



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 60 (2012) 42–51

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

*neuropsychiatrie
de l'enfance
et de l'adolescence*

Revue de la littérature

Traitement pharmacologique des comportements problématiques associés aux troubles du spectre autistique : revue de la littérature

Pharmacologic treatment of behavioural disturbances in Autism spectrum disorders: A review

D. Périsset^{a,*}, V. Guinchat^a, J.A. Hellings^b, A. Baghdadli^c

^a Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS 66160, États-Unis

^c Centre de ressources autisme, hôpital de la Colombière, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 05, France

Résumé

La prise en charge des personnes avec autisme repose sur une approche thérapeutique et éducative adaptée. À ce jour aucun traitement médicamenteux n'a montré une efficacité sur les symptômes centraux de l'autisme, en particulier les difficultés sociocommunicative. Pour autant les traitements pharmacologiques sont largement prescrits dans cette population et plus d'une personne autiste sur deux reçoit un traitement médicamenteux. Cette prescription a pour but de réduire les comportements problématiques que présentent fréquemment les personnes avec autisme : auto- ou hétéro-agressivité, instabilité psychomotrice, comportements répétitifs envahissants. Cet article constitue une revue actualisée des études contrôlées disponibles. Les études présentées concernent en particulier les antipsychotiques atypiques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les psychostimulants et les antiépileptiques. Les différentes études et leurs résultats en terme d'efficacité et de tolérance sont présentées sous forme de tableaux. Les antipsychotiques atypiques (rispéridone et aripiprazole) ont montré leur utilité sur les comportements problématiques. Les IRS semblent avoir une utilité limitée dans la diminution des comportements répétitifs. Les psychostimulants sont une option intéressante sur les dimensions attentionnelles et d'hyperactivité. Les antiépileptiques ont montré d'intéressantes perspectives mais il est encore difficile de déterminer leurs meilleures indications. La mélatonine constitue une option qui semble efficace et sûr pour les troubles du sommeil. Les comportements perturbateurs nécessitent une véritable enquête afin de déterminer leur origine et de mettre en place une prise en charge spécifique et adaptée. En tout état de cause, la prescription médicamenteuse dans cette population vulnérable et fragile doit en priorité tenir compte de la balance bénéfice/risques. Les prescriptions devraient donc se faire aux posologies les plus basses possible et pour des durées limitées.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Autisme infantile ; Psychopharmacologie ; Troubles du comportement ; Antipsychotiques ; Antiépileptiques ; Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine psychostimulants

Abstract

Global Management of autistic people primarily requires behavioral and educational therapy. There is actually no psychopharmacological agent that is efficient on the core symptoms of autism, especially the social and communicative impairments. However psychotropic medications are widely prescribed in this population and as much as one out two people with autism receives at least one medication. In this population, medications are mainly directed at the frequently associated behavioral symptoms such as aggression toward self or others, tantrums, hyperactivity, severe repetitive behaviors. The goal of this article is to provide a review of the existing controlled studies in this area. The presented studies aim the following therapeutic classes: atypical antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), psychostimulants and antiepileptics. The studies and their main results in terms of efficiency and safety are presented in tables. Atypical antipsychotics, especially risperidone and aripiprazole have been shown to be useful in the treatment of behavioral symptoms. SSRI seem to have limited interest for the management of repetitive behaviors. Stimulants can help in case of hyperactivity and attention deficit associated with Autism spectrum disorders. Antiepileptics show promising results, but the best indications for this class are not clear. For sleep disturbances, melatonin can be a safe and efficient

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : didier.perisse@psl.aphp.fr (D. Périsset), vincent.guinchat@psl.aphp.fr (V. Guinchat), jhellings@kumc.edu (J.A. Hellings), a-baghdadli@chu-montpellier.fr (A. Baghdadli).

option. Challenging behaviors requires careful investigation to understand their origin in order to provide the specific management. The first answer should be environmental and educational. Somatic or mental diseases should be carefully assessed. Medication use in this vulnerable population should carefully evaluate the benefit/risk balance. Medications should be prescribed at the minimum dose for the minimum duration.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Autism spectrum disorders; Psychopharmacology; Behavioral disturbances; Antipsychotics; Serotonin-reuptake inhibitors; Anti-epileptics; Psychostimulants

1. Introduction

L'autisme et les troubles du développement représentent un groupe de troubles dont la symptomatologie s'organise autour de troubles des interactions sociales, d'anomalies qualitatives de la communication et d'un répertoire restreint d'activité avec des comportements répétitifs. Il est bien établi qu'à côté de ces symptômes centraux peuvent coexister d'autres troubles. En particulier, les personnes avec autisme présentent fréquemment de plus ou moins importants troubles du comportement qui peuvent devenir problématiques. Il s'agit de comportements problématiques tels que l'agressivité envers soi ou les autres mais également d'instabilité psychomotrice qui peut être majeure ou encore de comportements répétitifs envahissants. La gravité de ces comportements réside dans le fait que non seulement ils peuvent être directement dangereux pour la personne ou son entourage mais également dans le fait qu'ils sont un facteur majeur d'exclusion des systèmes de prise en charge recommandés.

En effet, le consensus actuel est que la prise en charge des personnes avec autisme repose avant tout sur un accompagnement thérapeutique éducatif adapté. Malgré ce consensus sur une prise en charge éducative de l'autisme, la prévalence de la prise du traitement psychotrope dans cette population est très élevée soulignant à quel point les comportements problématiques sont fréquents et invalidants [1,2].

En l'état actuel des connaissances, Il serait tout à fait abusif, voire dangereux de penser qu'une réponse psychopharmacologique s'impose devant tous troubles du comportement chez une personne avec autisme. Comme nous l'avons vu, les troubles du comportement ne font pas partie en tant que tels des critères diagnostique de l'autisme. Leur présence n'est donc pas inhérente à la condition de personne avec autisme. Leur survenue pose aux cliniciens et aux équipes une véritable énigme qu'il faut résoudre. En effet, les causes de ces comportements problématiques peuvent être multiples et celles-ci doivent être recherchées si possible avant l'instauration d'un traitement psychotrope.

L'Encadré 1 résume certaines de ces causes.

Les symptômes agressifs dans l'autisme sont très communs[3]. Leur présence est un élément qui peut grever le pronostic à long terme. L'agressivité regroupe une série de comportements comme la violence intentionnelle ou non intentionnelle envers les autres, des comportements auto-agressifs, des agressions sexuelles, des comportements de défis envers les personnes, etc.

Dans un premier temps, il s'agit de définir la nature des comportements agressifs et d'identifier les situations ou les éléments déclencheurs. Une réponse environnementale est

Encadré 1: Causes possibles de troubles du comportement chez les personnes avec autisme :

- causes liées aux troubles de la communication :
 - difficultés à comprendre des situations,
 - difficultés à exprimer ses besoins ou ses envies,
 - difficulté à exprimer ses goûts ou déplaisirs ;
- causes liées à l'environnement :
 - conflits individuels (avec des pairs ou des figures d'autorité),
 - difficultés socio-environnementales (absences de prises en charges adaptés, difficultés familiales...);
- causes liées à l'état de santé
 - pathologie somatique : en particulier pathologie douloureuse et épilepsie,
 - pathologie psychiatrique : anxiété, dépression, psychose, épisode maniaque...

prioritaire, et devant des comportements agressifs, la priorité va être de comprendre leur origine[3]. En effet, la réponse à ces comportements va être très différente selon la cause de ces comportements. Il s'agit là d'une enquête précise et minutieuse qui requiert un abord global de la personne et de son environnement. Une attention particulière doit être portée aux difficultés de communication de la personne. Ces difficultés tant d'expression que de compréhension font le lit des troubles du comportement par la frustration que représente l'impossibilité à pouvoir communiquer ses besoins les plus simples. On remarque alors l'apparition de troubles du comportement qui ont parfois très clairement cette valeur de communication (soit pour obtenir quelque chose soit pour éviter un élément déplaisant). Une attention toute particulière doit également être portée sur l'état de santé de la personne tant sur le plan somatique que sur le plan psychiatrique. En effet, les difficultés d'expression en particulier de la douleur sont une cause fréquente de troubles du comportement. Cela est également vrai concernant des pathologies psychiatriques telles que la dépression ou l'anxiété qui vont s'exprimer par des troubles du comportement en l'absence de possibilité d'expression ou de verbalisation. Cette enquête est impérative. Pour autant les troubles du comportement sont parfois tels qu'une réponse médicamenteuse urgente est nécessaire.

Tableau 1
Antipsychotiques atypiques : prise de poids moyenne.

Étude	Dose (mg/d)	Durée (semaines)	Prise de poids (par mois)
Miral et al., 2008 [13]	Rispéridone 2,6	12	4,3 kg (1,43 kg)
Ruppan, 2002 [12]	Rispéridone 1,8	8	2,7 kg (1,35 kg)
Shea et al., 2004 [16]	Rispéridone 1,17	8	2,7 kg (1,35 kg)
Luby et al., 2006[15]	Rispéridone 1,14	24	2,96 kg (0,49 kg)
Nagaraj et al., 2005[14]	Rispéridone 1	24	2,81 kg (0,46 kg)
Hollander et al., 2006[17]	Olanzapine 10	8	3,4 kg (1,7 kg)
Owen et al., 2010[19]	Aripiprazole 5 10 15	8	1,5 kg (0,75 kg) 1,4 kg (0,7 kg) 1,6 kg (0,8 kg)
Marcus et al., 2009[18]	Aripiprazole 15	8	2 kg (1 kg)

Celle-ci ne doit pas justifier de faire l'impasse sur la recherche minutieuse des causes des troubles du comportement même dans un second temps. À titre d'exemple, prescrire un traitement sédatif pour une pathologie douloureuse pose d'évidents problèmes d'efficacité et d'effrayants problèmes éthiques.

Malgré l'absence d'efficacité des traitements psychotropes sur les symptômes centraux de l'autisme, et les précautions ci-dessus respectées, les traitements psychotropes ont une place dans l'accompagnement des personnes avec autisme et sont parfois d'un grand secours.

Plusieurs classes de psychotropes ont fait l'objet de publications qui permettent de déterminer leur efficacité et leur tolérance.

2. Recherche bibliographique

Nous avons choisi de limiter la revue aux molécules ayant fait l'objet d'essai cliniques contrôlés dans une population de sujets présentant un trouble envahissant du développement. La méthode a consisté en une recherche bibliographique dans medline avec les termes suivants *pervasive developmental disorder or autism and drug therapy*, limitée aux essais randomisés contrôlés (RCT). N'ont été retenues que les études incluant au moins dix patients. Afin d'assurer au maximum l'exhaustivité de cette méthode, nous avons complété cette recherche par la vérification des sources bibliographiques de revues de la littérature sur ce sujet [4–11].

2.1. Antipsychotiques atypiques [12–19]

Dans cette indication, seule la rispéridone a une autorisation spécifique de mise sur le marché. C'est effectivement le médicament qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études contrôlées et randomisées. Nous avons répertorié cinq études randomisées et contrôlées évaluant l'efficacité de la rispéridone

sur des comportements agressifs. Ces études sont colligées dans le **Tableau 1**. Il existe deux études plus récentes concernant l'aripiprazole et une étude de petite taille étudiant les effets de l'olanzapine. Les résultats de ces études sont également rapportés dans le **Tableau 1**. Dans la majorité des études disponibles, l'efficacité est évaluée à l'aide de l'échelle *aberrant behavior checklist* (ABC) et en particulier de son sous score d'irritabilité. L'échelle ABC [20] est une échelle de 58 items destinés aux personnes proches de la personne autiste. Les scores sont répartis en cinq sous-échelle : irritabilité, agitation, pleurs ; de léthargie et retrait social ; comportements stéréotypés ; hyperactivité ; langage inapproprié. Certaines études ont évalué l'efficacité des molécules sur d'autres symptômes cibles que les comportements agressifs en particulier l'étude Ruppan [12] a montré une efficacité de la rispéridone sur les comportements répétitifs. Les principaux effets secondaires rapportés dans ces études concernent la sédation qui est en général transitoire et la prise de poids. Le **Tableau 2** résume la prise de poids sur les différentes études mentionnées pour les antipsychotiques atypiques. Pour l'anecdote, dans l'étude indienne de Nagaraj et al. [14] la prise de poids a été considérée comme un effet positif par les parents des enfants inclus.

En résumé, la rispéridone apparaît efficace pour améliorer les troubles du comportement associés à l'autisme (irritabilité, agressivité, hyperactivité et stéréotypie) mais n'a pas d'effet sur les compétences sociocommunicatives. En termes d'effet secondaire, la rispéridone est souvent responsable d'une prise de poids et de sédation. D'autres auteurs ont montré que la survenue de ces effets secondaires étaient corrélée à l'âge des patients, avec un effet sédatif et une prise de poids d'autant plus fréquente que le patient est jeune.

De même, les deux études concernant l'aripiprazole [18], [19] ont montré que cette molécule réduit les comportements à problèmes et améliore les comportements répétitifs. Les effets secondaires constatés sont une prise de poids significative, des

Tableau 2
Études randomisées contrôlées : antipsychotiques atypiques.

Étude	Design et posologie	Nombre de participants	Âge moyen [range]	Durée	Critère de réponse	Résultats et effets secondaires
Ruppan, 2002 [12]	Risperidone (1,8 mg/d) vs placebo	49 vs 52	8,8 ans [5–17]	8 semaines	ABC, CGI	Risperidone > placebo sur le score ABC ($p < 0,001$) 69 % de répondeurs vs 12 % ($p < 0,001$) Effets secondaires : augmentation de l'appétit, sédation, constipation, salivation excessive, tremblement, prise de poids
Miral et al., 2008 [13]	Risperidone (2,6 mg/d) vs Halopéridol (2,5 mg/d)	13 vs 15	10 ans [8–18]	12 semaines	ABC, CGI	Risperidone > halopéridol sur le score ABC Risperidone = halopéridol en % de répondeurs (74,6 % vs 60 %) Effets secondaires : prise de poids, hyperprolactinémie, constipation, énurésie, infection ORL, augmentation du rythme cardiaque
Luby et al., 2006 [15]	RC trial Risperidone (1,14 mg/d) vs PBO	11 vs 12	4 ans [2,5–6]	24	CARS	Risperidone = PBO on CARS score
Nagaraj et al., 2005 [14]	Risperidone (1 mg/d) vs placebo	19 vs 20	5 ans [2–9]	24 semaines	CARS, CGAS	Risperidone > placebo Effets secondaires : augmentation de l'appétit, sédation, dyskinésies transitoires
Shea et al., 2004 [16]	Risperidone (1,17 mg/d) vs placebo	40 vs 39	7,6 ans [5–12]	8 semaines	ABC	Risperidone > placebo Sur le score ABC-i ($p < 0,01$) 54 % de répondeurs vs 18 % ($p < 0,001$) Effets secondaires : sédation, augmentation de l'appétit, infection ORL
Hollander et al., 2006 [17]	Olanzapine (10 mg/j) vs placebo	6 vs 5	9,25 ans [6–14]	8 semaines	CGI ; CY-BOCS, OAS-M	Tendance non significative en faveur de l'olanzapine (CGI), autres mesures non significatives Effets secondaires : prise de poids significative, augmentation de l'appétit, sédation, constipation
Owen et al. 2010 [19]	Aripiprazole (2–15 mg/d) vs placebo	47 vs 51	9,7 ans [6–17]	8 semaines	ABC, CGI	Aripiprazole > placebo 52 % de répondeurs vs 14 % ($p < 0,01$) Effets secondaires : sédation, vomissements, tremblements

Tableau 2 (Suite)

Étude	Design et posologie	Nombre de participants	Âge moyen [range]	Durée	Critère de réponse	Résultats et effets secondaires
Marcus et al., 2009 [18]	Aripiprazole 5 mg/d vs 10 mg/d vs 15 mg/d vs placebo	53 vs 53 vs 59 vs 54	10 ans [6–17]	8 semaines	ABC, CGI	Aripiprazole > PBO Sur le score CGI $p < 0,003$ pour 5 mg/d ; $p < 0,001$ pour 10 et 15 mg/d Répondeurs : 55,8 % (5 mg), 49,2 % (10 mg), 52,8 % (15 mg) vs 34,7 % (placebo) ($p < 0,05$ pour 5 mg/d, NS pour 10 et 15 mg/d) Effets secondaires : sédation, tremblement, akathisie, vomissement, troubles de l'appétit, salivation excessive

CGI : *clinical global impression* ; CY-BOCS : Children Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; ABC : *aberrant behaviour checklist* ; CARS : Children Autism Rating Scale.

signes extrapyramidaux et des troubles digestifs ainsi que des effets sédatifs.

Il semblerait cependant que la fréquence de ces effets secondaires soit un peu inférieure à celle constatée pour la rispéridone. Par ailleurs, l'aripiprazole n'entraîne pas d'augmentation de prolactine.

L'étude concernant l'olanzapine [17], bien que randomisée et contrôlée, ne comporte que 11 sujets. De plus, malgré une tendance à la supériorité sur le placebo en termes d'efficacité, la prise de poids a été significativement plus élevée dans le groupe olanzapine.

La tolérance des antipsychotiques dans cette population semble acceptable si on en croit les études présentées. Cependant, celle-ci sont très limitées dans le temps, et les études les plus longues qu'elles soient contrôlées ou ouvertes ne dépassent pas 24 semaines. En tout état de cause, il n'existe aucun argument issu de la littérature pour une prescription plus prolongée d'antipsychotiques atypiques chez les enfants et adolescent avec autisme.

2.2. Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine [21–23]

Les antidépresseurs sérotoninergiques ont fait l'objet de plusieurs études dans des populations avec autisme avec pour principal objectif la réduction des comportements répétitifs. Les études contrôlées et leurs résultats sont résumés dans le Tableau 3 et globalement montrent que les antidépresseurs sérotoninergiques ont un effet limité sur ce type de comportement. En effet, les résultats des études sont contradictoires et l'étude contrôlée la plus importante ne montre pas de supériorité du traitement par rapport au placebo.

Les traitements avec les antidépresseurs sérotoninergiques peuvent causer divers effets secondaires. Dans l'étude négative récente [23] on rapporte plus d'effets secondaires dans le groupe recevant le Citalopram dont un enfant présentait l'apparition

d'une épilepsie. Dans les autres études, les antidépresseurs sérotoninergiques sont globalement bien tolérés avec cependant la présence parfois d'effets secondaires à type d'agitation, d'hyperactivité ou d'insomnie.

2.3. Psychostimulants [24–27]

La question d'un diagnostic associé de troubles hyperactivité avec déficit de l'attention (THDA) est discuté puisque dans les classifications internationales ces deux diagnostics sont exclusifs l'un de l'autre. Cependant, dans une approche plus dimensionnelle que catégorielle, il est clair que certains enfants avec autisme présentent des troubles majeurs de l'attention associés le plus souvent à une instabilité psychomotrice. Ces éléments sont de nature à gêner les apprentissages qu'ils soient pédagogiques ou éducatifs.

Les études randomisées contrôlées ainsi que des méta-analyses indiquent que les médicaments stimulants méthylphénidate améliorent les symptômes d'hyperactivité et de troubles de l'attention chez environ 80 % des enfants chez qui ils sont prescrits. Les études dont nous disposons dans la population spécifique des troubles envahissant du développement, sont des études randomisées en cross-over. Ces études résumées dans le Tableau 4, montrent que le méthylphénidate améliore également les symptômes d'hyperactivité et d'inattention chez les enfants avec troubles du spectre autistique. Cependant, le taux de réponses au Méthylphénidate apparaît moins élevé chez des enfants présentant un trouble envahissant du développement que chez les enfants présentant un THDA isolé. Dans l'étude principale [24] environ 50 % des enfants présentant un trouble envahissant du développement répondent aux traitements par méthylphénidate. Les effets secondaires des médicaments psychostimulants chez les enfants avec troubles envahissant du développement sont assez similaires que chez les autres patients. Cependant, ceux-ci semblent apparaître avec une plus grande fréquence. Dans l'étude citée plus haut 18 % des sujets

Tableau 3
Études randomisées contrôlées : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Auteur, année	Objet et dose	Nombre de participants	Âge moyen	Durée	Critères de réponse	Résultats
King et al., 2009 [23]	Citalopram (16,5 mg/j) vs placebo	76 vs 73	9,4 ans [5–17]	12 semaines	CGI, CY-BOCS	Citalopram = placebo (CGI et CY-Bocs) Effets secondaires plus fréquent avec citalopram (excitation, hyperactivité, desinhibition, trouble de l'attention, insomnie)
Hollander et al., 2005 [21]	Fluoxetine (9,9 mg/j) vs placebo	39	8,18 ans [5–16]	2 fois 8 semaines (cross over)	CGI, CY-BOCS	Fluoxetine > placebo (CY-BOCS) – $p=0,004$ Fluoxetine > placebo (CGI) – $p=0,056$ Pas d'effets secondaires plus fréquents avec la fluoxetine
Mc Dougle et al., 1996 [22]	Fluvoxamine (276 mg/j) vs placebo	15 vs 15	Adultes	12 semaines	Y-BOCS, CGI	Fluvoxamine > placebo (8 sujets répondeurs vs 0, $p=0,01$) Effets secondaires peu fréquents (nausées, sédation)

CGI : *clinical global impression* ; CY-BOCS : Children Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive.

interrompent le traitement en raison d'effets secondaires. Ces effets secondaires comprennent des troubles du sommeil, une baisse de l'appétit, de l'irritabilité, des tics, de la tristesse et parfois un retrait social.

2.4. Antiépileptiques[28–32]

Sans revenir sur leurs indications en cas de manifestations comitiales associées à l'autisme, il existe plusieurs études étudiant l'effet des traitements antiépileptiques. Le divalproate est la molécule la plus étudiée avec trois études qui montrent des résultats contradictoire que ce soit en termes d'efficacité, avec une étude négative ou de symptôme cible, puisque sur les deux études positives, l'une montre une efficacité sur les comportements agressifs et l'autre sur les comportements répétitifs.

Les deux autres études concernent le levitracétam et la lamotrigine et sont négatives (Tableau 5).

2.5. Mélatonine

Les troubles du sommeil sont extrêmement fréquents chez les enfants présentant un trouble envahissant du développement, ils peuvent être de différents types (difficultés de l'endormissement, réveils nocturnes fréquents). Ces troubles sont un fort pourvoyeur de souffrances familiales[33]. Jusque-là il n'existait pas d'étude concernant l'efficacité des traitements dans cette indication. Aussi, il nous paraît important de rapporter ici les résultats concernant la mélatonine dans la mesure où cette molécule est

disponible en France depuis très peu de temps. Dans une étude randomisée[34], la mélatonine à la dose de 5 mg/j pendant quatre semaines était associée avec une diminution de la latence de sommeil, une diminution des réveils nocturnes et une augmentation de la durée totale de sommeil. Dans une seconde étude[35], la mélatonine donnée à des posologies entre 2 et 10 mg/j pendant trois mois a montré un endormissement plus rapide, une augmentation de la durée de sommeil total, mais pas d'amélioration en termes de nombre de réveils nocturnes. Ces études suggèrent que la mélatonine peut être une réponse efficace aux troubles du sommeil des enfants avec troubles envahissant du développement mais des études complémentaires seraient requises afin de déterminer le dosage optimal ainsi que les effets secondaires à long terme.

Les effets secondaires de la mélatonine peuvent inclure des difficultés de réveil, une somnolence diurne et une énurésie. Cependant, ceux-ci sont rares et le traitement est globalement bien toléré.

2.6. Autres études

Il existe d'autres études contrôlées qui ont étudié les effets de diverses molécules.

On peut citer trois études d'une même équipe iranienne qui a étudié les effets conjoints de la rispéridone associé à d'autres molécules en comparant dans des études randomisée un groupe d'enfants âgés de quatre à 12 ans recevant de la rispéridone (1 à 3 mg/j) et une molécule active à un groupe d'enfants du même âge recevant rispéridone et placebo.

Tableau 4
Études randomisées contrôlées : méthylphénidate et atomoxétine.

Auteur, année	Objet et dose	Nombre de participants	Âge moyen	Durée	Critères de réponse	Résultats
Ruppan, 2005 [24]	MPH (7,5 à 50 mg/j) vs placebo (cross-over)	66	7,5 ans [5–14]	4 semaines	ABC-hyperactivité CGI	MPH > Placebo ($p < 0,01$) 49 % de répondeurs (CGI) Effets secondaires : perte d'appétit, difficultés d'endormissement, irritabilité, labilité émotionnelle
Ghuman et al., 2009 [25]	MPH (0,8 mg/kg/j) vs placebo (cross-over)	12	8,18 ans [3–5]	4 semaines	Conners parents (échelle hyperactivité)	MPH > placebo ($p = 0,005$) 50 % de répondeurs Effets secondaires chez 50 % des sujets (comportement stéréotypés, insomnie, labilité émotionnelle, nausées)
Handen et al., 2000 [26]	MPH (0,3 à 0,6 mg/kg/j) vs placebo (cross-over)	13	5 à 11 ans	3 semaines	Conners parents (échelle hyperactivité), CARS	MPH > placebo 50 % de répondeurs Effets secondaires : retrait social, irritabilité
Arnold et al., 2006 [27]	Atomoxétine vs placebo (cross-over)	16	9,26 ans [5 à 15]	12 semaines	ABC-Hyperactivité, CGI	Atomoxétine > placebo ($p = 0,043$) (56 % de répondeurs vs 25 % sous placebo) Effets secondaires : perte de poids, sédation, augmentation du rythme cardiaque

CGI : *clinical global impression* ; ABC : *aberrant behaviour checklist* ; CARS : Children Autism Rating Scale.

Ont été étudiés selon ce protocole le topiramate[36], un antiépileptique qui présente des propriétés anti-impulsives et thymorégulatrices, le piracétam[37] un médicament non-tropique et anti-anoxique cérébral, et la pentoxifylline[38], un vasodilatateur. Dans les trois études au design très similaires, l'association médicamenteuse se montre supérieure à la rispéridone seule sur les troubles du comportement.

King et al. [39] ont conduit en 2001 une étude sur les effets potentiels de l'amantadine, un antiviral et antiparkinsonien qui n'a pas permis d'établir une supériorité de cette molécule sur le placebo.

La naltrexone a été initialement utilisée dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés. Plusieurs équipes l'ont utilisée chez des sujets autistes avec des résultats variables selon les paramètres d'évaluation utilisés. Campbell et al. [40], dans une étude en double insu et contre placebo portant sur un échantillon de 41 enfants autistes, observent à une dose de 0,5 mg/kg par jour l'amélioration de paramètres comportementaux tels que le niveau d'activité et d'attention. Bouvard et al. [41], dans un essai croisé en double insu chez dix enfants autistes, observent aussi à une dose de naltrexone de 0,5 mg/kg par jour une

diminution de l'hyperactivité, une attention accrue, une meilleure compréhension et réponse aux instructions ainsi qu'une diminution du retrait social. Willemsen-Swinkels et al. [42], réalisant chez 33 adultes autistes un essai en double insu à une dose de 1 mg/kg par jour pendant un mois, n'observent pas de différence entre le groupe traité par la naltrexone et le groupe traité par un placebo pour ce qui est des stéréotypies et du comportement social.

3. Résumé de la conduite à tenir dans la prise en charge pharmacologiques des comportements problèmes dans l'autisme

Le résumé de la conduite à tenir est comme suit :

- il est recommandé de recueillir objectivement les comportements sur une période de temps donnée. L'aide d'échelle est utile afin d'objectiver l'intensité et la fréquence des troubles avant traitement ;

Tableau 5
Études randomisées contrôlées : Antiépileptiques.

Auteur, année	Objet et dose	Nombre de participants	Âge moyen	Durée	Critères de réponse	Résultats
Hollander et al., 2010 [29]	Divalproex sodium (concentration sérique entre 50 et 100 mcg/mL) vs placebo	16 vs 11	9,46 ans [5–17]	12 semaines	ABC-i CY-BOCS CGI	ABC-i : divalproex > placebo ($p = 0,048$) CY-BOCS : Divalproex > placebo ($p = 0,05$) 62,5 % de répondeurs (Divalproex) vs 9 % (placebo) Bonne tolérance, notamment pas de différence en gain de poids
Hollander et al., 2006 [28]	Divalproex sodium (834 mg/j vs placebo)	7 vs 6	9 ans [5–17]	8 semaines	CY-BOCS	Divalproex > placebo ($p = 0,037$) Bonne tolérance.
Hellings et al., 2005 [30]	Valproate (75,5 mcg/mL) vs placebo	16 vs 14	12,1 ans [6–20]	8 semaines	CGI ABC-i OAS	Pas de différence significative Effets secondaires : augmentation de l'appétit, rash cutané
Wasserman et al., 2006 [32]	Levetiracétam	10 vs 10	5 à 17 ans	10 semaines	CGI ABC CY-BOCS	Levetiracétam = placebo
Belsito et al., 2001 [31]	Lamotrigine (5 mg/kg) vs placebo	14 vs 14	5,8 ans [3–11]	18 semaines	ABC et autres échelles (CARS, ADOS-PL, VABS)	Lamotrigine = placebo

CGI : *clinical global impression* ; CY-BOCS : Children Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; ABC : *aberrant behaviour checklist*.

- il est important d'éliminer une cause médicale, qu'elle soit organique ou psychiatrique qui relèvera alors d'un traitement spécifique ;
- il est nécessaire de déterminer les comportements qui requièrent prioritairement une intervention ;
- dans un premier temps une approche comportementale et environnementale est recommandée ;
- si un traitement médicamenteux est décidé : nous recommandons d'utiliser prioritairement les molécules pour lesquelles il existe des études dans la population avec autisme. Il s'agira ensuite de choisir la molécule la plus adaptée aux symptômes cibles, en fonction des données scientifiques existantes. Globalement les posologies utilisées dans ces indications sont plus basses que celles utilisées dans d'autres populations ou pour d'autres indications. Il s'agit donc de commencer à des posologies faibles. Parfois le choix est guidé par des considérations pratiques (nombre de prise par jour, existence d'une forme buvable...);
- la coprescription médicamenteuse est à éviter. En effet, celle-ci rend complexe la compréhension de la situation et rend difficile de déterminer quelle molécule est efficace ou inefficace. De plus cela augmente le risque de survenue d'effets secondaires ;
- dans la mesure où la majorité des traitements disponibles ne disposent pas d'une AMM spécifique dans cette population

et cette indication, il est nécessaire avant toute prescription de recueillir l'accord explicite des parents ou de la personne elle-même ;

- il est important d'expliquer et de prévoir à l'avance le recueil des effets positifs et des effets indésirables, le planning du suivi. Il s'agit également de bien s'entendre avec les parents sur des résultats attendus réalistes et d'expliquer les intérêts et les limites des traitements prescrits. Il s'agit en particulier de bien expliquer que les traitements prescrits n'auront pas d'effets majeurs sur les symptômes centraux de l'autisme mais que l'efficacité est attendue sur des symptômes comportementaux précis ;
- dans la mesure où aucun effet sur les symptômes centraux de l'autisme n'a été démontré pour aucune molécule, la prescription devrait être la plus courte dans le temps possible. En cas d'efficacité d'un traitement, il conviendra de régulièrement évoquer la question de la nécessité ou non de poursuivre le traitement. Il a été montré que dans cette population, il existe un effet « 1000 feuille » des prescriptions avec dix fois plus de débuts de traitement que d'interruption [43].

4. Conclusion

Compte tenu du peu d'abondance d'études contrôlées dans ce domaine, la prescription de psychotropes doit avant tout tenir

compte de la bonne tolérance individuelle des traitements prescrits, spécialement dans cette population fragile et vulnérable. La fréquence de prescription est en décalage avec cette relative pauvreté en termes de preuve. Le consensus actuel est que la prise en charge thérapeutique et éducative la plus précoce possible constitue le traitement le plus efficace des symptômes centraux de l'autisme et des comportements problématiques associés. Souvent la prescription médicamenteuse va être une façon de permettre que l'enfant ou l'adolescent ait ou garde accès à ce type de prise en charge. Il serait donc particulièrement utile d'évaluer les effets combinés de traitement psychotropes avec une prise en charge éducative adaptée. Il faut également bien garder à l'esprit que toute utile et souvent nécessaire qu'elle soit, la prescription médicamenteuse ne doit pas se substituer à une analyse clinique rigoureuse de l'origine des troubles du comportement chez chaque personne.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Baghdadli A, Gonnier V, Aussilloux C. Review of psychopharmacological treatments in adolescents and adults with autistic disorders. *Encephale* 2002;28(3 Pt 1):248–54.
- [2] Aman MG, Lam KSL, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(1):116–26.
- [3] Périsset D, et al. Risk factors of acute behavioral regression in psychiatrically hospitalized adolescents with autism. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19(2):100–8.
- [4] Canitano R, Scandurra V. Psychopharmacology in autism: an update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(1):18–28.
- [5] Lubetsky MJ, Handen BL. Medication treatment in autism spectrum disorder. *Speaker's Journal* 2008;8(2003):97–107.
- [6] Williams K, Dm W, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD) (Review). *Child Dev* 2010;9:1–33.
- [7] Rossignol DA. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry* 2009;21(4):213–36.
- [8] Huffman LC, Sutcliffe TL, Tanner ISD, Feldman HM. Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: a comprehensive review of pharmacologic and complementary-alternative medicine treatments. *J Dev Behav Pediatr* 2011;32(1):56–68.
- [9] McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJ. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl. 4, 4):15–20.
- [10] McPheeters ML, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011;127(5):e1312–21.
- [11] Zaidman-Zait A, et al. Factor analysis of the Parenting Stress Index-Short Form with parents of young children with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2011;4(5):336–46.
- [12] Ruppman (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002;347(5):314–21.
- [13] Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17(1):1–8.
- [14] Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol* 2006;21(6):450–5.
- [15] Luby J, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5):575–87.
- [16] Shea S, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004;114(5):e634–41.
- [17] Hollander E, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5):541–8.
- [18] Marcus RN, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(11):1110–9.
- [19] Owen R, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009;124(6):1533–40.
- [20] Rojahn J, Aman MG, Matson JL, Mayville E. The Aberrant Behavior Checklist and the Behavior Problems Inventory: convergent and divergent validity. *Res Dev Disabil* 2003;24(5):391–404.
- [21] Hollander E, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(3):582–9.
- [22] McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(11):1001–8.
- [23] King BH, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(6):583–90.
- [24] Ruppman (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network). Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(11):1266–74.
- [25] Ghuman JK, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(4):329–39.
- [26] Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 2000;30(3):245–55.
- [27] Arnold LE, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(10):1196–205.
- [28] Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(2):209–13.
- [29] Hollander E, et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(4):990–8.
- [30] Hellings JA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(4):682–92.
- [31] Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2001;31(2):175–81.
- [32] Wasserman S, et al. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(6):63–7.
- [33] Reynolds AM, Malow BA. Sleep and autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(3):685–98.
- [34] Wasdell MB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008;44(1):57–64.
- [35] Wright B, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour

- management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 2011;41(2):175–84.
- [36] Rezaei V, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(7):1269–72.
- [37] Akhondzadeh S, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2008;39(3):237–45.
- [38] Akhondzadeh S, et al. Double-blind placebo-controlled trial of pentoxifylline added to risperidone: effects on aberrant behavior in children with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(1):32–6.
- [39] King BH, et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(6):658–65.
- [40] Campbell M, Anderson LT, Small AM, Locascio JJ, Lynch NS, Choroco MC. Naltrexone in autistic children: a double-blind and placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(1):130–5.
- [41] Bouvard MP, et al. Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res* 1995;58(3):191–201.
- [42] Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Nijhof GJ, van Engeland H. Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behavior in mentally retarded adults. Double-blind placebo-controlled studies. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(9):766–73.
- [43] Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39(9):1339–49.