ceci est comorbide à une surdité de perception bilatérale traitée par mise en place d'un implant cochléaire. La patiente aurait présenté une accentuation de ses comportements auto et hétéro agressif avec des crises d'agitation fréquentes, devenant difficilement gérable par son entourage, avec une insomnie importante, d'où l'instauration - après réalisation d'un bilan pré thérapeutique- d'un traitement à base de rispéridone en commençant par la dose de 0,5 mg/j en doses croissantes jusqu'à obtention d'une stabilité psychomotrice à 2mg/j.

Par la suite, la mère aurait constaté chez la fille l'apparition d'un hirsutisme léger (score de ferriman et gallwey = 15) avec une aménorrhée de 3 mois. Ainsi, nous avons diminué la dose de la rispéridone à 1 mg/j et demandé une prolactinémie, revenue très élevée à 1637 mUI/l (N=63.6 - 305.28). Le diagnostic d'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques était le plus probable, cependant, devant la grande élévation de la prolactinémie, nous avons réalisé un bilan exhaustif afin de pouvoir éliminer un prolactinome ; les résultats sont décrits dans le tableau suivant :

Bilan	Résultat	Valeurs normales
Dosages hormonaux :		
• PRL	• 1637 mUI/l	• 63.6 – 305.28
• TSHus	• 1.78 uUI/l	• 0.3 – 4.1
• LH	• 11.9 UI/l	• 2.4 – 12.6
• FSH	• 8 UI/l	• 3.5 - 12.5
• 17 BETAESTRADIOL	• 93.6 pg/l	• 12.3 - 233
• GH	• 3.52 ng/l	• 0.03 - 5.22
• CORTISOL	• 248.4 nmol/l	• 166 - 507
• IGF1	• 429.1 ng/ml	• Fille 14 ans : 115 – 591
TDM hypothalamo-hypophysaire :	Sans particularité.	
IRM hypothalamo-hypophysaire :	Non réalisable vu la présence de l'implant cochléaire.	
Avis ophtalmologique avec fond d'�il.	Sans particularité.	

PRL : prolactine ; TSH us : hormone thyroestimuline ultrasensible ; FSH : hormone de stimulation folliculaire ; LH : hormone lutéinisante ; GH : hormone de croissance ; IGF1 : somatomédine (Insulin-like Growth Factor One)

Ainsi, nous avons opté pour le choix du remplacement de la rispéridone par l'aripiprazole, tout en surveillant les valeurs de la prolactinémie tous les mois. Nous avons constaté une baisse rapide de la prolactine sérique dès l'atteinte de 10 mg d'aripiprazole avec un passage de 1276 à 461 mUI/l au bout d'un mois avant sa normalisation le mois suivant (237 mUI/l).



Conclusion :

Les antipsychotiques ont montré leur intérêt dans plusieurs pathologies de l'enfant et de l'adolescent. Cependant, dans cette population vulnérable, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Selon le type de molécule utilisé, antipsychotiques classiques ou antipsychotiques de seconde génération, mais aussi au sein de ces propres classes, le profil de tolérance et d'effets indésirables diffère.

La rispéridone, vu sa plus grande affinité pour le récepteur D2, est parmi les antipsychotiques les plus pourvoyeurs d'hyperprolactinémie. Les répercussions de l'hyperprolactinémie chez l'enfant diffèrent selon le stade pubertaire et peuvent aller jusqu'au retard de développement pubertaire et de croissance. L'aripiprazole est un antipsychotique caractérisé par son action agoniste partielle qui lui offre un avantage de ne pas provoquer d'hyperprolactinémie, voire de baisser les taux de prolactine lors des hyperprolactinémies induites, soit en adjuvant ou en substitut au traitement causal.

Le prescripteur devra donc faire un choix ajusté, à la fois à la pathologie du patient, mais aussi au moindre signe d'effets indésirables. Il devra réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement et la confronter aux effets indésirables possibles du patient.

Références :

- [1] Barata PC, Santos MJ, Melo JC and Maia T (2019) Olanzapine-Induced Hyperprolactinemia: Two Case Reports. *Front. Pharmacol.* 10:846. doi: 10.3389/fphar.2019.00846
- [2, 3] Rosenbloom A. Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010. pii:159402. Epub 2010. Aug 24. 2 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen R. *Williams Textbook of Endocrinology, Ninth Edition* 2002.
- [4] T. HAEFLIGER (1), C. BONSACK. Antipsychotiques atypiques et dysfonction sexuelle : à propos de cinq cas associés à la rispéridone. *L'Encéphale*, 2006 ;32 :97-105, cahier 1
- [5] Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus rispéridone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Oct ;17(5) :407-18.
- [6] Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Des recommandations probantes pour surveiller l'innocuité des antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health* 2012 ;17 suppl B (October) : 12B-21B.
- [7] Bonnot O. Prescriptions et surveillance des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent : Quelques idées claires. Université de Nantes 2012. <https://u2peanantes.files.wordpress.com/2015/08/poster-enc3a9phale-2014.pdf>.
- [8] Roke Y, Buitelaar JK, Boot AM, et al. Risk of hyperprolactinemia and sexual side effects in males 10-20 years old diagnosed with autism spectrum disorders or disruptive behavior disorder and treated with rispéridone. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22: 432-9.
- [9] Adénome hypophysaire. sfendocrino.org/article.php?id=391.
- [10] Bousquet E, Purper-Ouakil D. Les effets indésirables des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent et leur surveillance. *L'Information psychiatrique* 2018 ; 94 (2) : 115-20 doi :10.1684/ipe.2018.1754
- [11] José María Bonete Llácer, Alicia Martínez Hortelano & Begoña Richart Albelda (2019): Hyperprolactinemia in psychotic patients treated in monotherapy with longacting injectable antipsychotics, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, DOI: 10.1080/13651501.2019.1576905
- [12] Stephen M. Stahl, *Neuroscientific Basis and Practical Applications, Stahl's Essential Psychopharmacology, Fifth Edition*
- [13] Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in rispéridone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled

trial. BJPsych Open. 2015 Dec 14;1(2):172-177. doi:10.1192/bjpo.bp.115.001248. PMID: 27703744; PMCID: PMC4998932.

[14]Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, Shon JH, Conley RR. *Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. Am J Psychiatry. 2007 Sep ;164(9):1404-10. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06071075. PMID :17728426.*