

CAS CLINIQUE

Traitement d'un enfant autiste par la naltrexone

Treatment of a serious autistic disorder in a child with Naltrexone in an oral suspension form

S. Desjardins^a, C. Doyen^{b,*}, Y. Contejean^b, K. Kaye^b, P. Paubel^a

^a Département de pharmacie–stérilisation, centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75674 Paris cedex 14, France

^b Service de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, centre de recherche et de diagnostic pour l'autisme et les troubles apparentés, centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75674 Paris cedex 14, France

Reçu le 24 avril 2007 ; accepté le 22 janvier 2008

Disponible sur Internet le 7 juillet 2008

MOTS CLÉS

Enfant, Autisme,
Alternative
thérapeutique,
Naltrexone

Résumé Dans le service de psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent du centre hospitalier Sainte-Anne à Paris, les patients présentant un trouble autistique bénéficient d'une prise en charge pluridisciplinaire, avec parfois la prescription de psychotropes. Pour l'un d'entre eux, une instabilité majeure, une hétéro et autoagressivité sévères ont conduit à la prescription successive de psychotropes sans amélioration clinique. Un traitement par naltrexone a été instauré en référence à de nombreuses publications présentant l'intérêt de ce médicament dans le traitement de l'autisme. Pour obtenir le produit sous forme de sirop adapté à la prise chez un enfant, nous avons fait une demande d'autorisation temporaire d'utilisation auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). L'évolution des symptômes comportementaux a été suivie à l'aide de l'échelle de Conners et l'échelle de Nisonger. Les questionnaires ont été remplis une fois par semaine par les parents et le patient a été revu tous les 15 jours. Le suivi a duré 12 semaines.

Le début de traitement et la posologie de 1 mg/kg par jour ont été à l'origine d'une recrudescence transitoire des comportements à problèmes. C'est à la posologie de 0,75 mg/kg par jour que des améliorations significatives ont été observées sur les deux échelles de Conners et Nisonger.

Les automutilations ont cessé. Les effets secondaires observés ont été une sédation transitoire à l'initiation du traitement puis l'apparition d'une constipation modérée. Ce cas clinique confirme que le traitement par naltrexone en suspension buvable dans le cadre d'un trouble autistique sévère de l'enfant offre une alternative thérapeutique intéressante en cas de troubles du comportement résistants à une thérapeutique médicamenteuse classique.

© L'Encéphale, Paris, 2008.

* Auteur correspondant.

KEYWORDS

Children;
Autism;
Therapeutic
alternative;
Naltrexone

Summary

Clinical background. – Autism is a developmental disorder that is usually diagnosed in early childhood. According to ICD-10 criteria, autism can be characterized by delays in language skills, by impaired social interaction, verbal or non-verbal communication and by repetitive, stereotyped or severely restricted activities and interests.

The causes of autism are not yet elucidated, but both genetics and environment seem to play a role in 10 to 25% of autism cases. Several biochemical abnormalities, such as impairment of serotonergic, catecholnergic, dopaminergic, and opioid systems have been reported.

Autism therapies are designed to treat symptoms, and medication can be associated with psychoeducational and environmental interventions. Generally, the medications that are currently used are not intended for autism, and must be used with caution and selected according to the type and intensity of symptoms. The most common medication consists of psychotropic therapies by administration of dopaminergic and/or serotonergic receptor antagonists (haloperidol, risperidone, clomipramine). Several drugs, such as anxiolytics (buspirone), mood stabilisers (lithium, sodium valproate), vitamins (vitamins B6, B12) or opioid antagonists (naltrexone) can be prescribed, in second intention, in cases of severe behavioural disorders.

The prescription of opioid antagonists is based on the possible implication of an opioid system disorder observed in some cases. Nevertheless, several clinical studies reveal its variable effectiveness.

Naltrexone is a competitive antagonist of opioid receptors OPRM1, OPRD1 and OPRK1. In France, this drug is prescribed for treating opioid and alcohol dependence. Moreover, several studies describe naltrexone as a possible treatment of autistic children in cases of developmental disorder and hyperactivity.

Clinical case. – In the Child and Adolescent Psychopathology Department of Sainte-Anne's Hospital, autistic children benefit from a multidisciplinary treatment program that sometimes includes the administration of psychotropic medication.

One of these children presented with a severe autistic disorder according to the Childhood Autism Rating Scale (CARS). Considering ICD-10 criteria, he benefited from a multidisciplinary program, associating cognitive psychotherapy, psychomotor rehabilitation, speech therapy and educational intervention.

However, persistent sleep disorder and motor instability led to successive prescriptions of several different psychotropic drugs. Initial treatment by thioridazine (10mg per day) followed by propericiazine (2.5mg per day) improved sleep, but was not efficient in reducing self-mutilating behaviour. A new treatment by risperidone (from 0.5mg to 1.5mg per day) was therefore chosen; however it lost its efficacy after five months. Finally, an anxiolytic (cyamemazine) and a thymoregulator (sodium valproate) were successively tried without yielding any clinical improvement. Owing to the persistence of communication difficulties, major instability, self-mutilating behaviour and heteroaggressiveness, treatment with naltrexone was subsequently chosen with parental consent.

In France, naltrexone hydrochloride is only available in tablet form (Nalorex® 50mg and Revia® 50mg), which is not adapted to children at the efficient dose. Consequently, an oral suspension form marketed in Spain (Antaxone® 50mg) was imported, having obtained the Afssaps' (the French drug administration) authorisation for its temporary use.

The Connors and Nisonger scales were used as outcome measures of behavioural symptom change. The Connors scale is used to assess attention deficit and hyperactivity, whereas the Nisonger scale analyses social skills and behaviour disorders in children and adolescents with mental retardation.

The onset of treatment, at a dose of 1 mg/kg/day, led to a transitory increase in negative behaviour. However, a dose of 0.75 mg/kg per day subsequently led to significant improvements, as shown by outcome measurements. Self-mutilating behaviour disappeared completely. Certain side effects were observed, namely transitory sedation at the beginning of treatment and moderate constipation.

Conclusion. – This clinical case confirms that treatment of a serious autistic disorder in children using Naltrexone in oral suspension form is a potentially interesting therapeutic alternative for treating behavioural symptoms resistant to classical drug therapy.

© L'Encéphale, Paris, 2008.

L'autisme est un trouble envahissant du développement qui se manifeste dès les premières années de la vie de l'enfant. Selon les critères diagnostiques de la CIM-10, il associe des anomalies du développement du langage, des attachements, des interactions et du jeu. Des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et de la communication ainsi que des comportements, des activités ou des intérêts de caractère restreint, répétitif ou stéréotypé doivent être observés pour évoquer le diagnostic [21].

Les causes de l'autisme ne sont pas encore élucidées et l'implication de facteurs génétiques est évoquée dans 10 à 25% des cas d'autisme [12]. Différentes anomalies biochimiques, notamment des perturbations des systèmes sérotoninergique [2,5,9,11], catécholaminergique [2], dopaminergique [2] et des anomalies du système opiacé [2,13,14] sont évoquées comme associées au trouble.

Les thérapeutiques de l'autisme reposent sur le traitement des symptômes et peuvent associer la pharmacologie à une approche psychoéducative et environnementale. D'une façon générale, les thérapeutiques médicamenteuses actuelles n'ont pas a priori d'indication systématique dans l'autisme du fait du manque d'études rigoureuses validant leur utilisation systématique dans ce trouble. Elles sont à utiliser avec prudence et le choix du traitement dépendra du type de trouble observé et de son intensité.

Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont les psychotropes qui vont agir sur les dysfonctionnements supposés des systèmes de neuromédiateurs, comme les antagonistes des récepteurs dopaminergiques et/ou sérotoninergiques (halopéridol, rispéridone, clomipramine) [1,2]. Un certain nombre de médicaments, dont des anxiolytiques comme la buspirone, des stabilisateurs de l'humeur comme le lithium ou le valproate de sodium [1,2], des vitamines (vitamines B6, B12) ou des antagonistes opioïdes comme la naltrexone, peuvent être également prescrits, mais en seconde intention, notamment en cas de troubles graves du comportement [2]. Dans ce dernier cas de figure, c'est l'hypothèse d'un dysfonctionnement du système opiacé dans l'autisme qui sous-tend l'utilisation des antagonistes opiacés, hypothèse étayée, entre autres, par l'observation chez certains enfants de leur moindre sensibilité à la douleur et de taux élevés de peptides opioïdes plasmatiques et dans le liquide céphalo-rachidien [3,4]. Des essais cliniques contrôlés [1–5] ont néanmoins indiqué des résultats variables quant à l'efficacité, en cas de troubles du comportement, d'un traitement par un antagoniste opiacé qui est utilisé après l'échec de traitements médicamenteux classiques, bien menés.

La naltrexone est un antagoniste compétitif des récepteurs opiacés OPRM1, OPRD1 et OPRK1. Ce médicament a obtenu en France l'autorisation de mise sur le marché dans deux indications : le sevrage aux opioïdes chez les patients toxicomanes et le sevrage éthylique chez les patients alcoolodépendants. En outre, ce médicament est décrit comme un traitement possible de l'autisme [1,4,6,8,10,17,19,20] chez l'enfant présentant des troubles du développement, notamment des signes d'hyperactivité et des cas automutilations et/ou d'insensibilité à la douleur.

Notre patient est un garçon âgé de quatre ans et six mois lorsqu'il est adressé dans le service de psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent avec l'indication d'une prise en

charge intensive en hospitalisation de jour pour un trouble autistique et un retard de développement hétérogène.

Il s'agit d'un enfant né à terme sans anomalies néonatales ou périnatales majeures. Une hypotonie axiale est toutefois relevée dès la naissance, les tétées sont décrites difficiles pendant l'allaitement et la marche est acquise à 17 mois. À l'âge de deux ans, les parents s'inquiètent de l'indifférence de leur enfant et de l'absence de contact oculaire. Il n'a pas développé de langage. Il présente des troubles du sommeil, de l'alimentation et une instabilité motrice majeure.

Dans le cadre de l'évaluation du trouble de cet enfant, des anomalies évocatrices d'une pathologie organique spécifique ont été recherchées. L'examen clinique n'a pas été contributif en faveur d'un trouble génétique particulier. Les caryotypes standard et en haute résolution se sont avérés normaux. Les recherches de délétion 15q11q13, 22q11 et du syndrome X fragile ont été négatives. Le bilan neurométabolique, les potentiels évoqués auditifs, l'électroencéphalogramme et l'imagerie en résonance magnétique cérébrale n'ont pas révélé d'anomalies. L'évaluation psychomotrice lors de son admission révèle une hypertonie axiale importante et une hyperlaxité ligamentaire. Il existe de nombreuses stéréotypies à type de sautilllements incessants, de chocs sur les fesses, de frappe de ses mains l'une sur l'autre. L'évaluation de la communication indique un retard et une déviance : il ne produit que quelques onomatopées sans visée communicative. Les premières évaluations cognitives révéleront un profil de développement cognitif et affectif hétérogène avec des compétences évaluées alors aux environs de six mois au test de Brunet-Lézine [3]. Il montre toutefois un vrai intérêt pour les échanges avec autrui, supérieur à son intérêt pour les jouets ou les objets. Plus tard, alors que son comportement sera plus stable et son attention de meilleure qualité, il pourra réaliser les épreuves de l'échelle de Schopler, le PEP-R [16]. Alors qu'il est âgé de six ans et cinq mois, ses possibilités dans le domaine de la cognition verbale sont évaluées aux environs de sept mois, mais ses possibilités dans le domaine de la motricité globale sont elles évaluées aux environs de 30 mois. L'échelle Children for Autism Rating Scale (CARS) [15] indique que cet enfant présente un trouble autistique d'intensité sévère. Il répond aux critères diagnostiques CIM-10 du trouble autistique et il va bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire associant psychothérapie de type cognitif, rééducations psychomotrice et orthophonique, approche éducative.

Avec l'accord des parents, au vu des troubles du sommeil et de l'instabilité motrice, l'éventualité d'une prescription médicamenteuse est envisagée. Un premier traitement par thioridazine 10 mg/j puis par propériciazine 2,5 mg/j est débuté. En dépit de l'amélioration des troubles du sommeil, la répétition d'automutilations se manifestant lors de frustrations par des coups violents sur le visage ou la tête, un changement de traitement est proposé, et la rispéridone de 0,5 mg/j jusqu'à 1,5 mg/j est prescrite avec une certaine efficacité et sans effets secondaires observés. Mais cette efficacité sera d'une durée d'environ cinq mois puis un nouvel échappement au traitement est observé. Seront alors envisagés et prescrits de la cyaméazine, à visée anxiolytique puis du valproate de sodium dans l'indication d'une thymorégulation. Ces deux traitements s'avèrent sans efficacité et avec des effets secondaires non négligeables

(sédation pour la cyamémazine et diarrhée motrice pour le valproate de sodium). Il devient pourtant impératif de poursuivre la piste pharmacologique car la prise en charge psychoéducative et affective ne permet plus de gérer seule les troubles du comportement qui vont s'aggraver avec l'apparition d'une hétéroagressivité qui compromet la possibilité de la poursuite de la prise en charge dans un groupe de plusieurs enfants souffrant également de troubles du développement.

Au vu de l'intensité du trouble de la communication, l'existence d'auto- et hétéromutilations et l'instabilité motrice persistante, un traitement par naltrexone est alors discuté avec les parents. Après une information complète sur les modalités supposées d'action de ce traitement, les effets secondaires observables envisageables et l'évaluation de la balance bénéfice/risque, les parents donnent leur accord pour que nous procédions à une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour une prescription d'antagoniste opiacé.

Le chlorhydrate de naltrexone est commercialisé en France sous deux noms de spécialités présentées en comprimés Nalorex® 50 mg et Revia® 50 mg. Cependant les posologies recommandées dans la littérature pour l'enfant autiste sont de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg par jour soit, pour notre patient d'environ 24 kg, des doses de 12 mg/j à 24 mg/j. Les comprimés commercialisés étant par leur taille difficilement sécables, il n'était pas possible d'utiliser la présentation en comprimé commercialisée en France ni d'adapter la dose. De plus, cet enfant refusait d'ingérer tout comprimé. Nous avons alors deux possibilités, soit faire préparer par la pharmacie du centre hospitalier Sainte-Anne des gélules à la teneur voulue en naltrexone à partir des comprimés, soit importer une solution forme orale de naltrexone conditionnée en flacon de 50 mg disponible en Espagne sous le nom de marque Antaxone® commercialisée par le laboratoire pharmaceutique Zambon. La première solution n'a pas été retenue car elle comportait une nécessité de contrôle de la teneur des gélules difficile à mettre en place alors que la qualité pharmaceutique des solutions buvables importées d'Espagne était garantie. L'importation de cette spécialité a nécessité l'obtention préalable d'une ATU auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Les flacons furent commandés directement auprès du laboratoire Zambon en Espagne.

Dès le début du traitement, l'évolution des symptômes comportementaux a été objectivée grâce à l'échelle de Conners [7] et l'échelle de Nisonger [18].

L'échelle de Conners comprend 48 items pour lesquels on attribue une note de 0 à 3 en fonction de la fréquence du symptôme, le score total obtenu est significatif de la pathologie de l'enfant, en fonction de l'âge et du sexe. Elle permet de dépister et de suivre l'évolution d'un trouble déficit de l'attention/hyperactivité. Grâce à la transformation en T-score permettant de cibler les problèmes d'hyperactivité, un score supérieur ou égal à 70 est en faveur d'un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité.

L'échelle de Nisonger est un questionnaire élaboré pour les enfants et les adolescents (quatre à 18 ans) qui présentent un retard mental. Il permet une évaluation de deux dimensions comportementales, la compétence sociale (dix items) et les comportements à problèmes (66 items). Pour

la compétence sociale, chaque item obtient un score de 0 à 3 et un score élevé est indicatif d'une bonne compétence sociale. Pour les comportements à problèmes, les items sont cotés de 0 à 3, selon la fréquence et l'impact du comportement sur son environnement.

Ces deux échelles ont fait l'objet d'une validation en population générale et clinique.

Le début de traitement et la posologie de 1 mg/kg par jour ont été à l'origine d'une recrudescence transitoire des comportements à problèmes. C'est à la posologie de 0,75 mg/kg par jour que des améliorations significatives ont été observées sur les deux échelles de Conners et Nisonger. Les automutilations ont cessé. Les effets secondaires observés ont été une sédation transitoire à l'initiation du traitement puis l'apparition d'une constipation modérée.

En conclusion, la prescription orale de naltrexone sous forme de suspension buvable a facilité la compliance au traitement, et l'évaluation comportementale que nous avons réalisée confirme l'intérêt d'un tel traitement avec une évaluation bénéfice/risque satisfaisante. L'intérêt était également d'obtenir une prescription pour cette indication en accord avec les recommandations de l'Afssaps afin que celle-ci puisse être renouvelée par d'autres équipes. Il s'agit toutefois d'une description de type cas unique, avec les limitations méthodologiques inhérentes à ce type d'approche, celle-ci ne permettant pas notamment de contrôler l'impact de l'effet placebo.

Références

- [1] Aman MG, Langworthy KS. Pharmacotherapy for hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2000;30:451–9.
- [2] Baghdadli A, Gonnier V, Aussilloux C. Review of psychopharmacological treatments in adolescents and adults with autistic disorders. *Encéphale* 2002;28:248–54.
- [3] Brunet O, Lezine I. Le développement psychomoteur de la petite enfance: présentation d'une échelle française pour examen des tout petits, Collection Bibliothèque Scientifique Internationale, Sciences humaines, section psychologie. Paris: PUF; 1965.
- [4] Chabane N, Leboyer M, Mouren-Simeoni MC. Opiate antagonists in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9(Suppl. 1):144–50.
- [5] Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:348–54.
- [6] Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:587–93.
- [7] Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6:221–36.
- [8] Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, et al. Naltrexone in young autistic children: replication study and learning measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1570–8.
- [9] Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder. A review of the literature. *Res Dev Disabil* 2006;27:254–89.
- [10] Leboyer M, Bouvard MP, Dugas M. Effects on naltrexone on infantile autism. *Lancet* 1988;1:715.
- [11] Leboyer M, Bouvard MP, Recasens C, et al. Difference between plasma N- and C-terminally directed beta-endorphin immunoreactivity in infantile autism. *Am J Psychiatry* 1994;151:1797–801.

- [12] Philippe A, Martinez M, Guilloud-Bataille, et al. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. *Hum Mol Genet* 1999;8:805–12.
- [13] Sandman CA. Beta-endorphin dysregulation in autistic and self-injurious behavior: a neurodevelopmental hypothesis. *Synapse* 1988;2:193–9.
- [14] Sandman CA, Barron JL, Chicz-DeMet, et al. Brief report: plasma beta-endorphin and cortisol levels in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1991;21:83–7.
- [15] Schopler E, Reicheler RJ, Rochen-Renner B. The Childhood Autism Rating, Scale (CARS). Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1988.
- [16] Schopler E., Reichler R.J. Individualized assessment and treatment for autistic and developmentally disabled children. Psychoeducational profile (2nd ed.), vol 1 Traduit : Profil psychoéducatif (PEP-R). Bruxelles: De Boeck Bruxelles, 1979.
- [17] Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC. Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: a quantitative synthesis. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:193–200.
- [18] Tasse MJ, Aman MG, Hammer D, et al. The Nisonger Child Behavior Rating Form: age and gender effects and norms. *Res Dev Disabil* 1996;17:59–75.
- [19] White T, Schultz SK. Naltrexone treatment for a 3-year-old boy with self-injurious behavior. *Am J Psychiatry* 2000;157:1574–82.
- [20] Williams PG, Allard A, Sears L, et al. A.S. Brief report: case reports on naltrexone use in children with autism: controlled observations regarding benefits and practical issues of medication management. *J Autism Dev Disord* 2001;31:103–8.
- [21] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva, 1992. CIM-10/ICD-10 Troubles mentaux et troubles du comportement: descriptions cliniques et directives pour le diagnostic, trad. Fr. Pull C.B. et al. Paris: Masson, 1993.