



HAL
open science

L'autisme et les médicaments

Jessica Dugrip Benoit

► **To cite this version:**

Jessica Dugrip Benoit. L'autisme et les médicaments. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02296285

HAL Id: dumas-02296285

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02296285v1>

Submitted on 25 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2019

Thèse N° : 39

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 MAI 2019

Par : **DUGRIP – BENOIT Jessica**

Née le 05/05/1984 à Montpellier

L'autisme et les médicaments

Directeur de Thèse : Dr DECENDIT Alain

Président : Dr DECENDIT Alain

Jury : Dr Valentin DAVID

Jury : Ariane Sanchez

Remerciements

Au Directeur et président de thèse, Monsieur DECENDIT Alain

Merci pour votre aide, vos conseils et votre disponibilité tout au long de ce travail.

A Valentin DAVID, Docteur en Pharmacie

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse.

A Ariane Sanchez, Psychologue clinicienne

Merci d'avoir accepté de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

A ma famille,

Merci à mon mari Fabien et ma fille Anna-Lisa de rendre chaque jour si beau ...merci pour votre amour et votre soutien au quotidien.

Merci maman d'avoir toujours été là pour mes sœurs et moi, de nous avoir donné toutes les chances de réussir et de nous montrer le bon exemple tous les jours.

Merci à Laura et Alexandra, mes sœurs chéries d'être toujours là pour moi et de faire autant parti de ma vie.

Merci à Sarah-Lou, ma petite sœur, pour ces petits moments de complicités partagés ensemble malgré la distance.

Merci à papa, pour ces moments de complicité.

Merci à mes grands-parents pour leur gentillesse.

A mes amis,

D'enfance, qui m'ont aidé à devenir qui je suis aujourd'hui et qui sont toujours là malgré le temps qui passe...

De fac, pour toutes ces rigolades et parties de cartes.

De la pharmacie, pour leur bonne humeur et leur aide de tous les jours.

Table des matières

INTRODUCTION.....	7
<u>PARTIE I : GENERALITES SUR L'AUTISME.....</u>	8
I. HISTOIRE DE L'AUTISME.....	9
II. CLASSIFICATION DE L'AUTISME	10
A. LES 3 CLASSIFICATIONS DE L'AUTISME.....	10
1. CIM-10 :.....	10
2. DSM- 5.....	15
3. CFTMEA-R-2012 :	16
B. SPECTRE DES TROUBLES AUTISTIQUES ET CONSEQUENCES SUR LES CLASSIFICATIONS.....	17
III. EPIDEMIOLOGIE.....	17
IV. FACTEURS DE RISQUE DE L'AUTISME :.....	19
A. L'AGE ET GENETIQUE	19
B. L'ENVIRONNEMENT.....	20
C. FACTEURS METABOLIQUES	21
D. LES PISTES ECARTEES	22
<u>PARTIE II : TSA: UNE PATHOLOGIE HETERELOGENE ET PLURIFACTORIELLE.....</u>	22
I. LES MECANISMES SOUS-JACENTS DE L'AUTISME.....	24
A. LES BASES GENETIQUES DE L'AUTISME.....	24
1. <i>Maladies génétiques incluant la possibilité de TED</i>	24
2. <i>Anomalies chromosomiques incluant la possibilité de TSA</i>	26
3. <i>Prédispositions génétiques des enfants avec TSA</i>	27
B. LES BASES NEUROLOGIQUES DE L'AUTISME.....	29
1. <i>Le volume cérébral</i>	30
2. <i>Le système de neurones miroirs</i>	30
3. <i>Le cortex préfrontal et le cortex temporal</i>	31
4. <i>L' amygdale</i> :.....	32
5. <i>Le cervelet</i>	33
6. <i>Hémisphère gauche et droit</i>	34
7. <i>Les connexions cérébrales</i>	35
C. LES BASES BIOCHIMIQUES DE L'AUTISME	35

1.	<i>La sérotonine</i>	35
2.	<i>La dopamine</i>	36
3.	<i>Peptides opioïdes (bêta-endorphines)</i>	36
4.	<i>Le cortisol</i>	36
D.	AUTISME ET EPILEPSIE	37
1.	<i>Définition de l'épilepsie</i>	37
2.	<i>Classification des crises d'épilepsie</i>	37
3.	<i>L'épilepsie comme responsable des TSA</i>	39
E.	MICROBIOTE INTESTINAL	40
1.	<i>Les bactéries intestinales</i>	41
2.	<i>Les voies de communication intestin cerveau</i>	41
3.	<i>Relation autisme et microbiote intestinal</i>	42
II.	LES TROUBLES ASSOCIES A L'AUTISME	44
A.	LA TRIADE SYMPTOMATIQUE DE L'AUTISME	44
1.	<i>Interactions sociales déficientes</i>	44
2.	<i>La communication</i>	45
3.	<i>Stéréotypies</i>	45
4.	<i>Autres signes d'autisme</i>	46
B.	LE RETARD MENTAL.....	46
C.	LES TROUBLES FONCTIONNELS SOMATIQUES.....	47
1.	<i>Les troubles du sommeil</i>	47
2.	<i>Les troubles alimentaires</i>	47
D.	LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES	48
1.	<i>Les troubles de l'humeur</i>	48
2.	<i>Les troubles du comportement</i>	48
3.	<i>Les troubles anxieux</i>	49
4.	<i>Les troubles psychotiques</i>	49
5.	<i>La catatonie</i>	50
6.	<i>Le syndrome de Gilles de la Tourette</i>	50
E.	DEFICIENCES SENSORIELLES	50
1.	<i>Déficiences visuelles</i>	50
2.	<i>Déficiences auditives</i>	51
3.	<i>Anomalies des autres sens</i>	51
III.	DIAGNOSTIC	52
A.	EXAMEN CLINIQUE PSYCHOLOGIQUE.....	52

B.	SYMPTOMES OBSERVES	53
C.	TECHNIQUES DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC	54
1.	<i>Examen des fonctions cognitives.....</i>	<i>54</i>
2.	<i>Développement socio-émotionnel et communication.....</i>	<i>60</i>
3.	<i>Comportement et adaptation sociale</i>	<i>61</i>
D.	EXAMEN CLINIQUE DES ADULTES	62
E.	CONSULTATIONS NEUROLOGIQUES ET EXPLORATIONS FONCTIONNELLES	63
1.	<i>Examen psychomoteurs et neuromoteurs.....</i>	<i>64</i>
2.	<i>Recherche des troubles associés.....</i>	<i>65</i>
<u>PARTIE III : STRATEGIE THERAPEUTIQUE.....</u>		66
I.	TRAITEMENTS ANTIPSYCHOTIQUES	67
A.	MECANISME D’ACTION.....	69
1.	<i>Théorie Dopaminergique:.....</i>	<i>69</i>
2.	<i>Théorie sérotoninergique :</i>	<i>70</i>
3.	<i>Mécanisme d’action de l’Aripiprazole :</i>	<i>71</i>
4.	<i>Résumé : antipsychotiques et TSA.....</i>	<i>72</i>
B.	LES DIFFERENTES CATEGORIES DE NEUROLEPTIQUES UTILISEES DANS LES TSA :	72
1.	<i>Neuroleptiques de première génération.....</i>	<i>72</i>
2.	<i>Antipsychotique de seconde génération</i>	<i>74</i>
C.	PHARMACOCINETIQUE DES NEUROLEPTIQUES.....	75
D.	EFFETS INDESIRABLES.....	78
1.	<i>Effets indésirables liés au blocage des récepteurs dopaminergiques</i>	<i>78</i>
2.	<i>Effets indésirables liés au manque de sélectivité</i>	<i>79</i>
3.	<i>Différences entre les générations d’antipsychotiques.....</i>	<i>80</i>
E.	INSTAURATION DU TRAITEMENT NEUROLEPTIQUE.....	82
II.	LES ANTIDEPRESSEURS.....	82
A.	CLASSIFICATION DES ANTIDEPRESSEURS.....	83
B.	MODE D’ACTION DES ANTIDEPRESSEURS.....	84
C.	LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE	84
D.	EFFETS INDESIRABLES.....	85
III.	LES ANXIOLYTIQUES	86
A.	CLASSIFICATIONS DES ANXIOLYTIQUES	86
B.	CARACTERISTIQUES DES ANXIOLYTIQUES	86
C.	PHARMACOCINETIQUE DES BENZODIAZEPINES.....	87

D.	EFFETS INDESIRABLES DES BENZODIAZEPINES.....	88
IV.	LES ANTICONVULSIVANTS.....	88
A.	PHARMACOCINETIQUE DES ANTICONVULSIVANTS	89
B.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES ANTICONVULSIVANTS	90
C.	EFFETS INDESIRABLES DES ANTICONVULSIVANTS	90
D.	PHARMACOCINETIQUE DES ANTICONVULSIVANTS DE DEUXIEME GENERATION	92
–	LA CARBAMAZEPINE.....	93
1.	<i>Effets pharmacologiques et pharmacocinétiques de la carbamazépine.....</i>	<i>93</i>
2.	<i>Effets indésirables et contre-indications.....</i>	<i>94</i>
3.	<i>Interactions médicamenteuses.....</i>	<i>94</i>
V.	LES STIMULANTS.....	94
A.	CLASSIFICATION DES METHYLPHENIDATE	95
B.	PHARMACOCINETIQUE DES STIMULANTS.....	95
C.	EFFETS INDESIRABLES.....	95
D.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	96
E.	MISE EN GARDE.....	96
VI.	NORMOTHYMIQUES/THYMOREGULATEURS	97
A.	PHARMACOCINETIQUE.....	98
B.	EFFETS THERAPEUTIQUES ET EFFETS INDESIRABLES.....	98
C.	CONTRE-INDICATIONS	98
D.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	99
	<u>CONCLUSION</u>.....	100
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	101

INTRODUCTION

En France, l'autisme et les troubles envahissants du développement (TED), ou les troubles du spectre autistique (TSA) se voient reconnus et explorés depuis quelques années. Cela touche environ un nouveau-né sur 100 aujourd'hui d'après la haute autorité de santé soit environ 700 000 personnes. Les premiers signes sont habituellement remarqués avant 3 ans.

En 2012, l'autisme est déclaré grande cause nationale. Cela permet de faire connaître un peu mieux ce trouble au travers diverses campagnes menées en France. C'est au cours de cette même année que la Haute autorité de Santé (HAS) publie un guide de recommandations de bonnes pratiques destiné aux professionnels de santé pour la prise en charge des enfants et des adolescents atteints.

Une recherche pluridisciplinaire est nécessaire pour comprendre ses mécanismes et améliorer sa prise en charge. L'autisme ne se soigne pas mais une prise en charge adaptée à l'enfant améliore ses capacités fonctionnelles à interagir avec le monde qui l'entoure et à s'y adapter.

Dans un premier temps, une présentation de l'autisme sera faite dans une première partie. Dans un second temps, nous verrons les différentes causes de l'autisme et enfin 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.

Partie I : Généralités sur l'autisme

I. Histoire de l'autisme

Eugène Bleuler, psychiatre suisse est le premier à employer le terme d'autisme en 1911. Issu du grec « soi-même », le médecin l'utilise pour désigner un caractère secondaire de la schizophrénie chez l'adulte. Il s'agit alors d'une psychose de l'enfant. Ce n'est que trente ans plus tard que Léo Kanner, psychiatre américain, emploie ce mot non plus pour décrire un symptôme mais comme d'un trouble à part entière. On lui attribue l'emploi de l'expression « autisme infantile précoce » ou « autisme de Kanner » qui n'inscrit pas l'autisme dans une certaine persistance au cours de la vie du patient. L. Kanner met alors en évidence deux symptômes chez ces enfants malades : l'*isolement social (aloneness)* et le *besoin d'immuabilité (sameness)*. Il notera aussi les difficultés langagières ainsi que les compétences parfois exceptionnelles rencontrées chez certains.

En 1944, le Docteur Hans Asperger, pédiatre autrichien, étudie aussi un groupe de garçons dits « asociaux ». Il les décrit alors comme ayant une incapacité à nouer des relations affectives, à partager des émotions et à s'ajuster socialement. Mais face à cela, certains patients développaient des compétences exceptionnelles dans certains domaines ce qui contrastait avec leur développement lacunaire.

Il faut alors attendre les années 1980 pour que les critères observés par les différents praticiens ou « troubles autistiques » soient regroupés dans le Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) par l'Association américaine de psychiatrie. On parlera alors de troubles envahissants du développement (TED).

De manière générale, les approches théoriques à la classification diagnostiques des troubles autistiques se centralisent autour de la triade symptomatique de l'autisme.

II. Classification de l'autisme

A. Les 3 classifications de l'autisme

Actuellement l'autisme est classé parmi les troubles envahissants du développement. Dans ce système d'approche, les TED sont divisés en sous-catégories en fonction des différents critères mis en évidence lors des recherches. Les critères de classification autour des TED font référence à trois classifications :

1. *CIM-10 :*

CIM-10 : Classification internationale des maladies - 10^e édition comprenant notamment les critères de l'autisme infantile pour effectuer les diagnostics ou pour la recherche.

La classification de la CIM-10 est utilisée dans les centres de ressources pour l'autisme (CRA) en France et en Europe. Le consensus autour de cette classification permet de faciliter les échanges entre les différents centres et praticiens et de ce fait, faciliter les prises en charge des patients. L'étude de cette thèse se basera donc sur cette classification.

Les TED (F84) sont classés dans les troubles du développement psychologique. Dans la CIM-10, les TED sont « un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. » (HAS, 2010). Cette définition est basée sur la triade symptomatique.

Dans la CIM-10 on dénombre huit catégories de TED :

Codification	Catégories de TED selon la CIM-10
F84.0	Autisme infantile
F84.1	Autisme atypique réparti en trois-sous classes en fonction de l'âge de survenue, en fonction de la symptomatologie ou en fonction de l'âge de survenue couplé à la symptomatologie
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

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des catégories de TED (F84) selon la CIM-10 (HAS, 2010).

Pour comprendre les différences entre ces troubles ayant permis cette classification, voici les différentes définitions données par la CIM-10 :

- **F84.0 : Autisme infantile**

« Trouble envahissant du développement caractérisé par :

- Un développement anormal ou altéré, manifesté avant l'âge de trois ans ;
- Une perturbation caractéristique du fonctionnement dans chacun des trois domaines psychopathologiques 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).

La CIM-10 associe à cette définition les cas d'autisme/psychose de la petite enfance, les cas présentant un syndrome de Kanner et les cas de trouble autistique.

- **F84.1 : Autisme atypique**

« Trouble envahissant du développement, qui diffère de l'autisme infantile par l'âge de survenue ou parce qu'il ne répond pas à l'ensemble des trois groupes de critères diagnostiques d'un autisme infantile. Cette catégorie doit être utilisée pour classer un développement anormal ou altéré, se manifestant après l'âge de trois ans et ne présentant pas des manifestations pathologiques suffisantes dans un ou deux des trois domaines psychopathologiques nécessaires pour le diagnostic d'autisme (interactions sociales réciproques, communication, comportement restreint, stéréotypé et répétitif). Il existe toutefois des anomalies caractéristiques dans l'un ou l'autre des domaines ; L'autisme atypique survient le plus souvent chez les enfants ayant un retard mental profond et un trouble spécifique sévère de l'acquisition du langage, de type réceptif. » (OMS, 1992).

Cette définition impose la création de nouvelles catégories pour caractériser les trois classes de l'autisme atypique :

- F84.10 : Autisme atypique en raison de l'âge de survenue ;
- F84.11 : Autisme atypique en raison de la symptomatologie ;
- F84.12 : Autisme atypique en raison de l'âge de survenue et de la symptomatologie.

- **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 des mouvements volontaires des mains, les mouvements stéréotypés de torsion des mains et une hyperventilation sont caractéristiques de ce trouble. Le développement social et le développement 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.

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

« Trouble envahissant du développement caractérisé par une période de développement tout à fait normal avant la survenue du trouble, cette période étant suivie d'une perte manifeste, en quelques mois, des performances antérieures 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 maniérées et d'une altération de type autistique de l'interaction sociale et de la communication. Dans certains cas, on peut démontrer que le trouble est dû à une encéphalopathie, mais le diagnostic doit reposer sur les anomalies du comportement. » (OMS, 1992).

La CIM-10 place dans cette catégorie la démence infantile, la psychose désintégrative, la psychose symbiotique et le syndrome de Heller.

- **F84.4 : Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés**

« Trouble mal défini dont la validité nosologique reste incertaine. Cette catégorie concerne des enfants ayant un retard mental prononcé (Q.I. inférieur à 34) associé à une hyperactivité, une perturbation majeure de l'attention et des comportements stéréotypés. Les médicaments stimulants sont habituellement inefficaces alors qu'ils peuvent être efficaces chez les enfants ayant un Q.I. normal ; ils peuvent provoquer une réaction dysphorique sévère accompagnée parfois d'un ralentissement psychomoteur. À l'adolescence, l'hyperactivité fait souvent place à une hypoactivité, ce qui n'est habituellement pas le cas chez les enfants hyperkinétiques d'intelligence normale. Ce syndrome s'accompagne par ailleurs souvent de divers retards du développement, spécifiques ou globaux. On ne sait pas dans quelle mesure le syndrome comportemental est la conséquence du retard mental ou d'une lésion cérébrale organique. » (OMS, 1992).

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

« Trouble de validité nosologique incertaine, caractérisé par une altération qualitative des interactions sociales réciproques, semblable à celle observée dans l'autisme, associée à un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Il se différencie de l'autisme essentiellement par le fait qu'il ne s'accompagne pas d'un déficit ou trouble du langage, ou du développement cognitif. Les sujets présentant ce trouble sont habituellement très malhabiles. Les anomalies persistent souvent à l'adolescence et à l'âge adulte. Le trouble s'accompagne parfois d'épisodes psychotiques au début de l'âge adulte. » (OMS, 1992).

- **F84.8 : Autres troubles envahissants du développement**

Il n'y a pas de description spécifique dans la CIM-10.

- **F84.9 : Troubles envahissants du développement, sans précision**

Il n'y a pas de description spécifique dans la CIM-10.

2. DSM- 5

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - 5^e édition ;

Elle est utilisée en complément de la CIM-10, classification de référence des pathologies.

Dans le DSM-IV publié en 1994, les TED étaient classés en cinq sous-catégories :

- F84.0 (299.00) troubles autistiques ;
- F84.2 (299.80) syndrome de Rett ;
- F84.3 (299.10) trouble désintégratif de l'enfance ;
- F84.5 (299.80) syndrome d'Asperger ;
- F84.9 (299.80) trouble envahissant du développement non spécifié (y compris l'autisme atypique).

Le DSM-5 a substitué par la catégorie générale « trouble du spectre autistique » ou TSA les quatre sous-catégories : trouble autistique, syndrome d'Asperger, trouble désintégratif de l'enfance et TED non spécifié. Il considère que ces quatre troubles sont en fait une seule et même condition avec différents niveaux de sévérité de deux catégories de symptômes au lieu de trois (triade autistique) dans le DSM-4 :

Déficit de la communication et des interactions sociales

Caractère restreint et répétitif des comportements, intérêts et activités

Le déficit de langage a été retiré, ce déficit n'est plus essentiel pour le diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA).

Il comprend une échelle à trois niveaux reflétant le degré auquel l'enfant est touché dans chaque catégorie, et la quantité de soutien dont l'enfant a besoin.

3. CFTMEA-R-2012 :

- **CFTMEA-R-2012** : Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent révisée en 2012.

La CFTMEA-R-2000 a été révisée en 2012. Certains changements ont alors été appliqués concernant la classification des troubles autistiques. L'un des principaux changements est le fait que les TED ne sont aujourd'hui plus associés aux « psychoses précoces » afin de ne plus stigmatiser les enfants autistes. La classification de la CFTMEA-R-2012 pour les TED se présente comme suit :

- Autisme et troubles envahissants du développement.
- Autisme infantile précoce - type Kanner ;
- Autres formes de l'autisme (syndrome autistique incomplet ou d'apparition retardée dès l'âge de 3 ans) ;
- 1.02 Autisme ou TED avec retard mental précoce ;
- 1.03 Syndrome d'Asperger ;
- 1.04 Dysharmonies multiples et complexes du développement - dysharmonies psychotiques ;
- 1.05 Troubles désintégratifs de l'enfance
- 1.08 Autres troubles envahissants du développement ;
- 1.09 Troubles envahissants du développement non spécifiés.

Cette classification est utilisée en France et dans certains pays Européens mais elle ne donne qu'une brève description des différents TED et ce, seulement sur les enfants et les adolescents et non les adultes.

B. Spectre des troubles autistiques et conséquences sur les classifications

Le concept de continuum des troubles autistiques se base sur la triade symptomatique qui apparaît dans tous les cas d'autisme. L'idée est que chaque élément de la triade peut apparaître selon des degrés variables ou sous différentes formes.

Ce concept donne lieu à une approche dimensionnelle de l'autisme. Pour cela l'expression de « trouble du spectre autistique » (TSA) remplace les « troubles envahissants du développement » (TED). Cela est notamment visible dans l'actualisation de la DSM. Ainsi, les diagnostics se basent davantage sur les degrés de sévérité qui sont fonction du retentissement de la manifestation des symptômes et des aides à apporter à l'autiste.

III. Epidémiologie

La prévalence pour l'ensemble des TED est difficile à estimer car les taux observés sont dépendants des critères retenus liés à la définition du spectre autistique. Pour l'ensemble des TED, la prévalence est de l'ordre de 6 à 7 pour 1 000 personnes de moins de 20 ans en 2009 selon la revue du Docteur Éric Fombonne. (HAS, 2012). Pour la prévalence des TSA, l'étude du Docteur Fombonne estime à 1 cas sur 100 personnes, mais ce chiffre n'est qu'une estimation du fait de la variabilité des données recueillies.

Une comparaison des données sur plusieurs années permet aussi d'étudier l'évolution de la prévalence des TED.

	Fombonne, 1999	Fombonne, 2002	Fombonne, 2003	Fombonne, 2009
Nombre d'études incluses dans la revue	23	31	40	43
TED	18,7/10 000	27,3/10 000	27,5/10 000	63,7/10 000

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des estimations de la prévalence des TED selon les études Fombonne (HAS, 2010).

Les revues font état d'une augmentation de la prévalence des TED au cours de la dernière décennie. Cette évolution peut s'expliquer par le développement du concept de spectre du trouble autistique, la modification des critères utilisés pour les diagnostics et l'augmentation des études permettant une meilleure identification des enfants autistes. Le dépistage de plus en plus précoce tend aussi à faire augmenter la prévalence des TED. Avant, les adolescents ou les adultes étaient diagnostiqués autistes mais sous des formes plus légères et présentant un retard mental plus faible.

Sur un plan démographique, l'autisme est plus présent chez les garçons que chez les filles, le sex-ratio étant d'environ 4 garçons souffrant de TSA pour 1 fille. Lorsqu'il y a un retard mental modéré à sévère celui-ci est de 2 garçons pour 1 fille alors que dans un autisme sans retard mental, le sex-ratio est de 6 garçons pour 1 fille. De plus, l'autisme est une maladie qui touche toutes les classes sociales sans distinction, seul les accès aux traitements sont des facteurs qui diffèrent d'une classe sociale à une autre.

L'ONU a déclaré en Avril 2009, à l'occasion de la journée mondiale sensibilisation à l'Autisme : « aujourd'hui l'autisme affecte au moins 67 millions de personnes et est, de tous les troubles graves du développement, celui qui connaît la plus rapide expansion dans le monde. »

IV. Facteurs de risque de l'autisme :

L'étiologie de l'autisme dépend de nombreux facteurs, tous n'étant pas encore identifiés. Cette grande hétérogénéité est liée au fait que ce soit à la fois des facteurs génétiques et des facteurs épigénétiques qui jouent un rôle dans l'autisme. Ainsi cette association aléatoire de mutations et parfois différente d'un autiste à un autre, empêche les chercheurs de trouver l'étiologie exacte de ces troubles. A ce jour les chercheurs disposent de données qui suggèrent des corrélations ou des facteurs liés d'une manière ou d'une autre à l'autisme, plutôt que de données qui impliquent un lien de causalité ou des facteurs déclenchant l'autisme. Les chercheurs ayant identifiés différents types d'autisme accompagnés de différents symptômes, ne croient pas à l'existence d'une théorie unique des causes de l'autisme.

A. L'âge et génétique

L'âge avancé des parents à la naissance de leur enfant est un facteur reconnu de risque d'autisme pour celui-ci. On estime qu'un père ayant plus de 39 ans et une mère ayant plus de 35 ans présentent un facteur de risque significatif selon des études menées aux États-Unis.

Selon l'American Academy of pediatrics et l'American College of Medical Genetics, le risque de récurrence dans une fratrie est de 22,3 pour un cas d'autisme et de 13,4 pour un syndrome d'Asperger (23). Certaines études relatives aux jumeaux ont aussi démontré une récurrence allant de 70 % à 90 % du fait des différences possibles observables du spectre autistique. Ces études tendent à prouver que les TED dépendent d'une hérédité multifactorielle et démontrent la nécessité de recherche autour des maladies génétiques induisant des TSA.

Les médecins ont remarqué depuis longtemps que le risque de naissance d'un enfant autiste varie selon qu'il y ait ou pas un enfant atteint dans la famille.

Le journal de l'association américaine de médecine (Journal of American Medical Association, en abrégé JAMA), a publié en 2014 les résultats d'une étude menée en Suède sur 2 millions de personnes nées entre 1982 et 2006, dont 14 000 personnes autistes. C'est la plus grande étude menée sur les causes génétiques de l'autisme jusqu'à présent.

Les chercheurs ont constaté que le risque pour un enfant d'être autiste :

- Est de 10% (soit environ 10 fois le risque moyen) si un frère ou une sœur est déjà atteint
- Est de 10% pour un faux jumeau si l'autre jumeau est atteint
- Est de 60% ou plus dans le cas de vrais jumeaux si l'un est atteint.

Les vrais jumeaux n'étant pas atteints systématiquement tous les deux, on peut en conclure que la génétique est impliquée de manière certaine sur l'apparition des troubles autistiques mais qu'il existe d'autres causes qui peuvent être environnementales.

B. L'environnement

Notre organisme est en contact avec l'environnement au moyen de la peau, des voies respiratoires et du tube digestif.

Une étude parue en 2013 dans la revue Environmental Health Perspectives montre que le risque pour une femme de mettre au monde un enfant autiste est augmenté si celle-ci vit dans un environnement fortement pollué.

Une étude américaine menée par des chercheurs du Mind Institute a étudié le rôle éventuel des pesticides dans l'apparition des troubles autistiques. Ce risque augmenterait de 66% dans les zones habitées situées à moins de deux kilomètres d'endroits où les pesticides sont utilisés.

D'autre part, il apparaît que des traitements survenus in-utero induisent aussi un risque d'autisme à la naissance. Par exemple, un traitement hormonal avant ou pendant la grossesse, exposant le fœtus, est un facteur aggravant, favorisant l'apparition de

maladies. Réaliser l'anamnèse de l'enfant est aussi primordiale lors du diagnostic car certains éléments survenus lors de la naissance (hypoxie néonatale, faible poids ou accouchement prématuré de moins de 35 semaines de gestation) sont aussi des facteurs de risque à prendre en compte.

Une étude américaine, parue dans la revue *Pediatrics*, menée par le chercheur Li-Ching Lee, montre que la prise d'un médicament antidépresseur de la famille des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) tels que la Fluoxétine (Prozac®), la Paroxétine (Deroxat®), multiplierait par trois le risque d'avoir un enfant autiste, surtout si l'exposition a lieu pendant le premier trimestre de la grossesse. Cette étude est d'autant plus intéressante que l'analyse de l'eau dans les grandes agglomérations urbaines montre un taux faible mais non négligeable de divers médicaments dont cette catégorie de médicaments.

C. Facteurs métaboliques

Des perturbations au niveau de certaines voies métaboliques ont été mises en évidence. On observe des modifications au niveau de la synthèse du cholestérol, des urines et de la créatine mais aussi des dégradations d'acides aminés comme la phénylcétonurie et l'homocystéinurie.

De nombreuses études ont démontré l'influence de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans l'autisme. En effet, dans une étude du spécialiste Yehezkel Ben-Ari sur les concentrations intra-cellulaires de chlore a mis en évidence qu'elles étaient anormalement élevées dans les neurones immatures. Cette forte concentration inverse le rôle du GABA en le rendant excitateur et non plus inhibiteur. La conservation d'une forte teneur en chlore des neurones augmenterait les symptômes autistiques.

D. Les pistes écartées

Une étude de 1998, dirigée par le Docteur Wakefield et publiée dans la revue The Lancet, a mis en évidence un lien entre l'autisme et le vaccin rougeole-oreillons-rubéole. Cette hypothèse mettait en cause soit un composant mercurique, le thimerosal qui sert à la conservation du vaccin, soit le composant rubéolique du vaccin. De nombreuses études, comme dans la revue Cochrane 2005 ou dans une étude de Fombonne à Montréal notamment, ont toutefois démontré que cette hypothèse n'était pas valide et que les résultats de l'étude de 1998 étaient falsifiés. A défaut d'observer une diminution de la prévalence de l'autisme, une augmentation des cas de rubéole a été mise en évidence dans les pays ayant adhéré à cette hypothèse.

Une autre hypothèse était que, la maladie cœliaque est liée à une intolérance digestive au gluten (farine de blé) et à la caséine (produits laitiers). Ces deux peptides opioïdes ont été retrouvés en excès dans les urines des enfants atteints d'autisme. L'absorption intestinale du gluten et de la caséine étant plus importante, ils s'accumulent dans le système nerveux central et seraient donc à l'origine de l'autisme. Mais de nombreuses études ont démontré qu'il n'y avait pas de lien apparent entre ses deux troubles en pointant notamment la faible fiabilité des chromatographies urinaires ou en argumentant sur l'inefficacité de l'utilisation d'apport d'antagonistes opioïdes aux enfants autistes. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a conclu en avril 2009 à l'inefficacité des régimes sans gluten et sans caséine pour les enfants autistes.

**Partie II : TSA : Une pathologie
hétérogène et plurifactorielle**

I. Les mécanismes sous-jacents de l'autisme

A. Les bases génétiques de l'autisme

De par son caractère biologique, l'autisme est souvent associé à d'autres maladies génétiques. C'est d'ailleurs la mise en évidence de ces associations qui a permis de réaliser des études génétiques. L'hétérogénéité clinique des cas d'autisme a compliqué la tâche des chercheurs du fait de la polygénie du déterminisme génétique des TED. L'autisme serait le résultat de mutations sur quatre à cent gènes en fonction des modèles utilisés.

La recherche autour de l'X fragile, le syndrome de Rett ou la sclérose tubéreuse de Bourneville, pathologies souvent associées à l'autisme (15 pour 100 des cas), a permis de mettre en évidence des mutations particulières. On parle alors d'autisme syndromique.

1. Maladies génétiques incluant la possibilité de TED

a) Le syndrome de Rett

Ce syndrome neurologique affecte majoritairement les filles. Après un développement précoce normal, les enfants atteints régressent et perdent leur capacité de communication et certaines capacités de psychomotricité. Un retard mental, des troubles autistiques et une microcéphalie.

Sur le plan génétique, les recherches ont démontré que dans 77 pour 100 des cas, le syndrome est dû à une mutation du gène méthyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) localisée en Xq28. Ce gène régule la structure de la chromatine et l'expression de certains gènes. Cette mutation est donc étudiée dans la recherche des facteurs d'autisme car elle entraîne des perturbations synaptiques et neuronales.

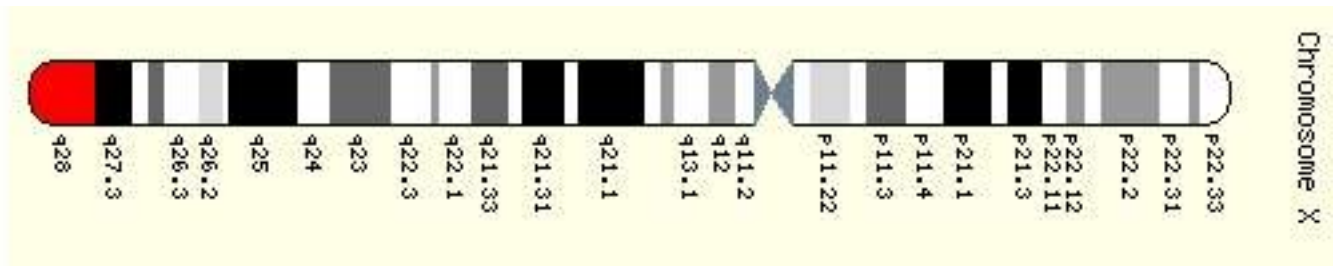


Figure 1 : Localisation du gène MECP2

b) Le syndrome de l'X fragile

Les enfants présentant ce syndrome possèdent des caractères particuliers. On note un retard mental (QI inférieur à 50 ou allant de 70 à 85 pour les cas les moins sévères), un trouble de l'attention et de la communication. On observe aussi une dysmorphie faciale (mâchoire proéminente et de grandes oreilles) associée à une hyperlaxité ligamentaire notamment.

Ce syndrome est lié à des mutations du gène FMR1 en Xq27.3 dont la principale est appelée fra(X) qui crée un site fragile sur le chromosome X. Il s'agit d'une expansion d'un triplet nucléotidique CGG. On estime qu'environ 10 à 25 pour 100 des enfants avec un X-fragile ont un autisme.

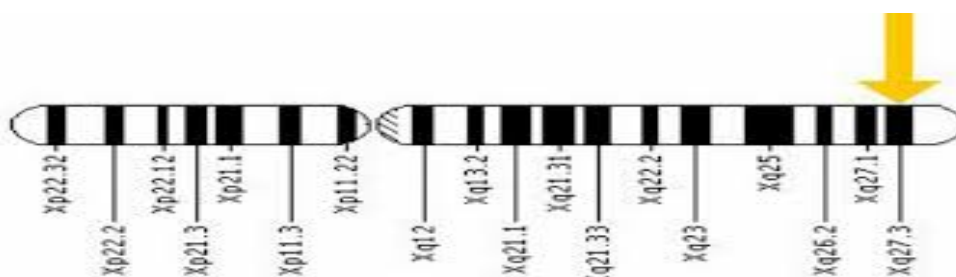


Figure 2 : localisation du gène FMR1 sur le chromosome X

c) *La sclérose tubéreuse de Bourneville*

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante résultant de la mutation des gènes TSC1 localisée en 9q34 et TSC2 localisée en 16p13 codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine. Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs dont la perte de fonction augmente la transcription de gènes dans les neurones.

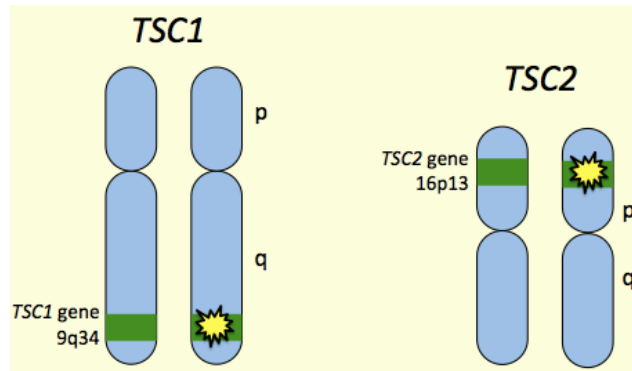


Figure 3 : localisation des gènes TS

L'hamartine et la tubérine doivent s'associer pour former un complexe qui, s'il n'est pas formé, entraîne la formation de tumeurs bénignes au niveau du cerveau, de la peau et des reins. On observe aussi une épilepsie chez les enfants atteints de la sclérose tubéreuse de Bourneville et un retard mental plus ou moins sévère.

2. Anomalies chromosomiques incluant la possibilité de TSA

a) *La trisomie 21*

Il n'y a pas actuellement d'étude ayant prouvé une relation entre la trisomie 21 et l'autisme. Toutefois, une épilepsie sévère et précoce ainsi qu'un retard mental sévère sont des facteurs de risque d'apparition d'autisme chez certains enfants souffrant de trisomie 21.

b) Le syndrome de Williams-Beuren

Cette maladie génétique rare est due à une microdélétion sur le chromosome 7 localisée en 7q11.23. Elle est caractérisée par une dysmorphie du visage (faciès d'elfe), des malformations cardiaques, un retard du développement psychomoteur et un profil comportemental spécifique. On estime que la prévalence des TSA dans le syndrome de Williams-Beuren est de 7 à 15 pour 100.

3. Prédispositions génétiques des enfants avec TSA

Des études génétiques ont mis en évidence des mutations fonctionnelles chez des autistes au niveau de gènes codant pour des protéines partenaires au niveau de la synapse glutaminergique. Les premières études impliquent les gènes de la famille des Neuroligines et les secondes se sont orientées vers le gène Shank 3. Ainsi un défaut de fonctionnement synaptique semble être une piste importante pour la recherche sur l'autisme.

a) Neuroligines 3 et 4 (chromosome X)

C'est en 2003 que des mutations dans les gènes des Neuroligines 3 (NLGN3 en Xq13) et Neuroligine 4 (NLGN4 en Xp22.33) ont été découverts chez des enfants souffrants de TSA.

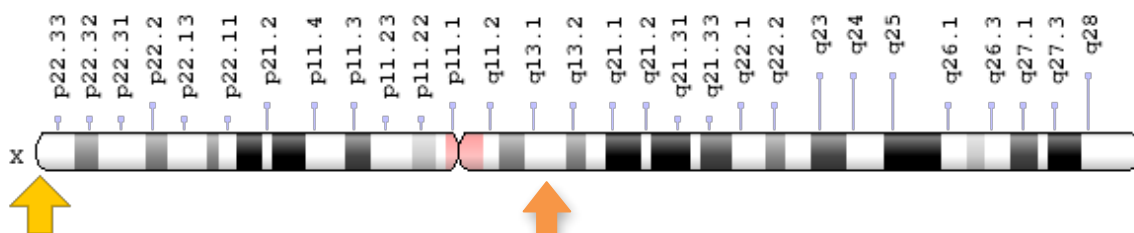


Figure 4 : localisation des gènes NLGN3 et NLGN4

Les protéines neuroligine 3 et neuroligine 4 sont impliquées dans le fonctionnement des synapses car étant exprimées à la surface des terminaisons postsynaptiques elles stabilisent les synapses en se liant aux neurexines. De plus, les neuroligines jouent un rôle dans l'équilibre entre les synapses excitatrices et les synapses inhibitrices.

La limite de ces études est que différentes mutations concernant ces gènes ont été trouvées en fonction des familles. Cette différence est due à la grande hétérogénéité des altérations génétiques induisant des TSA.

b) *SHANK 3 (22q13.3)*

La protéine Shank 3 se lie aux neuroligines afin de relier les protéines membranaires au cytosquelette au niveau de la synapse, elles favorisent ainsi le contact synaptique entre les neurones.

Tout comme pour les mutations liées aux neuroligines, des altérations différentes de Shank 3 ont aussi été identifiées chez différents enfants. Dans un premier cas, une perte d'une partie du gène Shank 3 entraîne une absence totale de langage et un retard mental modéré. Un second type d'altération entraîne la formation d'une protéine altérée Shank 3. Parfois c'est une perte d'une copie du gène Shank 3 qui est à l'origine des TSA.

c) *Autres gènes mis en cause*

En 2007, le consortium Autism Genome Project, a identifié une suppression d'une copie d'un gène codant la neurexine 1 qui est une protéine se liant aux neuroligines sur la face présynaptique des neurones.

En 2008, le gène Contactin Associated Protein 2 CNTNAP2 qui code une protéine ayant une structure proche des neurexines a aussi été mis en cause dans l'autisme.

B. Les bases neurologiques de l'autisme

Les TED sont des troubles dont l'origine est neuro-développementale c'est à dire qu'une ou plusieurs étapes lors du développement cérébral ont été perturbées.

L'imagerie cérébrale a permis de mettre en évidence des anomalies anatomiques chez des patients autistes.

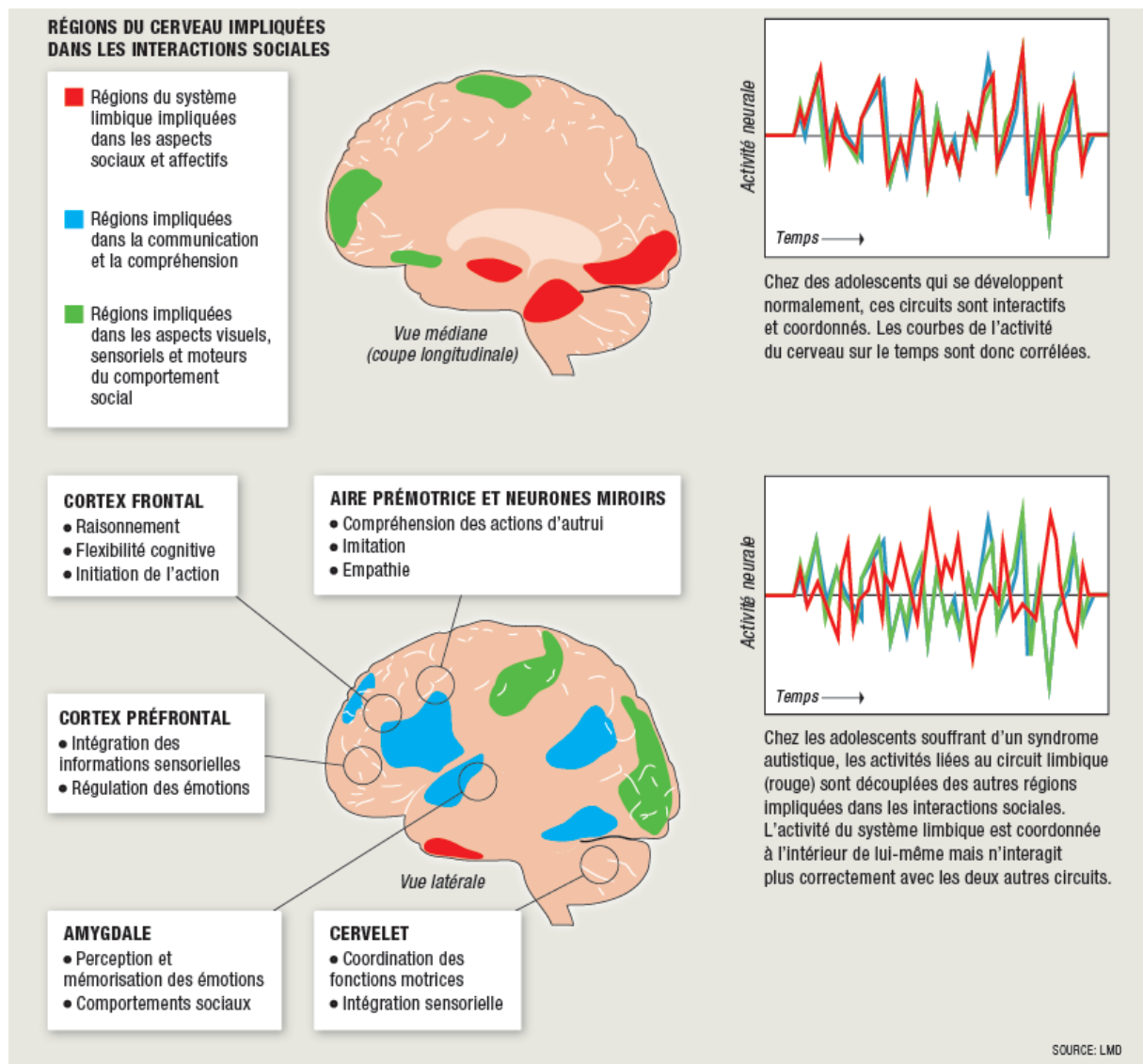


Figure 5 : *Activité du cerveau et autisme*

1. Le volume cérébral

L'un des résultats les plus probants quant aux anomalies neuro-anatomiques est le fait que le volume cérébral des autistes est en moyenne plus important que pour les neuro-typiques bien que les lobes pariétaux (sollicités par le mouvement, l'orientation, la reconnaissance et la perception de stimuli) soient plus petits que la normale. Les études d'imageries anatomiques ont démontré l'existence d'un modèle particulier de croissance cérébrale avec une accélération de la croissance au cours des deux premières années suivie d'un ralentissement. Des études sont toujours en cours afin d'en comprendre tous les mécanismes.

Les IRM ont révélé une augmentation du volume de la substance blanche et grise qui contiennent respectivement les corps neuronaux et les fibres neuronales.

2. Le système de neurones miroirs

En 1996, l'équipe italienne menée par le docteur Rizzolatti, médecin et biologiste italien, découvre les neurones miroirs.

En 2010, l'imagerie cérébrale a mis en évidence dans l'aire de Broca et dans le cortex pariétal inférieur des zones neuronales qui s'activent lorsque le sujet effectue une action et lorsqu'il observe un autre individu effectuer une action similaire. En raison d'une localisation diffuse des neurones miroirs, on parle de système de neurones miroirs.

Le système de neurones miroirs :

S'active lors de l'observation, de la planification et lors de l'accomplissement d'une action

S'active aussi dans une moindre mesure lors de l'observation de mouvements sans finalité, comme lever les bras

Joue un rôle dans la compréhension des actions et des intentions d'autrui (imitation apprentissage)

Au vue des implications de ce système dans la communication, des chercheurs ont cherché à comprendre si une défaillance de ce système pouvait expliquer certains cas d'autisme. (Rizzolatti & Craighero, 2004)

3. *Le cortex préfrontal et le cortex temporal*

La région du cortex préfrontal est le siège des fonctions cognitives dites supérieures, à savoir le langage, la mémoire de travail et le raisonnement. C'est son développement au cours de notre évolution qui nous a permis d'acquérir une flexibilité cognitive nous permettant d'adapter nos comportements et nos pensées. Cette région est aussi le siège de certains de nos sens comme la vue, l'ouïe et l'odorat. C'est le manque de flexibilité cognitive qui semble être responsable des troubles autistiques liés aux interactions sociales. D'autres capacités comme la planification ou l'anticipation se trouvent altérées lorsque les lobes préfrontaux des autistes sont déficients.

Le cortex temporal est la région du cerveau jouant un rôle sur la régulation de l'audition, du langage, de la mémoire et de la vision notamment. Des chercheurs ont étudié des électro-encéphalogramme (EEG) qui ont mis en évidence des anomalies d'activité électrique au niveau du lobe temporal. Ces résultats ont été complétés par une étude des potentiels évoqués auditifs (de faible amplitude chez les autistes).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis de localiser des zones du lobe temporal hypo actives, plus précisément au niveau du gyrus temporal supérieur.

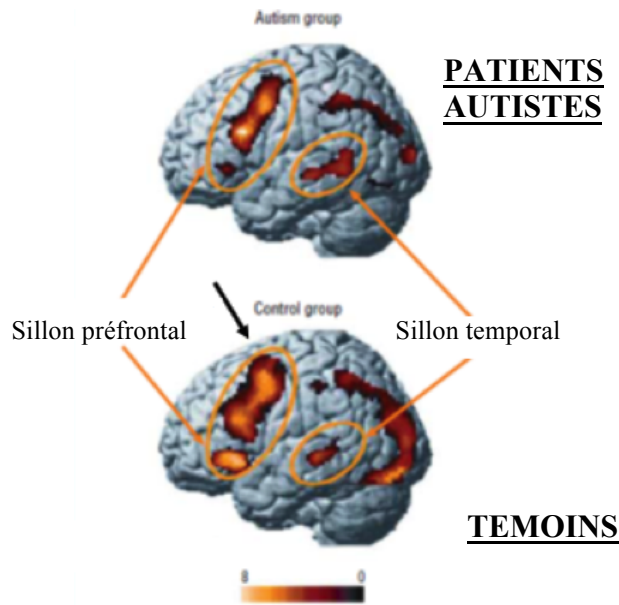


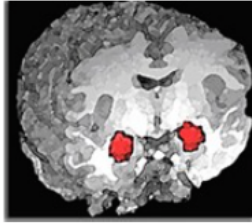
Figure 6 : *Activité du cerveau au cours d'une tâche de compréhension de phrase*

Cette région permet aux hommes de percevoir des éléments visuels comme ceux correspondant aux comportements et aux intentions des autres. Grâce au gyrus temporal supérieur nous pouvons leur en donner un sens social, ce qui explique que son altération serait à l'origine des troubles liés aux interactions sociales.

Ces défaillances au niveau du cerveau entraînent des troubles auditifs qui induisent une altération du langage. Ceci est à l'origine de l'aphasie dont souffrent certains sujets et de leur manque d'interactions sociales.

4. L'amygdale

L'amygdale est la région du cerveau qui joue un rôle dans la réponse aux stimuli émotionnels et sociaux, la reconnaissance, le partage et la mémorisation des émotions. Ainsi il nous est possible de percevoir des signes sociaux et de comprendre les comportements d'autrui.



Structure anatomique située à la face interne du lobe temporal et impliquée dans la production et la reconnaissance d'émotions comme la peur

Schumann CM, Amaral DG : " Stereological analysis of amygdala neuron number in autism." J Neurosci 2006 ; 26 : 7674-9.

Figure 7 : Structure anatomique de l'amygdale

En 2007, des chercheurs ont étudié les cerveaux d'une vingtaine de personnes décédées dont une dizaine d'autistes. Grâce à l'analyse stéréologique, ces chercheurs ont pu dénombrer les neurones présents dans la zone appelée « amygdale ». Cette étude a permis de mettre en évidence le faible nombre de neurones dans cette région du cerveau comparé à ceux des personnes neurotypiques. Les sujets autistes ne développent pas de méfiance et ne sont pas capables de décoder certaines émotions sur le visage d'autrui. Ce sont ces facteurs qui entraînent l'incapacité d'exprimer des émotions.

5. Le cervelet

Les études sur le cerveau d'autistes font état d'anomalies structurales du cervelet et notamment une hypoplasie cérébelleuse des régions connectées au cortex cérébral. Certains sujets présentent, à l'inverse, une hyperplasie de certains lobules du cervelet. Or le cervelet intervient dans la coordination des fonctions motrices et dans l'intégration des informations sensorielles.

Des études sur les cellules de Purkinje ont mis en évidence leur faible nombre et leur taille réduite. Ces neurones sont GABAergiques, de ce fait ces déficiences entraînent une réduction de leur action inhibitrice sur les cellules cibles via le neurotransmetteur GABA, dont le rôle dans l'autisme est avéré.

6. Hémisphère gauche et droit

L'hémisphère gauche du cerveau est la région permettant le développement du langage, de la parole mais aussi l'approche rationnelle et logique des faits. Nous pouvons ainsi expliquer, nommer, classer, structurer et trier en catégories le monde qui nous entoure.

Deux zones du cerveau sont à l'origine de notre capacité langagière : l'aire de Broca et l'aire de Wernicke. Située dans l'hémisphère gauche, l'aire de Broca est altérée et hypoactive chez les patients souffrant de TSA ce qui explique les troubles de la compréhension et de communication. Les conséquences pour les enfants autistes sont un mutisme apparent, un faible vocabulaire, des stéréotypies verbales avec parfois une utilisation de l'écholalie.

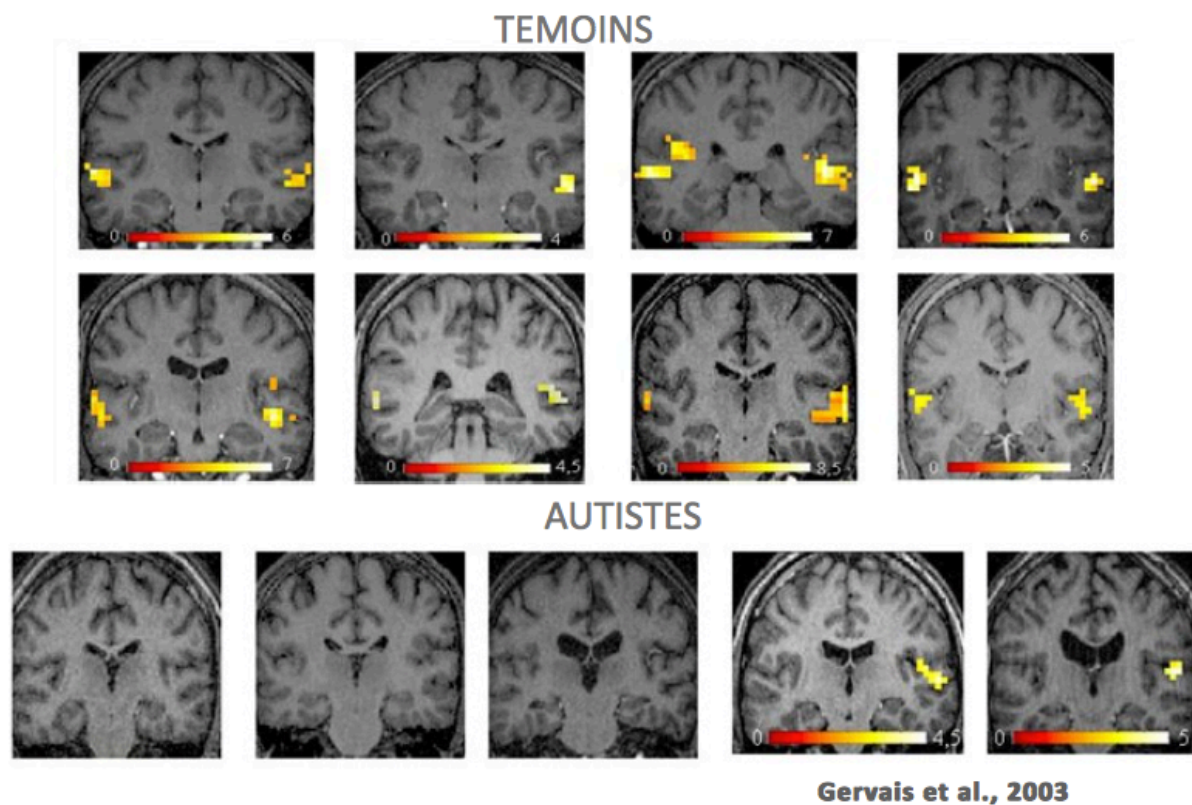


Figure 8 : Intégration du langage chez les enfants autistes

Dans l'hémisphère droit, le gyrus fusiforme nous permet d'identifier et reconnaître les visages. C'est son hypoactivité qui empêche les autistes de comprendre les émotions faciales. De plus, certaines lésions sur l'hémisphère droit influencent le

comportement oculaire. Les autistes ne parviennent pas à avoir une vue d'ensemble et ont tendance à se focaliser sur un détail.

7. Les connexions cérébrales

Des études récentes montrent une hyper-connectivité du cerveau des sujets autistes. Cette hyper-connectivité semble être encore plus présente chez les enfants souffrant de grandes difficultés sociales. L'imagerie par résonance magnétique, réalisée lors d'une seconde étude, a permis d'observer une communication accrue entre les neurones chez les autistes que ce soit de manière locale ou sur de longues distances et cela proportionnellement aux difficultés sociales. Une des limites de ces études est le fait qu'elles aient été réalisées sur des sujets ayant un QI proche de la normale.

Cette hyper-connectivité empêcherait les autistes de passer d'une activité à une autre et expliquerait les stéréotypies. Mais c'est aussi ce qui expliquerait le développement de certains talents comme pour les mathématiques.

C. Les bases biochimiques de l'autisme

1. La sérotonine

La sérotonine est un neuromédiateur du système nerveux central jouant un rôle dans la régulation du cycle circadien, dans la régulation de certaines fonctions physiologiques comme la digestion mais aussi dans certains comportements comme l'agressivité.

Des études génétiques ont travaillé sur les voies de transmission sérotoninergiques car une hyper-sérotoninémie a été observée chez de nombreux sujets autistes. Certains polymorphismes de la séquence codante du transporteur de la

sérotonine sont associés directement à la présence de TSA, notamment Ile425Leu qui serait lié aux comportements stéréotypés.

2. La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur qui joue un rôle dans le contrôle moteur et émotionnel. Il apparait que sa concentration dans l'urine et dans le liquide céphalo-rachidien serait plus importante chez les autistes que chez les neurotypiques. Cette différence serait à l'origine des troubles de l'attention et de l'hyperactivité motrice des autistes.

3. Peptides opioïdes (bêta-endorphines)

Des études ont retrouvé une concentration élevée de peptides opioïdes dans les urines d'enfants autistes grâce aux chromatographies à une dimension. L'hypothèse serait que des exorphines (endorphines exogènes d'origine alimentaire) augmenteraient l'absorption de ces peptides.

Cette concentration excessive serait à l'origine de la sensibilité diminuée à la douleur, de la rareté des pleurs ainsi que du faible panel d'émotions des autistes.

4. Le cortisol

Le cortisol est une hormone stéroïde jouant un rôle dans le contrôle de la glycémie, dans la régulation du métabolisme des graisses, protéines et glucides et dans la régulation du cycle circadien.

Il apparait que chez les enfants souffrant du syndrome d'Asperger, le taux de cortisol est plus faible que chez les neuro-typiques, ce qui induit une incapacité à maîtriser les changements inattendus.

D. Autisme et épilepsie

La coexistence de l'épilepsie et de l'autisme est fréquente. La prévalence de l'épilepsie est de 25 pour 100 chez les autistes alors qu'elle est de 1 pour 100 chez les neuro-typiques. De plus il apparait que le risque est plus élevé chez les filles et chez les autistes présentant un retard mental. Deux modèles peuvent s'opposer : l'épilepsie est une conséquence des troubles développementaux ou l'épilepsie est un des facteurs responsables de l'autisme.

1. *Définition de l'épilepsie*

Ce trouble neurologique chronique se caractérise par la survenue imprévisible de crises convulsives suite à des décharges électriques anormales et excessives par les neurones du système nerveux central.

Il apparait que l'épilepsie serait liée à une dépolarisation prolongée et extensive de certains groupes de neurones en raison d'une diminution de l'inhibition GABAergique.

2. *Classification des crises d'épilepsie*

a) Les crises généralisées :

Dans le cadre des crises généralisées, la décharge paroxystique touche les deux hémisphères.

- **Les crises tonico-cloniques ou de « grand mal »** sont les plus fréquentes des crises convulsives. On observe alors chez le patient une perte de conscience et une chute. Ce type de crise se caractérise par une phase tonique avec une contracture de la musculature du patient et d'une phase clonique avec des secousses musculaires.

- **Les myoclonies**, caractérisées par de brèves secousses musculaires, bilatérales et symétriques pouvant entraîner une chute, sans perte de conscience.
- **Les crises toniques** sont plus brèves que les crises tonico-cloniques et surviennent au cours du sommeil.
- **Les crises atoniques** conduisent à une perte brutale du tonus postural et peuvent s'associer d'une brève suspension de la conscience.
- **Les absences ou « petit mal »**, sont de brèves suspensions de la conscience (moins de 20 secondes) et totalement amnésiques.

b) Les crises partielles ou focales :

Les crises partielles ou focales sont les plus fréquentes (60 % des épilepsies).

- **Les crises partielles simples** n'altèrent pas la conscience du sujet et se traduisent par des crises motrices, des crises sensitives et sensorielles et des crises de perturbation du langage.
- **Les crises partielles complexes**, qui altèrent la conscience, peuvent être différentes selon les symptômes qui accompagneront les troubles de la conscience.

c) L'état de mal épileptique :

Cet état se définit comme une crise prolongée ou une multitude de crises très rapprochées. Il peut alors entraîner des troubles neurovégétatifs et un coma si le patient n'est pas rapidement pris en charge.

3. L'épilepsie comme responsable des TSA

a) Le syndrome de West

Les nourrissons présentant ce syndrome ont des spasmes en série qui peuvent se répéter quotidiennement ou pluri-quotidiennement. A cela s'ajoute une régression du développement psychomoteur associé à une régression des interactions sociales. Le bébé est grognon, pleure souvent.

Ce syndrome entraîne de nombreuses complications pour l'évolution de l'enfant avec un risque accru de crises d'épilepsie, un risque de retard mental et des troubles de la communication que l'on peut apparenter à ceux de la triade symptomatique autistique.

b) Le syndrome de Dravet

Le syndrome de Dravet, ou épilepsie myoclonique sévère, provoque des convulsions sévères, unilatérales et prolongées chez les enfants de 3 mois à 1 an. L'épilepsie se manifeste après 1 an de manières diverses (myoclonique, tonico-clonique ou partielle). A terme, les enfants présentent des troubles du comportement et un retard mental. La forme épileptique de ce syndrome est sévère et pharmaco-résistante.

c) Le syndrome de Lennox-Gastaut

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique sévère caractérisée par des crises de types variables (généralisées tonico-cloniques, toniques, absences ou partielles). Ce syndrome apparaît généralement chez l'enfant entre 3 et 10 ans.

Les enfants souffrant de cette épilepsie ont un retard intellectuel et peuvent présenter des troubles comportementaux.

L'évolution de cette maladie est sévère avec des crises de plus en plus importantes et une altération du développement mental. On estime que 1 à 2 pour 100 des épilepsies sont des cas de syndrome de Lennox-Gastaut.

d) *Pointes-ondes continues pendant le sommeil (POCS)*

Le syndrome POCS est une épilepsie rare chez les enfants de 2 à 14 ans. Il s'accompagne de troubles cognitifs et de troubles du comportement. Les crises épileptiques sont le plus souvent partielles motrices et nocturnes pendant le sommeil ou au réveil.

Les troubles cognitifs sont variés. Certains cas présentant des déficits de l'attention, des troubles visuospatiaux, des troubles du langage, de la mémoire et des troubles comportementaux.

Les crises épileptiques diminuent avec le temps mais l'évolution des troubles cognitifs est plus aléatoire, avec des séquelles plus ou moins importantes.

E. Microbiote intestinal

Les bactéries vivant dans l'intestin sont très nombreuses, elles constituent le microbiote intestinal. Ce microbiote contrôle de nombreuses fonctions de notre organisme. Des recherches récentes montrent qu'il joue un rôle essentiel dans de nombreux domaines, régulation du poids, développement de certaines maladies (obésité, diabète, affections cardio-vasculaires) et qu'il peut influencer le fonctionnement du cerveau au moyen de substances chimiques qu'il secrète.

1. Les bactéries intestinales

A la naissance le tube digestif du nouveau-né est stérile. Au moment de l'accouchement, l'enfant entre en contact avec le milieu extérieur, et de ce fait absorbe des bactéries omniprésentes dans l'environnement. Selon le type d'accouchement, naturel ou par césarienne, les types de bactéries seront différents. Si la naissance se fait par césarienne, l'enfant sera privé de la récolte microbienne normalement récupérée pendant le passage par le vagin maternel.

Par la suite, l'alimentation, l'allaitement, les contacts corporels avec la mère, les proches et l'environnement, apporteront de très nombreux germes. La plupart seront éliminés, d'autres seront sélectionnés et s'implanteront de façon durable dans l'intestin de l'enfant. A partir de la troisième année, le microbiote se stabilise et restera pratiquement inchangé tout au long de la vie, jusqu'à l'âge de 70 ans environ. A cet âge, il va normalement s'appauvrir, se modifier provoquant ainsi une baisse des défenses immunitaires et l'apparition de diverses pathologies liées à la vieillesse.

De très nombreuses bactéries colonisent le tube digestif, les cinq grandes familles représentent 95% de ces bactéries intestinales :

- Les *Firmicutes*
- Les *Bactériodetes*
- Les *Actinobacteriae*
- Les *Proteobacteriae*
- Les *Verrucmicrobiae*

2. Les voies de communication intestin cerveau

Les intestins et le cerveau sont reliés par le nerf vague, ou nerf pneumogastrique, les informations y circulent dans les deux sens. Dans le sens cerveau vers intestin, le nerf vague transmet des informations qui vont modifier la motilité du tube digestif. Dans le sens intestin vers cerveau, le nerf vague transmet également des informations telles qu'une éventuelle douleur.

Ces deux organes sont également reliés par la circulation sanguine, le sang véhicule des substances, en particulier des hormones, qui permettent aux différents organes, dont le cerveau, de communiquer entre eux. Le cerveau possède un système de protection, la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui sert de filtre au travers duquel passe le sang avant d'arriver.

Ce filtre permet de retenir certains produits potentiellement nocifs, ainsi que certains germes.

3. Relation autisme et microbiote intestinal

Dès le début des années 1980, des parents et des médecins ont constaté que certains traitements antibiotiques administrés par voie orale semblaient agir sur la survenue ou au contraire sur la diminution de troubles autistiques.

Ces antibiotiques parviennent dans l'intestin où ils vont modifier le microbiote en éliminant certaines bactéries, ce qui va permettre de laisser la place à d'autres...

Dans les années qui suivirent, l'étude du microbiote intestinal d'enfants autistes montra deux particularités : une moins grande variété de bactéries (ce qui explique en partie la fréquence des troubles intestinaux) et une prédominance de certains germes dont les *clostridium*s.

L'étude du professeur Gibson a comparé les bactéries présentes dans des échantillons de matières fécales provenant de 50 enfants autistes avec celles de 50 enfants non autistes. L'équipe du professeur a constaté que les échantillons des enfants autistes présentaient des niveaux élevés de bactéries *clostridium*.

Des études menées par le professeur Louise Kenny, de l'université de Cork en Irlande, montrent que les enfants nés par césarienne ont un risque plus élevé de 23% de présenter un trouble autistique par rapport à ceux nés par voie naturelle.

Une première étude des substances secrétées par ce microbiote modifié par l'accouchement par césarienne en comparaison à celui par voie naturelle, montre la présence d'acide propionique.

Afin de rechercher une éventuelle action de ce produit sur le fonctionnement cérébral, des chercheurs canadiens ont injecté de l'acide propionique dans le liquide céphalorachidien de rats. Des troubles importants du comportement sont survenus chez ces animaux. L'acide propionique est donc un possible médiateur, d'autant plus que cette molécule peut franchir la barrière hémato-encéphalique.

Le docteur Sidney Finegold, chercheur américain, a lui eut l'idée d'administrer à des enfants autistes un traitement antibiotique dirigé contre les *Clostridium* qui sont les bactéries qui produisent cette substance. Il a constaté une diminution temporaire des troubles... Notons que l'acide propionique est utilisé comme additif conservateur dans l'alimentation sous l'appellation E 280.

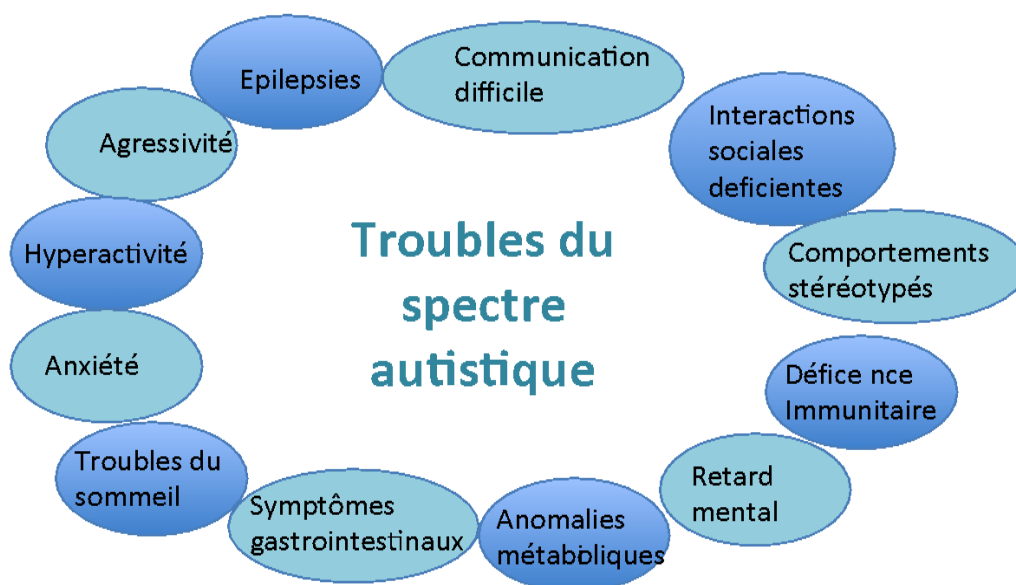
Mais l'acide propionique n'est pas le seul suspect dans la recherche de relation entre autisme et microbiote intestinal. Des chercheurs du California Institute of Technology ont fait des études sur des « souris autistes » produites en infectant leur mère par des produits chimiques, présentant des troubles apparentés à l'autisme : évitement des contacts sociaux, comportements répétitifs, anxiété...ils ont étudié le microbiote intestinal de ces animaux et ont découvert qu'il diffère du microbiote habituel des souris en particulier du fait d'un déficit en une bactérie très commune dans les selles : *Bacteroides fragilis*.

Ils ont donc administré cette bactérie aux souris qui en manquaient et ils ont constaté une amélioration passagère de leur comportement. En analysant le sang des souris, ils ont mis en évidence chez les souris atteintes une augmentation d'environ 46% d'une substance : le 4-ethylphénysulfate, en abrégé le 4 EPS.

Afin de déterminer si cette substance était bien liée à la survenue des troubles, ils l'ont administré à des souris ordinaires. Les souris ont présenté les mêmes perturbations.

La concentration en 4-EPS est donc la cause des troubles autistiques et non pas la conséquence. On peut se demander si l'excès de 4-EPS ne provient pas de bactéries intestinales dont la population serait habituellement contrôlée par la présence des *Bacteroides fragilis*.

II. Les troubles associés à l'autisme



A. La triade symptomatique de l'autisme

1. *Interactions sociales déficientes*

L'enfant présentant des TED paraît solitaire aux yeux des neurotypiques. Il manipule des objets seuls et ne semble pas s'intéresser aux autres individus. On observe alors qu'il ne crée pas de relations amicales et qu'il ne coopère pas avec les autres personnes pour jouer notamment. Ces difficultés peuvent parfois s'expliquer par leurs problèmes quant à la compréhension et la maîtrise des codes sociaux.

Le regard des enfants autistes est souvent très particulier car fuyant. Un autiste peut ainsi converser avec un autre enfant sans pour autant avoir un contact oculaire. A l'inverse, certains d'entre eux présentent un regard dit transfixiant qui semble traverser l'interlocuteur.

2. La communication

La plupart des autistes éprouvent des difficultés face à l'acquisition du langage. Certains ne parlent pas du tout ou acquièrent un langage plus tardivement que les neurotypiques. Il arrive aussi que certains autistes parlent au début de leur développement mais qu'ils perdent le langage suite à une perturbation dans leur vie ou sans raison apparente.

Si le langage existe, il peut présenter des troubles. Ainsi l'enfant répète des mots ou des phrases qu'il a pu entendre au préalable mais sorties du contexte, on parle alors d'écholalie. Ils sont dans une forme de langage mais il est impossible d'y donner du sens.

La communication non-verbale est aussi atteinte pour ces enfants. Ainsi les mimiques faciales sont pauvres et n'expriment qu'un faible panel d'émotions ou ne sont pas appropriées à la situation en question. L'enfant peut alors ne pas répondre à un contact oculaire ou à un sourire. Il ne réagit pas et ne comprend pas les émotions liées à un visage extérieur.

Leur manque de compréhension autour de la gestuelle de communication est souvent un fort indicateur pour les parents. En effet, le fait qu'un enfant ne pointe pas du doigt un objet convoité est un indice d'autisme.

3. Stéréotypies

Un enfant qui présente des TED a un besoin très important d'immuabilité dans son environnement. Ainsi tout doit conserver sa place et rien ne doit être déplacé. Le moindre changement peut alors être ressenti comme une perturbation violente et alors provoquer chez l'autiste une véritable angoisse qu'il ne saura maîtriser.

L'enfant autiste présente aussi des rituels de comportement et va alors répéter de nombreuses fois un même geste ou un même mouvement. Par exemple il réalisera un

mouvement de balancier avec son tronc incessant ou secouera ses mains. On emploie alors le terme de flapping. Le fait d'intervenir dans leurs stéréotypies peut, tout comme les perturbations liées à leur environnement, entraîner chez les enfants de violentes angoisses.

4. *Autres signes d'autisme*

En dehors de la triade symptomatique de l'autisme, il est aussi possible d'observer d'autres signes démontrant la présence de TED. Les enfants autistes ayant des difficultés quant à la gestion de leurs émotions peuvent ne pas supporter la moindre frustration et présenter des signes d'agressivité que ce soit envers les autres ou envers lui-même. L'enfant peut aussi changer brutalement d'état émotionnel et passer du rire aux larmes sans raison apparente.

Des problèmes au niveau du développement psychomoteur peuvent aussi être observés par les parents ou les praticiens. Par exemple certains enfants présentent un corps hypertonique (raideur dans le corps) ou hypotonique (faible tonus musculaire).

La majorité des enfants souffrant d'autisme ont un retard mental. D'autres compenseront ce retard mental par le développement d'un talent particulier dans la musique par exemple. Pour les enfants autistes ne présentant pas de retard mental on parle alors d'autisme de « haut niveau » (C. Barthélémy et F. Bonnet-Brilhault, 2012).

B. Le retard mental

Il est à noter que la définition du syndrome d'Asperger implique l'absence de déficience intellectuelle. Toutefois, toutes les autres catégories de TSA présentent un retard mental. La prévalence est de 30 pour 100 d'autistes présentant un retard léger ou modéré et 40 pour 100 d'autistes avec un retard profond. Ainsi près de 70 pour 100 des autistes souffrent d'un retard mental.

Le débat autour de la relation entre retard mental et autisme est de savoir si le retard mental est co-morbide de l'autisme ou si l'autisme est co-morbide d'un retard mental.

C. Les troubles fonctionnels somatiques

1. *Les troubles du sommeil*

La prévalence des troubles du sommeil chez les enfants présentant des TSA est de 45 à 86 pour 100 selon les études. Ce sont les observations parentales qui permettent aux pédiatres de réaliser les examens cliniques. Il est possible d'observer une augmentation de la durée d'endormissement, un maintien du sommeil difficile et des insomnies avec une alternance veille-sommeil irrégulière.

C'est grâce à l'étude du syndrome de Smith-Magenis que les chercheurs ont mis en évidence la sécrétion anormale de mélatonine. Ces résultats ont prouvé l'intérêt de cette « hormone du sommeil » dans la régulation du sommeil. Les chercheurs ont mis en évidence que dans 50 pour 100 des cas les autistes présentant un trouble du sommeil, ont une sécrétion anormale de cette hormone.

Il est important de prendre en compte ces troubles lors de la prise en charge des patients souffrant d'autisme car les conséquences d'un trouble du sommeil sont importantes sur le quotidien des personnes.

2. *Les troubles alimentaires*

Les observations parentales ont mis en avant des troubles alimentaires chez leurs enfants autistes. Certains ne manifestent pas le besoin ou l'envie de se nourrir, d'autres présentent un appétit réduit ou absent, ils peuvent aussi avoir un appétit sélectif ou à l'inverse être boulimiques. Des formes d'anorexies massives du nourrisson ont été observées et sont dues à l'absence de réflexes de déglutition ou de succion.

Ces troubles peuvent s'expliquer par le contexte que l'on donne à la prise des repas au sein de notre culture. En effet, le repas est le moment où les personnes se retrouvent et discutent. Il s'agit d'une véritable institution ayant un rôle social primordial. Il apparaît donc que le fait d'avoir à gérer des interactions sociales, empêche le sujet autiste d'effectuer l'acte de se nourrir.

D. Les troubles psychiatriques

1. *Les troubles de l'humeur*

Le syndrome dépressif est difficile à diagnostiquer chez les patients autistes car il est souvent masqué par les autres symptômes. Il est important de chercher les marques de syndrome dépressif chez un autiste car un épisode dépressif peut conduire à de l'agressivité, à augmenter l'isolement ou, dans les cas les plus graves, à un suicide.

La prévalence des troubles dépressifs chez les autistes est de 20 à 30 pour 100, taux qui augmente chez les adolescents et les adultes.

De manière générale, le trouble bipolaire est compliqué à diagnostiquer et traiter. On estime que 2 pour 100 des adultes autistes présentent un trouble bipolaire. La prévalence de trouble bipolaire est plus importante pour les sujets présentant un syndrome d'Asperger ou un autisme atypique (respectivement 6 et 9 pour 100).

2. *Les troubles du comportement*

Certains autistes présentent un comportement agité ou violent envers les autres ou envers eux-mêmes. Il est possible d'identifier un trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDA/H), trouble oppositionnel avec provocation (TOP) ou un trouble des conduites (TC).

Un TDA/H est dans certains cas diagnostiqué avant de se rendre compte qu'il s'agit de TED-NS. Ces troubles ont des symptômes proches et sont souvent liés, comme des difficultés d'attention et des difficultés pour lier des relations avec autrui.

3. Les troubles anxieux

On estime que près de 50 pour 100 des enfants autistes présentent des troubles anxieux qui peuvent être à l'origine de troubles du comportement. De plus, ces troubles seraient plus présents chez les autistes de haut niveau que chez les autistes ayant un bas niveau de fonctionnement cognitif. Ont été identifiés comme troubles anxieux : les peurs et phobies, et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

Les phobies sont très présentes chez les autistes. Elles sont souvent liées à des actes médicaux, des animaux ou à des situations particulières. Les sujets cumulent souvent plusieurs phobies et l'on estime que 10 pour 100 des cas présentent la phobie des bruits forts.

Dans un premier temps il faut noter qu'il est important de différencier les TOC des stéréotypies liées à la triade symptomatique autistique. Afin de réaliser cette distinction, on estime que cliniquement, un TOC chez un autiste implique la présence d'une tierce personne. La prévalence des TOC chez les autistes est de 6 à 37 pour 100.

4. Les troubles psychotiques

La schizophrénie est depuis associée aux troubles autistiques. Ainsi les deux diagnostics peuvent être réalisés simultanément pour un même sujet. La limite première à ce double diagnostic est le fait que si l'autiste présente un mutisme important alors il est impossible d'identifier des idées délirantes ou un discours désorganisé. Pour les cas les plus graves, des hallucinations visuelles ou auditives sont observées. La prévalence de l'association schizophrénie et autisme est actuellement inconnue.

5. *La catatonie*

Il s'agit d'un syndrome qui s'exprime à la fois sur un plan psychique et sur un plan moteur. On y associe les symptômes suivants : le négativisme, une forme de passivité et une perte de l'initiative motrice avec une raideur généralisée et une attitude figée. Dans certains cas, des stéréotypies sont aussi visibles. La prévalence de catatonie est de 6 pour 100 après l'âge de 15 ans et augmente avec l'âge.

6. *Le syndrome de Gilles de la Tourette*

Le syndrome de Gilles de la Tourette est une maladie neurologique caractérisée par des tics involontaires moteurs ou sonores. On y associe souvent de nombreux troubles comme des TOC ou des TDA/H.

Selon les études on estime que la fréquence de ce syndrome chez les adultes autistes avec un retard mental est de 2 pour 100, pour les autistes adultes sans retard mental elle est de 5 pour 100. La prévalence du syndrome de Gilles de la Tourette est de 10 pour 100 chez les enfants et les adolescents ayant des TED.

E. Déficiences sensorielles

1. *Déficiences visuelles*

Le regard des autistes présente pour certains cas des anomalies. Le plus souvent l'enfant évite complètement le regard d'autrui et ne suit pas du regard les actions des autres. De plus, à défaut d'utiliser la vision centrale, l'enfant autiste utilise la périphérie du champ visuel et ne tourne pas la tête pour regarder autour de lui.

Il est aussi possible d'observer des enfants dont le regard semble « traverser » le regard de son interlocuteur, on parle alors de regard « transfixant ». D'autres anomalies, comme un strabisme, peuvent être visibles. Ce sont ces troubles qui augmentent les difficultés des autistes à entrer en contact avec des neuro-typiques .

La prévalence d'une déficience visuelle chez les sujets présentant un trouble autistique est de 0 à 11,1 pour 100.

2. *Déficiences auditives*

Tout comme les déficiences visuelles, les déficiences auditives chez les personnes souffrant d'autisme, augmentent leurs difficultés concernant les interactions sociales.

Les troubles auditifs se traduisent par une forme d'indifférence au monde sonore. L'enfant ne réagit pas au son d'une voix, connue ou non, ne répond pas à son prénom. Parallèlement à cela, et du fait de la précocité de ces défaillances, l'enfant n'émet que peu de gazouillis et ne vocalise pas. Il est possible que face à ces troubles, les parents s'orientent vers un diagnostic de surdité.

La prévalence des troubles auditifs est de 11 pour 100 des cas chez des enfants autistes. De plus, 18 pour 100 des autistes présentent une hyperacousie.

3. *Anomalies des autres sens*

L'exploration tactile, olfactive et buccale peuvent être altérées. La sensibilité à la douleur peut être particulière.

Il semble compliqué pour un autiste de se représenter le monde dans son ensemble. Sa vision apparaît comme fragmentée.

III. Diagnostic

Les recommandations de la HAS sont de grade AE, c'est à dire après Accord d'Experts, pour le diagnostic de l'autisme. Cela signifie que le diagnostic se réalise selon un accord entre tous les experts (médecins généralistes, neurologues, psychiatres et autres spécialistes).

A. Examen clinique psychologique

L'objectif de la première consultation est de réunir, à l'aide d'observations et de rencontres, un grand nombre d'arguments permettant d'établir un diagnostic positif ou non d'autisme.

Si le diagnostic est positif en référence à la CIM-10, il faut évaluer l'intensité des troubles, rechercher des troubles somatiques associés, effectuer un diagnostic fonctionnel des troubles et analyser les conséquences de l'autisme sur l'évolution cognitive de l'enfant.

De manière générale, les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de 3 ans mais le diagnostic est souvent réalisé plus tard. Des études soulignent le fait que dans certains cas le diagnostic pourrait être posé avant 2 ans et qu'un diagnostic précoce stimulerait l'efficacité de la prise en charge.

La première consultation se fait avec les parents, un pédopsychiatre et un autre professionnel spécialiste (pédiatre, psychomotricien, éducateur). Durant l'entretien, les praticiens retracent l'anamnèse, étudient le déroulement de la grossesse, de l'accouchement et les premiers mois de la vie de l'enfant. Les parents font part de leurs remarques sur la relation qu'ils entretiennent avec leur enfant, sur sa capacité de communication et son investissement face à un jeu ou un objet. L'utilisation de films familiaux permet de récolter de nombreuses informations.

Le diagnostic des TED étant clinique, on utilise des outils afin de confirmer le diagnostic primaire :

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

Le premier permet de structurer l'entretien en étant fondé sur les critères établis par la CIM-10 et le DSM-IV-TR. Le second permet de compléter l'observation clinique.

B. Symptômes observés

Les premiers symptômes observables sont ceux de la triade symptomatique de l'autisme, c'est à dire la qualité des interactions réciproques, l'altération de la communication et les comportements répétitifs ou stéréotypés. Ainsi un enfant particulièrement calme, indifférent au monde qui l'entoure durant les premiers mois de sa vie, qui est insensible à l'appel de son nom sont les premiers signes laissant présager d'un autisme.

Sur un plan psychomoteur, l'enfant peut présenter un retard au niveau des fonctions motrices, ou les perdre brutalement. Une hypertonie ou une hypotonie peut aussi être un signe d'autisme. Comme évoqué précédemment, des troubles de l'audition et des anomalies au niveau du regard peuvent être observés par les parents.

Le sourire réponse, l'angoisse de l'étranger et l'apparition du non sont trois étapes clés du développement de l'enfant. L'absence d'un sourire réponse est facilement repérable par les parents, tout comme l'indifférence de l'enfant face à un visage étranger, tout comme la non-utilisation du non vers l'âge de 18 mois.

Les enfants dont le comportement laisse envisager des troubles autistiques, peut souffrir de phobies dont la cause peut varier brutalement. La phobie peut être déclenchée par un bruit ou par des jeux de lumière. C'est ce caractère aléatoire qui peut interpeller les parents. Des troubles alimentaires ou des troubles du sommeil peuvent être un signal d'alerte du même ordre.

L'enfant ne jouera pas directement avec un jouet et ne fera pas, ou peu, appel à son imagination. Il ne fixera pas son attention sur le jouet en entier mais sur un point

particulier, sur un seul morceau du jouet en question. La préhension des objets est altérée, on observe le « signe du cube brûlant », où l'enfant saisi un objet puis le lâche brutalement.

Sur le plan langagier, les enfants ne vocalisent pas durant les premiers mois de leur vie ou ils émettent des cris souvent inadaptés à la situation. Il y a peu d'échanges émotionnels et un vocabulaire faible. L'une des marques d'anomalies du langage chez les enfants souffrant de TSA s'appelle l'écholalie. Il s'agit d'une répétition de mots ou de phrases sans sens apparent que l'enfant a déjà entendu. Toutefois, les enfants souffrant du syndrome d'Asperger ou les autistes de haut niveau peuvent acquérir un riche vocabulaire. On décèle aussi une altération du niveau prosodique avec une monotonie dans l'intonation.

C. Techniques de confirmation du diagnostic

1. *Examen des fonctions cognitives*

Chez les enfants les plus jeunes il s'agit surtout d'évaluer le développement psychomoteur. Voici les tests utilisés pour évaluer les fonctions cognitives des enfants :

– *Le test de Brunet-Lézine :*

Il s'agit d'une échelle de développement des jeunes enfants de 1 à 30 mois. Il existe une échelle complémentaire pour les enfants âgés jusqu'à 5 ans. On évalue le niveau de développement en âge de développement (AD) qui permet de calculer un quotient de développement (QD) en fonction de l'âge réel (AR), selon la formule suivante : $QD = AD / AR \times 100$.

– *L'échelle de Griffiths est applicable pour les enfants âgés de 0 à 8 ans :*

Elle permet d'évaluer le développement de l'enfant en fonction de six domaines : la motricité, la sociabilité-autonomie, le langage, l'intégration oculomanuelle, les performances et le raisonnement pratique. Le résultat permet d'exprimer l'âge de développement permettant alors de calculer le quotient de développement comme pour le test de Brunet-Lézine.

- *L'échelle d'Uzgiris-Hunt*, ciblant l'évolution sensimotrice des enfants de 0 à 2 ans :

Elle est basée sur les stades de développement de Piaget pour le développement de la permanence de l'objet, des comportements orientés vers un but, de l'imitation vocale et gestuelle, de la compréhension de la causalité opérationnelle, des relations spatiales et des schémas d'action. Les résultats que l'on peut obtenir de cette échelle permettent d'établir un programme pour l'enfant basé sur une approche développementale.

Des tests classiques de niveau intellectuel peuvent être utilisés pour les enfants plus âgés ou présentant des retards cognitifs légers, dans la mesure où ils parviennent à comprendre les consignes. Un indice de niveau intellectuel est alors calculé en fonction de la classe d'âge de l'enfant.

- *Le Kaufman assessment battery for children, 2^{ème} édition (K-ABC-II)* :

Il permet l'évaluation des processus séquentiels et simultanés. Sont mesurées les capacités d'apprentissage selon cinq facteurs basés sur le modèle CHC (combinaison du modèle multifactoriel de Cattell-Horn et du modèle hiérarchique de l'intelligence de Carroll). De plus, l'échelle a été adaptée aux publics particuliers comme les enfants malentendants.

- *La Wechsler intelligence scale for children, 4^{ème} édition (WISC-IV)* :

Elle est composée de nombreux tests pour les enfants de 6 ans à 16 ans. Les normes ont été établies à partir d'un échantillon de 1100 enfants. Pour ces tests, le concept d'intelligence global est représenté par le QIT) selon quatre indices et grâce à des sous-tests. Afin d'avoir un profil plus précis de l'enfant, des notes additionnelles peuvent être données : empan en mémoire des chiffres, rapidité d'exécution pour Cubes, stratégies en fonction de la présentation spatiale et Barrage.

Voici les quatre indices permettant de calculer le QIT :

- **Indice de Compréhension Verbale (ICV)** composé de trois sous-tests principaux : Similitudes, Vocabulaire, Compréhension et deux sous-tests supplémentaires : Information et Raisonnement verbal.
- **Indice de Raisonnement Perceptif (IRP)** composé de trois sous-tests principaux : Cubes, Identification de concepts, Matrices et un sous-test supplémentaire : Complément d'images.
- **Indice de Mémoire de Travail (IMT)** composé de trois sous-tests principaux : Mémoire des chiffres et Séquence lettres-chiffres et un sous-test supplémentaire : Arithmétique.
- **Indice de Vitesse de Traitement (IVT)** composé de deux sous-tests principaux : Codes et Symboles et un sous-test supplémentaire : Barrage.

- La *Wechsler preschool and primary scale of intelligence III* (WPPSI-III) :

Elle est adaptée aux âges préscolaires. Ce test est divisé en deux formes distinctes : pour les plus jeunes de 2 ans et 6 mois puis pour les enfants à partir de 4 ans afin de prendre en charge l'enfant le plus rapidement et le plus efficacement possible. Les normes ont été établies à partir d'un échantillon de 999 enfants et des groupes spécifiques (troubles du langage, autistes, trisomie 21, surdoués) enrichissent l'étalonnage.

- La WPPSI-III :

Elle est composée de trois types de sous-tests principaux et des sous-tests supplémentaires. Des tests additionnels peuvent préciser les résultats comme la Note Composite de Langage par exemple.

– Le *K-classic* :

Il s'agit d'une échelle informatisée qui évalue le fonctionnement cognitif et attentionnel de chaque enfant. Elle a été conçue selon l'approche neuropsychologique de Luria et du modèle de Carroll. Ce test est composé de cinq sous tests :

- **Attention** qui mesure la capacité de l'enfant à focaliser et maintenir son attention sur des stimuli visuels en résistant aux distractions et aux conduites impulsives.
- **Processus Séquentiels** qui mesure la capacité à résoudre un problème selon une stratégie pas à pas et la mémoire à court terme.
- **Lexique** qui mesure l'aptitude cristallisée qui reflète le degré de connaissance spécifique acquise par un individu dans sa culture et sa capacité d'appliquer effectivement cette connaissance.
- **Formation de concepts** qui mesure le raisonnement fluide, à savoir résoudre de nouveaux problèmes en utilisant des capacités de raisonnement comme l'induction et la déduction.
- **Processus Simultanés** qui mesure la capacité à résoudre un problème selon une approche globale et les processus visuels.

Les résultats du K-classic s'expriment en note standard pour chaque sous test dont la moyenne est 100 et l'écart type 15. Et alors donné un Indice Cognitif Général (ICG) qui évalue l'intelligence générale et un Indice de Processus Séquentiels et Simultanées (IPSS) qui indique le mode de traitement de l'information préférentiel du sujet.

– Les *échelles différentielles d'efficience intellectuelle-forme révisée* (EDEI-R) :

Elles sont composées de sept sous tests qui sont indépendants et complémentaires :

- **Vocabulaire** comportant deux épreuves selon l'âge : dénomination d'image pour les 4-5 ans et définition de mots pour les 5-9 ans.
- **Connaissances.**
- **Compréhension sociale** qui évalue la connaissance et la compréhension qu'a l'enfant de la réalité sociale et des relations interpersonnelles.

- **Conceptualisation** qui évalue la capacité à élaborer et à conceptualiser à partir d'un support verbal.
- **Classifications** composées de deux épreuves proposées selon l'âge : la classification A pour les 4-5 ans et la classifications B pour les 5-9 ans.
- **Analyse catégorielle** qui évalue la capacité à conceptualiser à partir d'un support non verbal abstrait. Il s'agit de constituer des groupements d'objets suivant différents caractères communs.
- **Adaptation pratique** qui est une épreuve d'intelligence pratique mettant en œuvre une démarche globale d'adaptation à un but.

Les résultats sont exprimés selon quatre notes standard : l'efficacité globale, l'efficacité verbale, l'efficacité non verbale et l'efficacité catégorielle. Ce test permet de mettre en évidence l'hétérogénéité du profil cognitif de l'enfant.

– La *NEPSY* :

Il s'agit d'un bilan neuropsychologique destiné aux enfants qui évalue le langage, la perception, la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et les fonctions sensorimotrices de 3 ans à 12 ans. Ce bilan permet de mettre en place une remédiation, une pédagogie adaptée, ou l'établissement d'un traitement. La NEPSY est utilisée pour les enfants présentant des difficultés d'apprentissage, des handicaps moteurs ou sensoriels, des troubles ou des lésions cérébrales, un retard mental ou divers syndromes génétiques.

– Le *test non verbal d'intelligence de Snijders-Oomen* (SON-R) pour les enfants de 2 ans à 7 ans.

Il évalue différentes fonctions intellectuelles mais sans faire appel au langage. Il est donc préconisé pour les enfants autistes souffrant de troubles du langage. Le SON-R est composé de deux catégories, raisonnement et performance, elles-mêmes divisées en trois sous tests.

- **Catégories** qui mesure la capacité de raisonnement abstrait de l'enfant
- **Analogies** qui mesure la capacité d'abstraction de raisonnement de l'enfant.
- **Situation** qui mesure la capacité de raisonnement concret de l'enfant.
- **Mosaïques** qui mesure la compréhension urbaine de l'enfant.
- **Puzzle** qui est un test de performance naturelle et qui mesure la capacité de raisonnement concret de l'enfant.
- **Dessins.**

Les résultats sont exprimés en SON-QI, SON-performance et SON-raisonnement.

– *L'échelle de maturité mentale de Columbia :*

Elle évalue la maturité intellectuelle des enfants présentant des handicaps divers. Le test est composé de 100 planches représentant des figures géométriques, des personnages, des animaux et différents objets. L'idée est que l'enfant doit trouver « celui qui ne va pas avec les autres ».

– *Le test de vocabulaire en image (VOCIM) :*

Il s'agit d'un test pour les enfants ayant des troubles du langage permettant de mesurer l'intelligence générale. Il est composé de deux formes A et B. Chaque forme comporte 103 mots (noms, verbes et adjectifs) qui sont illustrés par une planche de quatre illustrations. Il faut alors que l'enfant qui est évalué, désigne le dessin qui représente le mot dit par l'examineur.

2. Développement socio-émotionnel et communication

La *batterie d'évaluation du développement cognitif et socio-émotionnel* (BECS) est construite à partir des théories du développement de Piaget, Bruner et Fisher. Elle permet d'évaluer à l'aide de jeux et d'interactions avec l'enfant, les constituantes des domaines cognitif et socio-émotionnel qui doivent se développer entre 4 et 24 mois.

Le domaine cognitif s'évalue selon sept échelles :

- **Permanence de l'Objet** (PO)
- **Relations Spatiales** (RS)
- **Moyens pour atteindre un But** (MB)
- **Causalité Opérationnelle** (CO)
- **Qualité d'organisation des Schèmes** (Sch)
- **Jeu Symbolique** (JS)
- **Image de Soi** (ISO)

Le domaine socio-émotionnel s'évalue selon neuf échelles :

- **Régulation du Comportement** (RC)
- **Interactions Sociales** (IS)
- **Attentions Conjointes** (AC)
- **Langage Expressif** (LE)
- **Langage Compréhensif** (LC)
- **Imitation Vocale** (IV)
- **Imitation Gestuelle** (IG)
- **Relation Affective** (RA)
- **Expression Emotionnelle** (EE)

Toutes ces échelles sont divisées en items hiérarchisés en quatre niveaux de développement psychologique (4-8 mois ; 8-12 mois ; 12-18 mois ; 18-24 mois). L'expression des résultats se fait en niveau de développement dans chacun des seize domaines, niveau moyen global, niveau moyen du secteur cognitif, niveau moyen du

domaine socio-émotionnel et indices d'hétérogénéité du développement global, cognitif et socio-émotionnel.

– *L'échelle d'évaluation de la communication sociale précoce (ECSP) :*

C'est la version française de l'échelle de Seibert et Hogan. Elle est utilisée pour les enfants entre 3 et 30 mois et évalue trois domaines que sont l'interaction sociale, l'attention conjointe et la régulation du comportement de communication. L'ECSP propose vingt-trois situations de communication supposées susciter des comportements entre l'adulte et l'enfant.

Pour les enfants plus âgés, cette échelle permet d'évaluer les déficits et les dysfonctionnements du langage et de la communication.

– *L'évaluation résumée du comportement préverbal ou verbal (ECPV) :*

Elle est utilisée pour les enfants n'ayant pas accès au langage que ce soit lié à l'autisme ou à leur âge. En provoquant des situations, l'examineur observe ce que fait ou ne fait pas l'enfant et analyse les initiatives de l'enfant et ses interactions avec l'adulte.

3. *Comportement et adaptation sociale*

– *Le psycho-educational profile-revised (PEP-R) :*

Il permet d'analyser les différentes compétences des enfants de 6 mois à 7 ans. Pour les enfants les plus retardés, il est possible d'utiliser ce test pour les enfants de 7 ans à 12 ans. Ce test est relié aux pratiques éducatives TEACCH. L'examineur examine les réussites aux tâches mais aussi les techniques employées afin d'atteindre cette réussite, il notera alors « réussi », « émergent » ou « échoué ». L'idée est de proposer par la suite les adaptations nécessaires à l'émergence des compétences faisant défaut. Les résultats sont exprimés en niveau de développement et permettent de donner des « âges de développement ».

- Le psycho-educational profile-3 ème version (PEP-3) :

Il s'applique, tout comme le PEP-R, aux enfants âgés de 6 mois à 7 ans. Comparé au PEP-R, le PEP-3 a vu les domaines de fonctionnement social et de la communication s'enrichir. Il est spécifique aux enfants atteints d'autisme et de troubles du développement et permet d'obtenir les forces et les faiblesses du développement des enfants. Il est ainsi possible d'évaluer le degré de sévérité des troubles diagnostiqués afin de préciser le diagnostic. Afin d'obtenir des résultats, les enfants passent le test et les parents remplissent une liste de comportements.

- La Vineland adaptative behavior scale (VABS) :

Il s'agit d'un test permettant d'évaluer l'adaptation personnelle et sociale de l'enfance à l'âge adulte. Cela se fait avec une personne qui connaît bien l'enfant. Cela va permettre l'évaluation de quatre domaines : la communication, la vie quotidienne, la socialisation et la motricité. Cet entretien peut aussi faire émerger des problèmes de comportements.

D. Examen clinique des adultes

Il s'agit pour les adultes d'évaluer le potentiel d'évolution afin d'envisager une adaptation sociale réussie.

- La *Wechsler adult intelligence scale 3 ème version* (WAIS-III) :

Il s'agit d'une échelle d'intelligence globale permettant d'obtenir un QI verbal, un QI performance et un QI total. Il s'agit de cibler des capacités spécifiques en utilisant quatre indices : l'Indice de Compréhension Verbale (ICV), l'Indice d'Organisation Perceptive (IOP), l'Indice de Mémoire de Travail (IMT) et l'Indice de Vitesse de Traitement (IVT). Ce test est composé de quatorze sous-tests répartis en deux échelles :

- o L'échelle verbale :
 - **Vocabulaire**
 - **Similitudes**
 - **Information**

- **Arithmétique**
- **Mémoire des chiffres**
- **Séquence lettres-chiffres**
- **Compréhension**
- L'échelle de performance :
 - **Complément d'images**
 - **Cubes**
 - **Matrices**
 - **Codes**
 - **Symboles**
 - **Arrangement d'images**
 - **Assemblage d'objets**

– *L'adolescents and adults psycho-educational profile (AAPEP) :*

Elle permet de mesurer les capacités des adolescents et des adultes en imitation, perception, motricité fine, motricité globale, intégration oculomanuelle, performance cognitive et langage. Pour les résultats, le système de notation est le même que pour le PEP-R. L'AAPEP permet d'élaborer un programme scolaire ou d'envisager l'avenir professionnel de l'adulte autiste. Trois domaines sont évalués : le travail scolaire et domestique, les performances à l'AAPEP et l'observation.

E. Consultations neurologiques et explorations fonctionnelles

A la suite d'un diagnostic d'autisme, il est recommandé de réaliser des consultations neurologiques afin de vérifier la présence ou non de co morbidité.

1. Examen psychomoteurs et neuromoteurs

a) Développement des neurotypiques

Au niveau du développement moteur, un nouveau-né neurotypique a une attitude spontanée en flexion des quatre membres, avec une tête ballante au tiré-assis. À trois mois, en position assise, le nourrisson tient sa tête droite avec le dos arrondi. Il commence à se tenir assis seul vers 6 mois et supporte son poids lorsqu'il est tenu debout. Il se déplace à quatre pattes ou en rampant vers 10 mois et marche debout entre 12 et 15 mois.

La préhension s'affine au cours des mois et devient précise entre 9 et 12 mois.

Un nourrisson réalise des vagissements puis tend progressivement vers des gazouillis vers 2-3 mois. Vers 6-7 mois, l'enfant commence à babiller et semble tenir des conversations, les sons sont plus précis, vers 9 mois l'enfant dit ses premiers mots. A deux ans, un enfant neurotypique commence à construire des phrases et progresse de plus en plus rapidement.

Un sourire réponse apparaît vers l'âge de 3 mois et devient de plus en plus sélectif et adapté à la situation. Les enfants répondent à leur nom vers 7-8 mois.

Les jeux sont dans un premier temps répétitifs comme le fait de secouer un hochet. Vers 1 an, les neurotypiques jouent à jeter des objets dans le but qu'un adulte les lui rapporte. Des jeux d'imitation apparaissent entre 18 mois et 2 ans.

C'est en comparant ces étapes de développement qu'il est possible, dès le plus jeune âge, de réaliser un diagnostic précoce.

b) *Particularités neuromotrices des enfants autistes*

Il est possible de repérer une hypertonie du corps, globale ou non, avec une raideur dans les déplacements ou dans les mouvements. A l'inverse, certains enfants présentent une hypotonie de l'axe entraînant des difficultés dans le maintien en position assise ou debout.

Le visage est peu expressif, l'enfant n'entre pas en communication avec ses parents, sourit peu. Il a des difficultés à suivre du regard ou à maîtriser les mouvements de la tête.

2. Recherche des troubles associés

Certains examens complémentaires ne sont pas obligatoires, mais ils sont fortement conseillés afin de préparer au mieux le suivi et les traitements de l'enfant autiste.

Des examens sont toutefois systématiques comme les examens de l'audition, de la vision et les tests génétiques. Suite à l'examen clinique, certains praticiens peuvent demander un électro-encéphalogramme, un examen neuroradiologique et des bilans neurométaboliques.

Partie III : Stratégie thérapeutique

A l'heure actuelle, aucun traitement médicamenteux n'est en mesure de guérir les troubles du spectre autistique (TSA). Toutefois, la prise de certains traitements permet l'amélioration de comportements interférant avec la socialisation.

Afin de prévenir les dépressions, l'anxiété ou les comportements problématiques liés aux TED, les troubles du sommeil, un traitement médicamenteux peut être associé à des interventions éducatives et thérapeutiques non médicamenteuses.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé publique sont classées par grade :

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

La Haute Autorité de Santé a publié en mars 2012, un guide de recommandations de bonnes pratiques afin d'aider les praticiens et les patients.

Les traitements médicamenteux sont ainsi recommandés pour la prise en charge de la douleur, de l'épilepsie et de comorbidité somatique.

Sinon ces traitements peuvent être utilisés en seconde intention pour la prise en charge de :

- Dépression ou anxiété liées aux TED ;
- Troubles sévères du comportement à type d'auto ou hétéroagressivité ;
- Troubles du comportement ou troubles du sommeil.

I. Traitements antipsychotiques

Les neuroleptiques, ou antipsychotiques, sont administrés pour réduire ou atténuer certaines psychoses. Ces médicaments sont répartis en deux catégories : les antipsychotiques classiques, anciennement appelés neuroleptiques et les antipsychotiques atypiques qui peuvent être séparés en deux groupes : les deuxièmes générations qui regroupent tous les antipsychotiques atypiques sauf l'aripiprazole et la

troisième génération avec l'aripiprazole. Leur indication première est le traitement des patients schizophrènes.

Classiques = neuroleptiques	Atypiques
Phénothiazines <ul style="list-style-type: none">-Chlorpromazine LARGACTIL®-Lévomépromazine NOZINAN®-Cyamémazine TERCIAN®-Fluphénazine MODECATE®-Propriéciazine NEULEPTIL®-Pipothiazine PIPORTIL®	Tricycliques <ul style="list-style-type: none">Clozapine LEPONEX®Olanzapine ZYPREXA®Loxapine LOXAPAC®Quétiapine XEROQUEL®
Thioxanthènes <ul style="list-style-type: none">-Flupentixol FLUANXOL®-Zuclopenthixol CLOPIXOL®	Non tricycliques <ul style="list-style-type: none">Risperidone RISPERDAL®Palipéridone XEPLION®Ziprasidone ZELDOX®
Benzamides <ul style="list-style-type: none">-Tiapride TIAPRIDAL®-Sulpiride DOGMATIL®-Amisulpride SOLIAN®	Autres <ul style="list-style-type: none">Aripiprazole ABILIFY®
Alkylpipéridines (= Butyrophénones) <ul style="list-style-type: none">-Halopéridol HALDOL®-Dropéridol DROLEPTAN®-Pipampérone DIPIPÉRON®-Penfluridol SEMAP®-Pimozide ORAP®	

Chez certains autistes, une forte concentration en dopamine ou sérotonine est observée. Or les neuroleptiques ont une action antagoniste sur les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.

Leur efficacité a été mise en évidence dans le traitement de la gestion de l'agressivité, de l'hyperactivité et de l'impulsivité. La Haute Autorité de Santé recommande l'usage d'antipsychotiques chez les enfants uniquement lors de sévères problèmes de comportement et seulement en cas d'inefficacité des autres interventions.

La majorité des neuroleptiques prescrits n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication des TED. Seuls l'halopéridol et d'autres molécules comme le sulpiride et le pimozide bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché.

La prescription de psychotropes doit être exceptionnelle et temporaire, il ne doit pas s'agir d'un traitement définitif. L'association de neuroleptiques n'est pas recommandée par la Haute Autorité de Santé ainsi si un traitement est jugé inefficace, il

convient d'en changer, ajouter une molécule n'étant pas jugé efficace. La surveillance médicale est donc primordiale.

A. Mécanisme d'action

1. *Théorie Dopaminergique:*

Il existe trois grandes voies dopaminergiques au niveau du système nerveux central :

- La voie nigostriée :

On y retrouve 80% des neurones dopaminergiques. Elle a un rôle essentiel dans les mouvements volontaires et la motricité. Les neuroleptiques entraînent des symptômes extrapyramidaux car le blocage de la libération de la dopamine équivaut à un syndrome parkinsonien. Ainsi ses symptômes se manifestent sous la forme soit d'un syndrome parkinsonien, de dyskinésies aiguës ou d'une akathisie. Ces symptômes extrapyramidaux apparaissent lorsque plus de 80 % des récepteurs de type D2 sont occupés. Les neuroleptiques de seconde génération entraînent moins de symptômes extrapyramidaux que les neuroleptiques de première génération, ce qui peut s'expliquer par une action 5-HT₂ qui entraîne une libération de dopamine et une diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par les neuroleptiques.

- La voie Tubéro-infundibulaire :

Elle s'étend de l'hypothalamus à l'hypophyse. La sécrétion de dopamine par cette voie au niveau de l'hypophyse inhibe la sécrétion de prolactine par l'hypophyse.

- La voie méso-corticolimbique :

Cette voie est impliquée dans les émotions, l'anxiété, les fonctions cognitives, la motivation, le plaisir. Elle favorise les performances du lobe préfrontal soit la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. C'est une hypoactivité de cette voie qui entraîne des symptômes négatifs et des déficits de l'attention. Il apparaît que les neuroleptiques de première génération aggraveraient cet

hypofonctionnement. Certains neuroleptiques de deuxième génération auraient un effet antagoniste des récepteurs 5HT2 qui atténuerait l'antagonisme des récepteurs D2 et ainsi atténuerait les effets indésirables.

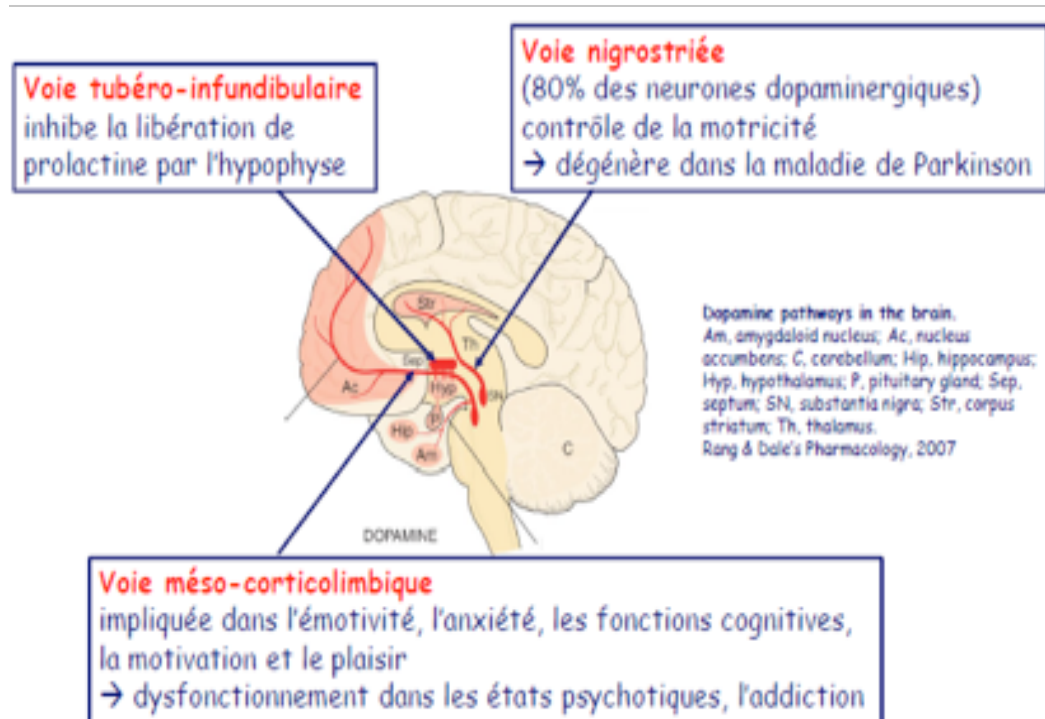


Figure 9 : Les 3 voies dopaminergiques

Les antipsychotiques diminuent les transmissions dopaminergiques au niveau central, en particulier dans la voie meso-corticolimbique par leur effet antagoniste D2 like.

2. Théorie sérotoninergique :

Les antipsychotiques de deuxième génération, atypiques possèdent un effet antagoniste dopaminergique (D2 like) mais ils sont également des antagonistes des récepteurs de la sérotonine 5HT2 comme nous pouvons le voir sur schéma ci-dessous.

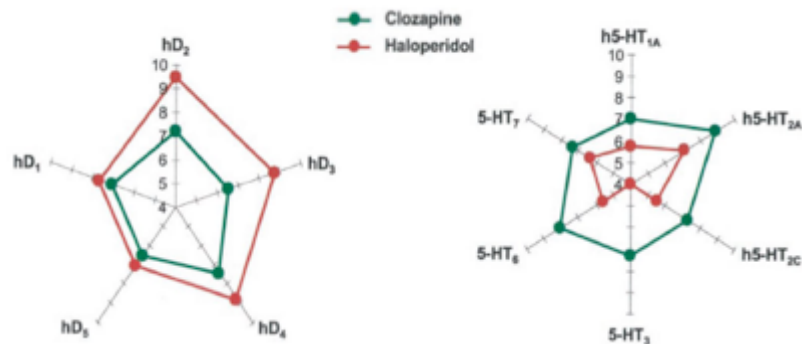


Figure 10 : affinité de l'halopéridol et de la clozapine pour les récepteurs dopaminergiques (gauche) et les récepteurs serotoninergiques (droite)

L'effet antagoniste des récepteurs 5HT₂ à la sérotonine représente la caractéristique principale des neuroleptiques de seconde génération. C'est le docteur Helbert Meltzer qui propose en 1989 que le rapport du taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ sur celui des récepteurs D₂ soit utilisé pour classer un neuroleptique soit dans la première génération soit dans la seconde. Ainsi, les neuroleptiques de première génération ont un rapport inférieur à 1, soit un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ et un fort taux d'occupation des récepteurs D₂. Quant aux neuroleptiques de seconde génération, leur rapport est supérieur à 1 avec un taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ supérieur au taux d'occupation des D₂. C'est cet effet sur ces récepteurs qui augmente la tolérance neurologique des neuroleptiques au niveau nigro-striatal.

3. Mécanisme d'action de l'Aripiprazole :

Il s'agit d'un agoniste partiel D₂ like et non d'un antagoniste de ces récepteurs comme pour les générations d'antipsychotiques antérieures : cela permet notamment de diminuer le nombre d'effets indésirables liés au blocage des transmissions dopaminergiques.

4. **Résumé : antipsychotiques et TSA**

Les neuroleptiques agissent donc sur trois symptômes relevant de la schizophrénie mais qu'il est possible d'observer chez certains sujets autistes. Leur action est possible car ces molécules exercent une action antagoniste sur les récepteurs du système dopaminergique, sérotoninergique (5-HT₂), adrénergique, histaminique H₁ et glutamatergique.

SYMPTÔME	MANIFESTATIONS CLINIQUES
Symptômes positifs ou productifs	Agitation, délire, hallucination
Symptômes négatifs ou déficitaires	Perte d'initiative (apragmatisme), repli social ou autistique, absence de coopération et de liens sociaux
Troubles cognitifs	Altération de la capacité à organiser et traiter les informations, troubles de la pensée et de la réflexion, confusion, trouble de l'attention, manque de richesse langagière et difficulté d'apprentissage.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des manifestations cliniques des troubles de l'autisme.

B. Les différentes catégories de neuroleptiques utilisées dans les TSA :

1. Neuroleptiques de première génération

a) Halopéridol, HALDOL®

Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'halopéridol possède une AMM depuis le 16 septembre 1986. Cette AMM a été délivrée pour l'indication des « troubles graves du comportement (stéréotypie, automutilation, agitation) notamment dans le cadre des syndromes autistiques » pour les enfants ; et chez l'adulte pour des « états psychotiques aigus / chroniques et

traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles » (HAS, Anesm, mars 2012).

Les antipsychotiques présentent de nombreux effets indésirables (prise de poids, syndrome extrapyramidal, dyskinésie, troubles du rythme cardiaque, agitation, insomnie, céphalées) et ne sont pas recommandés en première intention et un suivi médical régulier est primordial.

Des études cliniques ont été réalisées afin de vérifier les effets de cette molécule. Ce sont des études en double aveugle, Halopéridol versus placebo sur des enfants ayant eu comme diagnostic un autisme infantile. Ainsi, comparé au placebo, les autistes ayant eu de l'halopéridol présentent une réduction des symptômes de colère, d'hyperactivité, de stéréotypie et de retrait. A l'inverse, certains patients présentent une augmentation de l'irritabilité.

b) Autres neuroleptiques classiques

D'autres antipsychotiques possèdent une AMM dans l'indication de trouble grave du comportement :

Les molécules spécifiques aux TSA qui sont la **sulpiride DOGMATIL ®** et la **pimozide ORAP ®** et qui permettent la régulation des agitations, des automutilations, des stéréotypies notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

Les molécules non spécifiques aux TSA comme la **cyamémazine TERCIAN ®**, la **propériciazine NEULEPTIL ®**, la **lévomépromazine NOZINAN ®**, la **chlorpromazine LARGACTIL ®** et la **tiapride TIAPRIDAL®** qui permettent la gestion de l'agitation et de l'agressivité.

Il n'y a actuellement aucune recommandation concernant ces neuroleptiques par la Haute Autorité de Santé, seul l'halopéridol étant reconnu comme une molécule AP1G jouant un rôle dans le traitement de l'autisme.

2. Antipsychotique de seconde génération

Les antipsychotiques de seconde génération ou atypiques sont comparables à ceux de la première génération mais présentent moins d'effets indésirables.

a) Risperidone, RISPERDAL®

La rispéridone avait une AMM spécifique pour les syndromes autistiques avec une indication pour le traitement des troubles du comportement chez les enfants de 5 à 11 ans.

C'est d'ailleurs la seule molécule AP2G qui est recommandée par la Haute Autorité de Santé. Depuis 2010, le résumé des caractéristiques du produit ne mentionne plus les syndromes autistiques. Ainsi cette molécule, est 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 » selon l'Académie de médecine à Singapour en 2010. Il a été mis en évidence le manque de spécificité car elle ne traite que les symptômes associés à l'autisme. Cette modification n'a pas été réalisée aux États-Unis qui approuve toujours son indication des TSA.

Les recommandations liées à l'usage de cette molécule sont de grade B, c'est à dire avec preuve scientifique sur l'efficacité.

Des études ont démontrées une amélioration du comportement problème (irritabilité, hyperactivité), de l'autonomie, des comportements répétitifs, stéréotypés et agressifs. Cette efficacité peut être perçue jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. Ce traitement présente moins d'effets indésirables comparé aux traitements liés à la prise d'halpéridol.

b) Autres neuroleptiques seconde génération

D'autres molécules peuvent être utilisées dans le cadre d'un traitement des TED mais elles ne possèdent pas d'AMM. Des études sont en cours afin d'évaluer leur efficacité comme pour **Olanzapine, ZYPREXA ®** ou **Aripiprazole, ABILIFY ®** qui possède une AMM aux États-Unis pour la gestion des comportements problèmes et des comportements répétitifs. Des études ont prouvé l'efficacité de cette dernière comme l'a publié l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) en 2011, mais les effets indésirables freinent son usage.

C. Pharmacocinétique des neuroleptiques

Dénomination commune internationale (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximum (prise unique)	Demi-vie (h)	Posologie quotidienne (mg/j)
Phénothiazines aliphatiques				
Chlorpromazine	Orale ou IM	2-4 h (orale) 15-30 min (IM)	15-30	25-600 < 150
Lévomépromazine	Orale ou IM	1-3 h (orale) 30-90 min (IM)	15-80	25-200 75-250
Cyamémazine	Orale ou IM			25-300 25-200
Phénothiazines pipéridinées				
Pipotiazine	Orale ou IM	1 h 30	7-12	5-30 10-20

Thioridazine	Orale	2-4 h	10-17	10-400 Risque cardiaque > 300
Phénothiazines pipérazinées				
Fluphénazine	Orale	3h	15	25-500
Butyrophénones et substances apparentées				
Halopéridol	Orale ou IM	2 - 6 h (orale) 30 min (IM)	12-38	1-20 5-20
Pimozide	Orale	8h	53-55	1-10 Risque cardiaque (< 4mg antidéficit)
Thioxanthènes				
Flupentixol	Orale	3-8 h	24-35	15-200
Zuclopentixol	Orale	4 h	20	20-100
Benzamides				
Amisulpiride	Orale	1-4 h	18	100-1100
Tiapride	Orale Ou IM	1 h (orale) 30 min (IM)	3	200-800
Dibenzodiazépines et Dibenzo-oxazépines				
Clozapine	Orale	30 min - 4 h	6 - 33	125 - 600
Olanzapine	Orale	5-8 h (orale)	20 - 70	5 - 20

	ou IM	30 min (IM)		
Loxapine	Orale ou IM	1-4h (orale) 1h (IM)	8	75 - 600
Quétiapine	Orale	1 - 2 h	3 - 7	50 - 80
Benzisoxazoles				
Risperidone	Orale	1 h	4 (24 h pour métabolite actif)	3 - 6
Sertindole	Orale	7 - 10 h	80 - 100	4 - 20
Benzothiazolypiperazines				
Ziprasidone	Orale ou IM	4 à 5 h (orale) 30 min (IM)	4 - 10	20 - 160
Quinolinones				
Aripiprazole	Orale	3 h	75	15 - 30

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de la pharmacocinétique des neuroleptiques.

D. Effets indésirables

1. Effets indésirables liés au blocage des récepteurs dopaminergiques

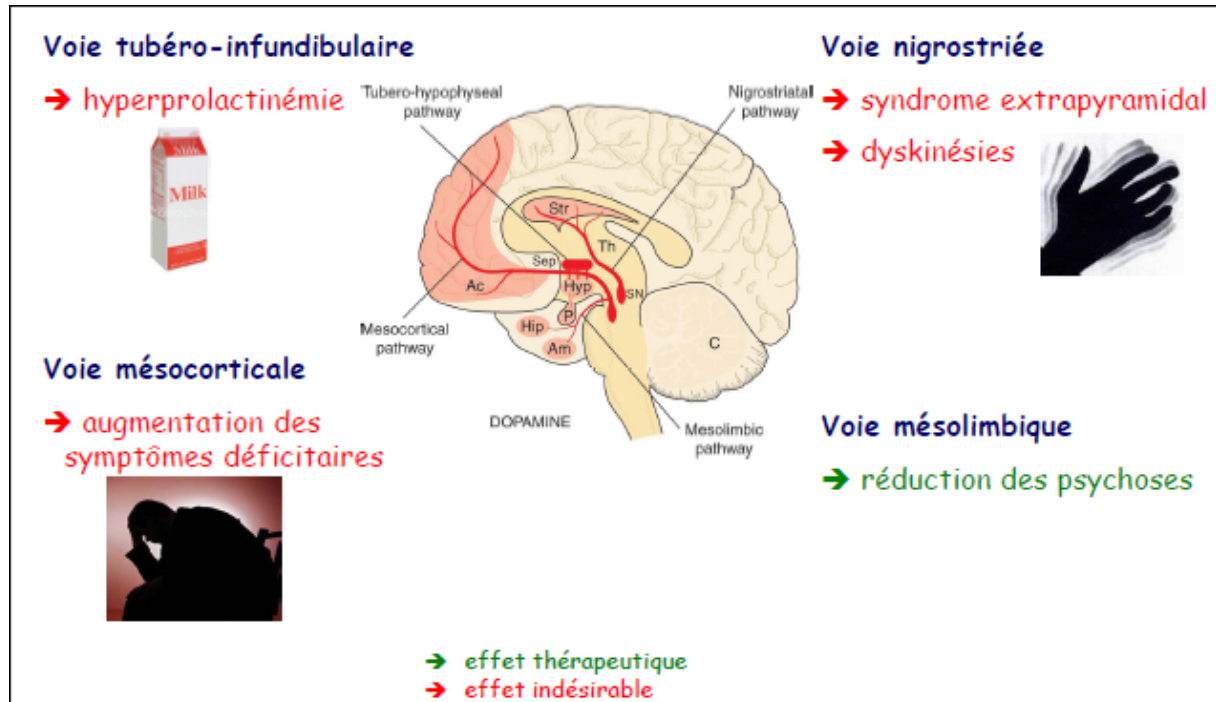


Figure 11 : Effets indésirables liés aux blocages des récepteurs dopaminergiques

Au niveau de la voie mésolimbique, le fait de réduire les transmissions dopaminergiques permet de réduire les psychoses : c'est l'effet thérapeutique.

Au niveau de la voie nigrostriée le blocage des transmissions dopaminergiques entraîne des syndromes extrapyramidaux et des dyskinésies car c'est la voie de la motricité.

Au niveau de la voie tubéro-infundibulaire la sécrétion de dopamine au niveau de l'hypophyse quand elle est fonctionnelle, diminue la sécrétion de prolactine par l'hypophyse. Quand on bloque cette voie il y a une hyperprolactinémie, sécrétion importante de prolactine par l'hypophyse.

Cela entraîne des impuissances chez l'homme, des troubles des menstruations chez la femme, des gynécomasties et galactorrhées.

Au niveau de la voie mésocorticale : le blocage des transmissions dopaminergiques dans cette voie peut augmenter les symptômes déficitaires de la schizophrénie.

Les molécules de première génération qui bloquent fortement les transmissions dopaminergiques vont être peu efficaces pour les symptômes déficitaires et peuvent même les aggraver.

Les molécules de deuxième génération qui bloquent moins les transmissions dopaminergiques et qui bloquent les voies de transmissions sérotoninergiques vont être efficaces dans ces symptômes déficitaires.

2. Effets indésirables liés au manque de sélectivité

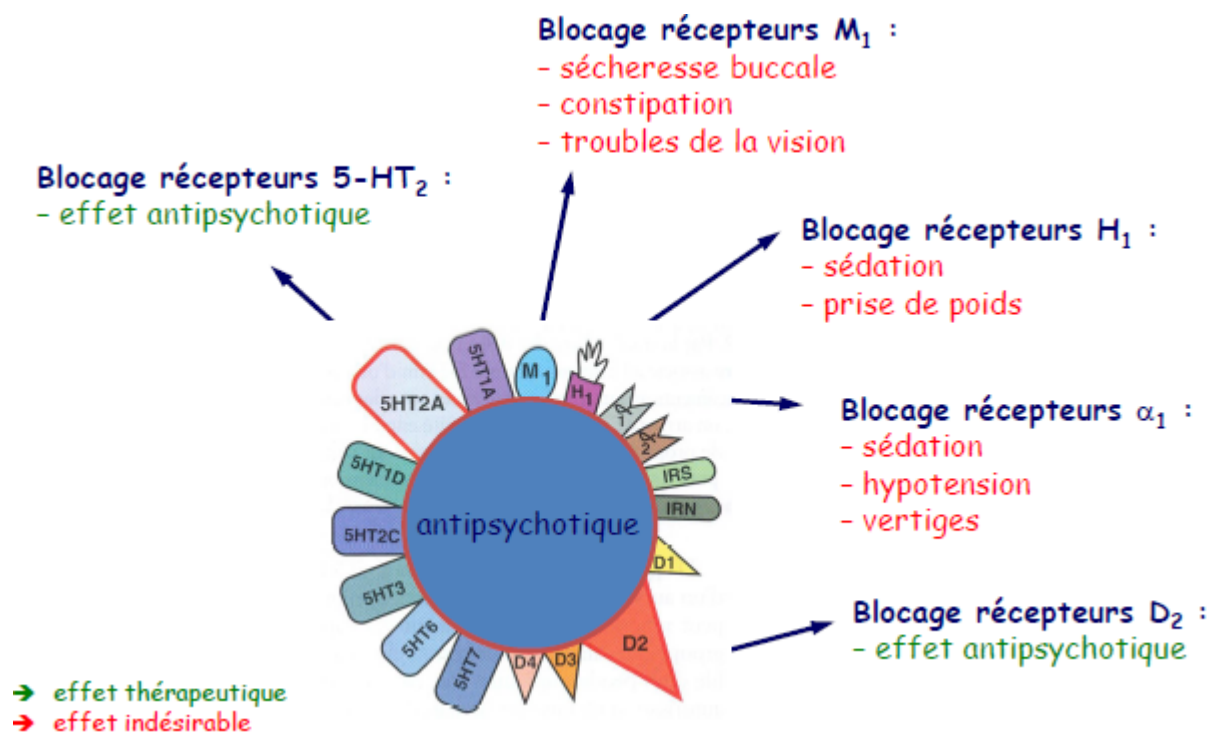


Figure 12 : effets indésirables liés au manque de sélectivité

Beaucoup des antipsychotiques manquent de sélectivité, on va donc bloquer d'autres récepteurs.

On peut avoir un blocage des récepteurs alpha1 adrénergiques ce qui est responsable d'une sédation au niveau du SNC, d'une vasodilatation et donc d'une hypotension au niveau vasculaire, et des vertiges.

Le blocage des récepteurs H1 de l'histamine est quant à lui responsable d'une sédation, d'une prise de poids. La sédation due à la prise d'antipsychotiques est très importante car elle vient du blocage des récepteurs alpha1 et H1.

La prise de poids est due au fait que les récepteurs H1 centraux sont bloqués alors qu'ils contrôlent la prise alimentaire, on a un effet orexigène.

Enfin, le blocage des récepteurs de l'acétylcholine et des récepteurs muscariniques M1 sont responsables de sécheresse buccale, de constipation, de rétention urinaire, de troubles de la vision et de tachycardies.

3. Différences entre les générations d'antipsychotiques

En résumé, les antipsychotiques de première génération vont être efficaces sur les symptômes productifs et vont aggraver les symptômes déficitaires. Les effets indésirables liés au blocage des récepteurs dopaminergiques sont très marqués.

	Dyskinésie aiguë	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésie tardive	Épilepsie	Prise de poids	Dyslipidémie	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effet anticholinergique	Allongement du QT
Amisulpride	0	0	0	0	+	++	0	0	+++	0	0
Aripiprazole	0	0	++	0	+	0	0	0	0	0	0
Chlorpromazine	+	+	+	+	+	+	++	+	0	+++	+
Clozapine	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	0	+++	+
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	0	+++	0	+
Olanzapine	0	0	0	0	+	+++	+++	+++	0	+	0
Quétiapine	0	0	0	0	0	++	+	++	0	0	0
Risperidone	+	+	++	0	+	+	0	0	++	0	+
Sertindole	0	0	+	0	+	+	0	0	0	0	+
Ziprasidone	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	++

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des effets indésirables en fonction des molécules (Franck et Thibaut, EMC 2005).

		Antipsychotiques de 1 ^{ère} génération = neuroleptiques = antipsychotiques classiques	Antipsychotiques de 2 ^{de} génération = antipsychotiques atypiques	Antipsychotique de 3 ^{ème} génération (aripiprazole)
Mécanisme		antagonistes D ₂	antagonistes D ₂ + antagonistes 5-HT ₂	agoniste partiel D ₂ + antagoniste 5-HT ₂
Efficacité	symptômes productifs	+++	++	++
	symptômes déficitaires	--	++	++
Effets indésirables	liés au blocage des récepteurs dopaminergiques	+++	+	-
	liés au manque de sélectivité	variable selon les molécules	+++	-

Tableau 6 : Tableau récapitulatifs des effets indésirables et de l'efficacité des différents ant psychotiques

E. Instauration du traitement neuroleptique

La prise de neuroleptiques est à l'origine de nombreux effets indésirables. Afin d'éviter les risques les plus graves, une surveillance importante est imposée aux patients.

Avant de débiter un traitement, le patient subit un examen clinique préalable avec un examen neurologique. Des tests biologiques vont être effectués pour vérifier les taux de NFS, de créatinine, la glycémie, un bilan hépatique, un ionogramme sanguin, les triglycérides et le cholestérol.

Des ECG et des EEG seront réalisés avant le traitement et des ECG seront réalisés régulièrement au cours du traitement. La température, la tension artérielle, le transit intestinal, le poids et des mouvements anormaux seront surveillés tout aussi régulièrement.

Certains médicaments correcteurs peuvent être directement associés au traitement neuroleptique pour atténuer les effets secondaires mais il apparaît que la prescription de correcteurs anticholinergiques systématique à titre préventif n'est pas recommandée.

II. Les antidépresseurs

Comme leur nom l'indique, les antidépresseurs ont pour indication principale les pathologies dépressives, mais ils peuvent aussi être prescrits pour réduire les TOC et les comportements répétitifs et ritualisés chez les patients autistes. Ces traitements peuvent aussi prévenir les crises de panique, les phobies et l'anxiété que l'on retrouve chez de nombreux autistes.

Les propriétés pharmacologiques des antidépresseurs tiennent à l'hypothèse selon laquelle des déficiences apparaissent au niveau des neurotransmetteurs noradrénaliques et sérotoninergiques. Or le taux plasmatique et plaquettaire de la sérotonine est anormalement élevé chez les sujets à TED. Ainsi les antidépresseurs

entraînent une inhibition de la dégradation des neurotransmetteurs et une inhibition de la recapture des neurotransmetteurs. Les synapses vont alors pouvoir capter plus de neurotransmetteurs et vont redevenir endogènes. Ceci est à l'origine du choix préférentiel d'un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pour les patients à TED.

A. Classification des antidépresseurs

Les antidépresseurs imipaminiques ou tricycliques ont été les premiers découverts. Il apparait que la clomipramine, ANAFRANIL® est le seul antidépresseur de cette famille a montré une efficacité contre les TOC. Mais les nombreux effets indésirables liés à ce traitement justifient le fait que la clomipramine n'est prescrit qu'en seconde intention.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont montré une efficacité équivalente aux antidépresseurs de première génération mais une meilleure sécurité et moins d'effets indésirables. Ils sont prescrits en première intention comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Il est possible d'observer une amélioration au bout de trois semaines de traitement environ. Ainsi, certains se verront prescrire des anxiolytiques afin d'avoir une action plus rapide sur d'autres symptômes comme l'anxiété et l'insomnie. Il faut attendre 4 à 8 semaines pour que l'efficacité du traitement soit avérée. Afin de prévenir les rechutes le traitement doit être pris sur une durée relativement longue, allant de 6 mois à 1 an. De plus, l'arrêt du traitement doit être progressif afin d'éviter tout syndrome de sevrage qui peut se manifester par de l'anxiété, une irritabilité, des cauchemars, des insomnies et un syndrome pseudo grippal.

B. Mode d'action des antidépresseurs

Famille	Molécule	Mode d'action
<u>ISRS</u> : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Paroxétine, DEROXAT ® Fluoxétine, PROZAC ® Escitalopram, SEROPLEX ® Sertraline, ZOLOFT ®	Inhibe de manière sélective la recapture de la sérotonine (5-HT) augmentant ainsi sa concentration dans la fente synaptique.
<u>IRSNA</u> : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Venlafaxine, EFFEXOR ® Duloxétine, CYMBALTA ®	Inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
<u>Imipraminiques</u> : tricycliques	Amitriptyline, LAROXYL ® Clomipramine, ANAFRANIL ®	Inhibe la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des modes d'action des différentes familles d'antidépresseurs.

C. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Cette famille d'antidépresseurs ne possède pas d'AMM spécifique dans l'indication des TED, l'indication principale étant le traitement de la dépression et des troubles de l'humeur. C'est secondairement que l'on retrouve une indication au traitement des troubles associés aux TED comme l'anxiété ou les TOC.

Médicament	AMM pour les indications suivantes
<p>Escitalopram, SEROPLEX ®</p> <p>Paroxétine, DEROXAT ®</p>	<p>Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)</p> <p>Anxiété</p> <p>Phobie sociale</p>
<p>Fluoxétine, PROZAC ®</p> <p>Sertraline, ZOLOFT ®</p>	<p>Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)</p>

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des antidépresseurs ISRS ayant dans leur AMM des indications pouvant agir sur les troubles associés à l'autisme.

D. Effets indésirables

La majorité des effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs sont des troubles digestifs qui tendent à s'atténuer au fil du traitement. Certains patients souffrent alors de nausées, de vomissements voir plus rarement de constipation ou d'anorexie.

D'autres patients peuvent souffrir d'insomnie ou de céphalées, des accès hypersudatifs et de baisse de libido.

Un autre effet secondaire plus grave, le syndrome sérotoninergique, peut aussi apparaître et justifier l'arrêt immédiat du traitement. Il s'agit d'une association de symptômes digestifs comme des diarrhées, des symptômes végétatifs comme des sueurs, des hypo ou des hypertensions, des symptômes moteurs comme des tremblements et des symptômes neuropsychiques.

Un syndrome de sevrage peut aussi être observé chez les patients n'ayant pas stoppé progressivement leur traitement.

III. Les anxiolytiques

Les troubles anxieux se trouvent sous diverses formes cliniques comme l'angoisse, l'hyperémotivité, les phobies et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et des situations de stress. Cela peut se manifester chez le patient par des palpitations, des constrictions de la poitrine induisant des difficultés à respirer, une hypersudation, des nausées et des vertiges.

Dans le guide de bonnes pratiques de la Haute Autorité de Santé de mars 2012, il n'y a aucune recommandation concernant l'usage des anxiolytiques chez les patients avec des TED.

A. Classifications des anxiolytiques

Les anxiolytiques ont pour effet de supprimer ou réduire l'angoisse et de provoquer une sédation. Ils n'ont pas d'effets psychotiques ni d'effet antidépresseur. Leur classification est chimique. On distingue alors les benzodiazépines qui se distinguent de par leur nombre et les autres anxiolytiques comme les carbamates, la hydroxyzyne et la buspirone.

Dans le cadre de ce travail sur les patients avec des TED, ce sont les benzodiazépines et l'hydroxyzine, de la famille des antihistaminiques, qui seront étudiées.

B. Caractéristiques des anxiolytiques

Les benzodiazépines ont plusieurs caractéristiques pharmacologiques :
Ils sont anxiolytiques ce qui entraîne une modification des comportements conditionnés.
Ils sont sédatifs ;
Ils sont myorelaxants du fait d'une diminution des réflexes spinaux au niveau du cervelet. Une diminution du tonus musculaire et de la coordination peut alors être observée chez le patient. Cette caractéristique s'observe à des doses supérieures à celle induisant l'anxiolyse et la sédation ;

Ils sont anticonvulsivants à des concentrations très élevées.

Les benzodiazépines se fixent sur la sous-unité alpha du complexe formé par le récepteur GABA-A/canal chlore. Lorsque le GABA (acide gamma-aminobutyrique) se fixe à son récepteur, cela induit une modification conformationnelle du domaine à l'origine du canal chlore, ce qui va permettre l'entrée du chlore dans la cellule.

En fonction de leur structure chimique, les benzodiazépines vont avoir soit un effet agoniste, soit un effet agoniste inverse, soit un effet antagoniste sur le complexe. Ainsi les benzodiazépines agonistes vont majorer l'entrée du chlore déclenchée par le GABA, cette propriété est avérée pour toutes les benzodiazépines anxiolytiques.

C. Pharmacocinétique des benzodiazépines.

Les benzodiazépines sont résorbées par voie orale à partir du duodénum de façon plus ou moins rapide suivant le produit. Elles sont alors excrétées dans les urines sous la forme de dérivés hydrosolubles.

Benzodiazépine	Pic sanguin (heures)	Demi-vie (heures)
Alprazolam	1-2	12-15
Chlordiazépoxyde	2-4	15-40
Clorazébate	1-2	50-100
Diazépam	1-2	20-80
Flurazépam	1-2	40-100
Lorazépam	1-6	10-20
Oxazépam	2-4	10-20
Triazolam	1	2-3

Tableau 13 : Tableau récapitulatif de la pharmacocinétique des benzodiazépines.

D. Effets indésirables des benzodiazépines

De manière générale, lorsqu'elles sont utilisées seules, les benzodiazépines ont peu d'effets indésirables par rapport aux autres psychotropes.

Leur utilisation peut entraîner une sédation suite à la dépression de l'activité du système nerveux central, ce qui peut être aggravée en combinaison avec l'alcool. Certains patients présentent de l'irritabilité, de l'excitation ou de l'agressivité. Une inhibition psychomotrice et cognitive se traduisant par des troubles de la coordination ou de l'attention, une altération des perceptions visuelles.

IV. Les anticonvulsivants

Les études ont montré la prévalence plus importante de l'épilepsie pour les patients souffrants de TED que chez les neurotypiques.

Les antiépileptiques sont aussi utilisés pour traiter l'agressivité, l'impulsivité, l'irritabilité, les convulsions et les variations thymiques ce qui justifie leur prescription dans les populations à TED. Toutefois, aucune étude ne permet d'évaluer le rapport bénéfice/risque des anticonvulsivants chez les sujets avec des TED, ce qui explique qu'il n'y a aucune recommandation internationale.

Les anticonvulsivants fonctionnent selon quatre mécanismes principaux :

- Blocage des canaux sodiques voltages dépendants ;
- Augmentation de la transmission du GABA ;
- Blocage de la transmission glutamatergiques ;
- Blocage des canaux calciques.

Voici la répartition des mécanismes d'action en fonction des anticonvulsivants de première et seconde génération.

Médicaments	Blocage des canaux sodiques	Potentialisation du GABA	Blocage du glutamate	Blocage des canaux calciques de type-T (Thalamus)
Première génération				
Phénytoïne / Fosphenytoin	++	0	+/-	0
Carbamazépine	++	0	+/-	inconnue
Phénobarbital	+	+	+/-	0
Acide valproïque	++	+	+/-	+/-
Benzodiazépines	+	++	0	0
Ethosuximide	0	0	0	+
Deuxième génération				
Lamotrigine	++	0	+/-	0
Oxcarbazépine	++	0	inconnue	inconnue
Topiramate	+	+	+	inconnue
Felbamate	+	+	++	inconnue
Vigabatrine	inconnue	++	inconnue	inconnue
Tiagabine	inconnue	++	inconnue	inconnue
Gabapentine	+/-	+	+/-	0

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des mécanismes d'action des anticonvulsivants de première et seconde génération.

A. Pharmacocinétique des anticonvulsivants

L'administration des anticonvulsivants est essentiellement orale avec une résorption de 80% à 100%.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est variable mais nous pouvons noter qu'il est élevé pour la phénytoïne, les benzodiazépines et l'acide valproïque.

L'élimination des anticonvulsivants grâce à l'urine est généralement lente car ces médicaments ont des demi-vies longues (de 12 à 40 heures, parfois plus selon la molécule). Les molécules peuvent aussi être éliminées par le métabolisme hépatique.

B. Interactions médicamenteuses des anticonvulsivants

Lors de polythérapie, des interactions médicamenteuses sont fréquemment observées entre les différents anticonvulsivants. L'acide valproïque augmente ainsi les taux de barbituriques alors que la phénytoïne, la carbamazépine et les barbituriques diminuent les demi-vies de ces substances. Ainsi, la carbamazépine est un inducteur métabolique microsomial puissant qui accélère le métabolisme de la phénytoïne, des corticostéroïdes, des contraceptifs et des anticoagulants.

Nous pouvons aussi noter que les anticonvulsivants peuvent affecter les mécanismes des contraceptifs, des corticoïdes de synthèse, des antiarythmiques et de divers psychotropes.

C. Effets indésirables des anticonvulsivants

Des troubles nerveux sont fréquemment observés chez les patients lors de leur traitement, entraînant des somnolences, des vertiges ou encore des céphalées.

Il est aussi possible d'observer des réactions allergiques, des troubles sanguins ou une hépatotoxicité.

Les anticonvulsivants de première génération ont de nombreux effets indésirables comme le montre la figure suivante :

Médicaments	Effets indésirables
Phénytoïne	<ul style="list-style-type: none"> I. Troubles vestibulaires et cérébelleux. II. Tremblements, nervosité avec des possibles sensation de fatigue ou d'ébriété. III. Hyperplasie des gencives et hypertrichose. IV. Hypersensibilité. V. Anémie mégaloblastique suite à une déficience en acide folique. VI. Tératogénicité
Carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> I. Effets indésirables identiques à ceux de la phénytoïne, auxquels s'ajoutent : I. Des effets anticholinergiques (troubles de la vision, sécheresse buccale et rétention urinaire) II. Des réactions allergiques pouvant s'avérer graves. III. Des anémies aplastiques, des leucopénies et des thrombopénies. IV. ainsi que des troubles de la fonction hépatique.
Acide valproïque (et valproate de sodium)	<p>Effets secondaires moins importants que pour les composés précédents.</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Perte temporaire de cheveux, tremblements à dose élevée et prise de poids peuvent être aussi fréquent. II. Parfois, certains patients développent des troubles hépatiques graves nécessitant des contrôles ou des troubles de l'hémostase.
Ethosuximide	<ul style="list-style-type: none"> I. Irritation du tractus gastro-intestinal, anorexie et nausées. II. Ataxie et insomnie. III. Anémie aplastique.
Phénobarbital et Primidone	<ul style="list-style-type: none"> I. Sédation, ataxie, diplopie et troubles caractériels. II. Troubles cognitifs. III. La primidone peut provoquer de l'anémie mégaloblastique suite à une carence en acide folique.

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des effets indésirables des anticonvulsivants de première génération.

D. Pharmacocinétique des anticonvulsivants de deuxième génération

	Enfant mg/kg/jour	Adulte mg/jour	Demi-vie en monothérapie	Liaisons aux protéines	Élimination	Formulations (comprimés) en mg
Vigabatrin	40-80	1500- 4000	7	0 %	Rénale	500
Gabapentine		900-3600	6	0 %	Rénale	100, 300 et 400
Lamotrigine	5-15	200-500	30	55 %	Hépatique	25, 100
Tiagabine		30-60	6	96 %	Hépatique	5, 10, 15
Topiramate		200-1000	20	15 %	Rénale ou hépatique	100
Oxcarbazépine	10-40	600-3000	8-10	40 %	Hépatique	300
Felbamate	15-45	1200- 3600	13-20	25 %	Rénale ou hépatique	400, 600

Tableau 12 : Tableau récapitulatif de la pharmacocinétique des anticonvulsivants de seconde génération.

Les anticonvulsivants de seconde génération sont prescrits en seconde intention à la suite d'un traitement avec des anticonvulsivants de première génération. Agissant par de nombreux mécanismes, ils offrent une efficacité plus large lorsqu'ils sont associés et ont moins d'effets secondaires que ceux de première génération.

– La carbamazépine

La carbamazépine est indiquée dans certains traitements psychiatriques afin de prévenir les rechutes lors de troubles bipolaires ainsi que pour le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Ce médicament peut aussi être recommandé comme anticonvulsivant dans le cadre d'un traitement contre l'épilepsie.

La carbamazépine peut se trouver sous plusieurs formes : Tégrétol® comprimé à 200 mg et Tégrétol® LP à 200 et 400 mg.

1. Effets pharmacologiques et pharmacocinétiques de la carbamazépine.

Le mécanisme d'action de ce médicament reste à ce jour méconnu, mais il apparait lors de tests in vitro, que la carbamazépine bloque l'influx du calcium induit par l'AMPc (Adénosine monophosphate cyclique) et serait un antagoniste des récepteurs à l'adénosine.

	Résorption orale	Tmax	Liaison aux protéines plasmatiques	Volume de distribution (l/kg)	Demi-vie plasmatique
Carbamazépine	72 à 96%	De 4 à 24h pour le Tégrétol® comprimé	70-80%	0,8 à 2	30-40 heures

Tableau 9 : Tableau récapitulatif de la pharmacocinétique de la Carbamazépine.

2. Effets indésirables et contre-indications.

Les études ont montré qu'au début des traitements, il était fréquemment observé des états de somnolence, des vertiges, des troubles digestifs et une sécheresse buccale. Ces effets tendent à disparaître de manière spontanée ou après accommodation de la dose prescrite.

D'autres effets indésirables ont pu être observés de manière plus rare comme des effets cutanés (rash cutané, alopécie), des hépatites, des accidents sanguins ou encore des cas de Syndrome de Stevens-Johnson.

Il est contre indiqué de prescrire de la carbamazépine si le patient souffre de bloc auriculo-ventriculaire, d'une hypersensibilité à la carbamazépine ou d'antécédents d'hypoplasie médullaire.

3. Interactions médicamenteuses

Il est déconseillé d'associer la carbamazépine à un traitement sous inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), un intervalle de deux semaines entre ses deux cures étant nécessaire.

De plus, la carbamazépine ne doit pas être associée à la prise d'érythromycine, d'oestroprogestatifs, de lithium et de valpromide ainsi qu'à la consommation d'alcool.

V. Les stimulants

Les psychostimulants sont indiqués dans les troubles déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus lorsque les autres mesures correctives (psychologique, éducative, sociale et familiale) ne parviennent pas à réduire et contrôler ses troubles. Sa structure chimique est proche de celle de l'amphétamine.

Il n'y a actuellement aucune recommandation de la HAS pour les TED, bien que de nombreuses études ont montré les effets bénéfiques de ces traitements sur

l'hyperactivité, les comportements répétitifs et la concentration (Aussilloux C, Baghdali A, Noyer M, 2007).

A. Classification des méthylphénidate

On distingue deux types de spécialité en fonction de la cinétique de libération du méthylphénidate :

- Libération immédiate : Ritaline® 10 mg en comprimé ;
- Libération prolongée : Ritaline® LP 10, 20, 30 et 40 mg en gélule, Concerta® 18, 36 et 54 mg en comprimé et Quasym® LP à 10, 20 et 30 mg en gélule.

Ces spécialités restent toutefois inscrites sur la liste des stupéfiants et nécessitent une forte surveillance et des prescriptions restreintes.

B. Pharmacocinétique des stimulants

L'absorption des psychostimulants est rapide et quasi complète. Du fait d'un important effet suite au premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique n'atteint que 11 à 51% de la dose. On note des concentrations maximales d'environ 40 nmol/l environ 2h après l'administration de 0,30 mg/kg.

Le méthylphénidate se répartissent entre le plasma (57%) et les érythrocytes (43%). Il possède un taux de liaison protéique peu élevé d'environ 15%.

La demi-vie d'élimination plasmatique du méthylphénidate est de 2 heures. Après administration orale, environ 90% de la dose est excrétée dans les urines et environ 1% dans les fèces en 48 à 96 heures. La majeure partie de la dose est excrétée dans les urines sous la forme d'acide α -phényl 2-pipéridine acétique (60 à 90%).

C. Effets indésirables

Le méthylphénidate peut entraîner de la nervosité et des insomnies ainsi qu'une diminution de l'appétit.

Plus rarement, il est possible d'observer :

- Un ralentissement réversible de la croissance ;
- Des maux de tête, somnolence, vertiges, une mauvaise coordination des mouvements, un état dépressif passager et des troubles du comportement ;
- Des troubles de la vision ;
- Une aggravation des troubles de l'hyperactivité ;
- Des troubles cardiaques (palpitations, troubles du rythme cardiaque, une augmentation de la tension artérielle) ;
- Des réactions cutanées telles que des éruptions cutanées, des démangeaisons, de l'urticaire, des réactions allergiques et des anomalies au niveau des poils, des cheveux et des ongles ;

D. Interactions médicamenteuses

Le méthylphénidate ne doit pas être associé aux IMAO non sélectifs, un délai de deux semaines devant être observé entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement sous méthylphénidate.

Il en est de même avec les anesthésiques, le traitement devant être interrompu quelques jours avant toute intervention chirurgicale.

E. Mise en garde

Ce type de médicaments ne peut être prescrit qu'après un diagnostic formel établi par un médecin spécialiste, la première prescription devant être réalisée en milieu hospitalier.

Il faut prescrire avec précaution le méthylphénidate chez les sujets souffrant d'épilepsie, une augmentation des crises entraînant un arrêt du traitement.

La tension artérielle des patients doit être surveillée en particulier chez les patients souffrant d'hypertension.

Un abus de ce médicament peut aussi conduire à un état de dépendance psychique, il faut donc surveiller les patients ayant eu des dépendances à l'alcool, aux drogues ou à d'autres médicaments ainsi que les adolescents et les enfants instables. La prise d'alcool associée à ce médicament est de ce fait fortement déconseillée.

VI. Normothymiques/Thymorégulateurs

Les thymorégulateurs sont considérés comme des « stabilisateurs de l'humeur ». Ils sont indiqués dans le traitement des troubles bipolaires avec alternance d'accès maniaques et d'états dépressifs. Ces troubles peuvent nécessiter la prise d'un traitement de fond sur plusieurs années.

Le docteur Schou démontre en 1954 que les patients sous lithium présentent un faible taux de rechute de leur maladie maniaco-dépressive. Le lithium est donc actuellement le médicament le plus actif et le plus prescrit dans le cadre de traitement de fond. Celui-ci peut donc être suivi par un médecin généraliste et permettre l'insertion du patient dans des activités professionnelles ou familiales normales.

Deux sels de lithium sont utilisés en France comme l'illustre le tableau suivant :

Sel	Spécialité	Galénique	mEq ou mmol
Carbonate	Téralithe ®	comprimé 250 mg	Environ 7
Carbonate	Téralithe ® LP	comprimé 400 mg	10

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des sels de lithium.

Le mécanisme du lithium n'est pas encore complètement connu. Il apparait que le lithium prend la place du Na^+ lors de certains mécanismes de transport de celui-ci au niveau des membranes cellulaires. Un effet inhibiteur est observé au niveau de la pompe $Na^+ K^+ATPase$.

A. Pharmacocinétique

La résorption digestive est proche de 100%. La concentration plasmatique du Téralithe 250 mg est atteinte entre 2 et 4 heures. Concernant la Théralithe LP 400 mg, une concentration plasmatique d'environ 0,35 mmol/l est atteinte entre 2,5 et 6 heures après l'administration.

Le lithium ne se lie pas aux protéines plasmatiques, toutefois il peut passer dans le placenta et dans le lait maternel. Il n'y a pas de métabolisme, la voie prédominante étant le rein (95%) avec une réabsorption tubulaire de 75 % au niveau du Na⁺.

La demi-vie plasmatique est d'environ 24 heures, l'équilibre étant atteint entre le cinquième et le huitième jour.

B. Effets thérapeutiques et effets indésirables

Le lithium apparait comme efficace dans 70-80 % des cas dans le cadre d'un traitement en prévention des rechutes de psychoses maniacodépressives. Concernant le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque, l'effet curatif ne s'observe qu'après 10 jours de traitement.

Les effets indésirables sont nombreux que ce soit digestifs, psychiques, neurologiques (tremblements de mains, vertiges), prise de poids, troubles musculaires, anomalies sanguines ou manifestations cutanées (acnés, psoriasis).

C. Contre-indications

Le Téralithe 250 mg entraine une hypersensibilité voire une intolérance au gluten. Il existe une contre-indication absolue pour les femmes qui allaitent. Les patients souffrant d'insuffisance rénale ou ayant des traitements par diurétiques, présentent une contre-indication relative à la prise des sels de lithium.

D. Interactions médicamenteuses

Les sels de lithium ne doivent pas être associés aux AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) comme le diclofénac ou le kétoprofène, sauf les salicylés car leur association entraîne une augmentation de la lithiémie. Il en est de même pour les diurétiques. Une association avec la carbamazépine peut être à l'origine de neurotoxicités réversibles à l'arrêt du traitement. Il est aussi fortement déconseillé d'associer les sels de lithium aux neuroleptiques à fortes doses.

Certaines associations ne pouvant être évitées, celles-ci nécessitent une surveillance importante. Ainsi la prise d'antidépresseurs sérotonergiques purs avec des sels de lithium entraîne un risque accru d'apparition d'un syndrome sérotonergique.

Conclusion

La bonne nouvelle est qu'il y a maintenant 11 traitements établis suffisamment appuyés par des recherches pour démontrer qu'ils sont efficaces. La grande majorité de ces interventions ont été développées dans le champ comportemental. En complément, des traitements biomédicaux ont été identifiés comme s'adressant à des symptômes difficiles souvent associés aux TSA.

La Recherche sur l'Autisme, que ce soit en France ou au niveau international, progresse et apporte chaque jour de nouveaux espoirs. Les découvertes récentes, la mélatonine, l'ocytocine, la bumétanide, l'inhibiteur PDE4 pour n'en citer que quelques-unes, ont donné des résultats intéressants sur certains traits comportementaux. Il reste à mieux mesurer leur effet et à visualiser et comprendre les mécanismes de restauration du fonctionnement des circuits cérébraux, en attendant des essais cliniques concluants et une demande d'AMM accordée. La voie menant à d'éventuelles aides médicamenteuses à la prise en charge reste très longue.

Bibliographie :

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5ème ed. (DSM-V). Washington, American Psychiatric Association, 2013.
2. Asperger Hans. Les psychopathies autistiques pendant l'enfance. L'information psychiatrique, coll. « Les empêcheurs de penser en rond ». Paris : 1998, p.68. Trad de « Die autistischen psychopaten (1944), In Kindesalter, Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 117, p.76-136, p.68 ».
3. "Autisme. Plusieurs essais d'un diurétique à Brest", Le Télégramme de Brest, 11 février 2014
4. Barthélémy catherine; Bonnet-Brihault Frédérique. L'autisme: de l'enfance à l'âge adulte. Médecine sciences publications, 2012.
5. Béhérec, L.; Quilici, G.; Rosier, A.; Gerardin, P.; Champion, D.; Guillin, O. Efficacité des traitements pharmacologiques dans les troubles envahissants du développement : une revue de la littérature. L'Encéphale **2014**, 40 (2), 188-196. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.01.014>.
6. Ben-Ari, Y. Le GABA: Un Transmetteur Pionnier Pour La Construction Du Cerveau. médecine/sciences **2007**, 23 (8-9), 751-755. <https://doi.org/10.1051/medsci/20072389751>.
7. CFTMEA R 2012 , Misès, Roger. *Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent R-2012: correspondances et transcodage CIM 10*, 2012.

8. CIF-EA. Classification internationale du fonctionnement du handicap et de la santé. Version pour enfants et adolescents. Genève-Paris, Organisation mondiale de la santé - CTNERHI (Centre technique national d'études et de recherches sur les handicaps et les inadaptations), 2008, XXIX, 334 pages.
9. CIM-10 / ICD-10. Classification internationale des maladies, 10^e révision, chapitre V (F). Troubles mentaux et troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Organisation mondiale de la santé. Paris, Masson, 1994, 226 pages.
10. Cravero, C.; Guinchat, V.; Claret-Tournier, A.; Sahnoun, C.; Bonniau, B.; Bodeau, N.; Danion-Grilliat, A.; Cohen, D.; Chamak, B. Traitements médicamenteux reçus par les enfants, adolescents et jeunes adultes avec trouble du spectre autistique en France : un état des lieux basé sur l'expérience parentale. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* **2017**, 65 (1), 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2016.10.002>.
11. Cours de Pharmacologie SNC 3^eme Année de Pharmacie 2011 - 2012.
12. Dr Lenois Michel. Autisme : les raisons d'espérer, les pistes pour de nouveaux traitements. Grancher, 2015.
13. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA*, 2003, 289 : 87-89.
14. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Res*, 2009, 65 : 591-598.
15. 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>

16. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A et al. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*, 2006, 118 : 139-150.
17. Fondation FondaMental. L'autisme en France. Diagnostic et parcours de soins. [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.fondation-fondamental.org/upload/pdf/dp_autisme_en_france-_enquete_doctissimo-fondation_fondamental.pdf
18. Franck, N.; Thibaut, F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie* **2005**, 2 (4), 282–299. <https://doi.org/10.1016/j.emcps.2005.01.001>.
19. Franck, N.; Thibaut, F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie* **2005**, 2 (4), 300–339. <https://doi.org/10.1016/j.emcps.2005.08.001>.
20. Gurney, M. E.; Cogram, P.; Deacon, R. M.; Rex, C.; Tranfaglia, M. Multiple Behavior Phenotypes of the Fragile-X Syndrome Mouse Model Respond to Chronic Inhibition of Phosphodiesterase-4D (PDE4D). *Scientific Reports* **2017**, 7 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15028-x>.
21. 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>
22. 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>
23. HAS. Recommandations pour la pratique professionnelle de l'autisme. Fédération française de psychiatrie, Haute Autorité de santé, juin 2005 (<http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/>).

24. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec); Mercier, C.; Dagenais, P.; Guay, H.; Montembeault, M. L'efficacité des interventions de réadaptation et des traitements pharmacologiques pour les enfants de 2 à 12 ans ayant un trouble du spectre de l'autisme (TSA); 2014.
25. Kanner, Léo. Les troubles autistiques du contact affectif, *Nervous Child*, 2, p.217-250. In *Neuropsychiatrie de l'enfance*, 1-2, 38, 1990, p.65-84. Trad de « Autistic disturbances of affective contact » (1943).
26. Korsia-Meffre Stéphane. Autisme et Troubles Apparentés: Une Nouvelle Étude Renforce La Piste Du Chlore Cérébral (VIDAL). 12/02/2014.
27. Lemonnier, E.; Degrez, C.; Phelep, M.; Tyzio, R.; Josse, F.; Grandgeorge, M.; Hadjikhani, N.; Ben-Ari, Y. A Randomised Controlled Trial of Bumetanide in the Treatment of Autism in Children. *Translational Psychiatry* **2012**, 2 (12), e202–e202. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.124>.
28. Lemonnier, E.; Villeneuve, N.; Sonie, S.; Serret, S.; Rosier, A.; Roue, M.; Brosset, P.; Viellard, M.; Bernoux, D.; Rondeau, S.; et al. Effects of Bumetanide on Neurobehavioral Function in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Translational Psychiatry* **2017**, 7 (3), e1056. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.10>.
29. Lemonnier, E.; Ben-Ari, Y. The Diuretic Bumetanide Decreases Autistic Behaviour in Five Infants Treated during 3 Months with No Side Effects: Bumetanide in Autism. *Acta Paediatrica* **2010**, 99 (12), 1885–1888. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01933.x>.
30. M.shore Stephen ; G. Rastelli Linda adapté par Schovanec Josef et Glorion Caroline. *Comprendre l'autisme pour les nuls*. First., 2015.
31. Mark E. Gurney, Patricia Cogram, Robert M Deacon, Christopher Rex & Michael Tranfaglia. Multiple Behavior Phenotypes of the Fragile-X Syndrome Mouse Model Respond to Chronic Inhibition of Phosphodiesterase-4D (PDE4D), 7 novembre 2017

32. 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
33. Sergent Denis, Autisme un essai clinique prometteur pour atténuer les troubles, La croix, mars 2017
34. MINISTÈRE DE LA SANTÉ. Plan Autisme 2013 - 2018.
35. Murad, A.; Fritsch, A.; Bizet, É.; Schaal, C. L'autisme à l'âge adulte : bilan diagnostique et aspects thérapeutiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* **2014**, 172 (7), 587–594. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2014.07.011>.
36. M. Stahl Stephen. *Psychopharmacologie Essentielle*; Flammarion 2002.
37. Perche, O.; Laumonier, F.; Baala, L.; Ardourel, M.-Y.; Menuet, A.; Robin, V.; Mortaud, S.; Montécot-dubourg, C.; Richard, O.; Pichon, J.; et al. Autisme, génétique et anomalies de la fonction synaptique. *Pathologie Biologie* **2010**, 58 (5), 381–386. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.12.005>.
38. Périsset, D.; Guinchat, V.; Hellings, J. A.; Baghdadli, A. 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), 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2011.10.011>.
39. Pommepuy, N. Autisme et aripiprazole. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* **2016**, 64 (8), 539–540. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2016.07.006>.
40. Sergent Denis. Autisme: Un Essai Clinique Pour Atténuer Les Troubles. La Croix March 14, 2017.
41. Société de Neurosciences. Quoi de Neuf Sur l'autisme ? **2011**, 10 à 23.

42. Tyzio, R.; Nardou, R.; Ferrari, D. C.; Tsintsadze, T.; Shahrokhi, A.; Eftekhari, S.; Khalilov, I.; Tsintsadze, V.; Bouchoud, C.; Chazal, G.; et al. Oxytocin-Mediated GABA Inhibition during Delivery Attenuates Autism Pathogenesis in Rodent Offspring. *Science* **2014**, *343* (6171), 675–679. <https://doi.org/10.1126/science.1247190>.
43. "Un essai clinique prometteur pour diminuer la sévérité des troubles autistiques", Inserm, 11 décembre 2012
44. Yehezkel Ben-Ari ; Eric Lemonnier. INSERM - Un Essai Clinique Prometteur Pour Diminuer La Sévérité Des Troubles Autistiques.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'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.

De 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.

RESUME :

L'autisme infantile est une pathologie complexe des interactions sociales et de la communication, dont l'intérêt n'a fait que s'accroître sur le plan de la recherche de facteurs ainsi que sur le plan de la prise en charge, depuis sa première description par Kanner en 1943. En 2012, elle est déclarée comme grande cause nationale par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui publie en mars 2012 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 partie.

Dans ce travail, nous effectuerons un état des lieux des éléments de compréhension de l'autisme dans les domaines de la psychopathologie, de la génétique, de la biologie, de la neurologie et de la biochimie. Nous aborderons ensuite la prise en charge médicamenteuse de ces patients.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLES :

- Autisme
- Trouble envahissant du développement
- Traitements médicamenteux
- Psychose infantile
- Recommandations HAS
- Pharmacie

Université de Bordeaux – UFR des Sciences Pharmaceutiques
Campus de Carreire, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex