



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2014**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

***THESE***

Présentée et soutenue publiquement

**le, vendredi 19 septembre 2014**

**sur un sujet dédié à :**

**PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE  
DES TROUBLES LIES A L'AUTISME.  
Etude sur une population d'adultes au CPN, Laxou.**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Anaïs SCHNEIDER

né(e) 26.01.1988, à Saint-Avold

**Membres du Jury**

<b>Président :</b>	<b>Dr GIBAUD Stéphane,</b>	<b>Maître de Conférence, Praticien hospitalier</b>
<b>Juges :</b>	Dr GEORGET Sébastien, Dr COUTELLE Romain, Dr CLAUDE Claudine,	Pharmacien, Praticien hospitalier Pédopsychiatre Pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement**

Jean-Michel SIMON

**Pharmaceutique Hospitalier :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ☒	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND ☒	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ *En attente de nomination*

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# Remerciements

**A notre président de thèse,**

**Dr Stéphane GIBAUD,**

Maître de conférences,

Docteur en pharmacie,

Praticien hospitalier à Neufchâteau.

De nous avoir fait l'honneur  
d'accepter la présidence du jury  
de cette thèse.

Soyez-en remerciés et veuillez trouver  
ici l'expression de notre vive reconnaissance.

# Remerciements

**A notre directeur de thèse,**

**Dr Sébastien GEORGET,**

Docteur en pharmacie,

Praticien hospitalier au CPN de Laxou

De m'avoir fait l'honneur  
d'accepter la direction de cette thèse.

Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité,  
votre patience, et la pertinence de vos conseils.

Pour la confiance que vous m'avez accordée  
pour la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma  
profonde et respectueuse gratitude.

# Remerciements

A notre membre du jury,

**Dr Romain COUTELLE,**

Pédopsychiatre,

Praticien hospitalier

Membre du CRA de Lorraine, à Laxou.

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,  
et votre disponibilité malgré votre charge de travail,

Je vous adresse ici toute ma gratitude  
et mes remerciements les plus sincères.

# Remerciements

A notre membre du jury,

**Dr Claudine CLAUDE,**

Docteur en pharmacie,

Pharmacien d'officine

Je suis honorée de vous compter  
parmi nos juges et vous remercie  
de l'intérêt que vous avez porté à  
ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage  
de toute ma gratitude.

# Remerciements,

## A ma mémé,

Parce que si aujourd'hui je suis fière de devenir pharmacien, c'est pour toi ! Pour avoir su prendre soin de toi. Cette phrase que tu me répètes : « Ce n'est pas je *veux*, mais je *vais* le faire. » est une force qui en devient mon *Leitmotiv*. Je t'aime tant !

## A mes parents,

Pour votre soutien tout au long de mon parcours, et surtout pour le projet que j'entreprends. Votre appui m'est important et me permet d'avancer vers un épanouissement certain. Un grand merci. Merci d'avoir toujours été là pour moi, de faire tout ce que vous faites, d'avoir toutes ces valeurs. Vous êtes un bon modèle. [PS : En ce jour de soutenance, bon anniversaire papa.]

## A Arthur,

Mon roi, ... Merci d'être celui que tu es. Merci d'être là quand j'ai besoin de toi, pour toutes les étapes. Tu es tout simplement un homme formidable, ..mon homme. J'ai beaucoup de chance de t'avoir. J'ai tellement de choses à te dire, mais je n'arrive pas à écrire ; il n'y a pas de mot assez fort pour tout décrire. Mais tu sauras entrevoir la profondeur de mes sentiments.

## A ma belle-famille,

Merci de m'avoir si bien accueillie. Votre soutien sincère me touche.

A mes Lublas,

Ouuiiiii. Maxou, PooOOL, Mathieu, my Peter's, Alex, Alexie, Mélissa, depuis toutes ces années, un lien si fort. Tellement de bons moments et encore pleins d'autres à venir, parce qu'on est indélogeable, on restera jusqu'au bout.

A Mawie,

Notre désormais lubla. Je suis si heureuse de l'avenir proche qui vous attend toi et mon maxou, je vous adore tellement. Je te remercie pour ton soutien dans ce projet qui me tient tant à cœur.

A Kmi et Alex, et ma nièce Achille,

D'habitude nous sommes voisins, mais là je ne me vois pas venir vous rejoindre en Meuse. Par contre, en Irlande oui. Toutes ces années de pharma, avec vous. Vous avez toujours été présents, à tous les moments, et vraiment merci. Une vraie amitié.

A Hélène,

Merci de m'avoir fait rencontrer un roi. Mais avant tout, merci pour toutes ces années ma LNouch.

A mes consœurs,

Hé oui les filles, maintenant on est consœurs. Amandine, Adeline, Marine, Laura, LoLo, Nurgul, Nelly, Oriane, Tiphaine. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous. Je suis heureuse d'être tombée dans votre promo, finalement j'y ai tout gagné : vous. Ma Didine, tu es la première que j'ai connue, tu es géniale, ne change rien. Et LoLo, notre projet respectif, aussi fou peut être soit-il est un vrai tremplin, c'est maintenant que notre vie commence. Dommage toutefois qu'on ne prenne pas la même voie, mais je te souhaite une très bonne réussite. Adeline, ma Top, une agréable année passée avec toi, on a bien ri. Merci pour votre encouragement lors de la rédaction de cette thèse, Nurgul, Adeline. Merci les filles.

Aux internes du CPN,

Ludovic, merci pour ton aide et ton soutien. Florence, une folle et belle rencontre, qui se transforme en amitié. Tu es géniale. Je vous souhaite à chacun une bonne réussite.

# **SOMMAIRE**

<b>Table des illustrations.....</b>	<b>1</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>5</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Problématique .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 L'autisme, et ses troubles associés.....</b>	<b>9</b>
1.1.1 Définition .....	9
1.1.2 Classification.....	9
1.1.2.1 Triade symptomatique de l'autisme .....	9
1.1.2.1.1 Interactions sociales déficientes.....	9
1.1.2.1.2 Communication perturbée .....	10
1.1.2.1.3 Comportements stéréotypés .....	10
1.1.2.2 Approche catégorielle.....	11
1.1.2.3 Approche dimensionnelle .....	14
1.1.3 Epidémiologie.....	15
1.1.4 Etiologie : Physiopathologie .....	16
1.1.4.1 Les facteurs de risque.....	16
1.1.4.1.1 Connus .....	16
1.1.4.1.1.1 Facteur natal .....	16
1.1.4.1.1.2 Facteur métabolique .....	16
1.1.4.1.1.3 Hypothétiques et non démontrés.....	16
1.1.4.1.2 Erronés .....	17
1.1.4.2 La cause génétique de l'autisme .....	18
1.1.4.2.1 Des maladies génétiques souvent associées.....	18
1.1.4.2.2 Une prédisposition génétique.....	18
1.1.4.3 Les bases neurobiologiques de l'autisme.....	20

1.1.4.3.1	Le volume cérébral .....	20
1.1.4.3.2	Les neurones miroirs.....	20
1.1.4.3.3	Le cortex frontal et pré-frontal .....	21
1.1.4.3.4	Cortex temporal .....	21
1.1.4.3.5	Les amygdales.....	22
1.1.4.3.6	Le cervelet .....	22
1.1.4.3.7	Hémisphères gauche et droit .....	22
1.1.4.3.8	Aires visuelles .....	23
1.1.4.3.9	Les connexions cérébrales.....	23
1.1.4.4	Une origine biochimique.....	24
1.1.4.4.1	La sérotonine .....	24
1.1.4.4.2	La dopamine .....	24
1.1.4.4.3	Les peptides ou $\beta$ -endorphines plasmatiques .....	24
1.1.4.4.4	Le Cortisol, hormone du stress .....	24
1.1.5	Troubles associés .....	25
1.1.5.1	Retard mental .....	25
1.1.5.2	Trouble du sommeil.....	25
1.1.5.3	Troubles psychiatriques .....	25
1.1.5.3.1	Trouble de l'humeur .....	25
1.1.5.3.2	Troubles anxieux.....	26
1.1.5.3.3	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) ....	26
1.1.5.3.4	Trouble psychotique.....	26
1.1.5.3.5	Troubles du comportement .....	26
1.1.5.3.6	Catatonie .....	26
1.1.5.3.7	Syndrome de Gilles de la Tourette .....	26
1.1.5.4	Déficiences sensorielles.....	27
1.1.5.4.1	Déficience visuelle .....	27
1.1.5.4.2	Déficience auditive.....	27
1.1.5.5	Epilepsie .....	27

1.1.6	Diagnostic .....	28
1.1.6.1	Repérage individuel des troubles .....	28
1.1.6.2	Confirmation du diagnostic .....	28
1.1.6.3	Evaluation de la personne .....	29
1.1.6.4	Suivi de l'évolution .....	29
<b>1.2</b>	<b>Recommandations de la Haute Autorité de Santé sur la prise en charge de l'autisme .....</b>	<b>30</b>
1.2.1	Prise en charge psychosociale .....	30
1.2.1.1	Le modèle ABA (Applied Behavioral Analysis) .....	30
1.2.1.2	Le programme TEACCH (Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children).....	30
1.2.1.3	Le système PECS (Picture Exchange Communication System).....	30
1.2.1.4	Autres interventions psychosociales.....	30
1.2.2	Prise en charge médicamenteuse .....	31
1.2.2.1	Traitement neuroleptique .....	31
1.2.2.1.1	Recommandations de la HAS concernant les antipsychotiques .....	31
1.2.2.1.1.1	Antipsychotiques de première génération, dits classiques .....	33
1.2.2.1.1.2	Antipsychotiques de seconde génération, dits atypiques .....	34
1.2.2.1.2	Caractéristiques pharmacologiques des antipsychotiques .....	36
1.2.2.1.2.1	Classification.....	36
1.2.2.1.2.2	Mode d'action .....	37
1.2.2.1.2.3	Effets indésirables .....	38
1.2.2.2	Traitements médicamenteux des troubles associés .....	40
1.2.2.2.1	Antidépresseurs / Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS .....	40
1.2.2.2.1.1	Recommandations de la HAS concernant les antidépresseurs.....	40
1.2.2.2.1.2	Caractéristiques des antidépresseurs .....	41
1.2.2.2.2	Anxiolytiques.....	43
1.2.2.2.2.1	Recommandations de la HAS concernant les anxiolytiques .....	43
1.2.2.2.2.2	Caractéristiques des anxiolytiques.....	44
1.2.2.2.3	Normothymiques / Thymorégulateurs .....	45

1.2.2.2.4	Anticonvulsivants .....	46
1.2.2.2.4.1	Recommandations de la HAS concernant les antiépileptiques .....	46
1.2.2.2.4.2	Caractéristiques des antiépileptiques .....	47
1.2.2.2.5	Hypnotiques .....	48
1.2.2.2.5.1	Recommandations de la HAS concernant les hypnotiques.....	48
1.2.2.2.5.2	Caractéristiques des hypnotiques .....	48
1.2.2.2.6	Stimulants .....	49
1.2.2.2.6.1	Recommandations de la HAS concernant les stimulants.....	49
1.2.2.2.7	Autres molécules ayant fait l'objet de recommandations de la HAS .....	50
1.2.2.2.7.1	Naltrexone.....	50
1.2.2.2.7.2	Agoniste alpha 2 adrénergique .....	50
1.2.2.2.7.3	Inhibiteurs de la cholinestérase .....	50
1.2.2.2.7.4	Sécrétine.....	50
1.2.2.2.7.5	Régimes sans gluten et sans caséine.....	51
1.2.2.2.7.6	Vitamines, acides oméga-3 .....	51
1.2.2.2.7.7	Antibiotiques et traitement antifongique .....	51
1.2.2.2.7.8	Immunothérapie .....	51
1.2.2.2.7.9	Agents chélateurs des métaux lourds .....	51
<b>2</b>	<b>Objectifs, Méthode et Résultats .....</b>	<b>52</b>
<b>2.1</b>	<b>Objectifs de l'étude .....</b>	<b>53</b>
<b>2.2</b>	<b>Population et méthode.....</b>	<b>53</b>
2.2.1	Population .....	53
2.2.2	Méthode .....	54
<b>2.3</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>56</b>
2.3.1	Etude transversale (à un instant t).....	56
2.3.1.1	Etude préalable et caractéristiques de la population étudiée .....	57
2.3.1.1.1	Sex-ratio homme/femme .....	57
2.3.1.1.2	Répartition et pourcentage des différents diagnostics F-84.....	57
2.3.1.1.3	Age des patients .....	58
2.3.1.1.4	Statut actuel d'hospitalisation des patients.....	58
2.3.1.1.5	Durée de séjour des patients .....	59

2.3.1.1.6	Autres pathologies psychiatriques diagnostiquées .....	60
2.3.1.1.7	Répartition des classes thérapeutiques sur la population étudiée .....	60
2.3.1.2	Prescription-type .....	62
2.3.1.3	Association simultanée de neuroleptiques.....	65
2.3.1.4	Etude de l'évolution des traitements par patient .....	66
2.3.2	Etude longitudinale (au cours du séjour) .....	71
2.3.2.1	Evaluation des prescriptions par classe thérapeutique et par médicament.. .....	71
2.3.2.1.1	Normothymiques (thymorégulateurs) et antiépileptiques.....	71
2.3.2.1.2	Antipsychotiques.....	72
2.3.2.1.3	Anxiolytiques.....	74
2.3.2.1.4	Hypnotiques.....	75
2.3.2.1.5	Antidépresseurs .....	76
2.3.2.2	Nombre de changements de médicaments ayant été nécessaires au cours du séjour, selon la classe thérapeutique .....	78
2.3.2.3	Répartition des classes thérapeutiques dans les traitements de la population étudiée au cours de la période de leur séjour entre 2004 et 2013.....	81
<b>3</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>82</b>
<b>3.1</b>	<b>Résumé des résultats principaux .....</b>	<b>83</b>
3.1.1	Prescription-type .....	83
3.1.2	Evolution du traitement.....	84
3.1.3	Données épidémiologiques .....	85
3.1.4	Habitudes de prescription.....	85
3.1.5	Comorbidités.....	86
<b>3.2</b>	<b>Discussion des résultats .....</b>	<b>87</b>
3.2.1	Prescription-type .....	87
3.2.2	Evolution du traitement.....	87
3.2.3	Comparaison des données épidémiologiques entre la littérature et la population étudiée .....	88
3.2.4	Habitudes de prescription.....	88

3.2.5	Comorbidités.....	89
<b>3.3</b>	<b>Discussion des résultats par rapport aux recommandations de la HAS.....</b>	<b>91</b>
3.3.1	Discussion de la prescription-type par rapport aux recommandations de la HAS .....	91
3.3.2	Discussion entre les recommandations de la HAS et les pratiques de prescription observées au CPN.....	92
3.3.2.1	Antipsychotiques de première génération, dits classiques.....	92
3.3.2.1.1	Halopéridol, HALDOL®.....	94
3.3.2.1.2	Autres antipsychotiques classiques.....	94
3.3.2.2	Antipsychotiques de seconde génération, dits atypiques.....	95
3.3.2.2.1	Rispéridone, RISPERDAL®.....	95
3.3.2.2.2	Olanzapine, ZYPREXA®.....	95
3.3.2.2.3	Aripiprazole, ABILIFY®.....	96
3.3.2.3	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et apparentés.....	97
3.3.2.4	Autres médicaments, molécules ou vitamines médicamenteuses.....	98
3.3.3	Discussion entre les recommandations de la HAS et les comorbidités.....	99
3.3.4	Commentaires.....	100
	<b>Conclusion.....</b>	<b>102</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>104</b>
	<b>Glossaire.....</b>	<b>109</b>
	<b>Annexe.....</b>	<b>110</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## **Figures**

Figure 1 : Schéma récapitulatif de la classification des troubles autistiques.....	14
Figure 2 : Répartition des différents diagnostics de TED au sein de la population étudiée.....	57
Figure 3 : Age des patients à leur entrée et sortie du CPN, ainsi que l'âge actuel des patients encore hospitalisés. ....	58
Figure 4 : Répartition des patients hospitalisés et non hospitalisés au CPN en juin 2013. ....	58
Figure 5 : Représentation des durées de séjour par patient, en année. ....	59
Figure 6 : Répartition des classes thérapeutiques dans les traitements de la population étudiée à l'instant t2. ....	61
Figure 7 : Nombre total de médicaments reçus par patient à l'instant t2, toutes classes thérapeutiques confondues.....	63
Figure 8 : Nombre de classes thérapeutiques présentes dans le traitement de chaque patient à l'instant t2. ....	63
Figure 9 : Répartition des médicaments reçus en moyenne par un patient à l'instant t2, selon leur classe thérapeutique.....	64
Figure 10 : Prescription-type des classes thérapeutiques prescrites à un patient adulte autiste au CPN.....	65
Figure 11 : Répartition du nombre d'antipsychotiques associés sur une prescription à l'instant t2. ....	65
Figure 12 : Répartition des modifications des traitements au niveau quantitatif par classe thérapeutique entre les temps t1 et t2.....	67
Figure 13 : Description du type d'évolution des traitements dans le cas où la quantité de médicaments d'une même classe thérapeutique a évolué au temps t2 par rapport au temps t1. ....	68
Figure 14 : Détail des traitements dont le nombre de médicaments entre les temps t1 et t2 est resté inchangé, selon la classe thérapeutique. ....	69
Figure 15 : Résumé de l'évolution des traitements des patients entre les temps t1 et t2 selon la classe thérapeutique.....	70
Figure 16 : Répartition des traitements par antiépileptiques et thymorégulateurs sur la population étudiée.....	71

Figure 17 : Fréquence de traitements ayant compris à un moment donné au moins un antipsychotique de 1 <sup>ère</sup> génération ou un antipsychotique de 2 <sup>ème</sup> génération, au cours de la période étudiée 2004 à 2013. ....	72
Figure 18 : Répartition des traitements par antipsychotiques classiques (1 <sup>ère</sup> génération). ....	73
Figure 19 : Répartition des traitements par antipsychotiques atypiques (2 <sup>ème</sup> génération). ....	74
Figure 20 : Répartition des traitements par un anxiolytiques. ....	74
Figure 21 : Répartition des traitements par hypnotiques. ....	75
Figure 22 : Répartition des prescriptions d'antidépresseurs entre les différentes familles pharmacologiques. ....	76
Figure 23 : Répartition des traitements par antidépresseurs. ....	77
Figure 24 : Nombre total de médicaments reçus par patient au cours de leur séjour, toutes classes thérapeutiques confondues. ....	78
Figure 25 : Nombre total d'antipsychotiques différents reçus par patient tout au long du séjour..	79
Figure 26 : Répartition des classes thérapeutiques dans les traitements des patients au long de leur séjour au cours de la période étudiée 2004 à 2013. ....	81
Figure 27 : Prescription-type d'un adulte autiste au CPN, selon les médicaments les plus fréquemment prescrits. ....	83

## **Tableaux**

Tableau I : Catégories de TED (F84) identifiées dans la CIM-10 [HAS, 2010].	12
Tableau II : Classification des antipsychotiques selon leur action prédominante [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].	36
Tableau III : Manifestations cliniques des troubles de l'autisme.	37
Tableau IV : Effets indésirables des antipsychotiques.	38
Tableau V : Médicaments correcteurs des effets indésirables induits par les neuroleptiques.	39
Tableau VI : Autres indications dans l'AMM de certains ISRS, non spécifiques mais trouvant leur place dans le traitement des troubles associés à l'autisme.	41
Tableau VII : Mode d'action des antidépresseurs [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].	42
Tableau VIII : Les deux grandes familles d'anxiolytiques.	44
Tableau IX : Mode d'action des médicaments antiépileptiques.	47
Tableau X : Autres indications des antiépileptiques.	47
Tableau XI : Classification des hypnotiques.	49
Tableau XII : Autres pathologies diagnostiquées dans la population à TED.	60
Tableau XIII : Evaluation quantitative des différents médicaments et classes thérapeutiques reçus par patient à l'instant t2 (disponible en annexe 2).	62
Tableau XIV : Fourchette minimale et maximale du nombre d'antipsychotiques reçus par patient, parmi les 28 individus étudiés.	80
Tableau XV: Résumé de l'évolution principale du traitement selon la classe thérapeutique prescrite, et de l'évolution secondaire (état de la prescription au temps t2 par rapport à la prescription au temps t1).	84
Tableau XVI : Résumé des médicaments les plus prescrits selon la classe thérapeutique.	85
Tableau XVII : Fréquence de prescription des classes thérapeutiques pouvant être liées aux comorbidités.	86
Tableau XVIII : Comparaison du sex ratio de la population avec TED dans la littérature à celui de la population étudiée.	88
Tableau XIX : Comparaison de la proportion de maladies mentales associées entre la population avec TED dans la littérature et la population étudiée.	89
Tableau XX : Comparaison des données épidémiologiques liées à la fréquence des troubles associés aux TED dans la littérature et la population étudiée.	90
Tableau XXI : Comparaison entre les résultats obtenus dans notre étude et les recommandations de la HAS.	91
Tableau XXII : Comparaison générale sur la prescription des antipsychotiques.	92
Tableau XXIII : Comparaison des recommandations de la HAS sur l'halopéridol avec les résultats de l'étude.	94

Tableau XXIV : Comparaison des AP1G bénéficiant d'une AMM pour les TSA avec les pratiques de prescription dans l'étude. ....	94
Tableau XXV : Comparaison entre les recommandations de la HAS vis-à-vis de la rispéridone et l'état de sa prescription dans l'étude. ....	95
Tableau XXVI : Comparaison entre les recommandations de la HAS vis-à-vis de l'olanzapine et l'état de sa prescription dans l'étude. ....	95
Tableau XXVII : Comparaison entre les recommandations de la HAS vis-à-vis de l'aripiprazole et l'état de sa prescription dans l'étude. ....	96
Tableau XXVIII : Comparaison entre les recommandations de la HAS vis-à-vis des ISRS et l'état de leur prescription dans l'étude. ....	97
Tableau XXIX : Comparaison entre les données retrouvées dans les études [HAS, 2012] sur l'intérêt de prescription des ISRS, et la fréquence de prescription de ces molécules au CPN.....	97
Tableau XXX : Comparaison entre les taux de prescriptions des classes thérapeutiques et les recommandations de la HAS pour le traitement des comorbidités. ....	99

# LISTE DES ABREVIATIONS

ABA :	Applied Behavioral Analysis = Analyse comportementale appliquée
AFSSA :	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AHRQ :	Agency for Healthcare Research and Quality
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANESM :	Agence Nationale de l'Evaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux
ANSES :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement
AP1G :	Antipsychotique 1 <sup>ère</sup> génération
AP2G :	Antipsychotique 2 <sup>e</sup> génération
BZD :	Benzodiazépine
CIM-10 :	Classification Internationale des Maladies, 10 <sup>e</sup> édition.
CPN :	Centre Psychothérapique de Nancy
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DIM :	Département informatique Médical
DSM :	Diagnostic and Statistical Manual (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)
ECG :	Electrocardiogramme
EEG :	Electro-EncéphaloGramme
GABA :	Acide Gamma-AminoButyrique
HAS :	Haute Autorité de Santé
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS :	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LCR :	Liquide Céphalo-Rachidien
PEA :	Potentiels Evoqués Auditifs
PECS :	Picture Exchange Communication System = système de communication par échange d'images
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROR :	Rougeole Rubéole Oreillons
SNC :	Système Nerveux Central
TEACCH :	Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children = Traitement et éducation des enfants avec autisme et autres handicaps de la communication.

TED : Troubles Envahissants du Développement  
TEP : Tomographie à Emission de Positrons  
TDA/H : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité  
TSA : Troubles du Spectre de l'Autisme

# INTRODUCTION

L'autisme, se caractérise d'une symptomatologie qui s'organise autour d'une altération qualitative des interactions sociales, de perturbations de la communication et d'activités restreintes avec des comportements stéréotypés et répétitifs. A côté de ces symptômes centraux, d'autres troubles peuvent coexister et devenir problématiques.

Le consensus actuel de la prise en charge des patients atteints d'autisme est que celle-ci doit reposer avant tout sur un accompagnement de la personne avec des interventions éducatives au moyen de programmes adaptés qui entrent dans le cadre d'un projet individualisé. Les interventions thérapeutiques ne sont à envisager qu'en cas d'échec des méthodes éducatives. Le constat est tel que, la prévalence retrouvée de traitements psychotropes au sein de cette population est très élevée [Baghdadli A, Guinchat V, Hellings JA, *et al.*, 2012]. Pourtant, l'état actuel des connaissances ne permet pas de conclure en la pertinence de ces traitements [Béhérec L, Campion D, Gerardin P, 2014].

En 2012, l'autisme est déclaré Grande Cause Nationale. Cela permet de faire connaître un peu mieux ce trouble au travers de diverses campagnes menées en France. C'est au cours de cette même année, en mars 2012, que la Haute autorité de santé (HAS) publie un guide de recommandations de bonnes pratiques destiné aux professionnels pour la prise en charge des enfants et des adolescents atteints de troubles envahissants du développement (TED). L'intérêt de ce travail est d'étudier les prescriptions médicamenteuses de patients adultes autistes, pour lesquelles nous avons très peu de données dans la littérature [Aspe C, Bauduret JF, Bonnet-Brilhaut F *et al.*, 2013]. A Laxou, le Centre psychothérapique de Nancy (CPN) prend en charge des patients atteints d'autisme. Les objectifs sont de faire un état des lieux des pratiques de prescription au CPN pour ce groupe de patients et de les comparer aux recommandations de la HAS.

Avant d'aborder ce sujet, une présentation de l'autisme sera faite dans une première partie. Dans un second temps, les recommandations de la HAS pour la prise en charge thérapeutique des patients avec TED seront présentées et accompagnées des caractéristiques pharmacologiques de chacune des classes concernées afin de mieux comprendre les modalités de leur emploi.

# **1 PROBLEMATIQUE**

## **1.1 L'AUTISME, ET SES TROUBLES ASSOCIES**

### **1.1.1 DEFINITION**

Le terme autisme venant du grec *autos* qui signifie « soi-même », est emprunté par le psychiatre suisse Eugen Bleuler en 1911 pour désigner une attitude de repli sur soi, un détachement avec le monde environnant. Il est ensuite repris par le psychiatre américain Léo Kanner en 1943 pour définir un syndrome qu'il nommera « autisme infantile » ou « autisme de Kanner ». Dans un même temps, l'autrichien Hans Asperger décrit lui aussi des comportements semblables, il parle de psychopathie autistique en insistant cette fois sur les compétences en mémoire et en logique de l'individu. Cette forme d'autisme dit « de haut niveau » donne place au syndrome d'Asperger. Ce n'est que plus tard dans les années 1980, que tous ces critères furent réunis et décrits dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM), sous la catégorie des troubles envahissants du développement (TED) [Des Rivières-Pigeon C, Poirier N, 2014].

### **1.1.2 CLASSIFICATION**

La diversité clinique de l'autisme permet d'entrevoir deux approches théoriques à la classification diagnostique des troubles autistiques : l'une catégorielle (troubles envahissants du développement) et l'autre dimensionnelle (troubles du spectre de l'autisme) [HAS, 2010]. Quelque soit l'approche abordée, toutes deux ont pour noyau commun une triade symptomatique de l'autisme.

#### **1.1.2.1 Triade symptomatique de l'autisme**

##### **1.1.2.1.1 Interactions sociales déficientes**

On utilise le terme de retrait autistique pour décrire la difficulté qu'éprouve le sujet autiste à interagir avec le milieu environnant. L'individu s'isole et a tendance à se replier sur lui-même. Il donne l'impression d'être indifférent aux autres, ce qui n'est pas toujours facile au début pour la famille. Le regard est très souvent fuyant avec un contact oculaire absent. Le regard peut encore être transfixant, c'est-à-dire qu'il semble traverser son interlocuteur. L'échange social est ainsi rendu difficile. Il y a de la part de l'autiste une forme d'insensibilité apparente aux stimulations visuelles. Des troubles du comportement par rapport aux objets sont également observés. On relève par exemple le signe du cube brûlant : l'enfant approche sa main de l'objet et la retire aussitôt avant de l'avoir touché. Il effleure ou gratte les surfaces des objets [Roge B, 2008].

### **1.1.2.1.2 Communication perturbée**

Un retard d'acquisition du langage est observé, et comportera de plus des anomalies une fois celui-ci acquis. On note également une écholalie pouvant être immédiate ou différée. L'enfant va répéter en écho la question qu'il entend plutôt que d'y répondre, ou va répéter inlassablement une phrase qu'il a tantôt entendue. Les mimiques faciales, sensées refléter l'émotion de l'individu, sont moindres ou figées, voire inadaptées à la situation. Un rire peut survenir sans qu'il y ait eu de contexte particulier. L'enfant sourit rarement aux autres. Il est incapable de reconnaître et d'exprimer un visage étonné, apeuré. Les capacités du sujet autiste à s'exprimer d'une manière gestuelle sont fragiles. Il a du mal à pointer du doigt un objet pour le désigner. L'imitation est une action difficile pour lui [Aussilloux C, Baghdadli A, Brun V, 2004].

### **1.1.2.1.3 Comportements stéréotypés**

L'immutabilité est le maître mot chez le patient autiste. Ce dernier a besoin d'être dans un environnement fixe, immobile, et dans lequel toute chose doit conserver sa place ou se dérouler dans un même ordre invariable. Chaque objet doit regagner son emplacement initial s'il est amené à être déplacé. Tout trajet emprunté pour se rendre dans un lieu doit être le même que celui emprunté la première fois. Dans le cas contraire, cette modification est la source d'une perturbation ressentie par le patient atteint d'autisme. Les changements sont mal supportés [Gepner B, Lainé F, Tardif C, 2010].

Des rituels du comportement se mettent en place. Le sujet répète plusieurs gestes et plusieurs mouvements. Il a tendance à balancer d'avant en arrière le tronc du corps. L'enfant tourne sur lui-même. Il regarde au plafond et rejette sa nuque en arrière. Il exerce des mouvements de tapotement, et secoue les mains. On parle de « flapping » pour désigner ces mouvements répétés. Si une personne interfère avec une stéréotypie, l'enfant manifeste alors une anxiété intense ou un comportement agressif [Roge B, 2008].

L'imagination est pauvre, et les intérêts sont restreints. L'enfant autiste ne prêtera attention qu'à une partie de l'objet : par exemple la roue d'un jouet de voiture sur laquelle il se focalisera à la faire tourner, plutôt que de jouer avec la voiture. L'esprit est peu créatif [Danon-Boileau L, Garboua M, Touati B, 2014].

Au-delà de cette triade, d'autres signes apparaissent. Les émotions étant perturbées, il peut alors apparaître des intolérances à la moindre frustration, des crises d'anxiété. Une agressivité peut se manifester aussi bien envers les autres, qu'envers soi-même (automutilation). Les émotions

opposées alternent facilement de l'une à l'autre : le sujet passe rapidement de la joie à la tristesse, et du rire à la colère. L'autiste peut sembler insensible aux bruits, ou au contraire avoir une perception aux bruits exacerbée [Lelord G, Muh JP, Petit M *et al.*, 1989].

Des altérations du tonus et de la motricité peuvent être présentes chez les sujets à TED. Un retard du développement psychomoteur influencera le maintien du port droit de la tête, ainsi que l'âge d'acquisition de la marche. Le corps de l'enfant peut être hyper ou hypotonique. Ce critère est surtout observable lorsque l'on porte l'enfant et se traduit respectivement par une raideur ou une mollesse du corps. La démarche est par moment anormale. L'enfant autiste sautille ou avance sur la pointe des pieds. Il projette parfois soudainement son corps en avant. Le retard de développement concerne également l'éveil à l'environnement qui tarde à venir. On relève une hétérogénéité du développement : certaines activités seront mieux développées que d'autres. Un contraste peut même s'observer par l'apparition d'un talent chez ces personnes pourtant déficientes dans d'autres domaines. Il s'agit de compétences dans les domaines de la musique, du dessin. Certains sujets atteints d'autisme développent une capacité à résoudre facilement des calculs mentaux, et à réaliser des puzzles complexes [Frith U, 1992].

### **1.1.2.2 Approche catégorielle**

Cette première approche de classification des troubles autistiques les répartie en plusieurs catégories. L'autisme est actuellement défini dans la catégorie des troubles envahissants du développement. Il existe trois systèmes de classification permettant de définir les TED :

- CIM-10 : la Classification Internationale des Maladies – 10<sup>e</sup> édition.
- DSM-IV-TR : le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles mentaux – 4<sup>e</sup> édition. (américain)
- CFTMEA-R-2000 : la Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'adolescent révisée en 2000.

Ces systèmes catégoriels comprennent à l'intérieur de la catégorie générale des TED des sous-groupes et des critères diagnostiques similaires [HAS, 2010] [American Psychiatric Association, 2003].

L'étude réalisée dans le cadre de cette thèse se base uniquement sur la CIM-10, qui est la classification de référence des TED permettant une reconnaissance sur le plan international. Elle est utilisée dans les centres de ressources pour l'autisme (CRA) en France et en Europe. Le recours systématique à cette classification de référence facilite les échanges entre les professionnels, les scientifiques, le corps administratif, et l'entourage de la personne avec TED.

Dans la CIM-10, les TED sont définis comme un groupe hétérogène de troubles qui se caractérisent tous par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, et par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif [HAS, 2010]. L'autisme répond en effet à cette définition des TED, par l'observation de la triade symptomatique [Roge B, 2008] :

- 1 – une déficience d'interactions sociales du sujet autiste avec son milieu ;
- 2 – une perturbation de ses capacités de communication, verbale et non-verbale ;
- 3– ses intérêts et ses activités sont restreints, répétitifs et souvent limités à des comportements stéréotypés.

Ces signes cardinaux de l'autisme représentent le noyau commun des TED qui sont ensuite divisés en sous-groupes.

On dénombre huit catégories de TED :

**Tableau I : Catégories de TED (F84) identifiées dans la CIM-10 [HAS, 2010].**

<b>Codification</b>	<b>Catégories de TED identifiées dans la CIM-10</b>
F84.0	Autisme infantile
F84.1	Autisme atypique ( <i>en raison de l'âge de survenue, de la symptomatologie, ou des deux ensembles</i> )
F84.2	Syndrome de Rett
F84.3	Autre trouble désintégratif de l'enfance
F84.4	Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
F84.5	Syndrome d'Asperger
F84.8	Autres troubles envahissants du développement
F84.9	Trouble envahissant du développement, sans précision

Pour mieux comprendre certains des autres troubles appartenant aux TED, on se réfère à leur définition dans la CIM-10 qui est la suivante :

▪ **F84.0 : Autisme infantile**

« Trouble envahissant du développement caractérisé par :

- a) un développement anormal ou déficient, manifeste avant l'âge de trois ans
- b) une perturbation caractéristique du fonctionnement dans chacun des trois domaines suivants : interactions sociales réciproques, communication, comportement (au caractère restreint, stéréotypé et répétitif)

Par ailleurs, le trouble s'accompagne souvent de nombreuses autres manifestations non spécifiques, par exemple des phobies, des perturbations du sommeil et de l'alimentation, des crises de colère et des gestes auto-agressifs [OMS, 1992]. »

- **F84.1 : Autisme atypique**

« Trouble envahissant du développement, qui diffère de l'autisme infantile par l'âge de survenue (après l'âge de trois ans) ou parce qu'il ne répond pas à l'ensemble des trois groupes de critères diagnostiques d'un autisme infantile. L'autisme atypique est particulièrement fréquent chez les enfants ayant un retard mental profond et un trouble spécifique sévère de l'acquisition du langage, de type réceptif [OMS, 1992]. »

- **F84.5 : Syndrome d'Asperger**

Le syndrome d'Asperger est caractérisé par une altération qualitative des trois domaines observés dans l'autisme infantile. Il se différencie de l'autisme essentiellement par le fait qu'il ne s'accompagne pas d'une déficiência intellectuelle et d'un retard de l'angage.

Toutes les autres manifestations cliniques se rapprochant de l'autisme mais qui s'écartent des critères décrits dans les catégories précédentes, sont rassemblés au sein des TED non spécifiés.

- **F84.2 : Syndrome de Rett**

« Trouble décrit jusqu'ici uniquement chez les filles, caractérisé par un développement initial apparemment normal, suivi d'une perte partielle ou complète du langage, de la marche, et de l'usage des mains, associé à un ralentissement du développement crânien et survenant habituellement entre 7 et 24 mois. La perte de motricité volontaire des mains, les mouvements stéréotypés de torsion des mains, et une hyperventilation, sont caractéristiques de ce trouble. Le développement social et celui du jeu sont arrêtés, alors que l'intérêt social reste habituellement conservé. Une ataxie du tronc et une apraxie se manifestent à partir de l'âge de quatre ans, suivies souvent par des mouvements choréoathétosiques. Le trouble entraîne presque toujours un retard mental sévère [OMS, 1992]. »

- **F84.3 : Autre trouble désintégratif de l'enfance**

« Trouble envahissant du développement caractérisé par une période de développement tout à fait normale avant la survenue du trouble, cette période étant suivie d'une perte manifeste, en quelques mois, des performances antérieurement acquises dans plusieurs domaines du développement. Ces manifestations s'accompagnent typiquement d'une perte globale de l'intérêt vis-à-vis de l'environnement, de conduites motrices stéréotypées, répétitives et d'une altération de type autistique de l'interaction sociale et de la communication [OMS, 1992]. »

Il est possible de résumer la classification de ces troubles, par le schéma suivant :

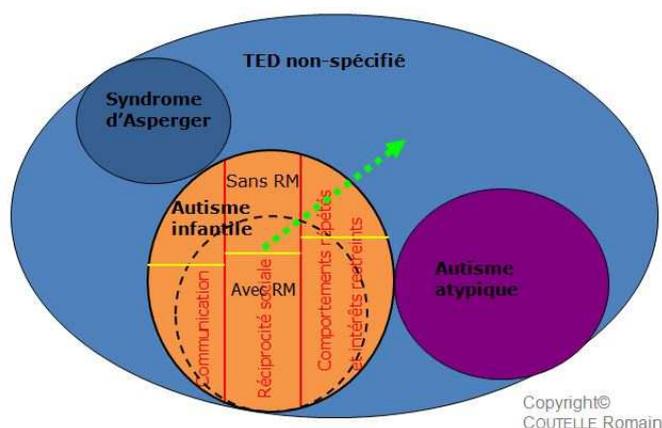


Figure 1 : Schéma récapitulatif de la classification des troubles autistiques.

### 1.1.2.3 Approche dimensionnelle

L'autisme se définit par l'observation de la triade symptomatique avec atteinte de l'interaction sociale, de la communication et des intérêts. La classification des troubles du spectre de l'autisme (TSA) selon l'approche dimensionnelle se fonde sur le concept de continuum des troubles autistiques. Cela veut dire que chaque élément de la triade symptomatique peut survenir avec un degré de sévérité variable et avec des manifestations différentes [HAS, 2010].

Au printemps 2013, une nouvelle actualisation de la DSM donne lieu à la DSM-V qui tend à une approche dimensionnelle de l'autisme. Cette cinquième version du manuel américain fait état d'une nouvelle classification introduisant désormais le terme de TSA sous le chapitre « Troubles neuro-développementaux ». La triade des signes cardinaux du spectre de l'autisme a été réduite à deux domaines :

- les troubles des interactions et les troubles de la communication, qui ont été fusionnés,
- les comportements stéréotypés.

Ce changement s'accompagne désormais d'une évaluation chez le sujet du degré de perturbation fonctionnelle allant du niveau 1 à 3 (le plus sévère). C'est pourquoi on utilise le terme de spectre pour désigner les troubles de l'autisme. Ce niveau de gravité est fonction du retentissement de la manifestation des symptômes sur le quotidien de la personne TSA et de la nécessité de l'aide apportée (de moins à plus importante) [Danon-Boileau L, Garboua M, Touati B, 2014]. L'âge de début des troubles n'est plus restreint à un diagnostic clinique avant l'âge de 3 ans. L'observation du début des troubles peut parfois avoir lieu plus tardivement vers l'âge de 4 ans [Aspe C, Bauduret JF, Bonnet-Brilhaut F *et al.*, 2013].

### 1.1.3 EPIDEMIOLOGIE

La prévalence pour l'ensemble des TED (dont l'autisme) présente des données très variables selon les différentes études. Elle est de l'ordre de 6 à 7 pour 1 000 personnes de moins de 20 ans en 2009 [HAS, 2012]. Différents chiffres sont donc retrouvés, une mise en garde par rapport à ces taux de prévalence est donc à émettre. En effet, ces taux sont sensiblement dépendants des critères retenus tels que l'extension ou non à d'autres symptômes dans la définition du spectre autistique. On parle de « spectre élargi ». En ce qui concerne plus spécifiquement les TSA, on parle de 1 cas sur 150 [Des Rivières-Pigeon C, Poirier N, 2014] ou 1 cas sur 100 d'après l'étude de Fombonne [Fombonne E, 2012]. Mais ce chiffre moyen reste une estimation difficile à déterminer avec exactitude. La variabilité des données recueillies entre les états montre que tous les diagnostics ne sont pas établis de manière égale. Ce taux de prévalence tend à une augmentation régulière, mais semble plutôt fonction d'une capacité de dépistage précoce et de l'inclusion d'autres facteurs en faveur d'un diagnostic de TED. Aussi, certains sujets ne sont diagnostiqués que plus tard lors de l'adolescence ou à l'âge adulte, ce qui explique cette tendance à l'augmentation du taux de TED diagnostiqués ces dernières années. Pour ces individus il s'agit de formes plus légères avec moins de retard mental associé [Aspe C, Bauduret JF, Bonnet-Brilhaut F *et al.*, 2013].

Les garçons sont plus touchés que les filles par les troubles autistiques. Le sex-ratio des TSA est de 3 à 4 garçons pour 1 fille [Des Rivières-Pigeon C, Poirier N, 2014]. D'après Fombonne en 2012 il s'agirait de 5 garçons pour 1 fille [Fombonne E, 2012].

## **1.1.4 ETIOLOGIE : PHYSIOPATHOLOGIE**

L'étiologie de l'autisme est multifactorielle avec une grande hétérogénéité de facteurs. Elle implique à la fois des facteurs génétiques et épigénétiques, c'est-à-dire relatant l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes, le plus souvent lors d'expositions in utero à des facteurs de risque [Georgieff N, 2008] [Des Rivières-Pigeon C, Poirier N, 2014].

### **1.1.4.1 Les facteurs de risque**

#### **1.1.4.1.1 Connus**

##### **1.1.4.1.1.1 Facteur natal**

L'âge des parents au moment de la procréation est considéré comme un facteur de risque au-delà de 35 ans pour la mère et de 39 ans pour le père. S'il s'agit d'une grossesse multiple, une attention supplémentaire sera à apporter sur le caryotype des fœtus et sur leur comportement social durant la petite enfance. Un traitement d'infertilité suivi par l'un des parents expose l'embryon à un taux élevé d'hormones sexuelles qui peut être un facteur aggravant et favoriser l'apparition de pathologies. Plusieurs éléments à la naissance sont à relever comme la survenue d'une hypoxie néonatale, un faible poids à la naissance, un nourrisson de sexe masculin ou un accouchement prématuré de moins de 35 semaines de gestation. Ce sont des facteurs de risque. Les antécédents familiaux sont à prendre en compte. La préexistence dans la fratrie d'une maladie auto-immune ou d'un TSA est un facteur de risque [HAS, 2010].

##### **1.1.4.1.1.2 Facteur métabolique**

Une perturbation des voies métaboliques a été mise en évidence chez certains sujets à TED. Ce désordre s'observe au niveau de la synthèse du cholestérol, des purines et de la créatine. Il y a aussi une dégradation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et d'acides aminés (la phénylcétonurie, et l'homocystéinurie). Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central impliqué dans la modulation de la transmission dopaminergique [Andres CR, Chalon S, Dufour-Rainfray D *et al.*, 2011].

##### **1.1.4.1.1.3 Hypothétiques et non démontrés**

La rubéole congénitale et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons (ROR) ont été longtemps incriminés comme source de risque à une survenue de TED. Cette hypothèse a été soulevée à la fin des années 90 et impliquerait soit un composant mercurique utilisé comme conservateur dans le vaccin, soit directement le composé rubéolique du vaccin combiné. Ces hypothèses d'une association entre l'autisme et la vaccination combinée n'ont pas été confirmées [HAS, 2010]. Les auteurs de la revue Cochrane 2005 ont d'ailleurs conclu à l'improbable association entre autisme et vaccination combinée [Demicheli V, Jefferson T, Price D, 2005]. Une étude de Fombonne

réalisée à Montréal, a eu pour objectif d'estimer l'évolution de la prévalence des TED suivant la couverture vaccinale. Les résultats ont montré qu'aucun lien ne pouvait être établi entre les deux [Fombonne E, Bennett A, Meng L, 2006].

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de savoir si l'exposition aux métaux lourds aurait un impact sur l'épidémiologie des TSA [Croan LA, Daniels J, Giarelli E, 2007] [HAS, 2010].

Une autre hypothèse soulevée dans les années 70 se fiait à la présence souvent observée d'une maladie cœliaque chez les sujets à TED. C'est une maladie chronique de l'intestin d'origine auto-immune. Elle est liée à une intolérance alimentaire du gluten (farine de blé) et de la caséine (produits laitiers). Leurs produits de dégradation donneraient lieu selon une hypothèse à une accumulation de catabolites toxiques. Le petit intestin est alors endommagé, ce qui va réduire sa capacité d'absorption des protéines, des lipides, des glucides, des vitamines et des minéraux. La fréquence de cette intolérance digestive dans la population à TED a aboutie à la proposition d'un régime alimentaire préventif sans gluten et sans caséine. Les études cliniques réalisées depuis indiquent qu'il n'y a pas de lien entre autisme et maladie cœliaque [AFSSA, 2009] [HAS, 2010].

#### **1.1.4.1.2 Erronés**

Longtemps, les parents ont été tenus pour responsables de l'apparition de l'autisme de leur enfant. Cette théorie erronée mettait en cause une éducation et un lien parental déficients ou inadaptés [Barthelemy C, 2009].

## **1.1.4.2 La cause génétique de l'autisme**

### **1.1.4.2.1 Des maladies génétiques souvent associées**

Plusieurs facteurs de risque sont évoqués dans l'apparition des TSA, notamment la coexistence d'une pathologie connue non spécifiques de l'autisme, qui se retrouve fréquemment associée au diagnostic de l'autisme. Ces pathologies sont pour la plupart d'origine chromosomique. Elles présentent souvent des symptômes similaires à ceux rencontrés dans le spectre de l'autisme. On parle alors de « traits autistiques » car ces similitudes rejoignent partiellement un même phénotype comportemental. C'est pourquoi chez les sujets à TED, la présence d'un double diagnostic est fréquente [HAS, 2010].

Le syndrome de l'X fragile est une anomalie du bras long 27q.3 du chromosome X. Le transport et la traduction post-synaptique de l'ARN messager sont perturbés. Les similitudes entre ce syndrome et les TED concernent l'anxiété sociale, l'évitement du moindre contact avec une autre personne, l'écholalie, les stéréotypies motrices, et les automutilations. La sclérose tubéreuse est une autre maladie fréquemment associée aux TED. Les gènes responsables de cette pathologie sont situés sur les chromosomes 9 et 16. Les tissus du cerveau ont une croissance anormale et des tumeurs bénignes se développent dans le cerveau et dans les autres organes. Les similitudes retrouvées entre ces deux diagnostics sont les stéréotypies, la pauvreté du langage, le retrait social, et l'altération des interactions sociales. Le syndrome de Down, autrement appelé la trisomie 21, fait partie des pathologies souvent associées au diagnostic des TED. On retrouve également parmi les maladies génétiques le syndrome de Williams qui est la conséquence d'une délétion sur le chromosome 7. Des délétions sur le chromosome 15 sont aussi rapportées. On parle de syndrome d'Angelman si la délétion concerne le chromosome 15 d'origine maternelle ou de syndrome de Prader-Willi si l'anomalie a lieu sur le chromosome paternel [Burnside RD, Carroll AJ, Gadi IK *et al.*, 2011].

### **1.1.4.2.2 Une prédisposition génétique**

En dehors de ces situations associées à des maladies génétiques identifiées, l'aspect génétique des perturbations dans l'autisme s'explique par un remaniement chromosomique. L'apparition de troubles nécessite une altération conjointe de plusieurs gènes (origine polygénique). La mutation de gènes la plus fréquente concerne le gène SHANK-3 situé sur le chromosome 22. Il intervient dans la formation et la maturation des synapses, mais aussi dans la mise en place des récepteurs du glutamate qui est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau. Le gène LAMC3, quant à lui, est fréquemment la cible de mutation. Il code la laminine qui est une

protéine s'exprimant dans le système limbique et le cortex [Barak T, Boyac H, Choi M *et al.*, 2011] [Betancur C, Bockmann J, Boeckers TM *et al.*, 2007].

Une variation du nombre de copies des gènes entraînera des anomalies chromosomiques de type délétion ou duplication de gènes qui seront pathogènes. L'exposition in-utéro à des agents tératogènes modifie l'expression des gènes. Toutes les perturbations de ces gènes ont des conséquences indirectes au niveau des synapses, ce qui va entraîner des troubles du développement neuronal [Danon-Boileau L, Garboua M, Touati B, 2014].

### **1.1.4.3 Les bases neurobiologiques de l'autisme**

Parce que l'organisation de leur cerveau diffère de celle d'un sujet normal, l'autisme est plutôt présenté comme une différence plutôt qu'une maladie. L'imagerie cérébrale révèle diverses anomalies neuroanatomiques et fonctionnelles chez l'autiste. Cela permet d'apporter des informations supplémentaires et d'expliquer la triade symptomatique de l'autisme (9). La communauté scientifique est capable aujourd'hui d'établir des liens étroits entre les anomalies touchant différentes structures du système nerveux central et les déficits cognitifs et comportementaux. Plusieurs aires cérébrales présentent des anomalies dans leur activité, dans leur constitution cellulaire ou encore dans leurs connexions à d'autres régions du cerveau. Ces aires ne sont donc pas en mesure de remplir correctement leurs fonctions [Boddaert N, Zilbovicius M, 2002].

#### **1.1.4.3.1 Le volume cérébral**

A la naissance, la mesure du périmètre crânien permet de constater une valeur supérieure à la normale [Dhavale D, Lawlor JP, Torrey EF *et al.*, 2004]. La confirmation de cette macrocéphalie se fera par imagerie cérébrale. Par cette méthode, l'imagerie révèle également une augmentation du volume de la substance blanche surtout dans le lobe frontal, et du volume de la substance grise. La première substance contient les corps neuronaux, et la seconde renferme les fibres neuronales. Ces deux particularités cérébrales s'observent durant les deux premières années de la vie, puis tendent à se normaliser petit à petit jusqu'à l'âge de 5 ans. D'autres études post-mortem, cette fois-ci, montrent la présence d'un processus inflammatoire des cellules gliales au niveau du cervelet et du cortex frontal. Ces cellules gliales entourent les neurones. Leur rôle est d'apporter les nutriments nécessaires au fonctionnement des neurones et d'éliminer les déchets. Elles produisent également la myéline qui isole les fibres nerveuses et favorise la transmission du signal entre les neurones (8) [Claverie J, Courty S, Fombonne E *et al.*, 1999] [Courchesne E, Pierce K, 2005].

#### **1.1.4.3.2 Les neurones miroirs**

L'aire motrice et les neurones miroirs jouent un rôle dans la compréhension des actions d'autrui, dans la capacité à imiter, et dans l'empathie. Ces derniers sont normalement activés lorsqu'un individu essaie de reproduire une action commise par quelqu'un. Chez le sujet autiste, ces neurones miroirs sont hypoactifs ce qui limite donc la compréhension avec leur interlocuteur [Andersson F, Barthelemy C, Cottier JP *et al.*, 2010].

#### **1.1.4.3.3 Le cortex frontal et pré-frontal**

Le cortex frontal et préfrontal agit dans la régulation des émotions. Cette zone frontale du cerveau est le siège du raisonnement, de la logique, et de la réflexion. Son fonctionnement permet d'acquérir une flexibilité cognitive : l'individu est capable de changer son comportement ou sa pensée en s'adaptant à la situation. C'est à ce niveau que se fait l'anticipation avec l'initiation de l'action et la prise de décision. Les informations sensorielles provenant de la vue, de l'ouïe, de l'odorat, sont intégrées dans cette zone frontale du cerveau [Baron-Cohen S, Belmonte MK, Knickmeyer RC, 2005] [Courchesne E, Eyer LT, Pierce K, 2012].

Lorsque les lobes préfrontaux sont dysfonctionnels, comme c'est le cas chez les sujets atteints de TED, un syndrome exécutif se manifeste. La résolution de problèmes devient complexe et se fait de manière désordonnée. Il y a un manque de flexibilité cognitive. Les capacités de planification, de programmation et d'anticipation face à de nouvelles situations sont mises en défaut. Cette atteinte de la zone frontale du cerveau entraîne aussi chez les autistes une labilité émotionnelle [Gillet P, 2013] [Baghdadli A, Mottron L, Zalla T, 2012].

#### **1.1.4.3.4 Cortex temporal**

Au niveau temporal de l'hémisphère gauche se situe l'aire d'intégration auditive. La réalisation d'un électro-encéphalogramme (EEG) permet de visualiser l'activité électrique du cerveau. Son analyse révèle une anomalie dans la zone temporale. Ce résultat est complété par l'étude des potentiels évoqués auditifs (PEA) qui suggèrent par leur irrégularité et leur faible amplitude, des problèmes d'intégration des informations auditives [Roge B, 2008]. Une tomographie à émission de positrons (TEP) permet de déceler une diminution du débit sanguin cérébral au niveau des lobes temporaux. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) localise ensuite les zones hypoactives. Il s'agit en l'occurrence plus précisément d'une hypoactivation du gyrus temporal supérieur. Cette région est impliquée dans la perception des éléments visuels tels que les signaux issus du visage et de l'action de l'autre (mouvements du corps d'autrui, de sa main, de sa bouche, et de son regard) en vue de leur donner un sens social [Adrien JL, Barthelemy C, Boddaert N *et al.*, 2003].

Ces dysfonctionnements ont pour conséquence chez le sujet avec TSA un défaut de perception auditive, d'où une altération du traitement du langage oral. L'enfant est peu réactif à la voix humaine, et son langage est pauvre. On a l'impression que le sujet autiste souffre d'une sorte d'aphasie. Dans cette population, les signes sociaux qui codent l'intention des conduites de l'autre sont interprétés avec difficulté [Gillet P, 2013] [Bigler ED, Mortensen S, Neeley E *et al.*, 2007].

#### **1.1.4.3.5 Les amygdales**

Les amygdales sont impliquées dans la réponse aux stimuli émotionnels et sociaux. La reconnaissance, le partage et la mémorisation des émotions, ainsi que la perception des signes sociaux et des comportements d'autrui se font grâce au fonctionnement des amygdales [Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET *et al.*, 2000] [Deruelle C, 2010].

Chez l'enfant autiste, l'activation de l'amygdale est anormale. Les noyaux amygdaliens ont du mal à identifier et décoder les informations. Il y a une connectivité insuffisante entre le cortex préfrontal et l'amygdale, d'où une surstimulation de cette dernière qui crée ainsi des réactions excessives et inappropriées face à des stimuli anodins de l'environnement. L'autiste anxieux et se sentant menacé, va alors chercher à éviter les contacts sociaux. Les interactions sociales sont rendues difficiles [Baghdadli A, Mottron L, Zalla T, 2012] [Adolphs R, Tranel D, Hamann S *et al.*, 1999]. La taille des amygdales chez les sujets autistes apparaît supérieure à la normale, ce qui entraînerait des perturbations du contact oculaire [Roge B, 2008]. Des lésions limbiques (amygdalo-hippocampiques) expliquent aussi un rythme veille-sommeil mal régulé, une désorientation temporo-spatiale et un comportement désinhibé [Bryson SE, Wainwright LS, 1996] [Gillet P, 2013].

#### **1.1.4.3.6 Le cervelet**

Le cervelet quant à lui, intervient dans la coordination des fonctions motrices et l'intégration des informations sensorielles. Chez les autistes le volume du cervelet est réduit. Cette hypoplasie ajoutée à un dysfonctionnement de la région du cortex, expliquerait la sensibilité sensorielle exacerbée observée dans la plupart des formes d'autisme [Baghdadli A, Mottron L, Zalla T, 2012]. De plus, les cellules de Purkinje sont réduites en taille et en nombre. De ce fait, elles ne pourront pas exercer correctement leur action inhibitrice sur les cellules cibles, via le neurotransmetteur GABA.

#### **1.1.4.3.7 Hémisphères gauche et droit**

L'hémisphère gauche joue un rôle dans le développement du langage, de la parole, et des capacités de calcul. Des lésions et une hypoactivité de l'aire de Broca expliquent le trouble de la compréhension, notamment la difficulté pour ces individus à traiter les paroles entendues. Ces anomalies de l'hémisphère gauche se manifestent chez les sujets à TSA par un mutisme apparent, un faible vocabulaire, des stéréotypies verbales, et un recours à l'écholalie (l'enfant répète les mots entendus) [Chiron C, Leboyer M, Leon F *et al.*, 1995].

Le gyrus fusiforme de l'hémisphère droit intervient dans la capacité à identifier et à reconnaître les visages. Dans les TSA, un défaut d'activation de ce dernier est source de difficultés à extraire les émotions faciales. Une lésion des aires pariétales explique la tendance qu'ont les sujets autistes à se focaliser sur un détail. Il y a pour eux une difficulté à avoir une cohérence de vue d'ensemble. Ils ont donc du mal à comprendre un environnement complexe qui contient de multiples stimulations visuelles et sonores [Gillet P, 2013] [Allison T, Puce A, McCarthy G, 2000].

#### **1.1.4.3.8 Aires visuelles**

Les sujets avec TSA ont besoin de représenter et de traiter visuellement les paroles entendues en les transformant en image pour les comprendre. Les aires visuelles sont ainsi impliquées et surexploitées par les autistes, une manière pour eux de s'adapter et de compenser leur fonctionnement neurologique défaillant [Barthelemy C, Batty M, Gillet P *et al.*, 2007].

Mais il y a une limite à cette surexploitation visuelle, elle concerne le traitement des visages. Le sujet éprouve une difficulté constante à voir et à traiter les mouvements faciaux de son interlocuteur. Ce point a été expliqué par le dysfonctionnement amygdalien dans cette population. L'attirance du regard de l'autiste et son intérêt pour les détails de l'environnement, ont trouvé leur explication par une lésion au niveau de l'hémisphère droit [Amarel DG, Schumann CM, Nordahl CW, 2008].

#### **1.1.4.3.9 Les connexions cérébrales**

Concernant les connexions cérébrales entre les diverses régions du cerveau, celles à longue distance sont affaiblies tandis que les connexions locales sont renforcées. La première constatation entraîne une moins bonne régulation des émotions et intégration des informations perçues, ainsi qu'un contrôle difficile de l'action. La seconde conséquence est une hyperexcitabilité et une hyperréactivité du sujet autiste [Baghdadli A, Mottron L, Zalla T, 2012]. Une diminution de la synchronisation neuronale expliquerait la lenteur du traitement de l'information verbale et émotionnelle [Barthelemy C, Batty M, Bonnet-Brilhault F *et al.*, 2011].

L'imagerie cérébrale confirme la présence de différentes anomalies anatomiques ou fonctionnelles. Une mauvaise connexion entre les régions frontales et les aires associatives du cerveau est observée. Cela serait dû à une croissance atypique du cerveau des autistes, caractérisée par une vitesse de développement trop différente d'une région à l'autre. Les troubles de la socialisation des autistes ne sont autres que « le reflet d'une physiopathologie généralisée touchant de nombreuses fonctions cognitives, et en particulier les fonctions de contrôle et de régulation de l'activité cérébrale » [Baghdadli A, Mottron L, Zalla T, 2012].

#### **1.1.4.4 Une origine biochimique**

Plusieurs désordres ont été rapportés au niveau des neuromédiateurs, justifiant par la suite l'usage de certaines classes médicamenteuses.

##### **1.1.4.4.1 La sérotonine**

Un taux anormalement élevé de sérotonine a été rapporté au niveau plasmatique et plaquettaire chez environ un tiers des patients autistes [Aussilloux C, Baghdadli A, Gonnier V, 2002]. Ce neuromédiateur est impliqué dans les émotions, dans la régulation de l'humeur, du sommeil, et dans l'attachement social. Il joue aussi un rôle dans la perception et le tri des signaux sensoriels et dans l'anxiété. La sérotonine intervient également dans le développement du système nerveux central [Roge B, 2008].

##### **1.1.4.4.2 La dopamine**

La dopamine serait elle aussi impliquée dans l'autisme. Sa concentration serait augmentée dans l'urine et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Ce neurotransmetteur du système dopaminergique assure un rôle dans le contrôle moteur et émotionnel, dans la cognition, dans la motivation et dans la prise d'initiative [Roge, 2008].

##### **1.1.4.4.3 Les peptides ou $\beta$ -endorphines plasmatiques**

L'observation de taux élevés dans le plasma et le LCR des peptides opioïdes (bêta-endorphines) a soulevé une hypothèse opiacée à l'étiologie des symptômes autistiques [Aussilloux C, Baghdadli A, Gonnier V, 2002]. Une activité opioïde cérébrale excessive pourrait être la cause de la symptomatologie autistique, telle que la sensibilité diminuée à la douleur, la rareté des pleurs et le défaut d'expression des émotions. Cette observation a conduit à l'utilisation d'antagonistes des opiacés comme la naltrexone, principalement pour réduire les automutilations [Bonnet D, Chabrol H, Roge B, 1996]. Les personnes avec autisme ont beaucoup de mal à exprimer la moindre douleur. Les professionnels de santé doivent d'une part les aider à apprendre à exprimer leur douleur, et d'autre part doivent s'adapter à cette particularité afin de mieux repérer les signes [Aspe C, Bauduret JF, Bonnet-Brilhaut F *et al.*, 2013].

##### **1.1.4.4.4 Le Cortisol, hormone du stress**

Dans le syndrome d'Asperger le taux de cortisol serait diminué, d'où une incapacité pour ces sujets à composer avec les changements inattendus. L'organisme n'est pas en alerte lors de situations de stress qui l'auraient nécessité [Russel J, 1997].

### **1.1.5 TROUBLES ASSOCIES**

D'autres troubles sont souvent associés à l'autisme. Les professionnels de santé s'appuient sur ces données cliniques supplémentaires pour adapter et choisir un traitement individuel.

#### **1.1.5.1 Retard mental**

Par définition, le syndrome d'Asperger ne comporte pas de déficience intellectuelle [OMS, 1992]. En revanche, pour les autres catégories de TSA la proportion de sujets autistes avec retard mental s'élève à 70 % et est répartie comme suit : 30 % ont un retard léger ou modéré, tandis que 40 % ont un retard profond [Fombonne E, 2003] [HAS, 2010]. Si l'on considère l'ensemble des TED, la proportion de sujets atteints d'une déficience intellectuelle se porte à 30 % [Chakrabarti S, Fombonne E, 2005].

#### **1.1.5.2 Trouble du sommeil**

Selon les études, les troubles du sommeil chez les sujets à TED sont représentés avec une forte proportion allant de 45% à 86 % [HAS, 2010]. On relate une durée à l'endormissement augmentée, un maintien et une durée de sommeil rendus difficiles, et des insomnies. Le rythme veille-sommeil est tout aussi irrégulier. Toutes ces perturbations s'expliqueraient par un défaut de sécrétion de la mélatonine, hormone du sommeil [Roge, 2008].

Il ne faut pas négliger les conséquences des difficultés de sommeil en termes de retentissement sur le quotidien de la personne. D'autant que les connexions neuronales faites au cours de la journée se stabilisent la nuit. Un enfant qui ne dort pas, ne peut intégrer ou consolider les informations acquises au cours de la journée et qui permettent son développement [Aspe C, Bauduret JF, Bonnet-Brilhaut F *et al.*, 2013].

#### **1.1.5.3 Troubles psychiatriques**

##### **1.1.5.3.1 Trouble de l'humeur**

L'état émotionnel chez les sujets à TED est perturbé. Des troubles dépressifs sont observés dans 20 à 30 % des cas et leur présence augmente chez les adolescents et les adultes [Ghaziuddin M, Zafar S, 2008]. D'autres troubles de l'humeur sont rapportés à type de dysthymies, d'hypomanies, de manies et de troubles bipolaires. Ces derniers sont observés dans 2 % des cas chez des adultes avec autisme [Bacalman S, Davis NO, Dinh E, *et al.*, 2006]. Dans le cas de syndrome d'Asperger ou d'autisme atypique, la prévalence de troubles bipolaires est plus forte :

elle est respectivement de 6 % et de 9 % [Gillberg C, Rastam M, Soderstrom H *et al.*, 2004] [HAS, 2010].

#### **1.1.5.3.2 Troubles anxieux**

La manifestation des troubles anxieux est relative à l'expression des troubles obsessionnels compulsifs et des phobies chez le sujet à TED. Les changements dans la routine de cette population constituent des facteurs anxiogènes. On note également des états de panique qui peuvent survenir chez le sujet, mais qui tendent à diminuer au fil du temps avec l'âge. L'anxiété est surtout présente chez l'enfant [HAS, 2010].

#### **1.1.5.3.3 Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H)**

Par définition, le diagnostic de TDA/H est exclusif du diagnostic de TED. Cependant, dans une approche dimensionnelle, certains enfants autistes présentent des troubles majeurs de l'attention associé ou non à une instabilité psychomotrice [Baghdadli A, Guinchat V, Hellings JA, *et al.*, 2012].

#### **1.1.5.3.4 Trouble psychotique**

Une schizophrénie a été diagnostiquée chez 2 % des adultes avec syndrome d'Asperger, et chez 4 % des adultes avec autisme atypique [Gillberg C, Rastam M, Soderstrom H *et al.*, 2004] [HAS, 2010]. Une surreprésentation des troubles schizophréniques seraient observées chez les autistes atypiques dans la trajectoire vie entière de ces personnes [Isager T, Mouridsen SE, Rich B, 2008].

#### **1.1.5.3.5 Troubles du comportement**

Le sujet à TED peut avoir un comportement agité et violent. Des cas d'automutilation sont également recensés.

#### **1.1.5.3.6 Catatonie**

La catatonie est un syndrome psychomoteur associé à des stéréotypies et un négativisme (refus constant) observable chez la personne. La fréquence de sa présence chez les sujets à TED serait de 6 % après l'âge de 15 ans et elle augmente avec l'âge [HAS, 2010].

#### **1.1.5.3.7 Syndrome de Gilles de la Tourette**

Ce syndrome s'exprime avec une fréquence d'association de l'ordre de 2 à 5 % chez les adultes avec autisme, et de manière plus large de l'ordre de 10 % chez les sujets avec TED [HAS, 2010].

#### **1.1.5.4 Déficiences sensorielles**

##### **1.1.5.4.1 Déficience visuelle**

La prévalence d'une déficience visuelle chez les sujets avec TSA est estimée entre 0 et 11,1 % [Fombonne E, 2003] [HAS, 2010].

##### **1.1.5.4.2 Déficience auditive**

Une déficience auditive est également observée chez les personnes atteintes d'autisme. On évalue la prévalence de ce trouble au sein de la population autiste à 9,5 % [Ahlsen G, Gillberg C, Nordin V, *et al.*, 1999] [HAS, 2010].

#### **1.1.5.5 Epilepsie**

Alors que la prévalence de l'épilepsie serait de 1 % dans la population générale, elle est évaluée à 20-25 % selon les études dans la population des TED (extrêmes : 5-40 %). Le risque d'épilepsie associé aux TED est plus élevé chez les filles que chez les garçons, et également plus chez les personnes présentant un retard mental que chez celles avec TED sans retard mental [HAS, 2010].

### **1.1.6 DIAGNOSTIC**

Concernant les démarches de diagnostic et d'évaluation du fonctionnement chez l'adulte, les recommandations de bonne pratique de l'HAS sont de grade AE, c'est-à-dire après Accord d'Experts. Elles sont destinées aux médecins généralistes, aux neurologues, aux généticiens, aux psychiatres, aux radiologues et aux psychomotriciens [HAS, 2011] Une recommandation de grade AE signifie qu' « en l'absence d'étude, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires » [HAS, 2011].

#### **1.1.6.1 Repérage individuel des troubles**

Les signes d'alertes évocateurs d'un risque de TED sont repérables dès les 2-3 premières années de la vie. Les parents sont souvent les premiers à pouvoir déceler une difficulté de développement de leur enfant. Les signes à relever sont la pauvreté d'un contact oculaire ou d'un sourire, l'absence de réponse à l'appel de son prénom, des perturbations du langage ou du comportement (stéréotypé ou répétitif) [HAS, 2005] [HAS, 2010].

Divers outils de repérage existent, il s'agit d'échelles d'évaluation du fonctionnement de l'enfant. Pour n'en citer qu'un à titre d'exemple, nous évoquerons la check-list for autism in toddlers (CHAT) qui comporte plusieurs questions divisées en 14 items [HAS, 2010].

#### **1.1.6.2 Confirmation du diagnostic**

Le diagnostic des TED est essentiellement clinique. Néanmoins, la pose d'un tel diagnostic nécessite la confirmation des signes évocateurs au moyen d'outils validés [HAS, 2010] :

- l'Autism diagnostic interview revised (ADI-R)
- l'Autism diagnostic observation schedule-generic (ADOS)

L'ADI-R permet de structurer l'entretien ; il est fondé sur la CIM-10 et le DSM-IV-TR. L'ADOS permet de compléter l'observation clinique. Si l'on veut évaluer la sévérité de l'autisme, on utilisera alors la Childhood autism rating scale (CARS) qui est particulièrement utile lors d'une déficience auditive ou visuelle associée [HAS, 2005] [HAS, 2010].

Les professionnels sont encouragés à explorer systématiquement les domaines neurologique et génétique par une consultation. Un examen ophtalmologique et auditif doit être effectué, ce dernier permettra d'écartier notamment une éventuelle surdité par un diagnostic différentiel. La réalisation d'une d'IRM cérébrale est également à prévoir. Une recherche des pathologies

associées doit être menée. Le but de cette démarche est de proposer par la suite pour chaque patient un traitement adapté et spécifique [HAS, 2011].

#### **1.1.6.3 Evaluation de la personne**

Le mode de fonctionnement de la personne avec TED dans son environnement sera apprécié par des entretiens avec un psychologue, un orthophoniste, et un psychomotricien. L'intervention de ces différents professionnels permettra d'évaluer la capacité du sujet à développer sa communication et ses compétences sociales. Cette évaluation préalable et indispensable s'inscrit dans le cadre de la mise en place d'un projet individualisé. [HAS, 2011].

#### **1.1.6.4 Suivi de l'évolution**

Une évaluation régulière de l'évolution des compétences et des difficultés de la personne avec TED tout au long de sa vie est préconisée. Celle-ci permettra d'adapter le projet personnalisé d'intervention pour chaque individu [HAS, 2010].

En rapport avec la présence d'un traitement médicamenteux chez les sujets avec TED, il est recommandé de réaliser régulièrement un suivi somatique (tension, glycémie, bilan lipidique, poids, indice de masse corporelle (IMC), périmètre abdominal, électrocardiogramme). Ce suivi est d'autant plus nécessaire à l'instauration d'un traitement psychotrope, en raison des effets indésirables potentiels. De plus, une réévaluation régulière de la pertinence, de l'efficacité et de la tolérance des traitements médicamenteux doit être faite chez l'adulte avec TED [HAS, 2010].

## **1.2 RECOMMANDATIONS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'AUTISME**

Le but de la prise en charge de la personne autiste est d'améliorer à la fois sa qualité de vie et celle de sa famille. Pour cela, des approches psychosociales sont mises en place dès l'enfance. La pharmacothérapie n'interviendra que dans un second temps, seulement si les interventions psychosociales ont donné une réponse insuffisante en termes d'amélioration comportementale [Bonnet D, Chabrol H, Roge B, 1996].

### **1.2.1 PRISE EN CHARGE PSYCHOSOCIALE**

Une approche précoce et pluridisciplinaire est un pré-requis incontestable pour arriver à une amélioration des symptômes qui entravent l'adaptation sociale du sujet autiste. Plusieurs programmes sont reconnus utiles et sont appliqués dans les centres qui accueillent ces enfants [Roge B, 2002] [Des Rivières-Pigeon C, Poirier N, 2014].

#### **1.2.1.1 Le modèle ABA (Applied Behavioral Analysis)**

En français, l'acronyme ABA se traduit par une analyse comportementale appliquée. Ce modèle vise à apprendre à l'enfant à repérer les comportements souhaités et non souhaités, par la répétition des séquences avec une stimulation positive (récompense, encouragement) ou négative (ignorance ou neutralité) [Des Rivières-Pigeon C, Poirier N, 2014].

#### **1.2.1.2 Le programme TEACCH (Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children)**

*Traitement et éducation des enfants avec autisme et autres handicaps de la communication.* Ce programme psycho-éducatif vise à améliorer l'apprentissage et l'autonomie de la personne sur le plan spatial et temporel. L'environnement de l'enfant est organisé et structuré de manière à tenir compte de son niveau de développement. Le but de cette mise en place est d'encourager et de faciliter l'adaptation de l'enfant au milieu dans lequel il se trouve et qu'il puisse acquérir une habilité fonctionnelle [HAS, 2010].

#### **1.2.1.3 Le système PECS (Picture Exchange Communication System)**

Ce programme repose sur un système de communication avec l'enfant autiste par un échange d'images [Roge B, 2002].

#### **1.2.1.4 Autres interventions psychosociales**

En plus de ces programmes d'éducation comportementale, d'autres interventions psychosociales sont nécessaires. Elles font appels à plusieurs professionnels, notamment dans le domaine

psychomoteur, de l'orthophonie, et de la psychothérapie. L'accompagnement du sujet autiste doit être continu [Des Rivières-Pigeon C, Poirier N, 2014].

### **1.2.2 PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE**

Il n'existe pas de traitement curatif pour traiter les TED. En revanche, certaines classes médicamenteuses sont utiles pour améliorer les comportements inadaptés qui interfèrent avec la socialisation. Au regard de l'étiologie biochimique et neurobiologique de l'autisme, différents traitements sont proposés.

En mars 2012, la Haute Autorité de Santé publie un guide de recommandations de bonnes pratiques. Ce sont des propositions méthodiques pour aider à la fois les praticiens et les patients dans une démarche de soins appropriés.

Les recommandations sont traditionnellement classées par grade :

- Grade A = preuve scientifique établie
- Grade B = présomption scientifique
- Grade C = faible niveau de preuve
- Grade AE = accord d'experts.

Ici, en ce qui concerne l'autisme, rare sont les recommandations de grade A.

#### **1.2.2.1 Traitement neuroleptique**

L'indication première des neuroleptiques est le traitement des patients schizophrènes en agissant sur les symptômes productifs (positifs) et/ou sur les symptômes déficitaires (négatifs). Les manifestations cliniques de l'autisme peuvent être assimilées à certains de ces symptômes, ce qui expliquerait le recours à l'utilisation des neuroleptiques. L'aspect biochimique de l'autisme soulève une concentration excessive en dopamine et en sérotonine. L'intérêt de l'utilisation des antipsychotiques repose principalement sur l'action antagoniste de cette classe thérapeutique sur les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.

##### **1.2.2.1.1 Recommandations de la HAS concernant les antipsychotiques**

De manière générale, les antipsychotiques ont pour cible thérapeutique les psychoses (schizophrénie, délires, hallucinations), ainsi que le traitement à court terme des épisodes maniaques aigus. Leur action sur les troubles graves du comportement est également utile à la prise en charge de l'autisme. Il est recommandé que l'usage d'antipsychotiques chez les enfants doit être considéré uniquement lors de problèmes sévères de comportement et seulement en cas

d'inefficacité des autres interventions [HAS, Anesm, 2012]. Leur utilisation vise à améliorer le retrait, les comportements inadaptés, ou les autres symptômes de l'autisme.

Concernant le choix des molécules, le constat est que la plupart des antipsychotiques prescrits n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication des TED ou dans cette population. Seuls l'halopéridol et quelques rares autres molécules (le sulpiride et le pimozide) disposent d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Malgré cela, les enquêtes de pratique [HAS, Anesm, 2012] montrent que chez les sujets avec TED, une forte proportion est traitée par psychotropes. Il importe donc au prescripteur de procéder régulièrement, et ce pour chaque patient, à une évaluation du rapport bénéfice/risque, de l'indication et de la poursuite du traitement, au plus tard tous les 6 mois conjointement à un respect de la mise en place d'une fenêtre thérapeutique. Surtout, d'après le guide 2012 de l'HAS, il n'est toujours pas possible de conclure en la pertinence de telle ou telle stratégie médicamenteuse, en l'état actuel des connaissances. En effet, médecins et experts sont indécis sur les différentes stratégies médicamenteuses parmi les neuroleptiques 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>e</sup> génération, pour juger du caractère approprié ou non [HAS, Anesm, 2012].

Dans l'idéal, la prescription de psychotropes chez les sujets à TED devrait être exceptionnelle et rester temporaire ; elle ne doit pas être considérée comme définitive. Concernant ces médicaments, il n'y a pas d'argument en faveur d'une association entre eux. Les recommandations de la HAS stipulent que si un traitement est jugé inefficace, plutôt que d'ajouter une molécule, il convient d'en changer. Il est à ce sujet recommandé de réévaluer l'état du patient avant toute nouvelle prescription, d'augmenter les dosages de manière progressive, et d'assurer une surveillance médicale de la tolérance en tenant compte des effets sur les capacités d'apprentissage et les fonctions cognitives [HAS, Anesm, 2012].

Si l'HAS se prononce sur la prescription d'antipsychotiques chez les sujets à TED de la manière évoquée précédemment, il n'en est pas de même concernant les recommandations pour le traitement de la schizophrénie. Pour traiter les manifestations schizophréniques, le recours à un antipsychotique de seconde génération (AP2G) est recommandé en première intention plutôt qu'un antipsychotique de première génération (AP1G), sauf s'il y a notion d'une cure antérieure par AP1G qui s'était révélée efficace et bien tolérée. Bien qu'une monothérapie soit à privilégier, une association d'antipsychotiques peut être instaurée en cas d'échec de cette dernière. Cette association de molécules peut notamment être envisagée lors d'une substitution d'un antipsychotique par un autre, ou en cas de résistance au traitement. Alors que dans la population à TED la durée de traitement par antipsychotique doit être temporaire, dans la population schizophrène il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 2 ans après la

résolution symptomatique d'un épisode unique. S'il y a eu plusieurs épisodes de manifestations schizophréniques, le traitement sera alors maintenu au moins 5 ans, voire au-delà. Le but est de prévenir des rechutes en poursuivant le traitement antipsychotique à la posologie adaptée [HAS, 2007].

#### 1.2.2.1.1.1 Antipsychotiques de première génération, dits classiques

##### 1.2.2.1.1.1.1 Halopéridol, HALDOL®

###### ► **Autorisation de mise sur le marché**

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) précise que l'halopéridol a une AMM pour l'indication des « troubles graves du comportement (stéréotypie, automutilation, agitation) notamment dans le cadre des syndromes autistiques » chez l'enfant ; « états psychotiques aigus/chroniques et traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles » chez l'adulte [HAS, Anesm, 2012].

###### ► **Recommandations de bonne pratique**

« Les antipsychotiques classiques sont efficaces pour diminuer les stéréotypies, tempérer les colères et améliorer les interactions sociales [HAS, Anesm, 2012]. » Toutefois, étant donné leur forte proportion d'effets indésirables (légère prise de poids, syndrome extrapyramidal, dyskinésie, troubles du rythme cardiaque), ils ne sont pas recommandés en première intention et une surveillance stricte doit être faite (suivi somatique et électrocardiogramme (ECG)).

###### ► **Etudes cliniques**

Pour observer ses effets, des études croisées randomisées Halopéridol *versus* placebo en double aveugle ont été menées chez des enfants ayant pour diagnostic ciblé l'autisme infantile. Comparé au placebo, les effets avant et après instauration de l'halopéridol montrent une réduction des symptômes de colère, d'hyperactivité, de stéréotypie et de retrait, avec une différence intergroupe significative [Anderson LT, Campbell M, Caplan R, *et al.*, 1982]. Il est à noter que paradoxalement, chez certains enfants, une augmentation de l'irritabilité a été observée. Les effets indésirables rapportés sont des signes extrapyramidaux corrigés par l'administration d'anticholinergiques ou d'antihistaminiques, une prise de poids (+ 6 kg en six mois), une constipation, une énurésie et des troubles du sommeil [HAS, Anesm, 2012].

#### 1.2.2.1.1.2 Autres antipsychotiques classiques

##### ► **Autorisation de mise sur le marché**

Parmi les autres antipsychotiques classiques ayant une AMM chez l'enfant dans l'indication de trouble grave du comportement, on retrouve :

- des molécules spécifiques aux TSA : sulpiride DOGMATIL®, pimozide ORAP®. Elles sont indiquées pour les agitations, les automutilations, les stéréotypies et notamment dans le cadre des syndromes autistiques.
- des molécules non spécifiques aux TSA : cyamémazine TERCIAN®, propériciazine NEULEPTIL®, lévomépromazine NOZINAN®, chlorpromazine LARGACTIL®, tiapride TIAPRIDAL®. Elles sont indiquées en cas d'agitation et d'agressivité.

##### ► **Recommandations de bonne pratique, études cliniques**

Parmi les recommandations identifiées et les études contrôlées publiées, aucune ne cite ces autres antipsychotiques classiques comme molécules recommandées chez les sujets avec TED. Les recommandations retrouvées de l'HAS par rapport aux molécules AP1G ne concernent que l'halopéridol [HAS, 2012].

#### 1.2.2.1.1.2 Antipsychotiques de seconde génération, dits atypiques

Les antipsychotiques de seconde génération sont d'efficacité comparable à ceux de la première génération, avec une meilleure tolérance (moins d'effets indésirables).

##### 1.2.2.1.1.2.1 Rispéridone, RISPERDAL®

##### ► **Autorisation de mise sur le marché**

Avant 2010, la rispéridone avait une AMM spécifique pour les syndromes autistiques, avec pour indication le traitement des troubles du comportement (stéréotypies sévères, hétéroagressivité, impulsivité majeure, et automutilation) en monothérapie chez les enfants âgés de 5 à 11 ans. Depuis, les RCP ne font plus mention des syndromes autistiques. La rispéridone est alors simplement indiquée « dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants de plus de 5 ans avec un retard mental, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique » [Academy of medicine Singapore, 2010]. C'est une réévaluation de l'Agence européenne du médicament qui a exclu les troubles autistiques des indications de la rispéridone. On reproche à la molécule un manque de spécificité du fait qu'elle ne puisse pas traiter de manière satisfaisante les principaux symptômes de la maladie elle-même, bien qu'elle ait démontré son efficacité dans les symptômes associés à l'autisme

[Commission des communautés européennes, 2008]. Si, en Europe, l'AMM de l'indication des TSA pour la rispéridone a été retirée, aux Etats-Unis elle est en revanche toujours approuvée [Béhérec L, Champion D, Gerardin P, 2014].

► **Recommandations de bonne pratique**

Les recommandations concernant l'usage de la rispéridone sont de grade B (preuve scientifique sur l'efficacité). La molécule peut être utilisée chez des enfants avec autisme/TED en cas de colère, d'irritabilité, d'agression ou d'automutilation, mais pour un traitement de courte durée du fait que les TSA aient été exclus des indications [HAS, 2012].

En dehors de la rispéridone, aucune autre recommandation ne peut être faite sur l'utilisation d'autres AP2G en raison de l'insuffisance de preuves. Quelques études ont tout de même été menées.

► **Etudes cliniques**

Dans le cadre de l'autisme, la rispéridone est l'antipsychotique le plus étudié. Des essais contrôlés randomisés en double insu, méthodologiquement fiables, ont été menés [HAS, 2012]. Ils révèlent une efficacité de la rispéridone à titre d'amélioration globale du comportement perturbateur (irritabilité, hyperactivité), de l'autonomie, des comportements répétitifs, stéréotypés et (auto)agressifs. De plus, on note une persistance de son efficacité jusqu'à 6 mois après l'arrêt de traitement par la rispéridone ; au-delà une rechute apparaît [Research units on pediatric psychopharmacology autism network, 2005]. Une comparaison entre l'usage de l'halopéridol et de la rispéridone, montre que le traitement par ce dernier présente une meilleure efficacité et tolérance (moins de prise de poids par exemple avec la rispéridone qu'avec l'halopéridol) [Baykara, Dirik E, Emiroglu FN, *et al.*, 2008].

**1.2.2.1.1.2.2 Olanzapine, ZYPREXA®**

L'olanzapine n'a pas d'AMM dans le cas des TED. L'évaluation de ses effets se base sur un essai contrôlé randomisé de faible niveau de preuve (moins de 10 sujets traités). D'autres essais ouverts suggèrent une amélioration clinique globale du comportement [HAS, 2012].

**1.2.2.1.1.2.3 Aripiprazole, ABILIFY®**

L'aripiprazole n'a pas d'AMM en France dans le cadre des TED [HAS, 2012] mais l'a obtenu aux Etats-Unis depuis 2009 dans le cadre de l'irritabilité pour les patients avec TED [Béhérec L, Champion D, Gerardin P, 2014]. Deux études ont montré que l'aripiprazole réduit les

comportements à problèmes et améliore les comportements répétitifs [Baghdadli A, Guinchat V, Hellings JA, *et al.*, 2012].

► **Recommandations**

Il n'y a aucune recommandation de bonne pratique, même étrangère, qui cite l'aripiprazole.

► **Revue systématique**

L'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) publie dans sa revue en 2011, que l'aripiprazole réduirait les comportements agités (irritabilité, hyperactivité) et améliorerait les comportements répétitifs (stéréotypie) [AHRQ, 2011]. Mais les effets secondaires limitent son usage.

**1.2.2.1.2 Caractéristiques pharmacologiques des antipsychotiques**

**1.2.2.1.2.1 Classification**

**Tableau II : Classification des antipsychotiques selon leur action prédominante [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].**

<b>Antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération, dits classiques</b>		
<b>Dénomination commune internationale (DCI)</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Action</b>
Halopéridol..... Chlorpromazine.....	HALDOL® LARGACTIL®	anti-productive
Zuclopenthixol..... Loxapine..... Amisulpride.....	CLOPIXOL® LOXAPAC® SOLIAN®	polyvalente
Pipampérone..... Propériciazine..... Lévomépromazine..... Cyamémazine..... Tiapride.....	DIPIPERON® NEULEPTIL® NOZINAN® TERCIAN® (+++) TIAPRIDAL®	sédative
<b>Antipsychotiques de 2<sup>nd</sup>e génération, dits atypiques</b>		
Aripiprazole..... Clozapine..... Risperidone..... Quiétapine..... Olanzapine.....	ABILIFY® LEPONEX® RISPERDAL® XEROQUEL® ZYPREXA®	anti-productive et anti-déficitaire

L'action anti-productive des antipsychotiques a une efficacité sur les symptômes positifs. Une action anti-déficitaire ou désinhibitrice cible les symptômes négatifs. L'action sédatrice aura une efficacité sur l'agitation et les angoisses. Un médicament à action polyvalente signifie que son activité dépendra de la posologie à laquelle il est administré. A faible dose il aura une action anti-déficitaire, à forte dose une action anti-productive, et à très forte dose une action sédatrice [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

#### 1.2.2.1.2.2 Mode d'action

Les antipsychotiques agissent sur trois types de symptômes appartenant principalement à la schizophrénie, mais que l'on peut retrouver chez les sujets autistes [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

**Tableau III : Manifestations cliniques des troubles de l'autisme.**

Symptôme	Aspect clinique
Symptômes positifs (productifs)	Agitation, hallucination, délire
Symptômes négatifs (déficitaires)	Perte d'initiative (apragmatisme), retrait social ou repli autistique, absence de coopération et de liens sociaux, émoussement des émotions
Troubles cognitifs	Altération de la capacité à organiser et traiter les informations, troubles de la pensée et de la réflexion, confusion, inattention, pauvreté du langage, difficulté d'apprentissage

L'amélioration de la clinique de ces symptômes est rendue possible par l'action des antipsychotiques sur différents systèmes du cerveau. Ces molécules thérapeutiques vont exercer une action antagoniste sur les récepteurs du système dopaminergique, sérotoninergique (5-HT<sub>2</sub>),  $\alpha$ -adrénergique, histaminique H<sub>1</sub>, muscarinique et glutamatergique. Les deux principaux systèmes sont :

- le système dopaminergique pour son intérêt sur les symptômes positifs,
- le système sérotoninergique pour son intérêt sur les symptômes négatifs et cognitifs.

Le système dopaminergique joue un rôle au niveau nigro-strié dans la régulation des émotions et le contrôle de la motivation et de l'activité motrice. Au niveau méso-cortical dans le circuit limbique, le système dopaminergique intervient dans les réactions comportementales, et dans les activités mnésiques. Ce système est aussi appelé le système de récompense. Le système sérotoninergique régule les troubles de l'humeur et l'anxiété [MASSEY BW, MELTZER HY, 2011] [HUANG M, MELTZER HY, 2008].

La différence entre les deux générations d'antipsychotiques consiste en la très forte affinité de la seconde génération pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sérotoninergiques ; ce qui leur confère une meilleure efficacité sur les symptômes négatifs. Une autre particularité intéressante parmi cette seconde génération concerne la molécule Abilify® qui est un agoniste partiel des récepteurs D<sub>2</sub> dopaminergiques. Il peut alors se comporter soit comme un antagoniste D<sub>2</sub> lors d'hyperdopaminergie, soit comme un agoniste D<sub>2</sub> lors d'hypodopaminergie. En effet, dans certaines régions cérébrales le système dopaminergique est hyperactif, rendant compte des symptômes productifs, et dans d'autres régions il est hypoactif expliquant les symptômes déficitaires [THOMAS P, 2014]. Cette particularité de l'aripiprazole le distingue de tous les autres neuroleptiques atypiques. Son activité d'agoniste partiel des récepteurs D<sub>2</sub> permet de stabiliser le système dopaminergique en évitant notamment l'hypodopaminergie qui limiterait la tolérance du patient aux neuroleptiques [Aubry G, Bertschy C, Bryois N *et al.*].

Il n'y a normalement pas lieu dans le traitement d'entretien des psychoses, d'associer deux neuroleptiques même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée. Une monothérapie est à recommander [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

#### 1.2.2.1.2.3 Effets indésirables

La prise d'un traitement neuroleptique s'accompagne de nombreux effets indésirables qui sont relativement fréquents.

**Tableau IV : Effets indésirables des antipsychotiques.**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Manifestation clinique</b>
Endocrinien	Gynécomasties, galactorrhées
Métabolique	Prise de poids, hyperglycémie
Neurologique	<u>Effets extrapyramidaux</u> : dyskinésies tardives, akinésie, tremblements, akathisie
Neurovégétatif	Sédation, hypotension orthostatique <u>Effets anticholinergiques</u> : sécheresse buccale, constipation, mydriase, tachycardie, rétention urinaire
Cutané	Photosensibilisation
Cardiaque	Allongement de l'espace QT, torsades de pointe
Syndrome malin des neuroleptiques	Fièvre, pâleur, déshydratation, convulsion, tachycardie, troubles de la pression artérielle et de la conscience
Hématologique (concerne la clozapine)	Leucopénie, agranulocytose mortelle

Le syndrome malin des neuroleptiques est un effet indésirable rare mais très grave. Son apparition impose l'arrêt du traitement. Les risques cardiaques encourus lors de la prise d'un traitement antipsychotique imposent une surveillance par un électrocardiogramme (ECG), à l'instauration et en cours de traitement. Compte tenu du risque hématologique encouru pour le patient, la clozapine n'est indiquée qu'en seconde intention après échec d'un autre traitement. Une surveillance accrue est à prévoir. Des prises de sang sont à effectuer de manière hebdomadaire pendant les 18 premières semaines de traitement, puis une fois par mois. Enfin, les analyses sanguines doivent être poursuivies pendant encore 4 semaines après l'arrêt complet du traitement. Dans tous les cas, un examen ECG préalable est préconisé avant et pendant la mise en place d'un traitement par antipsychotique en raison des retentissements cardiaques secondaires [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013]. Les recommandations de la HAS concernant la population schizophrène s'accordent également sur l'utilisation de la clozapine en cas de résistance avérée aux autres antipsychotiques [HAS, 2007].

La seconde génération des antipsychotiques est mieux tolérée que la première, les effets indésirables sont moins fréquents surtout pour les effets extrapyramidaux. Mais ce bénéfice est au détriment de troubles métaboliques plus importants. La prise de poids avec les antipsychotiques atypiques peut aller de +6 à +20kg. Dans la pratique, on préférera tout de même avoir recours aux antipsychotiques de seconde génération [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

Des médicaments correcteurs sont souvent associés au traitement antipsychotique pour atténuer ces effets secondaires fréquemment présents. Toutefois, il n'y a pas lieu de prescrire ces correcteurs anticholinergiques de manière systématique à titre préventif [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013]. Les recommandations de la HAS concernant le traitement de la schizophrénie par les antipsychotiques s'accordent également sur ce dernier point [HAS, 2007].

**Tableau V : Médicaments correcteurs des effets indésirables induits par les neuroleptiques.**

Dénomination commune internationale	Spécialité	Intérêt
Tropatépine .....	LEPTICUR®	Antiparkinsonien anticholinergique.
Trihexyphénidyle ...	PARKINANE®	Traitement du syndrome parkinsonien induit par les antipsychotiques.
Macrogol .....	TRANSIPEG®	Laxatif osmotique. Traitement symptomatique de la constipation.
Anétholtrithione .....	SULFARLEM®	Correcteur des insuffisances salivaires.

## **1.2.2.2 Traitements médicamenteux des troubles associés**

### **1.2.2.2.1 Antidépresseurs / Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** **ISRS**

Un traitement par antidépresseur est proposé en cas de dépression, mais aussi pour réduire les TOC, et les comportements répétitifs ritualisés. Ces médicaments préviennent les attaques de panique, les troubles phobiques, et l'anxiété. Dans le cerveau, les informations sont transmises entre les neurones par l'intermédiaire des synapses qui assurent leur connexion. Les influx nerveux circulent dans cette zone d'échange grâce à des messagers chimiques appelés neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine [Rutter M, Schopler E, 2000].

Comme évoqué précédemment dans « les origines biochimiques » de l'autisme, le taux plasmatique et plaquettaire de la sérotonine serait anormalement élevé chez les sujets à TED. Il en est de même pour la dopamine dont la concentration dans les urines et le liquide céphalo-rachidien serait plus élevée que la normale. Ces taux supérieurs à la normale pourraient traduire une fuite de ces neuromédiateurs au niveau synaptique alors même qu'ils devraient être intégrés à la synapse. Cette dernière a pour rôle d'assurer la connexion entre deux neurones. Sous l'action des antidépresseurs, les synapses vont pouvoir capter et utiliser à nouveau ces neurotransmetteurs qui vont alors redevenir endogènes. Le choix préférentiel d'un antidépresseur dans la population autiste se porterait donc au sein de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [Rutter M, Schopler E, 2000].

#### **1.2.2.2.1.1 Recommandations de la HAS concernant les antidépresseurs**

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) n'ont pas d'AMM spécifique dans l'indication des TED. L'indication principale de ces médicaments est la dépression et les troubles de l'humeur. On retrouve secondairement dans leurs AMM d'autres indications utiles au traitement des troubles associés aux TED tels que l'anxiété et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) [HAS, 2010].

**Tableau VI : Autres indications dans l'AMM de certains ISRS, non spécifiques mais trouvant leur place dans le traitement des troubles associés à l'autisme.**

<b>Médicament</b>	<b>AMM pour les indications suivantes</b>
Escitalopram SEROPLEX® Paroxétine DEROXAT®	Troubles obsessionnels compulsifs et anxiété/phobie sociale
Fluoxétine PROZAC® Sertraline ZOLOFT®	Troubles obsessionnels compulsifs

► **Recommandations**

Aucune recommandation particulière n'est disponible en France si ce n'est d'utiliser cette classe thérapeutique avec prudence et sous surveillance soigneuse (grade B), du fait de l'absence d'un bon niveau de preuve et du peu d'études contrôlées randomisées dans cette indication [Barrows P, 2005] [HAS, 2012]. Les recommandations étrangères divergent selon les pays : l'Espagne ne recommande pas les ISRS chez les sujets avec TED, la Nouvelle-Zélande considère que les ISRS peuvent être efficaces sur l'anxiété et les obsessions, tandis que l'Ecosse n'émet pas de recommandations en raison de l'insuffisance de preuves [HAS, 2012]. Une revue de 2012 évoque que ces antidépresseurs sérotoninergiques ont un effet limité sur la réduction des comportements répétitifs. Les résultats des dernières études sont contradictoires et on retrouve parfois l'apparition d'effets indésirables à type d'hyperactivité, d'agitation et d'insomnie suite au traitement par ISRS [Baghdadli A, Guinchat V, Hellings JA, *et al.*, 2012].

**1.2.2.2.1.2 Caractéristiques des antidépresseurs**

Selon leur famille chimique, les antidépresseurs ont une action régulatrice sur la neuromédiation sérotoninergique, noradrénergique et/ou dopaminergique. L'objectif de ces molécules est d'augmenter la concentration des neuromédiateurs à l'intérieur de la synapse, et donc de réguler à nouveau le fonctionnement du circuit d'informations entre les neurones. Les antidépresseurs possèdent également des effets sédatifs avec une action anxiolytique et/ou des effets psychostimulants. Cette classe de médicament va agir soit en inhibant la recapture du neuromédiateur, soit en augmentant sa libération, soit en inhibant l'enzyme de dégradation la monoamine oxydase (MAO) [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

**Tableau VII : Mode d'action des antidépresseurs [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].**

<b>Famille</b>	<b>Molécule</b>	<b>Mode d'action</b>
ISRS = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Paroxétine DEROXAT® Fluoxétine PROZAC® Escitalopram SEROPLEX® Citalopram SEROPRAM® Sertraline ZOLOFT®	Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine (5-HT). Le neuromédiateur va rester dans la fente synaptique où sa concentration intrasynaptique sera augmentée. La libération de 5-HT est ainsi régulée et permet d'assurer la transmission de l'influx nerveux.
IRSNA = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Venlafaxine EFFEXOR® Duloxétine CYMBALTA®	Inhibition de la recapture de deux neuromédiateurs : la sérotonine et la noradrénaline.
Imipraminiques = tricycliques	Amitriptyline LAROXYL® Clomipramine ANAFRANIL®	Inhibition de la recapture de trois monoamines : la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine.

Les ISRS et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) sont prescrits en première intention. Les ISRS présentent l'avantage d'induire moins d'effets indésirables que les autres familles chimiques. Les antidépresseurs tricycliques ne seront prescrits qu'en seconde intention en cas d'échec des familles précédentes. En plus de leur action antidépressive, les imipraminiques bloquent les récepteurs histaminiques H1, muscariniques M1 et adrénergiques  $\alpha_1$ , ce qui leur confère des effets indésirables plus nombreux que les deux principales familles d'antidépresseurs [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

Un début d'amélioration des symptômes s'observe au bout de 3 à 4 semaines de traitement. C'est pourquoi les premières semaines sont souvent accompagnées d'une prise transitoire d'un anxiolytique qui agira rapidement sur certains symptômes comme l'anxiété et l'insomnie. Il minimisera aussi le risque de passage à l'acte ou d'auto-agressivité en attendant que l'antidépresseur fasse effet. La réponse au traitement est jugée complète et efficace après 4 à 8 semaines de prise du médicament. Il incombe de maintenir le traitement antidépresseur à la dose efficace pendant une durée suffisamment longue (6 mois à 1 an) pour être pleinement efficace et prévenir les rechutes. L'arrêt du traitement se fera de manière progressive pour éviter le syndrome de sevrage. Ce dernier se manifeste à travers plusieurs signes cliniques : une anxiété, une irritabilité, des cauchemars, des insomnies, des vertiges, des nausées, et un syndrome pseudogrippal. Le syndrome de sevrage peut persister jusqu'à environ une semaine après l'arrêt du traitement antidépresseur [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

En ce qui concerne les effets indésirables, il s'agit principalement de troubles digestifs mais ceux-ci s'atténuent au fil du traitement. Un allongement de l'espace QT au niveau cardiaque est possible. Cet effet secondaire est dose-dépendant et concerne surtout le citalopram et l'escitalopram. Un syndrome sérotoninergique peut également se manifester par des troubles :

- moteurs : rigidité, hyperactivité, tremblement
- psychiques: confusion, agitation, désorientation
- végétatifs : sueur, hyperthermie, tachycardie, trouble de la tension artérielle
- digestifs : diarrhée, douleur intestinale.

Enfin, tous les antidépresseurs peuvent induire un syndrome maniaque par inversion de l'humeur [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

#### **1.2.2.2.2 Anxiolytiques**

Les troubles anxieux incluent plusieurs formes cliniques : l'angoisse, l'hyperémotivité, les phobies, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), et les états de stress post-traumatique. Des manifestations physiologiques peuvent aussi se présenter chez l'individu : palpitations, constriction de la poitrine, difficultés à respirer, transpiration, nausées, vertiges.

##### **1.2.2.2.1 Recommandations de la HAS concernant les anxiolytiques**

On ne retrouve pas de recommandations concernant l'usage des anxiolytiques dans le guide de bonnes pratiques de la HAS de mars 2012 pour l'intervention thérapeutiques chez les personnes avec TED.

### 1.2.2.2.2 Caractéristiques des anxiolytiques

Deux principales familles chimiques interviennent dans cette étude : les benzodiazépines et un antihistaminique [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

**Tableau VIII : Les deux grandes familles d'anxiolytiques.**

<b>Famille chimique</b>	<b>Benzodiazépine</b>	<b>Antihistaminique</b>
<b>Molécules</b>	<p><b>Benzodiazépine à <u>½ vie longue</u></b></p> <p>Clobazam : URBANYL®</p> <p>Clorazépate : TRANXENE®</p> <p>Nordazépam : NORDAZ®</p> <p>Diazépam : VALIUM®</p> <p>Prazépam : LYSANXIA®</p> <p><b>Benzodiazépine à <u>½ vie courte et intermédiaire</u></b></p> <p>Alprazolam : XANAX®</p> <p>Bromazépam : LEXOMIL®</p> <p>Lorazépam : TEMESTA®</p> <p>Oxazépam : SERESTA®</p>	Hydroxyzine : ATARAX®
<b>Propriétés</b>	Anxiolytique Sédatif à forte dose Myorelaxant Anticonvulsivant	Anxiolytique Sédatif
<b>Mode d'action</b>	Agoniste des récepteurs GABA	Antagoniste des récepteurs histaminergiques H1
<b>Avantages</b>	Action immédiate Efficacité constante Sédation (si effet recherché)	Pas de risque de dépendance Sédation (si effet recherché)
<b>Inconvénients</b>	Risque de dépendance Troubles mnésiques possibles Sédation	Efficacité moins constante Sédation

Les benzodiazépines à demi-vie longue donnent des métabolites actifs. Ils sont à éviter chez la personne âgée pour laquelle on privilégiera les benzodiazépines à demi-vie courte ou intermédiaire. Les antihistaminiques ont également des propriétés anticholinergiques avec risque d'effets indésirables atropiniques ; une association à d'autres molécules anticholinergiques est

donc à éviter. D'autres associations sont à prendre en compte avec les anxiolytiques, c'est le cas des dépresseurs du système nerveux central (SNC) tels que les neuroleptiques, les hypnotiques, les antidépresseurs, et les antihypertenseurs centraux. Une co-prescription avec ces médicaments peut majorer l'effet sédatif. Parmi les effets indésirables des anxiolytiques des troubles de la mémoire et de l'attention sont à prendre en compte dans cette population autistique souffrant déjà de tels déficits [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

Selon la réglementation, la durée de prescription des anxiolytiques doit être courte et ne pas excéder 12 semaines. Il convient de rechercher la dose minimale efficace. Un sevrage devra être fait par diminution progressive de la posologie jusqu'à l'arrêt total du traitement, notamment avec les benzodiazépines qui entraînent un risque de dépendance [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

#### **1.2.2.2.3 Normothymiques / Thymorégulateurs**

Ce sont des régulateurs de l'humeur utilisés aussi bien en curatif qu'en préventif. Ils sont indiqués principalement dans les troubles bipolaires avec alternance des accès maniaques et des états dépressifs. Les épisodes maniaques se manifestent chez l'individu par de l'agitation, par un comportement excessif, et par des idées de grandeur.

Le traitement de première intention des troubles de l'humeur est représenté par, les sels de lithium et le divalproate de sodium Dépakote®. En seconde intention, les neuroleptiques de deuxième génération (aripiprazole, olanzapine et rispéridone) peuvent être utilisés. Certains antiépileptiques peuvent également être prescrits comme la lamotrigine, la carbamazépine et le valpromide. Les AP2G et les antiépileptiques sont plutôt utilisés dans le cas d'épisodes maniaques, hormis la lamotrigine qui est prescrite dans les troubles bipolaires à prédominance dépressive.

Il n'est pas rare de retrouver un thymorégulateur associé à un antidépresseur pour consolider l'efficacité de ce dernier en raison du risque de virage maniaque [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

#### **► *Recommandations de la HAS concernant les thymorégulateurs***

On ne retrouve pas de recommandations concernant l'usage des thymorégulateurs dans le guide de bonnes pratiques de la HAS de mars 2012 pour l'intervention thérapeutiques chez les personnes avec TED.

#### **1.2.2.2.4 Anticonvulsivants**

La prescription d'anticonvulsivant est liée à une prévalence plus importante de l'épilepsie dans la population des TED. L'épilepsie est une maladie se manifestant par des crises toniques récurrentes dues à une perturbation du fonctionnement cérébral. Lors d'une crise, un groupe de neurones cérébraux va se dépolariiser simultanément et de manière prolongée. On parle d'hyperactivité paroxystique pour définir cette excitation excessive des neurones. Pour une activité neuronale normale, un équilibre se fait entre :

- d'une part, les neurotransmetteurs excitateurs : le glutamate essentiellement, et l'aspartate. L'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants libère ces neuromédiateurs et entraîne une dépolariisation neuronale. Une crise épileptique peut se déclencher.
- d'autre part, les neurotransmetteurs inhibiteurs tels que le GABA. Celui-ci provoque une hyperpolarisation neuronale suite à l'augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorure. Cet acide aminé est un élément protecteur des membranes neuronales [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

⇒ Rappelons que, dans les causes génétiques de l'autisme une mutation du gène SHANK-3 est à l'origine d'une perturbation dans le fonctionnement des récepteurs du glutamate. Une défaillance dans la régulation de cet acide aminé entrainerait un déséquilibre dans l'activité neuronale [Betancur C, Bockmann J, Boeckers TM *et al.*, 2007].

#### **1.2.2.2.4.1 Recommandations de la HAS concernant les antiépileptiques**

Outre le fait de la plus forte prévalence de l'épilepsie chez les sujets à TED, en psychiatrie les antiépileptiques sont fréquemment utilisés pour traiter diverses dimensions telles que l'agressivité, l'impulsivité, l'irritabilité, les compulsions et les variations thymiques. Cependant, peu d'études contrôlées existent sur leur efficacité dans les populations à TED. Il y a une absence de preuve suffisante de l'effet de cette classe thérapeutique dans l'indication des TED [HAS, 2012].

#### **► *Recommandation***

Le rapport bénéfice/risque des antiépileptiques chez les sujets avec TED n'a pas été évalué, ce qui donne lieu à l'établissement d'aucune recommandation internationale [HAS, 2012].

#### 1.2.2.2.4.2 Caractéristiques des antiépileptiques

**Tableau IX : Mode d'action des médicaments antiépileptiques.**

<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Action</b>
Valproate de sodium ... Clonazepam ..... Diazepam .....	DEPAKINE® RIVOTRIL® VALIUM®	Inhibition de l'enzyme de dégradation du GABA, d'où renforcement de l'action protectrice du GABA.
Lamotrigine .....	LAMICTAL®	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, d'où une inhibition de l'excitation neuronale excessive.
Carbamazepine .....	TEGRETOL®	Agit selon ces deux procédés.

**Tableau X : Autres indications des antiépileptiques.**

<b>Antiépileptique</b>	<b>Indication secondaire</b>
Valproate de sodium DEPAKINE®	Troubles du comportement liés à l'épilepsie
Diazepam VALIUM®	Crise d'angoisse aigue, état d'agitation et d'anxiété
Clonazepam RIVOTRIL®	Douleurs de désafférentation*
Carbamazepine TEGRETOL®	Douleurs de désafférentation et certains états maniaques

Le choix du médicament antiépileptique dépendra donc aussi de l'existence de troubles associés. Parmi les facteurs favorisant la survenue d'une crise épileptique, on note également le manque de sommeil. La prise en compte de tous les symptômes présents chez le sujet autiste est donc importante pour une prise en charge optimale.

### **1.2.2.2.5 Hypnotiques**

Les sujets autistes sont fréquemment confrontés à des troubles du sommeil. Cela s'explique en partie par un défaut de sécrétion en mélatonine (hormone du sommeil) chez ces personnes. Les difficultés à obtenir un bon sommeil ont un retentissement sur la qualité de leur éveil au cours de la journée en termes de vigilance, d'énergie, et de concentration [Aspe C, Bauduret JF, Bonnet-Brilhaut F *et al.*, 2013].

#### **1.2.2.2.5.1 Recommandations de la HAS concernant les hypnotiques**

Les hypnotiques ne bénéficient pas d'AMM spécifique pour la population des TED. Ainsi le choix des molécules parmi les hypnotiques disponibles, reposera sur l'évaluation faite du bénéfice par le prescripteur [HAS, 2012].

##### **► Mélatonine**

Selon les recommandations de l'HAS, de grade AE, on notera cependant qu'en cas de retentissement sévère du trouble du sommeil sur les capacités de la personne au quotidien, la prescription de mélatonine (hormone du sommeil) peut être envisagée, sous condition d'une surveillance du rapport bénéfice/risque [HAS, 2012].

De plus, bien que la mélatonine n'ait pas d'AMM dans l'indication des TED, un avis favorable de la HAS autorise l'utilisation des comprimés à libération prolongée dans le cas de troubles du rythme veille-sommeil associé à un autisme, au syndrome de Rett, ou à une déficience intellectuelle avec TED [HAS, 2012].

#### **1.2.2.2.5.2 Caractéristiques des hypnotiques**

Les hypnotiques traitent les insomnies sur le plan symptomatique. Cette thérapeutique doit être occasionnelle et les cures doivent être discontinues. Il est recommandé de ne pas associer deux hypnotiques dans un traitement afin de prévenir un éventuel risque de dépendance. Leur prescription est limitée à 4 semaines. L'arrêt du traitement par hypnotique doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage. Les effets indésirables à long terme regroupent une instabilité caractérielle et des troubles de la mémoire et du jugement. Un risque d'accoutumance est lié à une prise régulière d'hypnotique [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013].

**Tableau XI : Classification des hypnotiques.**

<b>Famille chimique</b>	<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Spécialité</b>
Benzodiazépine	Loprazolam .....	HAVLANE®
Analogue des benzodiazépines	Zopiclone .....	IMOVANE®
	Zolpidem .....	STILNOX®
Antihistaminiques H1	Alimémazine .....	THERALENE®

Lorsque l'insomnie est secondaire à une maladie organique ou psychiatrique, on peut avoir recours :

- aux antipsychotiques sédatifs (Cyamémazine, Lévomépromazine)
- aux antidépresseurs sédatifs (Miansérine, Mirtazapine)

#### **1.2.2.2.6 Stimulants**

La prescription de stimulants vise le traitement des troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H). Certaines dimensions retrouvées dans le TDA/H sont fréquemment associées aux TED tels que l'impulsivité, le déficit attentionnel et l'hyperactivité motrice [HAS, 2010]. Ces dimensions sont les cibles des psychostimulants pouvant être utilisés chez les personnes à TED.

##### **1.2.2.2.6.1 Recommandations de la HAS concernant les stimulants**

Le méthylphénidate (Ritaline®) n'a pas d'AMM spécifique pour les TED [HAS, 2012]. Des études montrent les effets bénéfiques de cette molécule sur l'hyperactivité, les comportements répétitifs, la concentration, et l'attention conjointe [Aussilloux C, Baghdali A, Noyer M, 2007].

Malgré une faible évidence de leur preuve, les stimulants en général restent recommandés chez les sujets à TED présentant des symptômes de TDA/H. Le méthylphénidate en particulier peut être envisagé (grade B) ; son efficacité est jugée de grade C [HAS, 2012]. Des études montrent que cette molécule a amélioré les symptômes d'inattention et d'hyperactivité chez les enfants avec TSA, bien que le taux de réponse soit moins probant que chez les enfants présentant un TDA/H isolé. Toutefois, l'HAS met en garde sur les effets de ces stimulants. Ceux-ci peuvent augmenter en parallèle les comportements stéréotypés chez les enfants avec TED, en raison de leur forte sensibilité à ces molécules [HAS, 2010].

### **1.2.2.2.7 Autres molécules ayant fait l'objet de recommandations de la HAS**

#### **1.2.2.2.7.1 Naltrexone**

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opiacés. Elle n'a pas l'AMM dans les TED. Le manque de données et l'insuffisance des preuves ne permettent pas de conclure formellement sur l'efficacité de la naltrexone [HAS, 2012]. Des revues reconnaissent toutefois une possible efficacité de cette molécule sur les comportements autoagressifs (cas d'automutilations) et répétitifs [Aussilloux C, Baghdali A, Noyer M, 2007]. Mais ces résultats contrastent avec d'autres études qui relatent une absence de différence significative sur l'agressivité et l'irritabilité [Béhérec L, Champion D, Gerardin P, 2014].

#### **1.2.2.2.7.2 Agoniste alpha 2 adrénergique**

Là encore, l'insuffisance de preuve ne permet pas d'aboutir à des recommandations [HAS, 2012]. Des essais avaient suggéré l'intérêt de la clonidine dans l'impulsivité, l'hyperactivité et l'inattention chez des sujets retardés ou ayant des traits autistiques [Aussilloux C, Baghdadli A, Gonnier V, 2002].

#### **1.2.2.2.7.3 Inhibiteurs de la cholinestérase**

Des essais suggèrent une efficacité du chlorhydrate de donépézil sur le comportement autistique mais avec un risque de labilité émotionnelle [Aimonovitch MC, Becker M, Buchanan TM *et al.*, 2003] ; ainsi qu'une efficacité de la galantamine sur l'hyperactivité, l'irritabilité et le contact oculaire [Mair A, Niederhofer H, Staffen W, 2002]. Néanmoins, les inhibiteurs de la cholinestérase n'ont fait l'objet d'aucune recommandation dans les TED [HAS, 2012].

#### **1.2.2.2.7.4 Sécrétine**

La sécrétine est une hormone intestinale possédant également une action sur le système nerveux. De multiples essais contrôlés randomisés concluent en son absence de bénéfices sur les symptômes de l'autisme [Krishnamurthy V, 2008]. De plus, aucune preuve de la sécurité des traitements hormonaux n'a été identifiée. L'utilisation de la sécrétine n'est donc pas recommandée chez les sujets autistes (grade A) [HAS, 2012].

#### **1.2.2.2.7.5 Régimes sans gluten et sans caséine**

L'agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) (désormais Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Anses) conclu qu'il n'y a pas lieu d'encourager ce type de régime. Actuellement aucune donnée ne permet d'affirmer un effet bénéfique sur l'évolution de l'autisme, et d'écarter à terme d'éventuelles conséquences néfastes. De plus, les arguments avancés pour appuyer le recours à ce régime (troubles digestifs, peptidiurie, excès d'exorphines) ne sont pas étayés par des faits validés [HAS, 2010].

#### **1.2.2.2.7.6 Vitamines, acides oméga-3**

L'insuffisance des preuves disponibles ne permet pas d'émettre de recommandation concernant l'utilisation d'oligo-éléments (magnésium), de la vitamine B6 et d'oméga 3 chez les sujets à TED [HAS, 2012].

#### **1.2.2.2.7.7 Antibiotiques et traitement antifongique**

Ces traitements ne sont pas recommandés chez la population avec TED. En 2012, la HAS ne dispose pas, ou trop peu d'études qui ont évalué l'efficacité de ces médicaments. Par principe de précaution, leur usage n'est donc pas recommandé [HAS, 2012].

#### **1.2.2.2.7.8 Immunothérapie**

Un traitement par immunoglobulines en intraveineux expose à des risques importants et le bénéfice de cette intervention n'est pas prouvé. Le traitement par immunoglobuline par voie orale n'a pas montré d'efficacité [Aman MG, Burnham DL, Bruss JB, *et al.*, 2009]. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser l'immunothérapie chez les sujets avec TED [HAS, 2012].

#### **1.2.2.2.7.9 Agents chélateurs des métaux lourds**

L'usage de la chélation n'est pas recommandé (grade C) [HAS, 2012].

# **2 OBJECTIFS, METHODE ET** **RESULTATS**

## **2.1 OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Ce travail vise à réaliser une évaluation des pratiques de prescription des médicaments psychotropes auprès d'un service prenant en charge des adultes autistes (diagnostic F-84 selon la CIM-10), au Centre Psychothérapique de Nancy (CPN) à Laxou.

Les objectifs de cette étude sont de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le traitement standard d'un patient autiste adulte, au CPN ?
- Est-ce que la prescription évolue dans le temps ?
- Est-ce que les pratiques de prescriptions sont conformes aux recommandations de la HAS ?

Pour cela, un état des lieux des traitements au CPN par classe thérapeutique et par patient sera établi. Après avoir défini la composition d'une prescription-type, le but est de comparer les habitudes de pratique de prescription avec les recommandations de bonnes pratiques de la HAS parues en mars 2012.

## **2.2 POPULATION ET METHODE**

### **2.2.1 POPULATION**

L'étude observationnelle et rétrospective des prescriptions de psychotropes au CPN porte sur 28 patients adultes atteints d'autisme. Les critères d'inclusion d'un individu dans l'étude ont été le diagnostic et l'âge du patient. La période étudiée s'étend de l'année 2004 à l'année 2013.

Les différentes formes d'autisme sont regroupées au sein de la catégorie des TED codifiés « F-84 » selon la classification internationale des maladies CIM-10 [OMS, 1992]. La sélection des patients s'est donc basée sur le référencement de leur diagnostic devant être codifié « F-84 ». Le second critère de sélection a été l'âge du patient lors de la période étudiée. Le choix d'une population adulte est délibérément voulu en raison du faible nombre d'études réalisées sur cette catégorie de patients, comparée à la population infantile atteinte de TSA où plusieurs études et évaluations sont disponibles.

### ***Limite de l'étude et contexte***

Avec l'aide du service du Département d'Information Médicale (DIM) du CPN, 32 patients avaient pu être initialement sélectionnés sur la base des deux critères d'inclusion retenus. Dans le cadre de l'étude, chacun de ces patients s'est vu attribué un numéro d'anonymat allant de 1 à 32. Toutefois, par la suite, la recherche des dossiers-patients informatisés a révélé que seuls 28 dossiers médicaux étaient accessibles. Les patients n°9, n°13, n°15 et n°16 ont donc été écartés de l'étude. Les autres patients ont conservé leur numéro d'anonymat donné initialement. L'étude finale porte donc sur 28 patients.

Il faut souligner que les patients autistes hospitalisés au CPN sont les plus difficiles à prendre en charge au niveau du département. En effet, leur présence au CPN fait suite à de nombreux autres placements en instituts et à un échec de leur prise en charge au niveau médico-social. C'est dans ce contexte bien particulier que nous allons étudier les traitements médicamenteux de ces patients.

### **2.2.2 METHODE**

Dans un premier temps et avec la collaboration du DIM, la liste des patients sélectionnés pour l'étude a été établie. Pour cela, le service du DIM a procédé à une recherche dans les dossiers-patients informatisés à partir du logiciel CIMAISE® (société INTELLITEC). Les critères de recherche incluaient : un âge supérieur à 18 ans au moment de l'extrapolation des données en décembre 2012 et la présence d'un diagnostic référencé F-84. Vingt-huit patients sont ainsi sélectionnés dans l'étude et la période étudiée des traitements va de 2004 à 2013.

Puis, les historiques de prescriptions des patients sélectionnés ont été collectés à partir du logiciel PHARMA® (société COMPUTER ENGINEERING). Les données de l'historique médicamenteux de chaque patient sont collectées dans des tableaux chronologiques afin de mieux visualiser les plans de traitement (un exemple est disponible en annexe 1). Les classes thérapeutiques étudiées sont les antipsychotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les hypnotiques, les antiépileptiques, les thymorégulateurs, les psychostimulants et les vitamines.

L'étude se décompose en deux temps avec tout d'abord une étude transversale des prescriptions, puis une étude longitudinale. L'étude transversale permet au préalable de comparer les données épidémiologiques de notre population avec celles renseignées dans la littérature pour la population avec TED. Puis les prescriptions de chaque patient sont analysées un instant t pour établir la composition d'une prescription-type (quelles classes thérapeutiques et

combien de molécules) d'un adulte autiste au CPN. Nous avons ensuite comparé le traitement de chaque patient entre un temps t1 et un temps t2, en début et fin de la période étudiée, pour étudier l'évolution des traitements.

Enfin, une étude longitudinale des prescriptions tout au long du séjour du patient sera menée pour évaluer la fréquence de prescription des divers médicaments. Cette étude nous renseigne sur les médicaments les plus fréquemment prescrits au sein de chaque classe thérapeutique. Elle permettra aussi d'étudier les changements de traitement au cours du temps, en analysant le nombre de molécules différentes reçues au cours du séjour. Ces critères permettent d'évaluer la complexité ou non à établir un plan de traitement pour un patient autiste.

Cette étude observationnelle et rétrospective permet, après un état des lieux des pratiques de prescription au CPN chez les patients adultes autistes, une comparaison avec les recommandations de bonnes pratiques de la HAS.

## 2.3 RESULTATS

Afin de pouvoir étudier et réaliser une synthèse de la prise en charge médicamenteuse des patients adultes atteints d'autisme, il a été nécessaire d'établir au préalable et ce pour chaque patient, des tableaux reprenant leur historique médicamenteux durant la période sélectionnée de leur séjour au CPN de 2004 à 2013. L'exemple d'un historique est disponible en annexe n°1. Pour les 28 patients, les principales classes thérapeutiques étudiées sont les antipsychotiques (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération), les anxiolytiques (benzodiazépiniques et non benzodiazépiniques), les hypnotiques, les antidépresseurs, les antiépileptiques et les normothymiques. Les psychostimulants et les vitamines sont également relevés, mais leur fréquence de prescription reste faible.

La fréquence de la prescription des correcteurs anticholinergiques au sein de la population étudiée n'a pas été étudiée dans le cadre de cette thèse du fait que les recommandations sur leur usage ne sont pas spécifiquement liées à la prise en charge des patients avec TED. Ils sont prescrits dans le but de corriger les effets extrapyramidaux engendrés par les antipsychotiques. Il est recommandé de ne pas les prescrire systématiquement avec un traitement antipsychotique à titre préventif.

Afin de répondre aux objectifs, deux études sont menées, l'une transversale (à un instant t) et l'autre longitudinale (au cours de la période étudiée).

### 2.3.1 ETUDE TRANSVERSALE (A UN INSTANT T)

Le but de cette étude transversale est de faire état de diverses situations à un instant précis. Dans un premier temps, les caractéristiques de la population étudiée sont définies afin de pouvoir les comparer avec les données épidémiologiques retrouvées dans la littérature sur la population avec TED. Ensuite, les traitements sont analysés à un même instant t (juin 2013) pour tous les patients afin d'établir la composition en terme de classes thérapeutiques d'une prescription-type d'un adulte autiste au CPN. Enfin, une comparaison du traitement entre deux instants est faite pour chaque patient afin d'estimer l'évolution-type d'un traitement.

Pour que l'instant étudié soit le même pour chaque patient, on détermine ainsi sur la période étudiée 2004-2013 :

- l'instant t1 : correspondant à l'état du traitement au début du séjour du patient.
- l'instant t2 : correspondant à l'état du traitement à la fin du séjour du patient. C'est à ce moment que le traitement est normalement le plus adapté pour le patient.

### 2.3.1.1 Etude préalable et caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population sont établies en juin 2013 à la fin de la période étudiée, après le recueil de toutes les informations nécessaires.

#### 2.3.1.1.1 Sex-ratio homme/femme

Sur les 28 patients, 19 sont des hommes et 9 sont des femmes. Le sex-ratio *Homme/Femme* dans cette étude est donc approximativement de 2 hommes pour 1 femme.

#### 2.3.1.1.2 Répartition et pourcentage des différents diagnostics F-84

Le référencement du diagnostic des patients dans leur dossier médical permet d'observer le mode de répartition des différents TED au sein de la population étudiée selon la codification F84 de la CIM-10. Pour chaque codification de TED, le nombre de patient ayant reçu ce diagnostic a été comptabilisé. La répartition des diagnostics de TED au sein de la population du CPN est représentée dans la figure 2. Parfois, pour certains patients, un double diagnostic de TED est posé ; c'est pourquoi la somme des pourcentages dépasse 100%

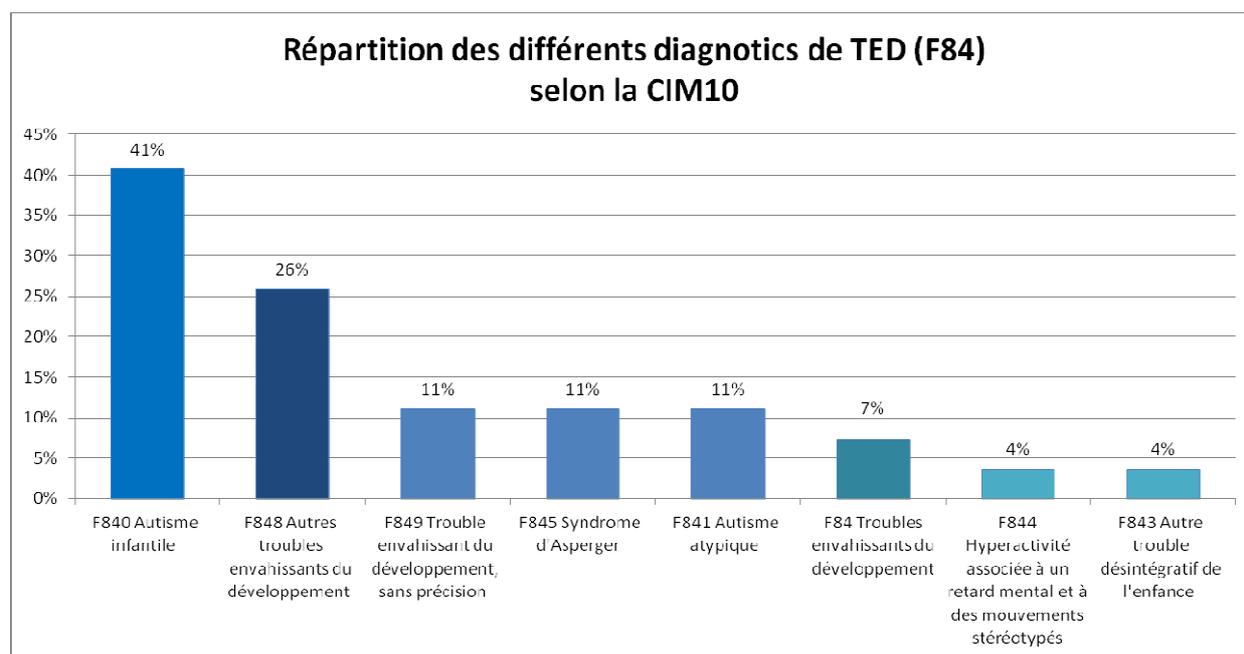


Figure 2 : Répartition des différents diagnostics de TED au sein de la population étudiée.

Le diagnostic le plus représenté au sein de la population étudiée d'adultes est l'autisme infantile F840, qui concerne 41 % des patients. Le diagnostic des « autres TED » F848 arrive en 2<sup>ème</sup> position chez 26 % des patients mais ce diagnostic regroupe tous les TED qui n'ont pu bénéficier d'une codification plus précise. Pour les formes plus caractéristiques de l'autisme, le syndrome d'Asperger F845 et l'autisme atypique F841 sont chacun diagnostiqués chez 11% des patients.

### 2.3.1.1.3 Age des patients

Pour chacun des 28 patients de l'étude, leur âge à l'entrée et à la sortie du CPN ont été relevés. Quant aux patients toujours présents au CPN au moment de l'étude, leur âge à la fin de la période étudiée a été notifié, soit en juin 2013. Dans ces trois catégories d'âge, nous avons précisé l'âge moyen, l'âge minimum et l'âge maximum.

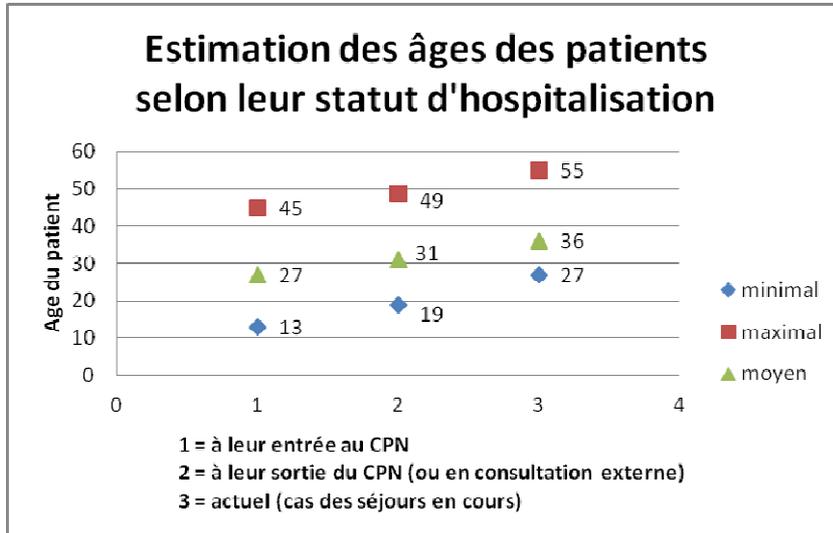


Figure 3 : Age des patients à leur entrée et sortie du CPN, ainsi que l'âge actuel des patients encore hospitalisés.

En moyenne, les patients adultes étudiés sont entrés au CPN à l'âge de 27 ans et sont sortis à 31 ans. Quant aux patients qui séjournent encore actuellement au CPN, ils ont entre 27 et 55 ans.

### 2.3.1.1.4 Statut actuel d'hospitalisation des patients

Sur la période de l'étude 2004-2013, un certain nombre de patients ont quitté le CPN. La figure 4 montre le pourcentage de patients encore hospitalisés et le pourcentage de patients sortis et/ou vus en consultation.

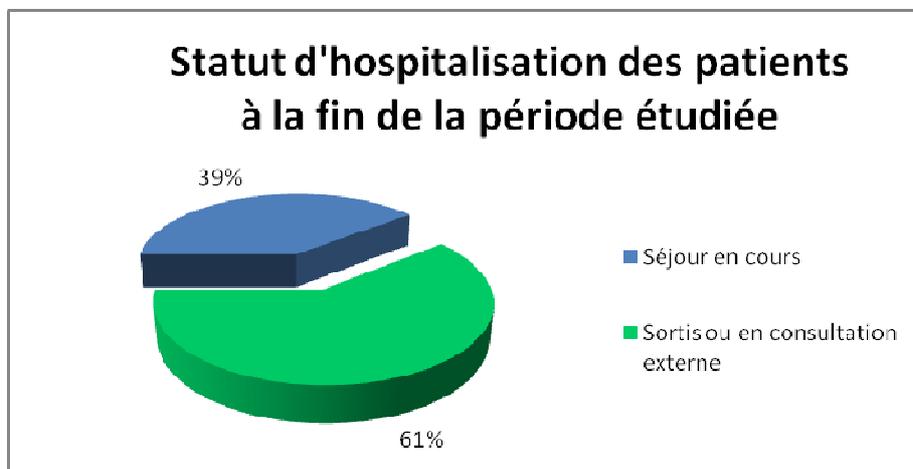
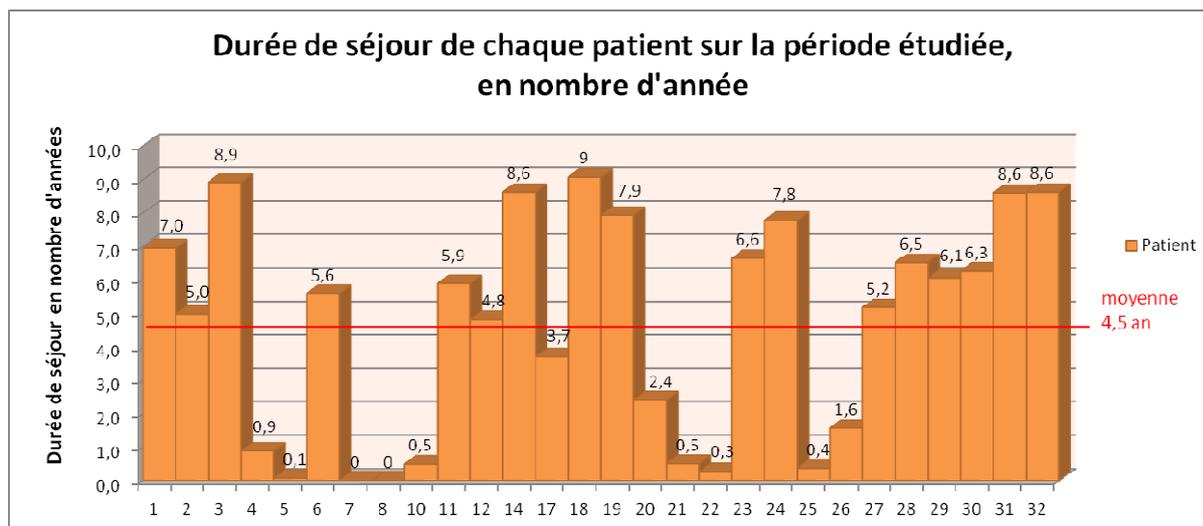


Figure 4 : Répartition des patients hospitalisés et non hospitalisés au CPN en juin 2013.

Sur les 28 patients de l'étude, 11 d'entre eux soit 39 % séjournent toujours au CPN au moment de l'étude. Les autres patients sont sortis du Centre ; certains reviennent ponctuellement lors de consultations externes avec le psychiatre qui les avait suivis.

### 2.3.1.1.5 Durée de séjour des patients

Sur la période étudiée allant de 2004 à 2013, la durée de séjour au CPN pour chaque patient a été relevée.



**Figure 5 : Représentation des durées de séjour par patient, en année.**

Parmi les 28 patients, 8 d'entre eux (soit 29 %) ont séjourné moins d'une année au Centre psychothérapique. La moyenne de séjour est de 4 ans et demi.

### 2.3.1.1.6 Autres pathologies psychiatriques diagnostiquées

A partir du dossier médical des patients, la présence clairement diagnostiquée d'une seconde pathologie, autre que celle des TED (F84), a été relevée pour chaque patient. Les maladies identifiées sont soit une maladie psychiatrique, soit une déficience intellectuelle (Tableau XII).

**Tableau XII : Autres pathologies diagnostiquées dans la population à TED.**

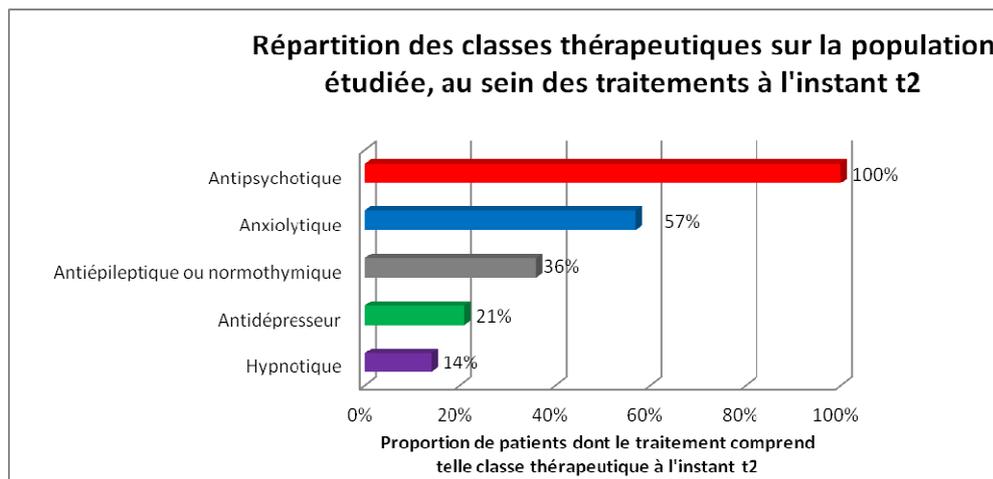
Code CIM-10	Diagnostic	% de patients
<b>Maladies psychiatriques</b>		<b>15%</b>
F28	Autres troubles psychotiques non organiques	4%
F317	Trouble affectif bipolaire, actuellement en rémission	4%
F601	Personnalité schizoïde	4%
F2002	Schizophrénie paranoïde épisodique avec déficit stable	4%
<b>Retard mental</b>		<b>15%</b>
F71	Retard mental moyen	4%
F721	Retard mental grave	4%
F731	Retard mental profond	7%

Parmi les maladies psychiatriques associées au TED, on retrouve notamment les troubles bipolaires et la schizophrénie. La proportion globale de ces troubles psychiatriques associés concerne 15% des sujets. Quant au retard mental, on retrouve la même proportion soit 15% des patients. Les patients ayant un retard mental sévère (profond) ont pour diagnostic un autisme infantile.

### 2.3.1.1.7 Répartition des classes thérapeutiques sur la population étudiée

La présence d'un traitement antipsychotique, anxiolytique, antidépresseur, hypnotique, antiépileptique et normothymique a été recherchée. Le nombre de patients recevant au moins une molécule de la classe thérapeutique concernée à l'instant t2 a été rapporté au nombre de patients étudiés (figure 6).

Attention, ces résultats reflètent la proportion de prescriptions médicamenteuses d'une classe thérapeutique et non la présence d'un trouble associé. Un lien direct avec le diagnostic d'anxiété, de dépression, d'épilepsie ou de troubles du sommeil, ne peut être clairement établi. Cette limite d'interprétation repose sur l'existence d'indications secondaires pour certaines molécules. Par exemple, un patient peut recevoir un traitement anxiolytique et ne pas être anxieux ; c'est le cas lors de l'usage d'un anxiolytique à visée sédatrice. De même, les antidépresseurs peuvent être prescrits dans les troubles anxieux chroniques et les TOCs. Les antiépileptiques sont souvent utilisés dans les troubles de l'humeur.



**Figure 6 : Répartition des classes thérapeutiques dans les traitements de la population étudiée à l'instant t2.**

Ainsi, on retrouve :

- des antipsychotiques pour tous les patients
- des anxiolytiques pour plus de la moitié des patients (57 %)
- des antiépileptiques ou normothymiques pour un tiers des patients (36 %)
- des antidépresseurs prescrits chez 21 % des patients
- des hypnotiques présents chez 14 % des patients.

### 2.3.1.2 Prescription-type

On cherche à établir la composition d'une prescription-type d'un patient adulte autiste au CPN. Pour cela, l'analyse des traitements à l'instant t2 est jugé le plus approprié. En effet, c'est en fin de séjour ou à la fin de la période étudiée pour les patients encore en cours d'hospitalisation lors de l'étude, que le traitement est censé être le plus adapté au patient par rapport au début de sa prise en charge médicamenteuse.

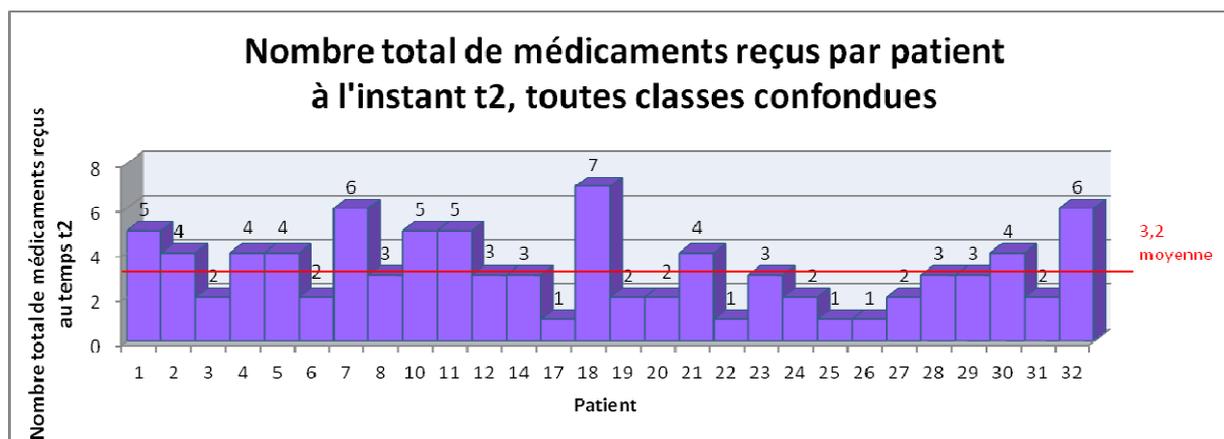
Le nombre de médicaments reçus à l'instant t2 pour chaque patient et par classe thérapeutique, est comptabilisé et résumé dans le tableau suivant disponible en annexe n°2. On réalise ainsi à l'instant t2, une évaluation quantitative du nombre de médicaments reçus par classe pharmaceutique, du nombre total de médicaments et du nombre de classes thérapeutiques reçus par patient. Des moyennes ont été calculées pour chacun de ces items.

Le tableau XIII regroupe toutes ces informations et constituera la base de données servant à la réalisation des figures qui suivront et qui reprendront chacun des points étudiés.

**Tableau XIII : Evaluation quantitative des différents médicaments et classes thérapeutiques reçus par patient à l'instant t2 (disponible en annexe 2).**

Classe pharmaceutique	Nombre de médicaments reçus à l'instant t2 par classe pharmaceutique, pour chaque patient																												moyenne			
	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	14	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32				
Antipsychotique AP1G	1	1	0	1	0	0	2	1	2	2	2	2	0	4	1	2	2	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	<b>1</b>
Antipsychotique AP2G	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	2	1	1	1	1	1	<b>0,8</b>	
Anxiolytique non BZD	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	<b>0,1</b>		
Anxiolytique BZD	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	<b>0,5</b>		
Hypnotique	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,2</b>		
Antiépileptique et normothymique	1	2	1	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	<b>0,4</b>			
Antidépresseur	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	<b>0,2</b>			
Psychostimulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>		
Vitamines	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>		
<b>Nombre total de médicaments reçus par patient l'instant t2</b>	5	4	2	4	4	2	6	3	5	5	3	3	1	7	2	2	4	1	3	2	1	1	2	3	3	4	2	<b>6</b>	<b>moyenne</b>	<b>3,2</b>		
<b>Nombre de classes thérapeutiques reçues par patient à l'instant t2</b>	5	3	2	4	4	2	5	3	3	4	2	2	1	4	2	1	3	1	3	2	1	1	2	2	3	4	2	<b>5</b>	<b>moyenne</b>	<b>2,7</b>		

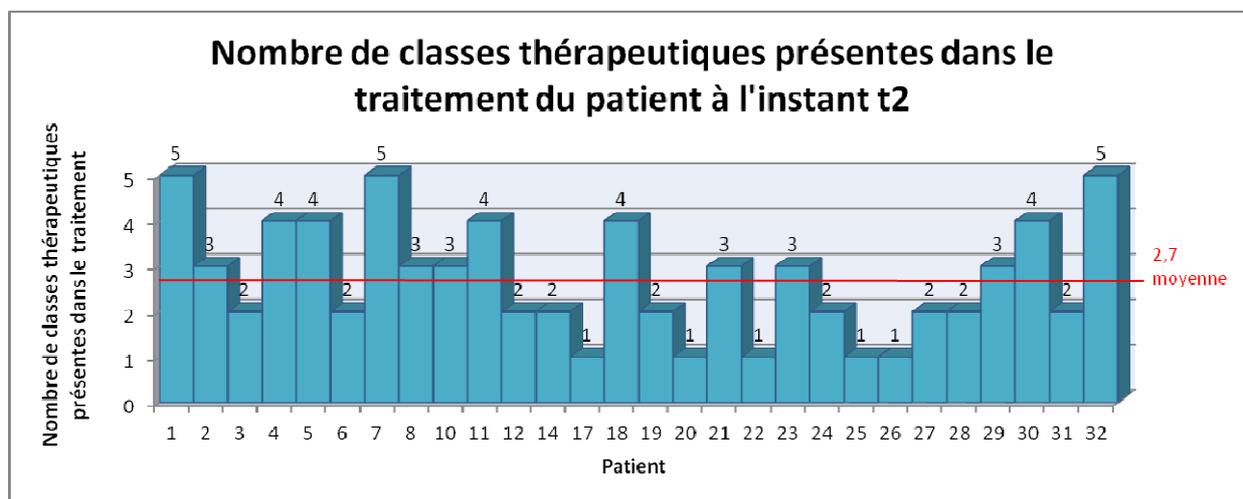
Pour chacun des 28 patients, le nombre de médicaments différents reçus à l'instant t2 a été totalisé parmi les classes thérapeutiques suivantes : les AP1G, les AP2G, les anxiolytiques non benzodiazépiniques, les anxiolytiques benzodiazépiniques, les hypnotiques, les antiépileptiques et les normothymiques, les antidépresseurs, les psychostimulants et les vitamines. A été déterminé également le nombre moyen de médicaments reçus par patient. La figure 7 illustre ce premier point.



**Figure 7 : Nombre total de médicaments reçus par patient à l'instant t2, toutes classes thérapeutiques confondues.**

Sur la population étudiée, le nombre de médicaments pris simultanément par un patient dans le cadre de son plan de traitement varie de 1 à 7 médicaments associés. Le nombre totalisé de molécules tient compte des 9 classes thérapeutiques précitées. En moyenne, le plan de traitement d'un patient comporte 3 ou 4 médicaments (valeur exacte 3,2).

On a ensuite comptabilisé pour chaque patient le nombre de classes thérapeutiques retrouvées dans son traitement, tenant compte du fait que l'on a distingué les antipsychotiques 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, ainsi que les anxiolytiques appartenant ou non à la famille des benzodiazépines. Le diagramme ci-dessous montre les résultats par patient. Une moyenne est ensuite calculée.

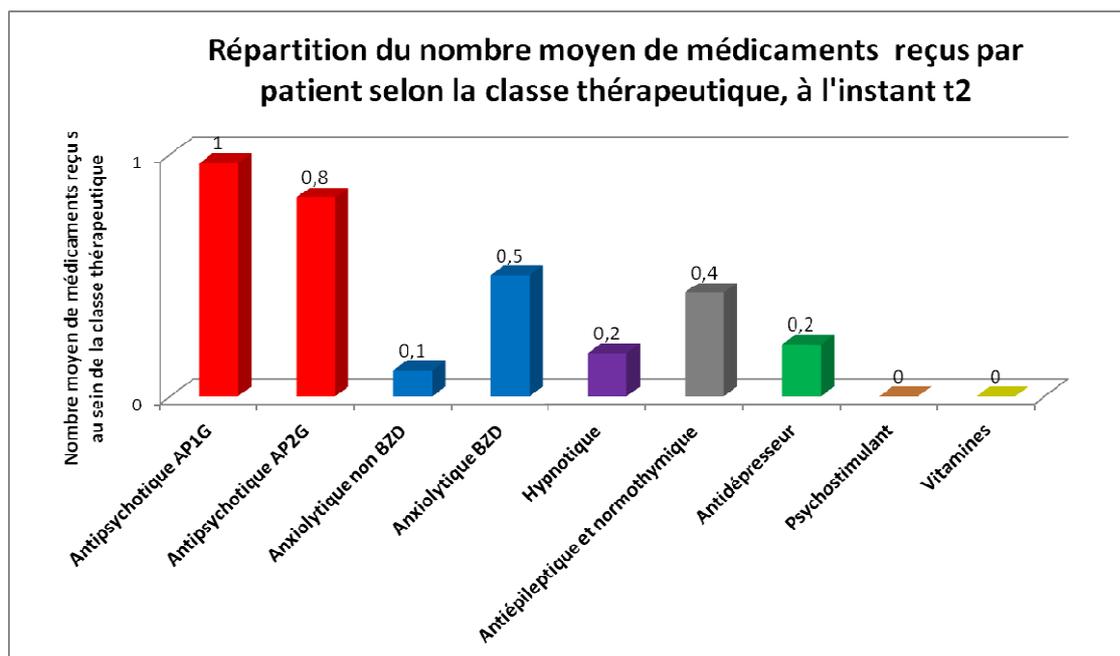


**Figure 8 : Nombre de classes thérapeutiques présentes dans le traitement de chaque patient à l'instant t2.**

Le nombre de classes thérapeutiques dans le plan de traitement d'un patient, s'étend de 1 seule à 5 classes. En moyenne, la prescription d'un patient comporte 3 classes thérapeutiques (valeur exacte 2,7).

En regroupant ces deux premières informations, l'aspect d'une prescription-type d'un patient adulte atteint d'autisme au CPN, prend la forme suivante : en moyenne, une prescription comporte 3 classes thérapeutiques et se compose de 3 ou 4 médicaments.

Le second temps de l'étude transversale consiste à déterminer comment la prescription se répartit entre ces différentes classes. Pour chaque classe thérapeutique, le nombre moyen de médicaments reçus au sein de cette classe est calculé. On obtient ainsi la répartition moyenne des médicaments selon la classe thérapeutique.



**Figure 9 : Répartition des médicaments reçus en moyenne par un patient à l'instant t2, selon leur classe thérapeutique.**

Les 4 classes thérapeutiques les plus représentées dans une prescription sont les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération, suivis des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération, des anxiolytiques de la famille des benzodiazépines, et enfin des antiépileptiques et/ou normothymiques. Les hypnotiques et les antidépresseurs se partagent la même place au 5<sup>e</sup> rang derrière les 4 classes majoritaires. Les psychostimulants et vitamines sont absents du plan de traitement d'un patient autiste séjournant au CPN.

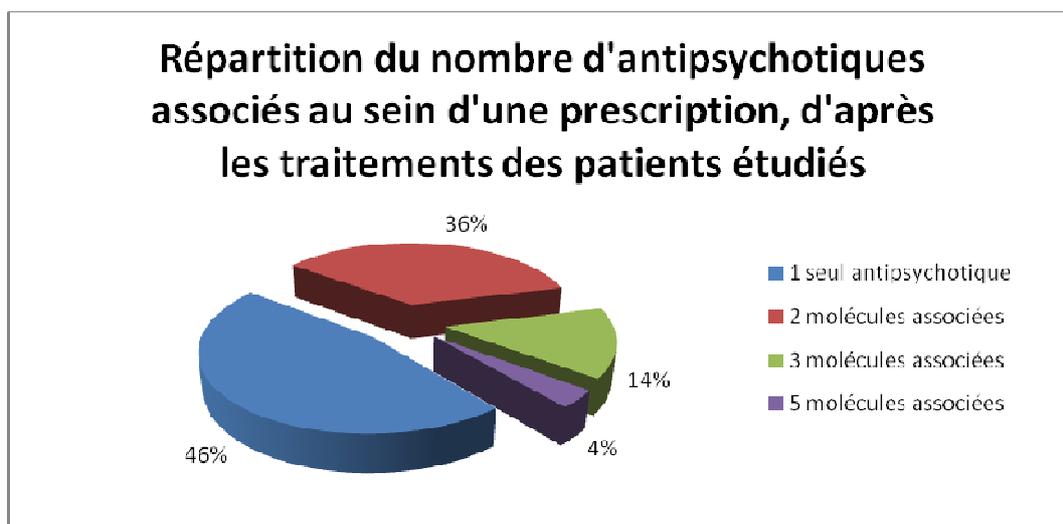
A partir de la fréquence de prescription des différentes classes thérapeutiques, et de la fréquence du nombre de médicaments reçus par patient, on peut tenter de déterminer la prescription-type d'un patient autiste au CPN. Celle-ci est présentée dans la figure 10.

- 1 antipsychotique 1<sup>ère</sup> génération
- 1 antipsychotique 2<sup>ème</sup> génération  
avec
- 1 benzodiazépine (anxiolytique)  
ou
- 1 antiépileptique / thymorégulateur

**Figure 10 : Prescription-type des classes thérapeutiques prescrites à un patient adulte autiste au CPN.**

### **2.3.1.3 Association simultanée de neuroleptiques**

Les antipsychotiques constituent la base du traitement des patients de l'étude. Le but est d'observer le nombre d'antipsychotiques reçus par patient à l'instant t2 afin de quantifier ces associations. Pour chaque plan de traitement des patients étudiés, le nombre d'antipsychotiques associés est comptabilisé. On relève donc le nombre de patients ayant reçus 1, 2, 3 ou 5 antipsychotiques à la fois. Le nombre maximal observé d'associations d'antipsychotiques à l'instant t2, se porte à 5 et concerne un seul patient, et aucun des patients n'a 4 molécules dans son traitement.



**Figure 11 : Répartition du nombre d'antipsychotiques associés sur une prescription à l'instant t2.**

Sur la population autiste étudiée, 13 des 28 patients (soit 46 %) ne reçoivent qu'un seul antipsychotique. Cela signifie que dans plus de la moitié des cas (54 %), les patients reçoivent au moins 2 antipsychotiques. En moyenne, 2 antipsychotiques sont associés dans le traitement d'un patient autiste (valeur moyenne exacte : 1,8).

A partir des historiques médicamenteux, on constate que l'association la plus fréquente comporte un AP1G Tercian® avec un AP2G Risperdal®. En seconde position, on retrouve l'association de deux AP1G Tercian® et Clopixol®.

#### **2.3.1.4 Etude de l'évolution des traitements par patient**

Le but de cette étude est d'analyser sur la période étudiée 2004 à 2013, si en moyenne le traitement du patient à l'instant t2 a évolué par rapport à l'instant t1 du début de sa prise en charge médicamenteuse, et dans quel sens se fait cette évolution. Pour cela on procède en deux étapes :

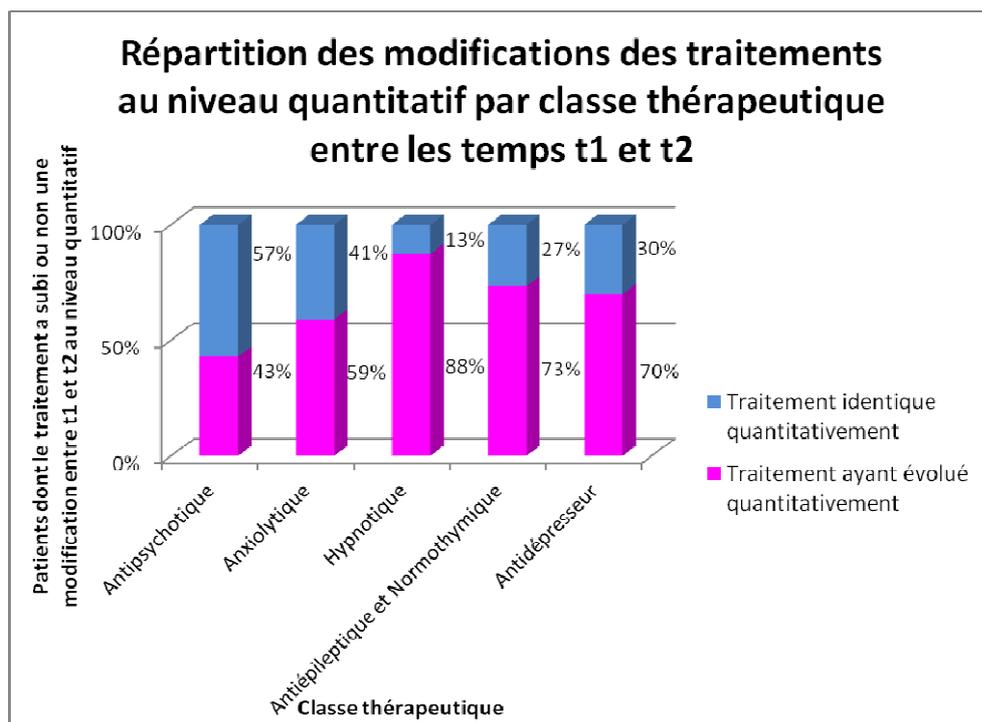
- 1<sup>ère</sup> étape : analyse quantitative.

Exemple : si un patient reçoit 2 antipsychotiques à t1 et 2 antipsychotiques à t2, on considère que le traitement n'a quantitativement pas changé. Si un patient ne reçoit aucun hypnotique à t1 mais en reçoit un à t2, on considère que le traitement a évolué. Deux types d'évolution sont donc ainsi notés : « traitement identique quantitativement » et « traitement ayant évolué quantitativement ».

- 2<sup>ème</sup> étape : analyse qualitative.

Pour chacun de ces groupes, on cherche à préciser l'information. Pour le premier groupe où le traitement n'a pas évolué quantitativement, on regarde plus précisément les molécules prescrites à t1 à celles prescrites à t2. Si par exemple, les deux antipsychotiques prescrits à t1 sont Tercian® et Abilify® et qu'à t2 ce sont Nozinan® et Zyprexa®, on considère que la prescription est « identique quantitativement mais qualitativement différente ». Si en revanche, les médicaments prescrits à t2 sont les mêmes qu'à t1, soit Tercian® et Abilify®, on considère que la prescription est « strictement identique ». Pour le second groupe où le traitement a évolué quantitativement entre t1 et t2, on regarde plus précisément vers quel sens s'oriente l'évolution. Exemple : si à t1 le patient ne reçoit aucun hypnotique mais qu'à t2 il en reçoit un, on considère que le traitement a évolué dans le sens d'une augmentation par l'ajout d'un médicament dans la prescription. Si à l'inverse, à t1 le patient reçoit un hypnotique mais qu'à t2 il n'en reçoit plus, on considère que le traitement a évolué dans le sens d'une diminution par le retrait d'un médicament.

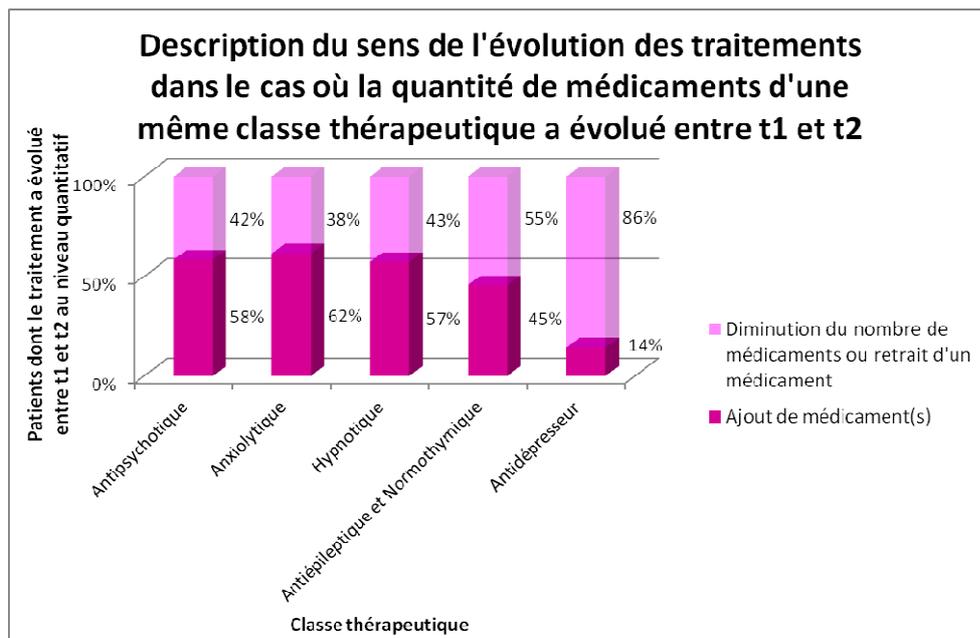
La répartition des résultats de l'étape 1 est représentée dans la figure 12.



**Figure 12 : Répartition des modifications des traitements au niveau quantitatif par classe thérapeutique entre les temps t1 et t2.**

Concernant les antipsychotiques, dans 57 % des cas, le nombre de médicaments prescrits reste identique entre les temps t1 et t2. Par contre, la prescription des médicaments au sein des autres classes thérapeutiques est dans la plupart des cas modifiée au cours du temps par l'apparition ou le retrait d'un médicament (59 % des traitements par anxiolytiques, 88 % pour les hypnotiques, 70 % pour les antidépresseurs, et 73 % pour les antiépileptiques et normothymiques).

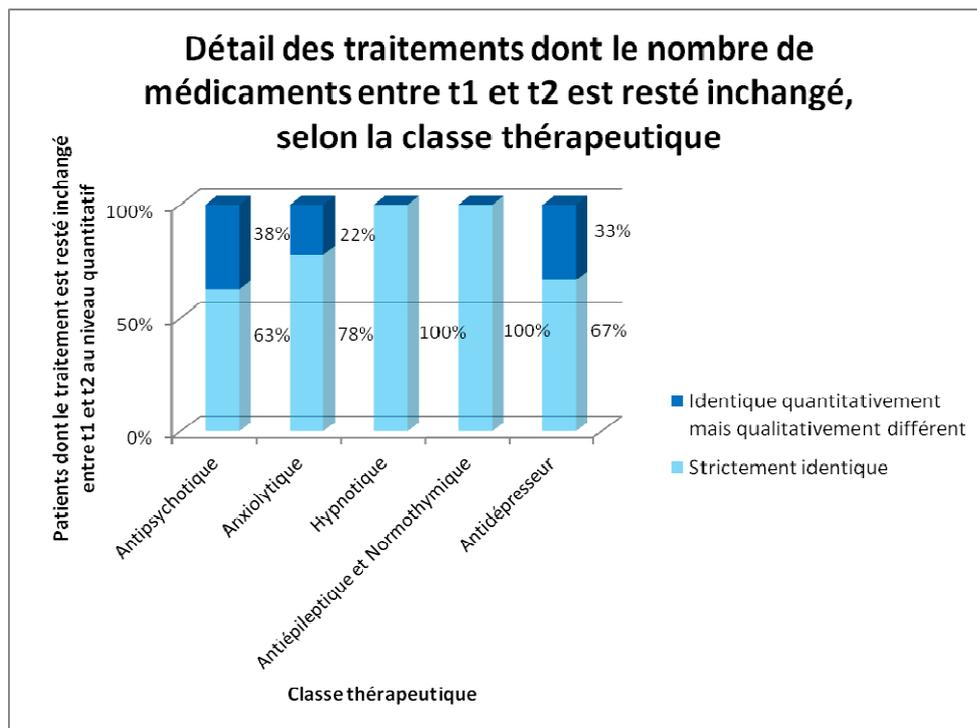
Après avoir fait ce premier constat, dans le groupe où un changement quantitatif est notifié, l'intérêt se porte désormais sur le type d'évolution. En comparant le nombre de médicaments pour une classe thérapeutique au temps t2 par rapport au nombre de médicaments reçus au temps initial t1, on note s'il s'agit d'une réduction du nombre de médicaments ou d'un ajout. Une classe thérapeutique peut être absente du traitement à t1, et apparaître à t2 (exemple des hypnotiques). Les résultats de l'étape 2 sont représentés dans les figures 13 et 14.



**Figure 13 : Description du type d'évolution des traitements dans le cas où la quantité de médicaments d'une même classe thérapeutique a évolué au temps t2 par rapport au temps t1.**

Dans le cas d'un traitement où le nombre d'antipsychotiques reçus a évolué au temps t2 par rapport au temps t1, le changement concerne dans 58 % des cas un ajout de médicament. Une association d'antipsychotiques a été faite. La prescription des anxiolytiques et des hypnotiques évolue également dans le sens d'une augmentation mais avec comme nuance l'absence d'un médicament de cette classe au temps t1 et l'apparition de la classe thérapeutique au sein de la prescription au temps t2. Pour les antiépileptiques et normothymiques, le changement principal concerne cette fois-ci une diminution du nombre de médicament (55 % des cas). Quant à la prescription d'antidépresseurs, elle s'oriente presque systématiquement vers un arrêt de la prescription (86 % des traitements ayant évolué).

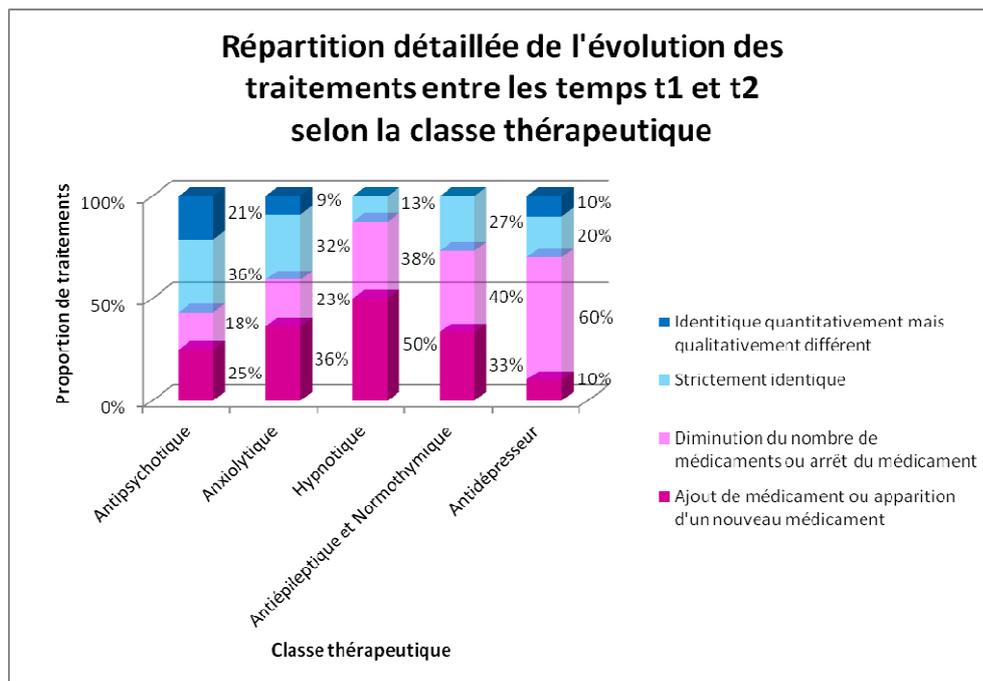
Dans le groupe où les traitements sont restés identiques d'un point de vue quantitatif au sein de chaque classe thérapeutique, on s'intéresse à l'aspect qualitatif des traitements en comparant les molécules prescrites. Le but est de voir si les médicaments ont été conservés ou modifiés, et donc si la prescription est restée strictement identique ou non (figure 14).



**Figure 14 : Détail des traitements dont le nombre de médicaments entre les temps t1 et t2 est resté inchangé, selon la classe thérapeutique.**

Lorsque le nombre de médicaments par classe reste quantitativement inchangé entre t1 et t2, on observe que pour les antipsychotiques, les anxiolytiques et les antidépresseurs, les médicaments prescrits sont peu souvent modifiés (modifications dans 22 à 38 % des cas seulement). Le médicament initial est donc soit resté inchangé tout au long du séjour, soit été réintroduit par la suite. Les prescriptions d'hypnotiques et d'antiépileptiques et normothymiques, sont quant à elles, constamment restées les mêmes lorsqu'aucun changement quantitatif avait été observé (100 %).

En réunissant les résultats obtenus dans les sous-groupes, on obtient une représentation détaillée de la figure de départ n°12. Le diagramme suivant (figure 15) résume les différentes manières dont se décompose l'évolution des traitements selon les classes thérapeutiques.



**Figure 15 : Résumé de l'évolution des traitements des patients entre les temps t1 et t2 selon la classe thérapeutique.**

En résumé, les évolutions des traitements par classe thérapeutique, se répartissent de la manière suivante. Les antipsychotiques restent dans la majorité des cas (36 %) strictement identiques à ceux prescrits au début de la prise en charge médicamenteuse du patient (à t1). Et lorsque la prescription évolue, une association d'antipsychotiques est décidée (25 % des cas). Les anxiolytiques et les hypnotiques sont davantage absents du traitement du patient à t1. Des troubles à titre d'agitation ou de perturbation du sommeil sont apparus chez le patient au cours de l'hospitalisation, nécessitant la prescription d'un médicament au sein de ces classes thérapeutiques (respectivement 36 % et 50 % des cas). Cette évolution n'est en revanche pas valable pour les antidépresseurs, les antiépileptiques et les thymorégulateurs où l'évolution tend vers le retrait du médicament, la prescription est arrêtée dans respectivement 60 % et 40 % des cas.

### 2.3.2 ETUDE LONGITUDINALE (AU COURS DU SEJOUR)

Les objectifs de l'étude longitudinale sont d'une part d'évaluer la fréquence des prescriptions de médicaments, afin d'observer les habitudes de prescription pour la population adulte autiste du CPN ; d'autre part, de comptabiliser le nombre total de médicaments reçus tout au long du séjour de chaque patient pour évaluer l'importance des changements ayant été nécessaires pour prendre en charge le patient et équilibrer son traitement. Une attention plus particulière sera faite sur le nombre d'antipsychotiques différents ayant été nécessaires tout au long du séjour.

#### 2.3.2.1 Evaluation des prescriptions par classe thérapeutique et par médicament

On veut estimer la fréquence des prescriptions de chaque médicament au sein de leur classe thérapeutique afin d'observer les médicaments les plus prescrits. Pour cela, le calcul se fera au sein de chaque classe thérapeutique selon le modèle suivant :

- Mode de calcul n°1 : Pour chaque médicament, on comptabilise le nombre de patients ayant été traités à un moment donné par cette molécule au cours de la période 2004-2013. Le nombre obtenu de patients concernés est rapporté au nombre total de patients (soit 28). On obtient alors le pourcentage de patients ayant été traités par tel médicament au sein de la population étudiée. Cette donnée est représentative de la fréquence de prescription de ces médicaments.

##### 2.3.2.1.1 Normothymiques (thymorégulateurs) et antiépileptiques

Les normothymiques et les antiépileptiques sont étudiés au sein d'un même groupe en raison de l'usage possible en psychiatrie des antiépileptiques comme thymorégulateurs. La procédure n°1 est utilisée pour obtenir la fréquence de prescription des médicaments de ces classes.

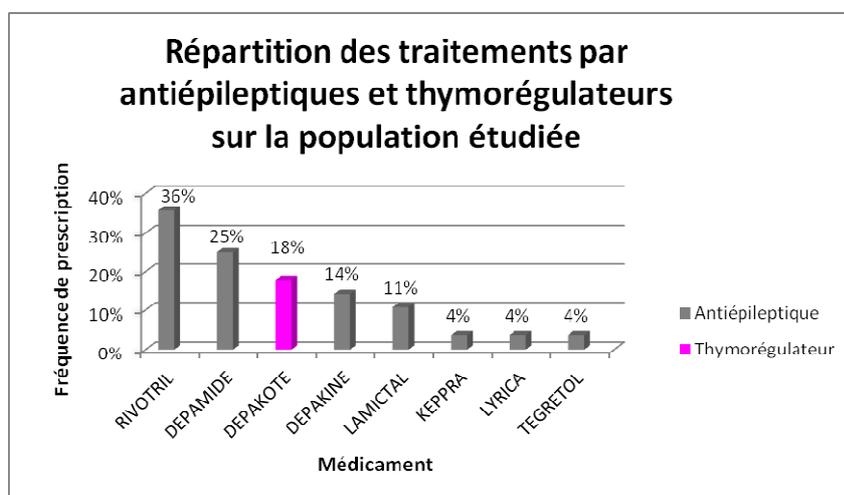


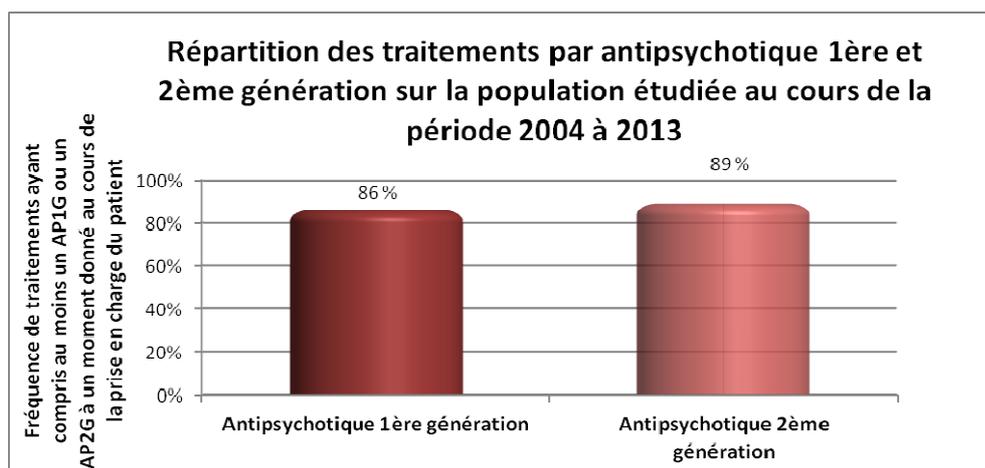
Figure 16 : Répartition des traitements par antiépileptiques et thymorégulateurs sur la population étudiée.

La classe des normothymiques est représentée dans cette étude par un seul médicament. Sur les 28 patients, 5 ont été traités par Dépakote® soit 18% d'entre eux. Toutefois, les antiépileptiques ont également leur place dans le cadre de la prise en charge des troubles autistiques, pour leur visée psychiatrique. Les plus prescrits restent les médicaments Rivotril® et Dépamide® avec une fréquence respective de 36 % et 25 % de patients concernés par la prescription. Rivotril® peut être utilisé à visée anxiolytique, tandis que Dépamide® est classiquement prescrit pour ses propriétés thymorégulatrices.

### 2.3.2.1.2 Antipsychotiques

Avant d'analyser la fréquence de prescription des antipsychotiques, on évalue la proportion de traitements comprenant au moins un antipsychotique de la 1<sup>ère</sup> et de la 2<sup>ème</sup> génération. Le mode de calcul n°1 est appliqué successivement aux AP1G puis aux AP2G.

- On comptabilise le nombre de patients ayant reçu à un moment donné au cours de leur séjour au moins un AP1G. Il y a donc n1 patients sur les 28 de la population étudiée qui ont été traités à un moment donné par un AP1G. On procède de manière identique pour les AP2G, on obtient le nombre n2. La proportion de traitements comprenant des antipsychotiques selon leur génération est obtenue par le rapport  $\frac{n1}{28}$  pour les AP1G, et  $\frac{n2}{28}$  pour les AP2G.

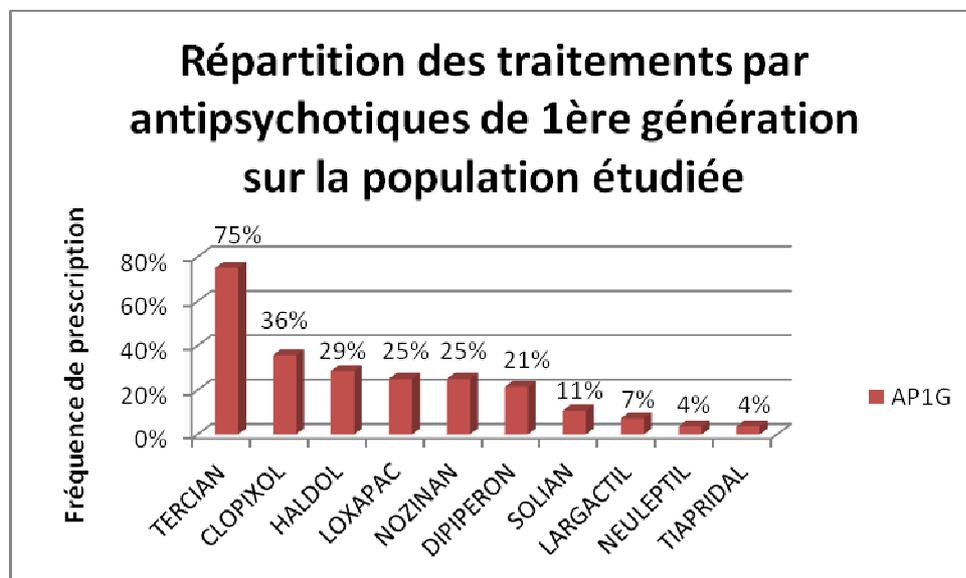


**Figure 17 : Fréquence de traitements ayant compris à un moment donné au moins un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération ou un antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération, au cours de la période étudiée 2004 à 2013.**

86 % des patients ont eu à un moment donné dans leur traitement un AP1G, et 89 % ont été traités au moins une fois par un AP2G au cours de leur prise en charge durant la période 2004 à 2013. Il n'y a pas de différence notable entre la prescription d'antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup>

génération, la majorité des patients ont été traités à un moment donné par un antipsychotique de l'une et l'autre des générations.

On précise désormais la fréquence des prescriptions d'antipsychotiques pour chaque génération. La répartition des traitements par AP1G est calculée selon la procédure n°1.



**Figure 18 : Répartition des traitements par antipsychotiques classiques (1<sup>ère</sup> génération).**

La cyamémazine Tercian® est l'AP1G majoritairement retrouvé dans le plan de traitement d'une personne autiste. Il apparaît comme chef de file dans la catégorie des AP1G. En effet, 75 % des patients reçoivent ou ont reçu cette molécule. Les médicaments Tercian® et Loxapac® sont principalement utilisés à visée sédatrice et/ou anxiolytique, plutôt qu'à visée antipsychotique (antiproductif) [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013]. Pour l'activité antiproductive, on préférera prescrire l'halopéridol. Ce dernier est prescrit chez près d'un tiers des patients (29 %). Les caractéristiques pharmacologiques propres à chacun des antipsychotiques et permettant un choix orienté vers une molécule en fonction de l'objectif recherché, ont été détaillées dans la partie 2 de cette thèse. Le médicament Clopixol® apparaît au second rang des prescriptions d'AP1G, il est prescrit chez 36% des patients.

On procède de manière identique pour les antipsychotiques de seconde génération, selon le mode de calcul de la procédure n°1.

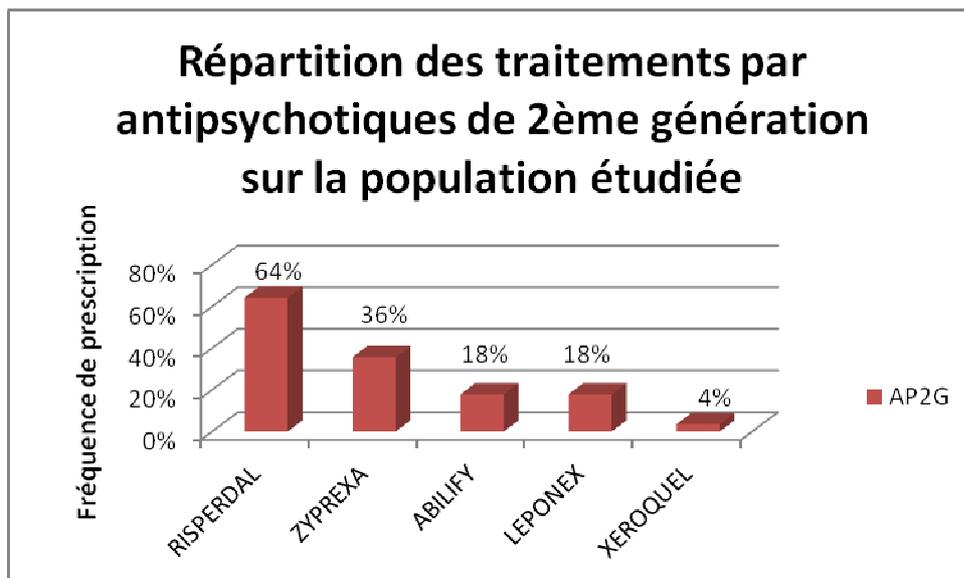


Figure 19 : Répartition des traitements par antipsychotiques atypiques (2<sup>ème</sup> génération).

La rispéridone Risperdal® est l'AP2G le plus prescrit (64 % des patients étudiés). Zyprexa® apparaît au second rang des molécules les plus prescrites.

#### 2.3.2.1.3 Anxiolytiques

Les anxiolytiques sont divisés en deux groupes : les molécules benzodiazépiniques et les molécules non benzodiazépiniques (Atarax®). La famille des benzodiazépines peut être utilisée à visée sédatrice. Le calcul de la fréquence des prescriptions d'anxiolytiques se fait selon le mode de calcul n°1.

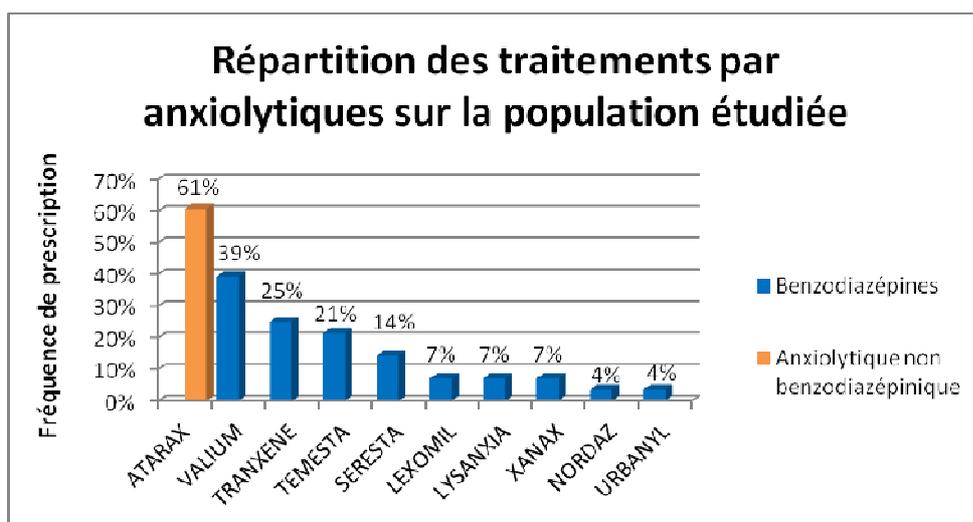


Figure 20 : Répartition des traitements par un anxiolytiques.

Les anxiolytiques les plus fréquemment prescrits chez les patients étudiés sont, dans l'ordre d'importance, les médicaments Atarax® et Valium®. Atarax® est un anxiolytique non

benzodiazépinique, il appartient à la famille des antihistaminiques H1. Ce médicament est majoritairement prescrit puisqu'il concerne 61 % des patients. Le second médicament, Valium®, est une benzodiazépine ; il est prescrit chez 39 % des patients. Les autres molécules prescrites appartiennent toutes à la famille des benzodiazépines qui ont parmi leurs propriétés une activité sédative.

### 2.3.2.1.4 Hypnotiques

La fréquence de prescription des hypnotiques se calcule selon le mode de calcul n°1.

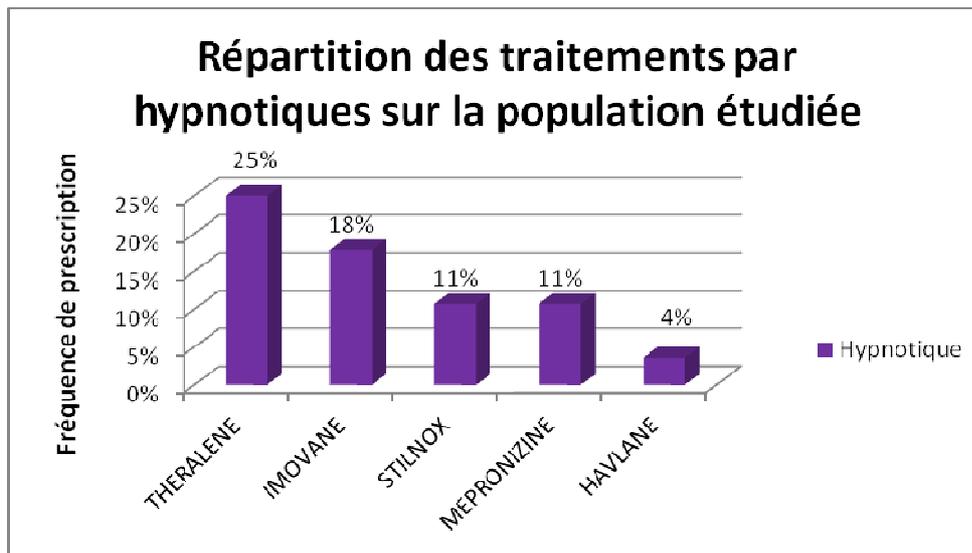


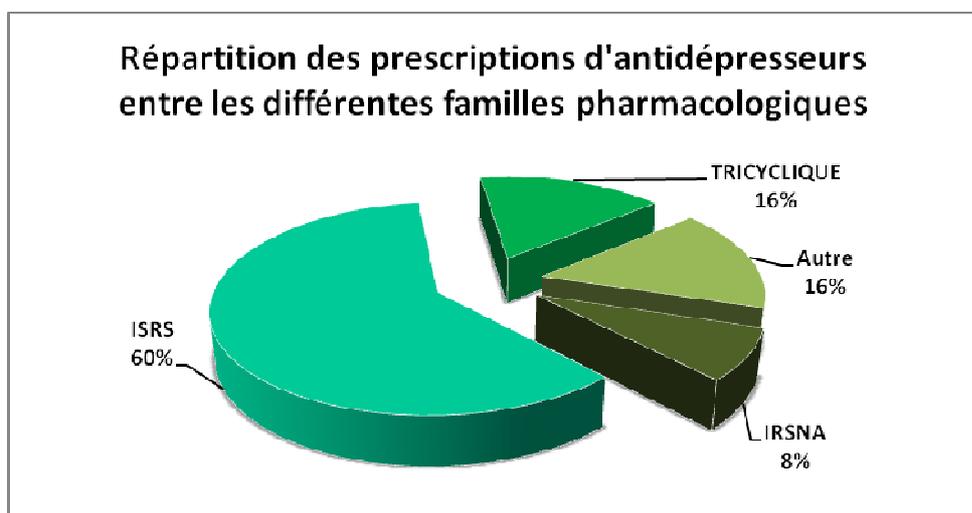
Figure 21 : Répartition des traitements par hypnotiques.

Les hypnotiques les plus prescrits sont Théralène® et Imovane®. Ils concernent respectivement 25 % et 18 % des patients.

### 2.3.2.1.5 Antidépresseurs

Avant d'analyser la fréquence de prescription des antidépresseurs, on évalue la répartition des pratiques de prescription entre les différentes familles. Le calcul suivant est utilisé :

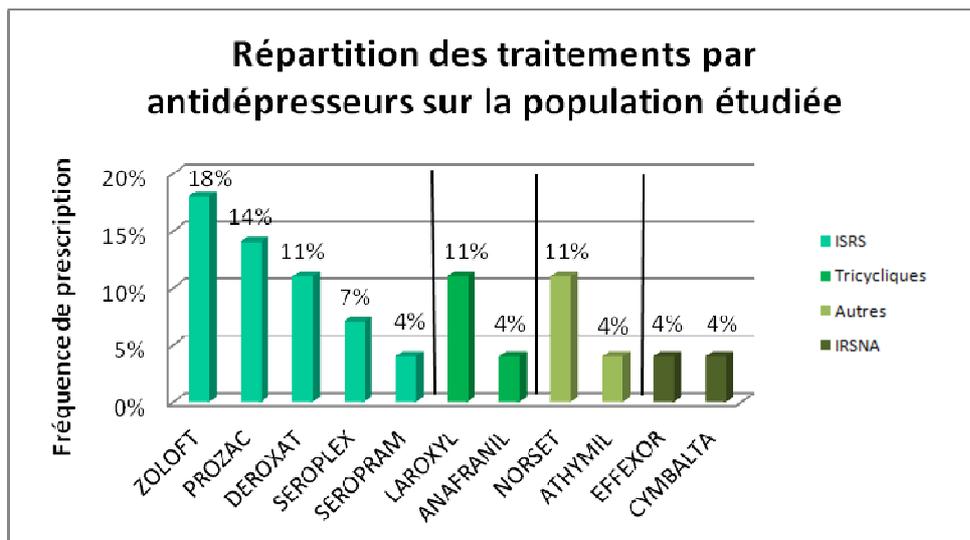
- Mode de calcul n°2 : Au sein de la famille des ISRS, on comptabilise pour chaque molécule le nombre de patients ayant reçu à un moment donné ce traitement. Ces nombres sont ensuite additionnés entre eux pour obtenir le nombre total de prescriptions des ISRS noté n1. On procède de manière identique pour les molécules de la famille des tricycliques, on obtient le nombre n2, la famille des IRSNA (n3) et les autres antidépresseurs (n4) La répartition des prescriptions d'antidépresseurs entre les différentes familles est enfin calculée par le rapport  $\frac{n1}{n_{total}}$  pour les ISRS, et  $\frac{n2}{n_{total}}$  pour les tricycliques, etc.



**Figure 22 : Répartition des prescriptions d'antidépresseurs entre les différentes familles pharmacologiques.**

Les ISRS sont les plus prescrits, ils concernent 60 % des patients. Les IRSNA sont les moins représentés, seuls 8 % des patients ont eu à un moment donné un antidépresseur de cette famille.

On précise désormais la fréquence des prescriptions d'antidépresseurs de toutes les familles. La répartition des traitements est calculée selon le mode de calcul n°1.

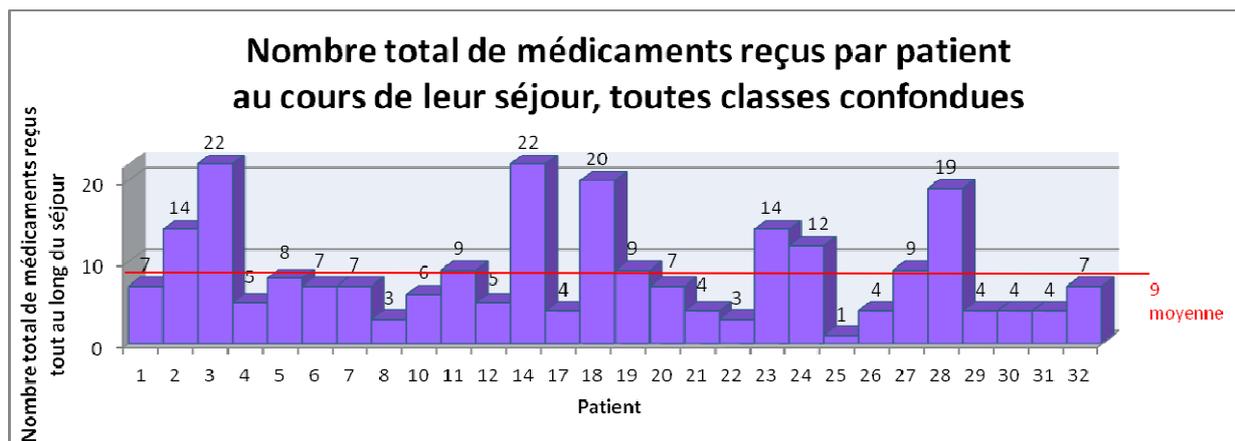


**Figure 23 : Répartition des traitements par antidépresseurs.**

Les antidépresseurs les plus fréquemment prescrits font partie de la famille des ISRS avec comme médicament Zoloft® et Prozac®. La famille des IRSNA est la moins représentée dans les traitements des patients autistes.

### 2.3.2.2 Nombre de changements de médicaments ayant été nécessaires au cours du séjour, selon la classe thérapeutique

Pour chacun des 28 patients, le nombre de médicaments différents reçus tout au long de leur séjour au cours de la période étudiée 2004 à 2013 a été totalisé parmi les classes thérapeutiques suivantes : les antipsychotiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, les antiépileptiques et normothymiques, les antidépresseurs, les psychostimulants et les vitamines. La figure 24 ci-dessous illustre ce premier point.



**Figure 24 : Nombre total de médicaments reçus par patient au cours de leur séjour, toutes classes thérapeutiques confondues.**

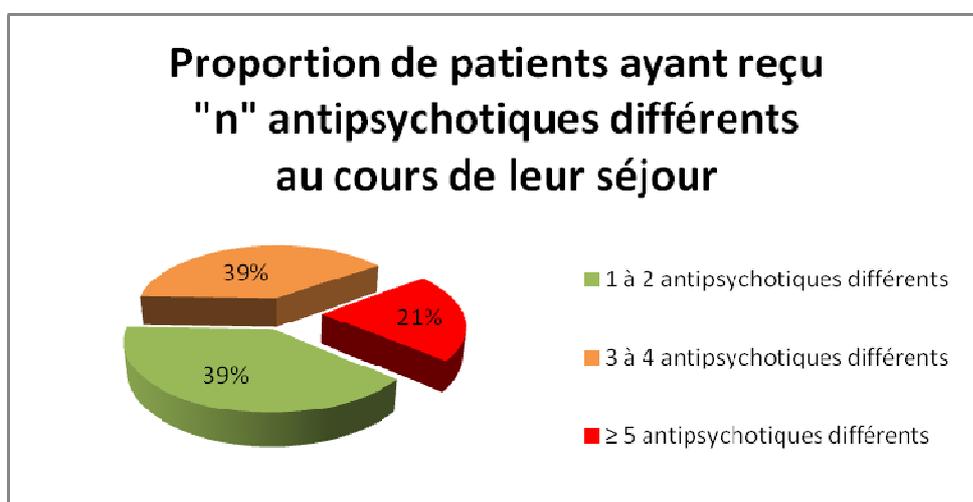
Sur la population étudiée, le nombre total de médicaments reçus par patient tout au long de leur séjour varie de 1 à 22. En moyenne, un patient a reçu 9 médicaments différents au cours de son séjour. Si l'on regarde les patients ayant reçu le nombre le plus élevé de médicaments différents, on comptabilise alors 4 patients sur les 28 (soit 14 %) qui ont reçu jusqu'à une vingtaine de médicaments (entre 19 et 22 médicaments).

Le fait d'observer qu'un patient sur 7 (4 patients sur 28) totalise jusqu'à une vingtaine de médicaments (entre 19 et 22 molécules) différents reçus au cours de leur séjour, peut laisser supposer une difficulté ou une réévaluation constante de leur prise en charge. Si tel est le cas, cela signifie qu'il a été plusieurs fois nécessaire de modifier le traitement du patient, de remplacer ou d'ajouter un médicament afin de trouver une stabilité et une amélioration du comportement et des troubles associés à l'autisme.

### **Nombre d'antipsychotiques différents ayant été prescrits par patient tout au long du séjour**

Une attention plus particulière est portée sur les antipsychotiques, médicaments essentiels chez les patients autistes pour traiter les troubles du comportement. On cherche donc à préciser le nombre d'antipsychotiques différents qu'un patient a reçu au cours de son séjour.

A partir de l'historique médicamenteux des patients, le nombre d'antipsychotiques différents prescrits durant leur séjour a été comptabilisé. Afin de mieux visualiser les données, les résultats ont été regroupés en trois catégories de patients : ceux ayant reçus 1 à 2 antipsychotiques différents, ceux ayant reçus 3 à 4 molécules différentes, et ceux comptabilisant au minimum 5 antipsychotiques différents.



**Figure 25 : Nombre total d'antipsychotiques différents reçus par patient tout au long du séjour.**

Dans 39 % des cas, 1 à 2 antipsychotiques différents ont été prescrits tout au long du séjour du patient. Dans une même proportion, il a fallu introduire d'autres antipsychotiques : jusqu'à 4 molécules au total reçues au cours de leur séjour au CPN. Enfin, 21% des patients ont reçu plus de 5 antipsychotiques différents pour la durée de leur séjour.

Ce changement fréquent d'antipsychotiques peut s'expliquer soit par un choix non adéquat dès le départ, soit par un échappement thérapeutique.

Après avoir établi le nombre total d'antipsychotiques ayant été prescrits par patient, les valeurs recueillies permettent de faire état d'une fourchette haute et basse de ces résultats.

**Tableau XIV : Fourchette minimale et maximale du nombre d'antipsychotiques reçus par patient, parmi les 28 individus étudiés.**

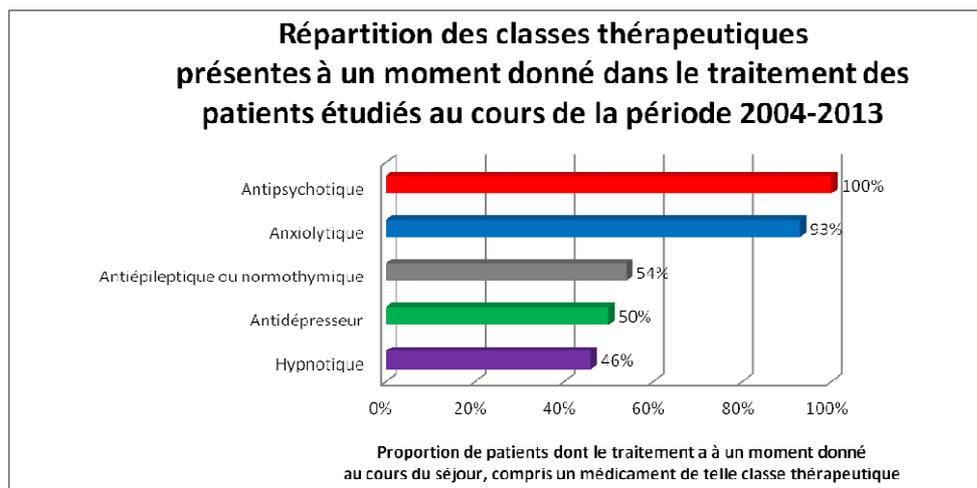
<b>Nombre ... d'antipsychotiques différents prescrits au cours du séjour.</b>	<b>valeur</b>
<b>minimal</b>	1
<b>maximal</b>	11
<b>moyen</b>	4

S'il arrive parfois que la prescription d'un seul antipsychotique ait été suffisante, il existe d'autres situations, en revanche, où le nombre d'antipsychotiques prescrits tout au long du séjour du patient s'est élevé à 11 molécules différentes. En moyenne, un patient totalise dans sa prise en charge 4 antipsychotiques différents durant la période de son séjour.

Le constat de la nécessité pour le prescripteur de recourir au total à 11 antipsychotiques pour traiter un patient, reflète la difficulté à stabiliser l'état de certains patients. La difficulté de la prise en charge des populations à TSA repose sur leur variabilité interindividuelle avec différents degrés de sévérité, qui ne permet pas de suivre le schéma classique d'une prescription préétablie, comme cela peut être le cas dans d'autres pathologies.

### 2.3.2.3 Répartition des classes thérapeutiques dans les traitements de la population étudiée au cours de la période de leur séjour entre 2004 et 2013

En s'intéressant à la fréquence de prescription de chaque classe thérapeutique, on évalue ainsi le nombre de fois où la prescription d'un médicament appartenant à cette classe thérapeutique a été nécessaire à un moment donné dans la prise en charge du patient. On comptabilise selon le mode de calcul n°1 le nombre de patients parmi les 28 de la population étudiée ayant eu à un moment donné dans leur traitement au moins un médicament prescrit de chaque classe thérapeutique.



**Figure 26 : Répartition des classes thérapeutiques dans les traitements des patients au long de leur séjour au cours de la période étudiée 2004 à 2013.**

Tous les patients ont eu dans leur plan de traitement un antipsychotique. Si l'on veut être plus précis, la répartition exacte de cette classe selon la génération a été donnée sur la figure 17. Il a été estimé que 86 % des traitements ont contenu un AP1G, et 89 % un AP2G. Les anxiolytiques ont été prescrits dans 93 % des cas. Plus précisément, 17 patients ont reçu à un moment donné un anxiolytique non benzodiazépinique (soit 61 %), et 24 patients ont reçu une benzodiazépine (soit 86 %). La prescription d'un antiépileptique ou d'un normothymique a été nécessaire pour 54 % des patients. La moitié des patients ont eu besoin à un moment donné au cours de leur séjour entre 2004 et 2013 d'un antidépresseur. Enfin, les troubles du sommeil ont concerné près de la moitié des patients (46 % des traitements comprenaient à un moment donné un hypnotique).

## **3 DISCUSSION**

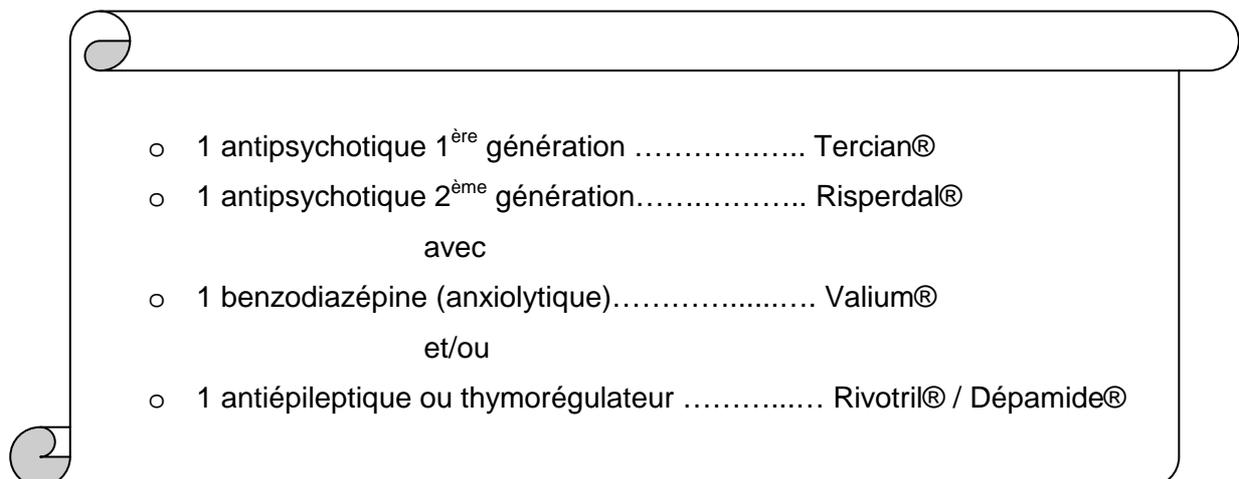
Après avoir évoqué les recommandations de bonnes pratiques de la HAS dans la problématique de cette thèse, et fait état des prescriptions au CPN concernant la prise en charge de la population autiste, une mise en parallèle de ces données permettra une discussion sur la pertinence des habitudes de prescriptions.

En premier lieu, après avoir résumé les principaux résultats, une discussion sera faite sur les résultats obtenus par rapport aux objectifs attendus de l'étude, par rapport à la composition d'une prescription-type d'un patient adulte autiste au CPN, et à l'évolution du traitement. Puis, de manière plus générale, les résultats des caractéristiques de la population étudiée et des habitudes de prescription au CPN seront discutés. Enfin, une dernière discussion portera sur la comparaison des résultats avec les recommandations de bonnes pratiques émises par la HAS.

### 3.1 RESUME DES RESULTATS PRINCIPAUX

#### 3.1.1 PRESCRIPTION-TYPE

A partir de la fréquence de prescription des différentes classes thérapeutiques, et de la fréquence de prescriptions des différentes molécules au sein de chaque classe, on peut tenter de déterminer la prescription-type d'un patient autiste au CPN.

- 
- 1 antipsychotique 1<sup>ère</sup> génération ..... Tercian®
  - 1 antipsychotique 2<sup>ème</sup> génération..... Risperdal®
  - avec
  - 1 benzodiazépine (anxiolytique)..... Valium®
  - et/ou
  - 1 antiépileptique ou thymorégulateur ..... Rivotril® / Dépamide®

**Figure 27 : Prescription-type d'un adulte autiste au CPN, selon les médicaments les plus fréquemment prescrits.**

### 3.1.2 EVOLUTION DU TRAITEMENT

La figure 15 résume la tendance à l'évolution du traitement. Majoritairement, les évolutions du traitement en fonction de la classe thérapeutique prescrite se font selon la tendance décrite dans le tableau XV.

**Tableau XV: Résumé de l'évolution principale du traitement selon la classe thérapeutique prescrite, et de l'évolution secondaire (état de la prescription au temps t2 par rapport à la prescription au temps t1).**

Traitement	Evolution principale	Evolution secondaire
Antipsychotique	Dans 36 % des cas : la prescription reste <u>strictement identique</u> qu'au temps t1.	Dans 25 % des cas : un médicament a été ajouté à la prescription par rapport au temps t1.
Anxiolytique	Dans 36 % des cas : un médicament de cette classe <u>a été ajouté</u> à la prescription, alors qu'il n'y en avait pas au temps t1.	Dans 32 % des cas : la prescription reste strictement identique qu'au temps t1.
Hypnotique	Dans 50 % des cas : un médicament de cette classe <u>a été ajouté</u> à la prescription alors qu'il n'y en avait pas au temps t1.	Dans 38 % des cas : le médicament a été retiré du traitement. La prescription est arrêtée.
Antiépileptique et thymorégulateur	Dans 40 % des cas : le médicament a été retiré du traitement. La <u>prescription est arrêtée</u> .	Dans 33 % des cas : un médicament de cette classe a été ajouté à la prescription alors qu'il n'y en avait pas au temps t1.
Antidépresseur	Dans 60 % des cas : le médicament a été retiré du traitement. La <u>prescription est arrêtée</u> .	Dans 20 % des cas : la prescription reste strictement identique qu'au temps t1.

### 3.1.3 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Le sex-ratio de la prévalence des TED est de 2 hommes pour 1 femme. Le diagnostic le plus représenté dans la population étudiée est l'autisme infantile F840 (41 %). 39 % des patients de l'étude séjournent encore actuellement au CPN (en juin 2013) et ont entre 27 et 55 ans. La durée moyenne de séjour d'un patient est de 4,5 ans sur la période 2004 à 2013.

### 3.1.4 HABITUDES DE PRESCRIPTION

**Tableau XVI : Résumé des médicaments les plus prescrits selon la classe thérapeutique.**

Traitement	Médicament le plus prescrit au 1 <sup>er</sup> rang	Médicament le plus prescrit au 2 <sup>nd</sup> rang
Antipsychotique	AP1G : dans 75 % des cas : <u>Tercian</u> ® AP2G : dans 64 % des cas : <u>Risperdal</u> ®	AP1G : dans 36 % des cas : Clopixol® AP2G : dans 36 % des cas : Zyprexa®
Anxiolytique	Dans 61 % des cas : <u>Atarax</u> ® (anxiolytique non benzodiazépinique)	Dans 39 % des cas : <u>Valium</u> ® (benzodiazépine)
Hypnotique	Dans 25 % des cas : <u>Théralène</u> ®	Dans 18 % des cas : Imovane®
Antiépileptique et thymorégulateur	Dans 36 % des cas : <u>Rivotril</u> ® (antiépileptique à propriété anxiolytique)	Dans 25 % des cas : Dépamide® (antiépileptique à propriété thymorégulatrice)
Antidépresseur	Dans 18 % des cas : <u>Zoloft</u> ®	Dans 14 % des cas : Prozac®

L'étude transversale des plans de traitement par patient a permis d'observer que près de la moitié des patients (46 %) prennent un seul neuroleptique. Pour les autres les associations de molécules peuvent aller jusqu'à 5 antipsychotiques pris en même temps. En règle générale, les patients de l'étude recevaient en moyenne 2 antipsychotiques. L'association la plus fréquente concerne 1 AP1G Tercian® avec un 1 AP2G Risperdal®, mais l'on retrouve également 2 AP1G associés Tercian® et Clopixol®. Ce type d'associations concerne 36 % des patients. Il y a donc encore 18 % de la population étudiée qui reçoit entre 3 et 5 antipsychotiques à l'instant étudié.

L'étude longitudinale a permis de s'intéresser au nombre total de médicaments, toutes classes confondues, qu'un patient a reçu tout au long de son séjour durant la période étudiée 2004 à 2013. En moyenne, 9 médicaments différents ont été prescrits par patient. Mais, en regardant les valeurs extrêmes, 14 % des patients ont eu entre 19 et 22 médicaments différents tout au long de

leur séjour. En s'intéressant plus particulièrement à la classe des neuroleptiques, au maximum, 11 molécules antipsychotiques ont été comptabilisées tout au long du séjour pour un patient. Et 21 % des traitements ont comptabilisé 5 ou plus antipsychotiques prescrits tout au long du séjour du patient.

### 3.1.5 COMORBIDITES

Il s'agit des pathologies et troubles fréquemment associés à l'autisme. Les maladies psychiatriques et le retard mental associés aux TED concernent tous deux 15 % des patients de l'étude.

**Tableau XVII : Fréquence de prescription des classes thérapeutiques pouvant être liées aux comorbidités.**

<b>Pourcentage de patients traités par ces classes médicamenteuses dans la population étudiée</b>		
	à l'instant t2	au cours du séjour
<b>Anxiolytique</b>	57 %	93 %
<b>Antidépresseur</b>	21 %	50 %
<b>Hypnotique</b>	14 %	46 %
<b>Antiépileptique</b>	36 %	54 %

Usuellement, ces classes thérapeutiques sont utilisées pour traiter respectivement l'anxiété, la dépression, l'insomnie et l'épilepsie. Pour autant, aucun diagnostic de ces troubles n'est clairement posé dans le dossier des patients. Seul un patient a le diagnostic d'épilepsie.

## **3.2 DISCUSSION DES RESULTATS**

### **3.2.1 PRESCRIPTION-TYPE**

En moyenne, la prescription-type d'un patient adulte autiste au CPN se compose de 3 ou 4 médicaments parmi lesquels on retrouve un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération associé à un antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération. L'association la plus fréquemment retrouvée est celle du médicament Tercian® avec Risperdal®. Il est à souligner que Tercian® est plutôt prescrit à visée sédative qu'à visée anti-productive [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013], ce qui pourrait justifier la double prescription de neuroleptique au sein du traitement. Risperdal® assure la prise en charge des troubles autistiques par son activité anti-productive et anti-déficitaire. L'objectif recherché avec la prescription des antipsychotiques est d'améliorer les symptômes productifs (délires) et déficitaires (repli sur soi, absence de lien social, émoussement des émotions) pouvant être présents chez la personne autiste. Ceci, grâce à l'action des antipsychotiques sur le système dopaminergique et sérotoninergique qui aurait un rôle dans l'étiologie des TSA.

Le traitement se compose également dans la plupart des cas d'une benzodiazépine avec l'anxiolytique Valium® qui est le plus prescrit. Les benzodiazépines ont plusieurs propriétés : anxiolytique, sédative, myorelaxante et anticonvulsivante. L'activité sédative est la plus souvent recherchée lorsque le médicament est prescrit à forte dose [Gervais, Talbert, Willoquet, 2013]. Leur présence dans le traitement a pour but d'agir sur l'anxiété, les phobies, les TOCs. Les patients autistes ont un comportement stéréotypé et attachent de l'importance au caractère immuable des objets ou des situations où le moindre changement peut être source d'anxiété, ce qui peut expliquer la présence de cette classe thérapeutique.

Enfin, un antiépileptique ou un normothymique peut être ajouté à la prescription. Leur usage en psychiatrie traite l'agressivité, l'impulsivité, l'irritabilité, les compulsions et les variations thymiques [HAS, 2012]. Les médicaments les plus fréquemment prescrits sont Rivotril® et Dépamide®. Toutefois, le premier a plus une visée anxiolytique, tandis que le second est plutôt utilisé pour son activité thymorégulatrice.

### **3.2.2 EVOLUTION DU TRAITEMENT**

Par rapport aux classes thérapeutiques qui composent la prescription-type à l'instant t2, là où le traitement est censé être le plus adapté au patient, et les résultats obtenus de la tendance d'évolution des traitements, on peut tenter d'expliquer l'évolution de la prescription-type.

La prescription-type comprend deux antipsychotiques, un anxiolytique, et un antiépileptique ou thymorégulateur. On peut supposer que les antipsychotiques de la prescription-type sont les mêmes que ceux prescrits au début du séjour du patient. Le traitement peut être resté strictement identique. L'anxiolytique présent a pu être ajouté au cours du séjour du patient. De nouveaux symptômes ont pu apparaître et nécessiter la prescription d'une benzodiazépine. L'antiépileptique ou le normothymique actuellement présent dans le traitement, aura tendance à être plus tard retiré du plan de traitement du patient. L'évolution de la prise en charge du patient pourra ne plus nécessiter l'usage de cette classe thérapeutique.

### **3.2.3 COMPARAISON DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ENTRE LA LITTERATURE ET LA POPULATION ETUDIEE**

#### ***Sex-ratio***

Le résultat du sex-ratio de la prévalence des TED au sein de la population étudiée est confronté à celui des données épidémiologiques de la littérature.

**Tableau XVIII : Comparaison du sex ratio de la population avec TED dans la littérature à celui de la population étudiée.**

<b>Sex-ratio de la population avec TED dans la littérature</b>	<b>Sex-ratio de la population étudiée avec TED</b>
Homme/femme 4 : 1	Homme/femme 2 : 1

En comparaison avec les données épidémiologiques en France qui sont de 3-4 garçons avec TED pour 1 fille, dans cette étude, la proportion de filles atteintes de TED est nettement plus élevée (deux fois plus).

### **3.2.4 HABITUDES DE PRESCRIPTION**

Sur les prescriptions étudiées, 54 % ont au moins deux neuroleptiques associés dans leur traitement. Ces cas de figure associent le plus souvent un antipsychotique à visée sédatrice (Tercian®) avec un antipsychotique à activité anti-productive et anti-déficitaire (Risperdal®, Clopixol®). L'importance et l'intérêt de ces associations est à évaluer régulièrement avec le patient. Une surveillance de l'état somatique du patient doit être faite (ECG, contrôle du poids, contrôle de la glycémie, ...) en rapport avec les effets indésirables des neuroleptiques (troubles cardiaques, métaboliques, neurologiques, neurovégétatifs, ...).

L'analyse du nombre de médicaments totalisés lors de la prise en charge du patient a soulevé un nombre important de médicaments différents reçus au cours de son séjour. Certains patients ont eu jusqu'à 22 molécules différentes toutes classes confondues, et de manière plus ciblée un patient a eu jusqu'à 11 antipsychotiques différents. Le prescripteur a dû à plusieurs reprises changer de molécules pour tenter d'améliorer l'état clinique du patient. Ces chiffres extrêmes montrent la complexité de la prise en charge médicamenteuse d'un patient autiste. En effet, la manifestation des troubles autistiques est extrêmement variable d'un individu à l'autre et s'exprime avec des degrés de sévérité différents. Il est nécessaire d'adapter la prescription à chaque patient en fonction de son état clinique.

### 3.2.5 COMORBIDITES

Une comparaison est faite de la fréquence de présence d'une maladie psychiatrique entre les données de la littérature pour la population avec TED et les résultats de la population étudiée.

**Tableau XIX : Comparaison de la proportion de maladies mentales associées entre la population avec TED dans la littérature et la population étudiée.**

	<b>Population avec TED dans la littérature</b>	<b>Population étudiée avec TED</b>
<b>Maladie</b>	<b>Proportion de patients concernés</b>	
Schizophrénie	2 à 4 %	4 %
Troubles bipolaires	2 %	4 %
Retard mental	30 %	15 %

En comparaison avec les données épidémiologiques de la littérature, les données retrouvées dans la population étudiée montrent une proportion légèrement plus élevée de cas de troubles bipolaires (4 % contre 2 %) mais reste dans le même ordre de grandeur. La proportion des manifestations schizophréniques est cohérente dans les deux populations (4 %). Le retard mental est moins fréquemment associé au diagnostic de TED dans la population étudiée (15 % versus 30 %).

La fréquence des troubles associés aux TED dans la littérature (anxiété, dépression, troubles du sommeil et épilepsie) est comparée avec les résultats extrapolés à partir des prescriptions médicamenteuses à l'instant t2 (figure 6) et au cours du séjour (figure 26) dans la population étudiée.

**Tableau XX : Comparaison des données épidémiologiques liées à la fréquence des troubles associés aux TED dans la littérature et la population étudiée.**

Fréquence des troubles associés aux TED dans la littérature		Pourcentage de patients traités par ces classes médicamenteuses dans la population étudiée		
<b>Anxiété</b>	Aucune donnée dans le guide de la HAS	<b>Anxiolytique</b>	à l'instant t2 57 %	au cours du séjour 93 %
<b>Dépression</b>	20 à 30 %	<b>Antidépresseur</b>	21 %	50 %
<b>Troubles du sommeil</b>	45 à 86 %	<b>Hypnotique</b>	14 %	46 %
<b>Epilepsie</b>	25 %	<b>Antiépileptique</b>	36 %	54 %

Les résultats de ce tableau restent très discutables compte tenu de la limite d'interprétation soulevée précédemment dans la partie « résultats » de l'étude. La prescription d'un médicament ne signifie pas forcément la présence de ce trouble. La molécule peut être utilisée dans une autre indication que celle de son usage principal. Aucune interprétation de ces chiffres ne peut donc être clairement émise, la complexité dont elle relève ne nous permet pas de conclure sur le lien direct entre la pathologie et la prescription médicamenteuse.

Seule, peut être, la prescription d'un hypnotique traduit la présence d'un trouble du sommeil chez le patient à TED. Les données de l'étude relatent 46 % des patients qui ont eu à un moment donné au cours de leur séjour besoin de la prescription d'hypnotique. Ce chiffre est en adéquation avec les données de la littérature qui estiment l'association d'un trouble du sommeil chez les patients avec TED entre 45 et 86 % des cas. Par contre, si l'on tient compte de l'étude à l'instant t2, seul 14 % des patients souffrent de troubles du sommeil.

De plus, la fréquence de prescription de ces classes thérapeutiques (57 % d'anxiolytique, 21 % d'antidépresseur, 36 % par antiépileptique, 14 % par hypnotique) par rapport à l'absence de renseignement sur la présence de ces troubles, nous mène au constat que les comorbidités ne sont pas suffisamment recherchées ou renseignées alors que les prescriptions des médicaments qui traitent ces troubles semblent importantes. Ce constat est parfaitement représenté par la fréquence de prescription d'antiépileptique qui concerne 36 % des patients alors qu'un seul a le diagnostic d'épilepsie.

### 3.3 DISCUSSION DES RESULTATS PAR RAPPORT AUX RECOMMANDATIONS DE LA HAS

#### 3.3.1 DISCUSSION DE LA PRESCRIPTION-TYPE PAR RAPPORT AUX RECOMMANDATIONS DE LA HAS

Tableau XXI : Comparaison entre les résultats obtenus dans notre étude et les recommandations de la HAS.

<b>Composition de la prescription-type d'un patient autiste au CPN (figure 27)</b>	<b>Critiques par rapport aux recommandations de la HAS</b>
Association d'antipsychotiques :  un AP1G Tercian®  et un AP2G Risperdal®	Il n'y a pas d'argument en faveur d'une association d'antipsychotiques.  Tercian® ne bénéficie pas d'AMM pour les TSA et le guide de la HAS ne mentionne aucune recommandation pour cette molécule.  Risperdal® n'a plus d'AMM pour les TSA depuis 2010.
un anxiolytique benzodiazépinique	Aucune recommandation de la HAS
un antiépileptique ou thymorégulateur	Aucune recommandation de la HAS, faute de preuves suffisantes

La prescription-type ne peut être pleinement critiquée du fait de l'absence de recommandation de la HAS concernant la classe des anxiolytiques, des antiépileptiques et des thymorégulateurs, hormis justement le fait de prescrire des classes thérapeutiques en l'absence d'AMM, d'étude ou de recommandation pour la population avec TED. Seule la prescription des antipsychotiques est discutable. Des associations sont faites avec deux neuroleptiques alors que la HAS ne les recommande pas. Avant 2010, la rispéridone avait une AMM spécifique pour les syndromes autistiques, mais depuis, les RCP n'en font plus mention. Son utilisation n'est recommandée que pour des traitements de courte durée en cas de colère, d'irritabilité ou d'automutilation [HAS, 2012]. Toutefois, le retrait de cette AMM concerne les pays de l'Europe, mais pas les Etats-Unis où son utilisation est toujours approuvée [Béhérec L, Campion D, Gerardin P, 2014].

### 3.3.2 DISCUSSION ENTRE LES RECOMMANDATIONS DE LA HAS ET LES PRATIQUES DE PRESCRIPTION OBSERVEES AU CPN

Afin de visualiser au mieux la comparaison entre les recommandations de la HAS de mars 2012 et les pratiques de prescription au CPN pour un adulte autiste, la discussion se fera au moyen d'une mise en parallèle à travers divers tableaux. Selon la comparaison, la légende suivante sera utilisée :

- ✗ lorsque la pratique n'est pas en adéquation avec les recommandations de la HAS
- ✓ lorsque la pratique est conforme aux recommandations de la HAS

#### 3.3.2.1 Antipsychotiques de première génération, dits classiques

Les antipsychotiques sont les principaux médicaments qui font l'objet des recommandations de bonne pratique de la HAS vis-à-vis de la prise en charge thérapeutique d'un sujet atteint d'autisme. La mise en parallèle des recommandations sur les antipsychotiques de manière générale avec les prescriptions de la population étudiée, est présentée dans le tableau suivant.

**Tableau XXII : Comparaison générale sur la prescription des antipsychotiques.**

<b>Rappel des recommandations de la HAS sur les antipsychotiques</b>	<b>Comparaison avec l'étude</b>
La prescription doit être exceptionnelle, et non en 1 <sup>ère</sup> intention.	✗ Un traitement psychotrope est <u>prescrit chez 100 %</u> des patients étudiés.
Il n'y a pas d'argument en faveur d'une association.	Les personnes traitées par neuroleptique reçoivent <u>au moins 2 molécules dans 54 % des cas.</u>
La prescription doit être temporaire.	Le traitement est <u>le même depuis plus de 1,5 an chez 36 % des personnes.</u>

La confrontation des prescriptions étudiées avec les recommandations du guide de bonnes pratiques concernant la prise en charge de la population avec TED, montre des discordances concernant les antipsychotiques. Alors que l'instauration d'un traitement par neuroleptique doit rester exceptionnelle, 100 % des patients de l'étude sont traités par antipsychotique. Le contexte de la population étudiée a toutefois permis d'expliquer la probabilité de cette forte proportion de prescription, compte tenu du degré de sévérité des troubles autistiques des patients hospitalisés au CPN. De plus, alors que les recommandations de ce guide stipulent qu'il n'y a pas d'arguments en faveur d'une association de neuroleptiques, dans 54 % des cas, un patient reçoit

au moins 2 antipsychotiques dans son plan de traitement. Les recommandations évoquent également que cette prescription devrait rester temporaire, or dans la population étudiée, le traitement antipsychotique est resté inchangé (quantitativement et qualitativement) depuis plus d'1,5 an chez 36 % des patients.

En revanche, on a pu constater que les résultats de ces pratiques de prescription dans la population étudiée au CPN se rapprochent plus des recommandations de bonnes pratiques de la prise en charge de la schizophrénie, émises également par la HAS en 2007. En effet, dans les recommandations de la HAS concernant la schizophrénie, « une association de neuroleptiques peut être instaurée ». De plus, il est recommandé de maintenir le traitement antipsychotique pendant au moins 2 ans après la résolution symptomatique d'un épisode unique, et au moins 5 ans s'il y en a eu plusieurs [HAS, 2007].

### 3.3.2.1.1 Halopéridol, HALDOL®

L'halopéridol fait partie des AP1G les plus étudiés au sein de la population avec TSA. Il est le seul à bénéficier d'une AMM (avec Orap® et Dogmatil®) pour cette population.

**Tableau XXIII : Comparaison des recommandations de la HAS sur l'halopéridol avec les résultats de l'étude.**

<b>Rappel des recommandations de la HAS sur l'halopéridol</b>	<b>Comparaison avec l'étude</b>
L'halopéridol bénéficie d'une AMM chez l'enfant avec TSA, mais non chez l'adulte.	L'halopéridol est prescrit chez 29 % des patients adultes.

Malgré son AMM pour la population avec TSA, le médicament Haldol® n'est pas l'AP1G le plus prescrit. Il n'apparaît qu'en 3<sup>ème</sup> position des prescriptions d'antipsychotiques classiques derrière Tercian® et Clopixon® ou 2<sup>ème</sup> position si l'on tient compte de la symptomatique visée (Tercian® est à visée sédatrice, Clopixon® et Haldol® sont à visée antiproductive).

### 3.3.2.1.2 Autres antipsychotiques classiques

**Tableau XXIV : Comparaison des AP1G bénéficiant d'une AMM pour les TSA avec les pratiques de prescription dans l'étude.**

<b>Rappel de l'AMM chez d'autres AP1G</b>	<b>Comparaison avec l'étude</b>
Dogmatil® et Orap® disposent d'une AMM dans le syndrome autistique.	<p>× <u>On ne retrouve aucune de ces deux molécules dans les prescriptions.</u></p> <p>En revanche on retrouve Tercian® dans 75 % des prescriptions, Nozinan® 25 %, Largactil® 7 %, Neuleptil® 4 %, et Tiapridal® 4 %.</p>

### 3.3.2.2 Antipsychotiques de seconde génération, dits atypiques

#### 3.3.2.2.1 Risperidone, RISPERSDAL®

Tout comme l'halopéridol dans les AP1G, la rispéridone dans les AP2G est la molécule qui fait principalement l'objet de recommandations de la HAS. Bon nombre d'études ont été menées.

**Tableau XXV : Comparaison entre les recommandations de la HAS vis-à-vis de la rispéridone et l'état de sa prescription dans l'étude.**

<b>Rappel des recommandations de la HAS sur la rispéridone</b>	<b>Comparaison avec l'étude</b>
Depuis 2010, la rispéridone ne bénéficie plus d'AMM pour les traitements en monothérapie des syndromes autistiques. Sa prescription dans la population avec TSA n'est désormais recommandée qu'en traitement de courte durée.	✗ La rispéridone est prescrit chez 64 % des patients adultes.
Une meilleure tolérance et une meilleure efficacité de la rispéridone <i>versus</i> halopéridol a été établie.	✓ Risperdal® est davantage prescrit : 64% de la population étudiée ont ou ont eu ce médicament, contre 29 % pour Haldol®.

Bien que n'ayant plus d'AMM depuis 2010 pour les troubles autistiques, la rispéridone reste une molécule fréquemment employée. Bon nombre d'études ont été faites sur cette molécule, comparativement aux autres AP2G où peu de données sont retrouvées dans la littérature et pour lesquelles aucune recommandation ne peut être faite. Cela pourrait expliquer la continuité de sa forte prescription chez les sujets avec TED.

#### 3.3.2.2.2 Olanzapine, ZYPREXA®

**Tableau XXVI : Comparaison entre les recommandations de la HAS vis-à-vis de l'olanzapine et l'état de sa prescription dans l'étude.**

<b>Rappel des recommandations de la HAS concernant l'olanzapine</b>	<b>Comparaison avec l'étude</b>
L'olanzapine n'a pas d'AMM dans les TED. Il n'y a pas non plus de recommandation de la HAS, faute d'étude suffisante.	✗ La molécule a été prescrite chez 36 % des patients autistes. C'est l'AP2G le plus prescrit après la rispéridone.

### 3.3.2.2.3 Aripiprazole, ABILIFY®

Tableau XXVII : Comparaison entre les recommandations de la HAS vis-à-vis de l'aripiprazole et l'état de sa prescription dans l'étude.

<b>Rappel des recommandations de la HAS concernant l'aripiprazole</b>	<b>Comparaison avec l'étude</b>
Tout comme l'olanzapine, l'aripiprazole n'a pas d'AMM dans les TED et ne comporte pas de recommandation de la HAS.	L'aripiprazole a été prescrit chez 18 % des patients adultes.

### 3.3.2.3 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et apparentés

Les antidépresseurs de la famille des ISRS sont aussi utilisés à visée anxiolytique, pour lutter contre les phobies sociales et les TOCs. Les médicaments Zoloft®, Prozac® et Deroxat® qui appartiennent à cette famille sont également les trois antidépresseurs les plus prescrits (respectivement chez 18 %, 14 % et 11 % des patients).

**Tableau XXVIII : Comparaison entre les recommandations de la HAS vis-à-vis des ISRS et l'état de leur prescription dans l'étude.**

Rappel des recommandations de la HAS sur les ISRS	Comparaison avec l'étude
Pas de recommandation de la HAS Absence d'un bon niveau de preuve Peu d'études contrôlées	× Parmi toutes les molécules d'antidépresseurs, la famille des ISRS a été prescrite chez <u>60% des patients</u> .

Les ISRS auraient pu être une piste intéressante dans la prise en charge des troubles autistiques du fait de leur action sur le système sérotoninergique et de la possible implication de ce système dans l'étiologie des TSA. Ils restent la classe d'antidépresseur la plus prescrite mais ne font l'objet d'aucune recommandation formelle de la HAS.

**Tableau XXIX : Comparaison entre les données retrouvées dans les études [HAS, 2012] sur l'intérêt de prescription des ISRS, et la fréquence de prescription de ces molécules au CPN.**

Médicament	Données retrouvées dans les études de la littérature [HAS, 2012]	Comparaison avec les prescriptions au CPN
Fluoxétine PROZAC®	« Bon taux de réponses positives »	✓ Prozac® a été prescrit chez 14 % des patients. Il apparaît au 2 <sup>e</sup> rang des antidépresseurs les plus prescrits.
Citalopram SEROPRAM®, et Escitalopram SEROPLEX®	« Possible amélioration globale du comportement et de l'irritabilité »	× Séropram® et Séroplex sont les moins prescrits de tous les antidépresseurs (respectivement 4 % et 7 %).

Bien que ces trois antidépresseurs puissent être utilisés à visée anxiolytique, les effets secondaires relatés dans les études [HAS, 2012] contrastent avec les effets bénéfiques

recherchés dans la population avec TED. Les effets secondaires rapportés dans les études pour la fluoxétine sont une agressivité et une hyperactivité. En ce qui concerne les effets secondaires de l'escitalopram et du citalopram, les études parlent d'agitation, de problèmes de concentration, d'hyperactivité, d'impulsivité, de stéréotypies, et d'insomnies [HAS, 2012]. Ces effets apparaissent comme antagonistes par rapport au but du traitement qui vise justement à réduire ces troubles et pourraient expliquer la plus faible prescription de ces deux molécules dans la population du CPN.

#### **3.3.2.4 Autres médicaments, molécules ou vitamines médicamenteuses**

##### ***Stimulants***

Les psychostimulants comme le méthylphénidate, restent recommandés chez les sujets avec TED présentant des symptômes de TDA/H à titre de déficit attentionnel, d'hyperactivité motrice et d'impulsivité, qui sont des symptômes fréquemment associés aux TED. Toutefois, ils ne sont à aucun moment retrouvés dans le traitement de la population étudiée.

### 3.3.3 DISCUSSION ENTRE LES RECOMMANDATIONS DE LA HAS ET LES COMORBIDITES

Tableau XXX : Comparaison entre les taux de prescriptions des classes thérapeutiques et les recommandations de la HAS pour le traitement des comorbidités.

Traitement	Fréquence de prescription à l'instant t	Recommandations de la HAS
Anxiolytique	57 %	Aucune recommandation
Antidépresseur	21 %	Aucune recommandation
Hypnotique	14 % d'hypnotique 0 % de mélatonine	Avis favorable pour la prescription de mélatonine
Antiépileptique et thymorégulateur	36 %	Aucune recommandation

La HAS n'émet pas de recommandations concernant l'usage de ces classes thérapeutiques en raison de l'insuffisance des preuves et de l'existence de trop peu d'études contrôlées. Pourtant, les prescriptions de ces classes sont fréquentes et importantes.

### 3.3.4 COMMENTAIRES

Le guide de la HAS ne comporte quasiment pas de recommandation de grade A avec preuves scientifiques établies. Trop peu d'études contrôlées et randomisées sont réalisées et cela rend difficile l'établissement de recommandations plus avérées. Ce guide ne permet pas, à mon sens, d'aider pleinement le prescripteur à choisir de manière pertinente les molécules à prescrire. Il ne peut être conforté dans son choix du fait des insuffisances de preuves de la plupart des études. De plus, la plupart des études menées concernent des enfants et des adolescents. La population des adultes est trop souvent oubliée des études. Des études supplémentaires contrôlées et randomisées devraient être réalisées sur la population autiste, et particulièrement sur des adultes.

Les recommandations de la HAS concernent essentiellement les antipsychotiques où l'on dénombre le plus d'études, et qui constituent la base du traitement du patient avec TED. La majorité des antipsychotiques n'ont pas d'AMM dans leurs indications pour la population avec TED. Quant aux rares molécules qui en bénéficient, seul le médicament Haldol® est retrouvé chez 29% des patients. Orap® et Dogmatil® qui bénéficient aussi de cette AMM, ne sont pas présents dans les plans de traitements étudiés. Alors que les prescripteurs auraient pu se baser sur la présence de cette AMM dans l'indication de ces trois antipsychotiques pour les prescrire davantage, il n'en est rien. Les recommandations ne sont donc pas suivies. L'hypothèse est que les médecins n'en ont pas eu la connaissance, auquel cas une formation s'impose.

Ou alors, du fait de l'absence d'études suffisantes, les médecins sont peut être contraints par la situation de se baser sur les résultats de leurs propres pratiques. Il est à rappeler le contexte de l'étude, où la population au CPN regroupe des patients dont la prise en charge est la plus difficile. Leur choix en matière de prescription se porte peut-être d'emblée vers une autre molécule n'ayant certes pas l'AMM mais dont ils ont pu observer et approuver eux-mêmes les résultats.

De plus, le guide de recommandations s'adressant à des enfants et des adolescents avec TED alors que l'étude porte sur des adultes, les recommandations de la HAS ne sont peut être tout simplement pas applicables ni transposables à la population adulte du CPN. D'où la nécessité de réaliser plus d'études sur la population adulte pour aboutir de la part de la HAS à de nouvelles recommandations plus complètes.

Le problème de la fréquence des comorbidités au sein de la population étudiée est soulevé. Peu de ces comorbidités sont renseignées. Aucun lien direct ne peut être fait entre la présence d'un antiépileptique dans le traitement du patient et le diagnostic d'épilepsie. La difficulté repose sur la

pluralité d'usage de certains médicaments qui rend complexe l'analyse des prescriptions pour estimer la fréquence des comorbidités dans la population au seul moyen de la classe prescrite. Par exemple, le médicament Rivotril® est un antiépileptique plutôt utilisé à visée anxiolytique et le médicament Dépamide® est un antiépileptique plutôt utilisé pour son activité thymorégulatrice. Cette remarque est parfaitement représentée par les résultats de la prescription d'antiépileptique qui concerne 36 % des patients alors qu'un seul patient avait clairement le diagnostic d'épilepsie posé. De ce fait, il semble difficile de faire la distinction précise de la présence ou non de ces troubles seulement à partir de la classe des médicaments utilisés. C'est le cas surtout pour les troubles associés de l'anxiété, de la dépression, et de l'épilepsie. La présence de ces comorbidités devrait être mieux renseignée dans les dossiers des patients pour suivre leur évolution sous traitement.

# CONCLUSION

L'autisme est un trouble neuro-développemental qui s'organise autour d'une triade symptomatique. A cela, d'autres troubles peuvent s'associer, notamment des maladies génétiques, des maladies psychiatriques, de l'épilepsie, une déficience intellectuelle, de l'anxiété, de l'impulsivité, de la dépression, et des troubles du sommeil. On parle de comorbidités. En mars 2012, la HAS publie un guide de recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge des enfants et des adolescents à TED. Malgré l'existence de ces recommandations de la HAS, force est de constater, que trop peu d'études avec un niveau de preuve suffisante existent, pour conclure sur l'efficacité du recours à ces traitements médicamenteux [Béhérec L, Campion D, Gerardin P, 2014]. Pourtant, la fréquence de prescription des psychotropes est importante et est en décalage avec la relative pauvreté des preuves.

Ce travail porte sur l'analyse des prescriptions de patients autistes adultes ayant séjournés au CPN entre la période 2004-2013. La population étudiée regroupe les patients les plus difficiles à prendre en charge au niveau du département. Les résultats de cette étude nous permettent de faire trois constats : le non-respect des recommandations de la HAS, une adaptation médicamenteuse difficile et des comorbidités pas assez recherchées.

La prescription-type d'un patient adulte autiste au CPN se compose d'un AP1G associé à un AP2G, avec un anxiolytique benzodiazépinique, auxquels peuvent s'ajouter parfois un antiépileptique ou thymorégulateur. La HAS ne recommande pas d'associer deux antipsychotiques et la prescription de neuroleptique doit rester exceptionnelle et temporaire. Or 100 % des patients de l'étude sont traités par antipsychotique, dont 54 % qui ont au moins deux molécules associés. Les recommandations de la HAS ne sont pas suivies.

L'étude a montré un nombre important de médicaments différents prescrits au cours du séjour des patients. Les valeurs extrêmes vont jusqu'à 22 médicaments totalisés sur le séjour d'un patient, dont 11 antipsychotiques différents. Ces résultats montrent la difficulté d'adapter le traitement d'un patient autiste. Les hospitalisations sont longues (en moyenne 4,5 ans sur la période étudiée) et les changements de traitements très nombreux. De plus, rares sont les médicaments bénéficiant dans leurs indications d'une AMM spécifique dans la population avec TED. Ceci rend le choix des médicaments à utiliser particulièrement délicat pour les prescripteurs. Il est donc difficile de suivre un protocole de traitement prédéfini comme c'est souvent le cas dans d'autres pathologies.

Enfin, les comorbidités de l'autisme dans la population étudiée semblent importantes au vu des prescriptions : 57 % de traitement par anxiolytique, 36 % par antiépileptique et thymorégulateur, 21 % par antidépresseur, et 14 % par hypnotique. Seulement, ces comorbidités sont peu recherchées et/ou peu renseignées. Ces classes thérapeutiques peuvent s'avérer utiles sur les troubles associés qui interfèrent avec la qualité de vie des patients autistes et à leur intégration dans la société.

Nous terminerons ce travail, par la citation suivante qui est actuellement toujours vraie : « Pour le moment, la proposition de traitements médicamenteux spécifiques aux troubles autistiques est rendue difficile par le caractère multifactoriel de l'autisme, son hétérogénéité et la nature dimensionnelle de ses perturbations [Aussilloux C, Baghdali A, Noyer M, 2007] ». Cette étude a permis de souligner la complexité de la prise en charge des patients autistes et la nécessité de mener davantage d'études contrôlées sur cette population.

# BIBLIOGRAPHIE

1. ACADEMY OF MEDICINE SINGAPORE, MINISTRY OF HEALTH. Autism spectrum disorders in preschool children. AMS-MOH Clinical practice guidelines. Singapore, 2010.
2. ADOLPHS R, TRANEL D, HAMANN S, YOUNG A, *et al.* Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, 1999, n°37, pp. 1111-1117.
3. ADRIEN JL, BARTHELEMY C, BODDAERT N, LELORD G, ZILBOVICIUS M. Mise en évidence, sur des images de tomographie à émission de positrons, d'un dysfonctionnement temporel dans l'autisme de l'enfant. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 2003, n°51, pp. 265-268.
4. AFSSA Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Efficacité et innocuité des régimes sans gluten et sans caséine proposés à des enfants présentant des troubles envahissants du développement (autisme et syndromes apparentés). Maison-Alfort, 2009
5. AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY. Therapies for children with autism spectrum disorders. Effective health care program n°26. Rockville, 2011. [en ligne] Disponible sur :  
[http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/106/656/CER26\\_Autism\\_Report\\_04-14-2011.pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/106/656/CER26_Autism_Report_04-14-2011.pdf) (page consultée le 12/06/2014).
6. AHLSEN G, GILLBERG C, NORDIN V, ROSENHALL U, SANDSTRÖM M. Autism and hearing loss. *J Autism Dev Disord*, 1999, 19(5), pp. 349-357.
7. AIMONOVITCH MC, BECKER M, BUCHANAN TM, KESSLER J, MRAZEK SR. Donepezil hydrochloride : a double-blind study in autistic children. *J pediatr neurol*, 2003, 1(2), pp.83-88.
8. ALLISON T, PUCE A, MCCARTHY G. Social perception from visual cues : role of the STS region. *Trends in cognitive sciences*, 2000, n°4, pp.267-278.
9. AMAN MG, BURNHAM DL, BRUSS JB, HANDEN BL, HANSEN RL, MELMED RD, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of oral human immunoglobulin for gastrointestinal dysfunction in children with autistic disorder. *J autism dev disord*, 2009, 39(5), pp. 796-805
10. AMAREL DG, SCHUMANN CM, NORDAHL CW. Neuroanatomy of autism. *Trends in neuroscience*, 2008, n°31, pp. 137-145.
11. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV/DSM-IV-R : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux, 4<sup>e</sup> éd., Masson Ed. Paris, 1993/2003, X p.
12. ANDERSSON F, BARTHELEMY C, COTTIER JP, DESTRIEUX C, MARTINEAU J. Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain research*, 2010, n°1320, pp. 168-175.
13. ANDERSON LT, CAMPBELL M, CAPLAN R, GREEN WH, PERRY R, SMALL AM. The effects of haloperidol on learning and behavior in autistic children. *J Autism dev disord*, 1982, 12(2), pp. 167-175.

14. ANDRES CR, CHALON S, DUFOUR-RAINFRAY D, GUILLOTEAU D, VOURC'H P, TOURLET S. Fetal exposure to teratogens : evidence of genes involved in autism. *Neurosci biobehav rev*, 2011, 35(5), pp. 1254-1265.
15. ANESM (Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des Etablissements et Services sociaux et Médico-sociaux), HAS (Haute Autorité de Santé). Enfants/adolescents avec TED : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées. Mars 2012. [en ligne] Disponible sur : <http://www.has-sante.fr> (page consultée le 10/12/2012).
16. ASPE C, BAUDURET JF, BONNET-BRILHAUT F, CORBET E, MATHIEU S, MEILLIER G, REGNAULT G, SONIE S. Colloque de la fédération SESAME Autisme à Lyon, tenu les 4 et 5 avril 2013. *Sesame*, 2013, 2e trimestre N°186, pp. -.
17. AUBRY G, BERTSCHY C, BRYOIS N, ELIEZ M, ETTER JM, NANZER S. *Psychiatrie*. [en ligne] Disponible sur : <http://revue.medhyg.ch/print.php3?sid=30008> (page consultée le 20/07/2014).
18. AUSSILLOUX C, BAGHDADLI A, BRUN V. *Autisme et communication*. Masson Ed. Paris, 2004.
19. AUSSILLOUX C, BAGHDADLI A, GONNIER V. *Revue des traitements psychopharmacologiques de l'autisme chez l'adolescent et l'adulte*. *L'Encéphale*, 2002, 28(1), pp. 248-254.
20. AUSSILLOUX C, BAGHDALI A, NOYER M. *Interventions éducatives, pédagogiques et thérapeutiques proposées dans l'autisme*. Paris ; Montpellier : Ministre de la santé et des solidarités, CREAL Languedoc-Roussillon, 2007. [en ligne] Disponible sur : [http://www.cra-rhone-alpes.org/IMG/pdf\\_rapport\\_DGAS-CRA-LR\\_interventions\\_educatives-autisme.pdf](http://www.cra-rhone-alpes.org/IMG/pdf_rapport_DGAS-CRA-LR_interventions_educatives-autisme.pdf) (page consultée le 20/12/2013).
21. BAGHDADLI A, GUINCHAT V, HELTINGS JA, PERISSE D. *Traitement pharmacologique des comportements problématiques associés aux troubles du spectre autistique : revue de la littérature*. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 2012, 60(1), pp. 42-51.
22. BAGHDADLI A, MOTTRON L, ZALLA T. *Autisme : l'enjeu crucial du dépistage précoce*. *Cerveau & Psycho*, 2012, 51, pp. 20-48.
23. BARAK T, BOYAC H, CHOI M, DEMIRBILEK V, KWAN KY, LOUVI A, SAYG S, TÜYSÜZ B *et al*. Recessive LAMC3 mutations cause malformations of occipital cortical development. *Nat Genet*, 2011, 43(6), pp. 590-4.
24. BARON-COHEN S, BELMONTE MK, KNICKMEYER RC. Sex differences in the brain, implications for explaining autism. *Science*, 2005, 310, pp. 819-823.
25. BARON-COHEN S, RING HA, BULLMORE ET, WHEELWRIGHT S, ASHWIN C, WILLIAMS SR. The amygdala theory of autism ? *Neuroscience and behavioral reviews*, 2000, n°24, pp. 355-364.
26. BARROW P. *Troubles autistiques, traumatisme et agressivité, leur élaboration à travers une thérapie ludique*. *Neuropsychiatr enfance adolesc*, 2005, 53(7), pp. 365-377.
27. BARTHELEMY C. *L'autisme : actualité, évolution des concepts et perspectives*. *Bull Acad Natle Méd Ed*. 2009, 193(2), pp.271-285.
28. BARTHELEMY C, BATTY M, BONNET-BRILHAULT F, GILLET P, MEAUX E. *Les anomalies du traitement des émotions faciales dans l'autisme : un trouble de la perception globale*. *Encéphale*, 2011, n°37, pp. 371-378.

29. BARTHELEMY C, BATTY M, GILLET P, LENOIR P. Traitement local et global des informations visuelles chez les enfants avec autisme : considerations neuropsychologiques. *Evolutions psychomotrices*, 2007, n°75, pp. 22-28.
30. BAYKARA A, BAYKARA B, DIRIK E, EMIROGLU FN, GENCER O, MIRAL S. Comparison of long-term efficacy and safety of risperidone and haloperidol in children and adolescents with autistic disorder. An open label maintenance study. *Eur child adolesc psychiatry*, 2008, 17(4), pp. 217-225.
31. BEHEREC L, CAMPION D, GERARDIN P, GUILLIN O, QUILICI G, ROSIER A. Efficacité des traitements pharmacologiques dans les TED : une revue de la littérature. *L'Encéphale*, 2014, 40(2), pp. 188-196.
32. BETANCUR C, BOCKMANN J, BOECKERS TM, CHASTE P, DURAND CM,, FAUCHEREAU F, NYGREN G *et al.* Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet*, 2007, 39(1), pp. 25-27.
33. BIGLER ED, MORTENSEN S, NEELEY E, OZONOFF S *et al.* Superior temporal gyrus, language function and autism. *Developmental neuropsychology*, 2007, n°31, pp. 217-238.
34. BODDAERT N, ZILBOVICIUS M. L'imagerie cérébrale et l'autisme infantile. *Enfance*, 2002, n°1, pp. 10-20.
35. BONNET D, CHABROL H, ROGE B. Psychopharmacologie de l'autisme. *L'Encéphale*, 1996, XXII, pp. 197-203.
36. BRYSON SE, WAINWRIGHT LS. Visuo-spatial orienting in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 1996, n°26, 4, pp. 423-438.
37. BURNSIDE RD, CARROLL AJ, GADI IK, MIKHAIL FM, PASION R, ROBIN NH, YOUNGS EL *et al.* Microdeletion/microduplication of proximal 15q11.2 between BP1 and BP2, a susceptibility region for neurological dysfunction including developmental and language delay. *Hum Genet*, 2011, 130(4), pp. 517-528.
38. CANITANO R, LUCHETTI A, ZAPPELLA M. Epilepsy electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *Journal of child neurology*, 2005, n°20, pp. 27-31.
39. CHAKRABARTI S, FOMBONNE E. Pervasive developmental disorders in preschool children : confirmation of high prevalence. *J Psychiatry*, 2005, 162(6), pp. 1133-1141.
40. CHIRON C, LEBOYER M, LEON F, JAMBAQUE I, NUTTIN C, SYROTA A. Spect of brain in childhood autism : evidence for a lack of normal hemispheric asymetry. *Developmental medicine and child neurology*, 1995, n°37, pp. 849-860.
41. CLAVERIE J, COURTY S, FOMBONNE E, FREMOLLE J, ROGE B. Microcephaly and macrocephaly in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 1999, n°29, pp. 113-119.
42. COMMISSION DES COMMUNAUTES EUROPEENNES. Décision de la commission du 07/08/2008, concernant le cadre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, l'autorisation de mise sur le marché du « Risperdal et dénominations associées », médicaments à usage humain contenant la substance active « rispéridone ». Bruxelles, 2008.
43. COURCHESNE E, EYLER LT, PIERCE K. A failure of left temporal cortex to specialize for language is an early emerging and fundamental property of autism. *Brain*, 2012, n°135, pp. 949-960.

44. COURCHESNE E, PIERCE K. Brain overgrowth in autism during a critical period in development : implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *International journal of developmental neuroscience*, 2005, n°23, pp. 143-170.
45. CROAN LA, DANIELS J, GIARELLI E, GREYER JK, LEVY SE, NEWSCHAFER, *et al.* The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*, 2007, 28, PP. 235-258.
46. DANON-BOILEAU L, GARBOUA M, TOUATI B. Autismes, la clinique au-delà des polémiques. In Press Ed. Paris, 2014, 304 p.
47. DEMICHELI V, JEFFERSON T, PRICE D, RIVETTI A. Vaccines for measles, mumps and rubella in children (review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, issue 4.
48. DERUELLE C. Cognition visuelle dans l'autisme : une comparaison entre la perception des stimuli sociaux et non sociaux. *Approche neuropsychologique des troubles des apprentissages*, 2010, pp. 163-179.
49. DES RIVIERES-PIGEON C, POIRIER N. Le trouble du spectre de l'autisme. Etat des connaissances, Presses de l'Université du Québec Ed. 2014, 242 p.
50. DHAVALA D, LAWLOR JP, TORREY EF, YOLKEN RM. Autism and head circumference in the first year of life. *Biological psychiatry*, 2004, n°56, pp. 892-894.
51. FOMBONNE E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders : an update. *J Autism Dev Disord*, 2003, 33(4), pp. 365-382.
52. FOMBONNE E. Épidémiologie de l'autisme. Elsabbagh M, Clarke ME Ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants [en ligne]*. 2012, pp. 1-5. Disponible sur : <http://www.enfant-encyclopedie.com/documents/FombonneFRxp1.pdf> (page consultée le 14/08/2014).
53. FOMBONNE E, BENNETT A, MENG L, MCLEAN-HEYWOOD D, ZAKARIAN R. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada : prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*, 2006, 118(1), pp.139-150.
54. FRITH U. L'énigme de l'autisme. Basil Blackwell Ed. Oxford, 1989 ; trad. fr., Paris, Odile Jacob, 1992.
55. GEORGIEFF N. Qu'est ce que l'autisme ? Dunod Ed. Paris, 2008, 126 p.
56. GEPNER B, LAINE F, TARDIF C. Désordres de la constellation autistique : un monde trop rapide pour un cerveau disconnecté ? *Psychiatrie Sciences humaines Neurosciences*, 2010, pp. 1-15.
57. GERVAIS, TALBERT, WILLOQUET. *Guide Pharmacoclinique*, Wolters Kluwer Moniteur des pharmacies Ed. 2013, 1693 p.
58. GHAZIUDDIN M, ZAFAR S. Psychiatric comorbidity of adults with autism spectrum disorders. *Clin Neuropsychiatry*, 2008, 5(1), pp. 9-12.
59. GILLBERG C, RASTAM M, SODERSTROM H, STAHLBERG O. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HA and/or autism spectrum disorders. *J Neural Transm*, 2004, 111(7), pp. 891-902.
60. GILLET P. *Neuropsychologie de l'autisme chez l'enfant*, Solal Ed. Paris, 2013, 190 p.

61. HAS (Haute Autorité de Santé). Autisme et autres troubles envahissants du développement : diagnostic et évaluation chez l'adulte. Recommandations de bonnes pratiques de juillet 2011. [en ligne] Disponible sur : <http://www.has-sante.fr> (page consultée le 10/12/2012).
62. HAS. Autisme et autres troubles envahissants du développement : état des connaissances hors mécanisme physiopathologiques et recherche fondamentale. Janvier 2010. [en ligne] Disponible sur : <http://www.has-sante.fr> (page consultée le 10/12/2012).
63. HAS, Service des affections de longue durée et accords conventionnels. Guide affection de longue durée : schizophrénies, juin 2007. [en ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf) (page consultée le 03/08/2014).
64. HUANG M, MELTZER HY. In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems. *Prog Brain Res*, 2008, 172, pp. 177-197.
65. KRISHNAMURTHY V. A clinical experience of autism in India. *J dev behav pediatr*, 2008, 29(4), pp. 331-333.
66. LELORD G, MUH JP, PETIT M, SAUVAGE D. Autisme et troubles du développement global de l'enfant. Expansion Scientifique Française Ed. 1989. X p.
67. LORD C. Diagnostics instruments in autism spectrum disorders. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*, 1997, pp. 460-483.
68. MAIR A, NIEDERHOFER H, STAFFEN W. Galantamine may be effective in treating autistic disorder. *BMJ*, 2002, 325(7377), pp. 1422.
69. MASSEY BW, MELTZER HY. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11, pp. 59-67.
70. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). CIM-10 Classification Internationales des Maladies. Dixième révision, Chapitre V (F) : Troubles mentaux et troubles du comportement, Elsevier-Masson Ed. Paris, 1992, 307 p.
71. RESEARCH UNITS ON PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY AUTISM NETWORK. Risperidone treatment of autistic disorder : longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *J Psychiatry*, 2005, 162(7), pp. 1361-1369.
72. ROGE B. Autisme, comprendre et agir. Santé, éducation, insertion, Dunod Ed. 2008, 227 p.
73. ROGE B. Le diagnostic précoce de l'autisme : données actuelles. *Enfance*, 2002, n°1, pp. 21-30.
74. RUSSEL J. Autism as an executive disorder. Oxford University Press Ed. Oxford, 1997.
75. RUTTER M, SCHOPLER E. L'autisme : une réévaluation des concepts et du traitement. PUF Ed. Paris, 2000.
76. THOMAS P. Les antipsychotiques, Collection Psychiatrie, Lavoisier Ed. Paris, 2014, 249 p.

# GLOSSAIRE

- **Akathisie** : C'est l'incapacité pour certains malades de rester assis ou de garder la même position. Besoin de bouger ; mouvements incessants des jambes. [Source : *encyclopédie vulgaris-médical*] = « Syndrome des jambes sans repos. »
- **Akinésie** : Lenteur d'initiation des mouvements.
- **Apraxie** : Trouble de la réalisation de gestes concrets (manipulation d'objets) ou symboliques (signe de croix) indépendant de toute atteinte des fonctions motrices et sensitives et de tout trouble de la compréhension.
- **Ataxie** : Absence ou difficulté de coordination des mouvements volontaires.
- **Mouvements Choréoathétosiques** : (*choréo-* : mouvement involontaire spontané. *Athétosique* : lent, ondulatoire)
- **Douleurs de Désafférentation** : Douleur neurogène ressentie suite à une lésion nerveuse responsable d'un dysfonctionnement dans la transmission et le contrôle des messages douloureux. [Source : *Encyclopédie en ligne : Universalis.fr*]
- **Dyskinésies tardives** : Effet indésirable d'apparition tardive suite à la prise prolongée de neuroleptique et souvent irréversible. Se traduit par des mouvements musculaires anormaux, surtout orofaciaux.
- **GABA** : acide  $\gamma$ -aminobutyrique. Neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.
- **Galactorrhée** : écoulement anormal de lait par les glandes mammaires.
- **Gynécomastie** : développement des glandes mammaires chez l'homme.
- **Immuabilité** : le caractère immuable représente le fait que chaque objet doit avoir sa place prédéfini et la regagner s'il vient à en être déplacé.
- **Paroxystique** : « Se dit de la période d'une maladie ou d'une douleur où les signes atteignent leur maximum d'intensité » [Source : *Dictionnaire Larousse*]



Annexe n°2 : Evaluation quantitative des différents médicaments et classes thérapeutiques reçus par patient à l'instant t2

Classe pharmaceutique	Nombre de médicaments reçus à l'instant t2 par classe pharmaceutique, pour chaque patient																															
	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	14	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	moenne			
Antipsychotique AP1G	1	1	0	1	0	0	2	1	2	2	2	2	0	4	1	2	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	
Antipsychotique AP2G	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1		
Anxiolytique non BZD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Anxiolytique BZD	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Hypnotique	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Antiépileptique et normothymique	1	2	1	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0		
Antidépresseur	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
Psychostimulant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Vitamines	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Nombre total de médicaments reçus par patient l'instant t2	5	4	2	4	4	2	6	3	5	5	3	3	1	7	2	2	4	1	3	2	1	1	2	3	3	4	2	6	moenne	3,2		
Nombre de classes thérapeutiques reçues par patient à l'instant t2	5	3	2	4	4	2	5	3	3	4	2	2	1	4	2	1	3	1	3	2	1	1	2	2	3	4	2	5	moenne	2,7		

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : VENDREDI 19 SEPTEMBRE 2014, 10h30

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Anaïs SCHNEIDER

Sujet : PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DES  
TROUBLES LIES A L'AUTISME. Etude sur une population  
d'adultes au CPN, Laxou.Jury :Président et co-directeur : Dr. GIBAUD Stéphane,  
Pharmacien et Maître de Conférences

Directeur : Dr. GEORGET Sébastien, Pharmacien

Juges : Dr. COUTELLE Romain, Pédiopsychiatre  
Dr. CLAUDE Claudine, Pharmacien

Vu,

Nancy, le

19/08/2014

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Dr GIBAUD

Dr. GEORGET

Vu et approuvé,

Nancy, le 26.08.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le

29 AOUT 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation  
Le Vice-Président

Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6605

N° d'identification :

**TITRE**

**PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DES TROUBLES LIES A L'AUTISME.  
Etude sur une population d'adultes au CPN, Laxou.**

**Thèse soutenue le            vendredi 19 septembre 2014**

**Par                                    Anaïs SCHNEIDER**

**RESUME :**

En mars 2012, la Haute Autorité de Santé (HAS) publie un guide de recommandations de bonnes pratiques sur la prise en charge des patients atteints de troubles envahissants du développement (TED) dont l'autisme fait parti. Leur prise en charge repose essentiellement sur une approche éducative adaptée. Si les résultats de ces interventions s'avèrent insuffisants, une approche thérapeutique peut être envisagée. Ce travail présente une étude menée sur une population d'adultes autistes ayant séjournés au Centre Psychothérapique de Nancy (CPN) à Laxou durant la période 2004 à 2013. L'analyse des traitements psychotropes des patients a pour but d'évaluer les pratiques de prescriptions au CPN sur une population autiste et de les comparer aux recommandations de la HAS. Il apparaît que la prescription-type se compose en moyenne de deux antipsychotiques et d'une benzodiazépine (anxiolytique), qui constituent la base du traitement. A cela peuvent s'ajouter des antiépileptiques et normothymiques. Le traitement antipsychotique concerne la totalité des patients de l'étude. Il est la plupart du temps remanié et évolue dans 25 % des cas vers une augmentation du nombre de médicaments. Seuls 36 % des patients voient leur traitement neuroleptique inchangé. Plus de la moitié des patients ont au moins 2 antipsychotiques associés. Les recommandations de la HAS pour la prise en charge des personnes à TED, préconisaient au contraire que l'emploi des antipsychotiques devait être temporaire, et leur association est à éviter. Elles ne sont donc pas suivies. Toutefois, les recommandations de la HAS ciblent les enfants et adolescents à TED, alors que notre étude porte sur des adultes. La population adulte autiste reste peu étudiée. De même, trop peu d'études contrôlées randomisées avec un niveau de preuves suffisantes existent pour permettre de conclure sur la pertinence de ces traitements. Il est donc difficile d'établir un plan de traitement « idéal », d'autant que chaque patient présente un état clinique différent. Cette particularité impose un projet individualisé de prise en charge. L'étude souligne la difficulté à adapter un traitement. En effet, un nombre important de médicaments ont été totalisés au cours du séjour des patients : jusqu'à 22 molécules différentes dont 11 antipsychotiques. Ceci reflète les nombreux changements de traitement ayant opéré. Enfin, un dernier constat concerne les comorbidités. Celles-ci sont trop peu recherchées alors que les prescriptions d'anxiolytique, d'antiépileptique, d'antidépresseur, de thymorégulateur et d'hypnotique semblent importantes. Au final, cette étude a permis de faire état des pratiques de prescriptions sur une population adulte atteint d'autisme. Mais, il se révèle nécessaire de mener d'autres études sur cette population et sur l'efficacité des traitements pour permettre une véritable orientation thérapeutique.

**MOTS CLES :**

**Autisme / Adultes / CPN / Recommandations HAS / traitements médicamenteux / Neuroleptiques**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr GEORGET Sébastien	Pharmacien Praticien hospitalier au CPN, à Laxou	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/> 6

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle