Pharmacothérapie des troubles du comportement dans l'autisme avec déficit intellectuel

Démarche clinique pour le prescripteur

Noël Pommepuy

Dans L'INFORMATION PSYCHIATRIQUE 2018/6 Volume 94, pages 485 à 499
Éditions JLE Éditions

ISSN 0020-0204
DOI 10.1684/ipe.2018.1830

Article disponible en ligne à l'adresse
https://stm.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2018-6-page-485?lang=fr

CAIRN.INFO

Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Flashez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.

Distribution électronique Cairn.info pour JLE Éditions.
Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur cairn.info/copyright.
Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

JLE Editions | Telecharge le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

L'Information psychiatrique 2018 ; 94 (6) : 485-99

Pharmacothérapie des troubles du comportement dans l'autisme avec déficit intellectuel

Démarche clinique pour le prescripteur

Noël Pommepuy

Psychiatre, chef de pôle, Secteur de psychiatrie infanto-juvénile 93I05, EPS Ville-Évrard, 202, avenue jean Jaurès, 93332 Neuilly-sur-Marne, France

Résumé. De nombreuses publications existent dans le champ « autisme et psychotropes », mais on constate une grande disparité dans les objectifs, les méthodes, les résultats et les risques d'effets indésirables, qui conduit à une absence de consensus. Cependant la fréquence importante des troubles du comportement chez les sujets autistes avec déficit intellectuel, probablement les plus complexes à aborder sur le plan thérapeutique et les plus vulnérables eu égard aux effets indésirables, met le clinicien devant une difficulté à évaluer le moment du recours au traitement médicamenteux, l'efficience pratique et l'innocuité de ce dernier. Dans cet article, nous décrivons une méthode d'analyse complexe des problèmes comportementaux chez ces sujets (dont la plupart interviennent dans une interaction avec le contexte) avant de proposer une modalité décisionnelle de choix, de conduite et d'évaluation de la prescription basée sur les données de la littérature, le repérage d'une cible thérapeutique et la prise en compte du profil d'innocuité de la molécule.

Mots clés : autisme, trouble envahissant du développement, adaptation sociale, retard mental, trouble du comportement, neuroleptique, antidépresseur, psychotrope, thérapeutique médicamenteuse

Abstract. Pharmacotherapy of behavioral disorders in autism with intellectual deficit. Clinical approach for the prescriber. Many publications exist in the field of "autism and psychotropics", but there remains a great disparity in the objectives, methods, results and risks of adverse effects, which leads to a lack of consensus. However, the high incidence of behavioral disorders in intellectually impaired autistic subjects, who are probably the most complex to approach therapeutically and who are most vulnerable to adverse effects, makes it difficult for clinicians to assess the timing of treatment, medication, the practical efficacy and the safety of the latter. In this article, we describe a method of complex analysis of behavioral problems in these patients (most of whom intervene in an interaction with the context) before proposing a decisional modality of choice, conduct and evaluation of the prescription based on data from the literature, the identification of a therapeutic target and the consideration of the safety profile of the molecule.

Key words: autism, pervasive developmental disorder, social adjustment, mental retardation, behavioral disorder, neuroleptic, antidepressant, psychotropic, drug therapy

Resumen. Farmacoterapia de los trastornos del comportamiento en el autismo con déficit intelectual. Actuación clínica para el prescriptor. Existen numerosas publicaciones en el campo "autismo y psicótropos", pero se constata una gran disparidad en los objetivos, métodos, resultados y riesgos de efectos indeseados, la cual lleva a una ausencia de consenso. Sin embargo la importante frecuencia de los trastornos del comportamiento en los sujetos autistas con déficit intelectual, probablemente los más complejos para abordarlos a nivel terapéutico y más vulnerables debido a sus efectos indeseados, pone al médico clínico ante una dificultad para evaluar el momento de recurrir al tratamiento medicamentoso, o sea la eficiencia práctica y la inocuidad del mismo. En este artículo, describimos un método de análisis complejo de los problemas comportamentales en estos sujetos (una mayoría de los que intervienen en una interacción con el contexto) antes de proponer una modalidad de decisión, de conducción y de evaluación de la prescripción fundada en los datos de la literatura, la detección de una meta terapéutica y la toma en cuenta de un perfil de inocuidad de la molécula.

Palabras claves: autismo, trastorno invasor del desarrollo, adaptación social, retraso mental, trastorno del comportamiento, neuroléptico, antidepresivo, psicótropo, terapéutica medicamentosa

Correspondance : N. Pommepuy <n.pommepuy@epsve.fr>

doi:10.1684/ipe.2018.1830

Pour citer cet article : Pommepuy N. Pharmacothérapie des troubles du comportement dans l'autisme avec déficit intellectuel. *L'Information psychiatrique* 2018 ; 94 (6) : 485-99 doi:10.1684/ipe.2018.1830

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

Introduction : autisme et troubles du comportement

Si le diagnostic d'autisme, au moins dans son assertion large des troubles envahissants du développement (TED) en référence à la CIM10 et au DSM-V, est bien admis, il n'en est pas de même pour les différents problèmes de comportement qui peuvent l'accompagner. L'autisme infantile comprend dans sa définition : 1) un début avant l'âge de 3 ans ; 2) un trouble des interactions sociales ; 3) un trouble de la communication verbale et non verbale ; 4) des intérêts circonscrits, une tendance à la répétition. Les désordres comportementaux ne font donc pas partie de sa définition bien que :

– la définition du trouble dans la CIM-10 note que « 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. » ;

– on imagine aisément qu'avoir des difficultés à entrer en relation avec les autres, à comprendre et se faire comprendre, ainsi qu'une tendance à préférer les choses routinières et supporter difficilement le changement, puisse conduire à avoir des difficultés de comportement. Étonnamment, le diagnostic de retard mental comprend une possibilité de complément diagnostique « Déficience du comportement significatif, nécessitant une surveillance ou traitement » (F7x.1), mais pas le diagnostic d'autisme.

Les difficultés comportementales dans l'autisme sont fréquentes, concernant 82 à 93,7% des sujets, particulièrement quand ceux-ci ont un déficit cognitif associé [1-3], la sévérité du déficit cognitif étant corrélée à la sévérité des troubles du comportement [4]. Ces troubles sont très variés : troubles du sommeil (44-83 %), irritabilité, auto- et hétéro-agressivité (48,9-68 %), agitation et hyperkinésie (30-80 %) [2-8]. Le clinicien se trouve soumis à des comportements de survenue fréquente qui conduisent souvent à une demande de solution rapide de la part de la famille ou de l'équipe chargée de la prise en charge [9], dans un contexte scientifique où les firmes pharmaceutiques ont peu investi, où les travaux scientifiques ne sont pas consensuels, et où la plupart des manuels n'en font pas plus qu'une note de bas de page. Il s'agit pourtant d'une population fragile et très exposée.

Préalables à la prescription

Avant de se pencher sur le traitement, il est fondamental que le clinicien analyse finement les circonstances de survenue du problème de comportement afin de lui rechercher une ou plusieurs causes fréquentes dans ces situations, et souvent cumulatives, parmi les troubles du sommeil, les douleurs et problèmes somatiques, les troubles sensoriels et les problèmes liés à l'interaction entre le fonctionnement du sujet et son contexte de vie. Prendre en compte ces différents niveaux de difficultés permet de décrire, par étapes, plusieurs profils spécifiques au patient, dans chacun des domaines précités.

Profil veille-sommeil

Les troubles du sommeil sont très fréquents, touchant entre 4 et 8 patients TED sur 10 [5, 10]. Le plus souvent, il s'agit d'une insomnie mixte et une étude récente a montré que sur 224 enfants TED de 4 à 17 ans, 50,7 % dormaient moins de 6 h par nuit [8]. Ces troubles sont parfois absents des plaintes parentales, la famille s'étant adaptée à leur survenue. Ils sont donc à rechercher systématiquement. Ils sont en effet fortement corrélés à la survenue de troubles du comportement en journée [6, 10-14].

Profil algique et problèmes somatiques

Les sujets souffrants de TED présentent un risque important de comorbidités somatiques spécifiquement liées à l'autisme (comorbidités somatiques fréquentes et complications de comportements répétitifs, non fonctionnels ou dangereux). De surcroît, ils fréquentent rarement les professionnels de santé qui parviennent difficilement à les examiner. La plus grande attention doit être ainsi de mise, même en l'absence de manifestations typiques de la douleur, devant une survenue d'un trouble du comportement, de modifications dans le type de comportement problématique, dans la fréquence ou l'intensité de ce dernier. Il est souhaitable de disposer dans ce contexte d'un descriptif minutieux des manifestations du sujet à la douleur, spontanée ou provoquée, recueilli préalablement auprès de la famille.

L'examen clinique se portera sur :

– les troubles gastro-intestinaux, particulièrement associés à l'autisme : reflux gastro-œsophagien, troubles du transit, douleurs abdominales, présents chez 24 à 70 % des sujets autistes [2, 6, 12] ;

– les caries, infections et délabrements dentaires, présents chez 40 à 50 % des patients [5] ;

– les problèmes infectieux courants à l'origine de douleurs : otites, sinusites [15] ;

– les douleurs d'origine ostéo-articulaires ou phanériennes : ongles incarnés, complications de la marche en équin (rétractions achilléennes présentes chez 12 % des patients autistes [16]).

En outre, les examens paracliniques rechercheront :

– des carences nutritionnelles, particulièrement en cas de pica ou de sélectivité alimentaire (pour rappel, l'anémie ferriprive est une des étiologies de l'agitation chez l'enfant) [6] ;

– la survenue d'une épilepsie, particulièrement à l'adolescence, présente chez 8 à 42 % des sujets [5, 6].

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

Profil sensoriel

L'intérêt pour les spécificités sensorielles des sujets autistes, bien que connues de longue date [15], ne se manifeste dans la littérature scientifique que depuis quelques années. Les profils sont le plus souvent complexes, associant parfois des hypo-, hyper- réactivités sensorielles ou une recherche de sensations, variables selon les canaux [17], qui fait que chaque sujet autiste a son propre profil sensoriel.

Il est reconnu que l'hyperréactivité sensorielle majore les troubles du comportement aspécifiques dans l'autisme [12] chez l'enfant comme chez l'adulte autiste avec déficit [18]. Celle-ci peut se manifester lors de ruptures sensorielles provoquées par des changements environnementaux, même minimes (place des objets, luminosité, sons, température, couleurs, mouvements) [15]. Temple Grandin décrit très bien l'effet « goutte d'eau » [15], lorsqu'une stimulation minime vient s'ajouter à d'autres que le sujet tente de contenir, provoquant un véritable effet de surcharge. Cette difficulté sensorielle est fréquemment associée aux symptômes d'immutabilité [19].

Profil autistique, développemental et fonctionnel : interaction avec le contexte

Les sujets autistes avec déficit présentant des difficultés de compréhension générales de leur environnement, il est indispensable de prendre en considération l'incidence du contexte de vie du sujet autiste comme facteur potentiel suscitant, sélectionnant ou maintenant les problèmes comportementaux. Les parents comme les équipes se trouvent parfois dans la situation où ils cherchent à faire disparaître un problème de comportement que certaines de leurs attitudes, dont l'incidence leur échappe, renforcent à leur insu. La sucrerie couramment utilisée pour gérer une crise dans les transports appelle de fait la crise suivante, l'enfant autiste percevant la sucrerie comme la conséquence positive de son comportement, ce qui laissera le parent perplexe et démuni à l'occurrence suivante.

Réaliser une évaluation de la fonction du problème de comportement en termes de recherche d'évitement (d'une stimulation interne ou externe ou d'une situation) ou d'obtention (d'une autostimulation, d'une situation, d'un objet ou simplement de l'attention) permet de resituer le comportement dans son contexte relationnel [20].

En outre, les sujets souffrant de TED souffrent de difficultés perceptuelles et cognitives inhérentes à leur situation occasionnant des difficultés d'échange ou de compréhension de l'entourage [21], sous la forme de troubles cumulatifs :

– de la compréhension du contexte, notamment des attendus sociaux et de l'ambiance émotionnelle ;

– des capacités de communication : compréhension, notamment des implicites (voire même des intentions les plus basiques lors d'une approche physique ou de gestes dirigés), mais aussi possibilités de se faire comprendre ;

– de la perspective d'ensemble d'une situation : aspects causaux, mais aussi consécutifs, de l'action ;

– de la capacité à différer, en lien avec les difficultés de contenance tonico-émotionnelles ;

– de la flexibilité, en grande partie liée aux persévérations, à la rigidité psychique et à l'immutabilité, entraînant une difficulté à trouver une alternative ;

– de la capacité d'empathie, simplement dans le fait de concevoir le point de vue de l'autre comme différent du sien ;

– de la capacité à consentir à une consigne ;

– de la capacité à répondre à et exécuter plusieurs tâches (*multi-tasking*).

Troubles multiples

Prenant en compte ce que nous venons de décrire, il est possible de considérer que les problèmes de comportement dans l'autisme avec déficit, correspondent moins à des troubles structurels qu'à des troubles adaptatifs [9] – avec le stress qu'ils génèrent et la réponse du sujet à ce stress –, d'où une difficulté à les définir et les regrouper catégoriellement. La définition proposée par Emerson [22] des comportements-problème ou comportements-défi (selon les traductions de « *challenging behavior* »), à savoir des « *comportements culturellement anormaux, d'une intensité, fréquence ou durée telle que la sécurité physique de la personne ou d'autrui est probablement mise sérieusement en danger ou empêchent l'accès aux services ordinaires de la communauté* » va bien dans ce sens.

Bien plus qu'un seul élément, on évoque alors l'accumulation de plusieurs troubles pour appréhender la survenue d'un problème de comportement. Ce phénomène déroutant peut conduire par exemple à ce que les soins apportés à une maladie somatique identifiée ne résolvent pas pour autant le problème de comportement. Ceci ne doit pas conduire le clinicien à réfuter son approche mais plutôt à considérer l'effet de « surcharge » des compétences adaptatives de l'individu. À un certain seuil de difficultés, les possibilités globales d'adaptation du sujet sont dépassées conduisant à un effondrement des adaptations antérieures qui avaient été possibles pour d'autres difficultés (*figure 1*).

Alors quand traiter ?

La prescription chimiothérapique reste toujours un adjuvant temporaire à la démarche psychopathologique et aux stratégies thérapeutiques et éducatives. Ce sont alors l'intensité, la durée et le retentissement sur le fonctionnement de l'individu et sur l'entourage qui peuvent nécessiter le recours au traitement médicamenteux. Il importe donc de réserver le recours aux psychotropes aux situations suivantes :

– risque physique pour soi et pour autrui ;

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

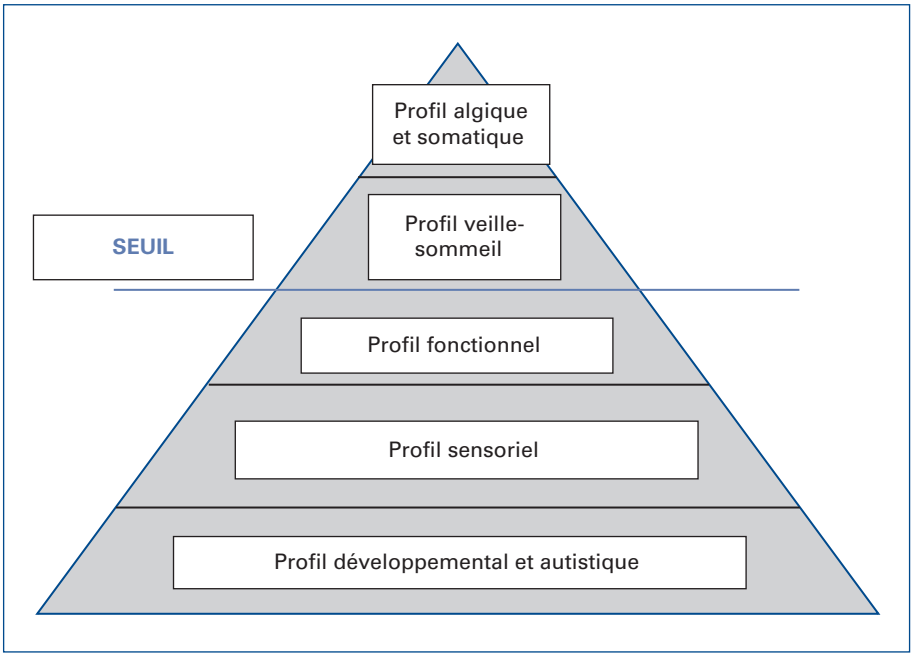


Figure 1. Troubles multiples et effet de seuil.

– risque d'aggravation s'il n'y a pas d'intervention rapide, malgré les autres dispositions environnementales (relationnelles, comportementales, somatiques et sensorielles) mises en place ;

– risque d'exclusion du lieu de prise en charge et/ou de l'école ;

– risque d'épuisement familial, voire de violence parentale par épuisement à l'égard du patient ou inversement ;

– impossibilité à bénéficier des apprentissages du fait du comportement problématique ;

Il peut parfois être justifié de recourir aux psychotropes quand les causes environnementales ne peuvent être identifiées. On restera néanmoins réservé sur ce dernier cas de figure car il ne doit jamais être une solution de première intention, mais doit plutôt être lié à des situations particulières (par exemple, un problème de comportement survenant au domicile d'un patient, malgré une analyse fine de la situation). Une fois de plus, le recours restera toujours temporaire, comme un adjuvant, permettant d'avancer sur d'autres solutions plus pérennes et moins risquées [23].

Mise en place du traitement

Lecture critique de la littérature

Pour quels problèmes ?

Comme nous l'avons vu initialement, les problématiques comportementales ne sont pas spécifiques du diagnostic de TED. Elles peuvent donc être négligées par les études au profit d'études centrées sur les symptômes cardinaux de l'autisme, ou a contrario, être regroupées avec des problématiques comportementales présentes dans d'autres catégories cliniques, comme le déficit intellectuel par exemple. Avant d'aborder la littérature, il faut donc reconnaître d'une part que l'approche diagnostique statistique (avec l'élargissement du diagnostic d'autisme aux TED) opéré au début des années 90 a conduit à une perte de compréhension phénoménologique, et d'autre part, que les mécanismes psychopathologiques sous-jacents aux problèmes de comportement dans l'autisme sont nombreux et mal identifiés : stress ou angoisse, labilité thymique et excitabilité (labilité émotionnelle), labilité attentionnelle et inorganisation de l'action au profit de l'agitation désordonnée [24]. Sur le plan neurochimique, ils font probablement appel à des circuits et des neurotransmetteurs différents, à l'origine d'effets différents avec les traitements [24]. Il n'est pas non plus certain que ces mécanismes neurochimiques supposés, base de l'approche pharmacologique, soient causaux plus que consécutifs des troubles du comportement, de nombreux auteurs s'accordant sur le fait que les « comportements-problèmes » sont majoritairement liés aux interactions avec l'environnement [23]. Il a été ainsi montré un lien entre anxiété et intolérance au changement [19]. Une des causes probable de la faible efficacité et de l'absence de reproductibilité des molécules actuellement disponibles, pourrait se trouver dans une hypothèse liée au stress adaptatif, ce dernier relevant essentiellement de caractéristiques individuelles et des conditions du milieu. Peu de travaux entourent cette hypothèse bien qu'on ait montré qu'en situation de stress, des sujets autistes, de niveau intellectuel

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

préservé [25] comme avec déficit intellectuel [26], présentaient des niveaux plus élevés de cortisol circulant que des témoins [27]. En outre, une tendance actuelle conduit au « double diagnostic » (*dual diagnosis*), qui fait de l'angoisse dans l'autisme un trouble anxieux généralisé (TAG), des difficultés relationnelles une phobie sociale (PS), des stéréotypies un trouble obsessionnel compulsif (TOC) et des problèmes de comportement un trouble oppositionnel avec provocation (TOP). Mais ces symptômes sont-ils des troubles psychiatriques à part entière obéissant aux mêmes mécanismes que ces troubles ?

Des prescriptions plus fréquentes pour une population plus fragile

Il est crucial qu'une réflexion sérieuse entoure la prescription de psychotropes dans l'autisme – et, si possible la recherche – car le recours à la chimiothérapie est de plus en plus fréquent dans ce domaine clinique [23]. Depuis 20 ans, le modèle médical domine et les prescriptions de psychotropes touchent désormais 50 à 70 % des patients contre 30 % dans les années 90 [28, 29]. L'alternative aux chimiothérapies est pourtant probante puisque le taux de patients traités est inversement proportionnel à l'accès à des prises en charge adaptées, conduisant 100 % des patients à recevoir un traitement pharmacologique dans les pays en voie de développement [30]. Bien évidemment, les prescriptions sont encore plus fréquentes lorsqu'un déficit intellectuel et/ou des problématiques comportementales majeures (caractérisées de « comorbidités psychiatriques » dans les études) sont associés à l'autisme [31], faisant de cette population la plus exposée aux traitements et la plus vulnérable, alors que c'est la moins étudiée [32]. Il est prouvé par ailleurs que cette population est plus sensible aux effets indésirables (enfants, patients avec déficit intellectuel) notamment neurologiques mais aussi métaboliques [24, 33], et que les mécanismes pharmacodynamiques qui leur sont propres sont inconnus [33, 34].

Le problème des biais

La lecture attentive des études sur les traitements pharmacologiques dans les problèmes de comportement dans l'autisme soulève plusieurs interrogations en termes méthodologiques, de reproductibilité, et d'hypothèse de départ [35]. Cela conduit bien souvent à des résultats partiels et des doutes sur l'efficacité des traitements. On peut constater plusieurs types de problèmes :

– *Le choix des cibles thérapeutiques est variable.* De nombreuses études se concentrent sur les symptômes cardinaux de l'autisme, alors que d'autres ciblent les troubles associés, soit symptomatiques (irritabilité, agressivité), soit par analogie à un trouble psychiatrique de l'adulte référencé dans le DSM [20], ce qui ne correspond que rarement à l'expérience du clinicien travaillant auprès de sujets autistes.

– *Les groupes cliniques sont hétérogènes sur le plan de l'âge*. La constitution de groupes de patients autistes âgés de 3 à 17 ans ne tient pas compte de la variabilité de la symptomatologie selon l'âge. Ainsi l'irritabilité et l'hyperactivité mesurées par l'Aberrant Behavior Checklist [36] sont plus fréquemment retrouvées chez les enfants autistes de moins de 6 ans que chez ceux qui ont entre 6 et 12 ans [37, 38]. Par ailleurs la pharmacocinétique des enfants prépubères diffère de celle de l'adulte (les mécanismes se rapprochent de ceux de l'adulte entre 12 et 15 ans). Enfin, les disparités sont telles que des traitements jugés inefficaces chez les enfants se montrent efficaces chez des adultes autistes, et ce, à des doses nettement supérieures à celle de leur indication classique [39].

– *Les groupes cliniques sont hétérogènes au plan du diagnostic.* Les proportions d'autistes typiques sont souvent inférieures à celles des TED non spécifiés (PDD-NOS), et ces proportions varient d'une étude à l'autre, cette différence diagnostique et clinique ayant probablement une incidence sur l'effet du traitement.

– *La méthodologie n'est pas reproductible*. Les critères diagnostiques [40], les échelles utilisées pour les troubles autistiques mais aussi pour les troubles associés [41] sont très différents d'une étude à l'autre. On peut également s'interroger sur les échelles utilisées, qui n'ont pas été conçues pour un public d'autistes [20].

– *Le contexte des études est très éloigné de la réalité clinique*. À plusieurs égards, la majorité des études pose problème : 1) les études excluent le plus souvent les patients présentant un QI < 70 [42, 43] alors que ce sont ces derniers qui sont les plus difficiles à traiter en pratique clinique et les plus sujets à prescription ; 2) le design des études correspond souvent à un format court (quelques semaines : six à huit), ne proposant aucun suivi à moyen ou long terme, ce qui peut fausser les prévisions d'efficience dans un sens (faible efficacité d'un traitement qui a besoin de 8 à 12 semaines pour présenter un effet) ou dans l'autre (attente optimiste sur un effet à court terme qui s'estompe avec le temps [23, 32, 43].

– *Les effets thérapeutiques sont à pondérer sur le plan statistique.* En effet, si une étude peut rapporter une différence statistiquement significative entre le traitement testé et le placebo, il convient de mettre au regard de celle-ci le « nombre nécessaire au traitement » (*number needed to treat, NNT*) c'est-à-dire le nombre de patients nécessaires pour avoir un effet thérapeutique perceptible. Plus il est proche de 1, meilleur il est. Dans les études sur l'autisme, il varie de 2 à 10 [35, 44, 45]. La taille de l'échantillon détermine également l'effet observé (catalogue of bias).

– *Les effets secondaires sont rarement étudiés de manière systématique* [23] malgré l'importance de cette donnée pour cette population. Ainsi, le « nombre néces-

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

saire pour obtenir un effet secondaire » (*number needed to harm, NNH*) est encore moins présent dans les études que ne l'est le NNT.

Une démarche empirique

Une fois déterminée la nécessité de recourir à la prescription d'un psychotrope, le clinicien est souvent gêné par l'absence de consensus, une faible connaissance des possibilités de prescription et le risque d'effets secondaires. La tentation est alors :

– de restreindre sa prescription à une ou deux molécules dont l'utilisation rassure plus le médecin qu'elle n'est adaptée à la situation particulière du patient et de son symptôme ;

– de raisonner par analogie pour traiter les problématiques comportementales, par exemple en se basant sur le traitement de l'agitation des patients schizophrènes pour traiter les troubles du comportement d'autistes adultes, dont les fondements psychopathologiques sont différents ;

L'expérience montre également qu'un traitement fonctionnant pour un trouble chez un sujet, peut ne pas agir pour le même trouble chez un autre patient [33]. C'est pourquoi il semble utile d'adopter une démarche empirique, au cas par cas, raisonnée et raisonnable [46] (résumée dans la *figure 2*), basée sur les principes suivants :

– Elle se fonde sur **l'observation clinique directe** fine des comportements problématiques et de leur contexte de survenue, complétée d'observations minutieuses croisées de l'entourage et des équipes [9]. Le clinicien peut s'aider de grilles de recueil (items : date ; contexte sensoriel, humain et matériel ; description du comportement et durée ; modalité de résolution avec ou sans intervention) pour aider à préciser les observations. Des outils standardisés sont utiles pour quantifier les troubles, permettre de se décaler des ressentis immédiats, souvent teintés des sentiments d'épuisement et d'impuissance de l'entourage, et évaluer l'efficacité une fois le traitement en place. L'*Aberrant Behavior Checklist* [36, 37] est l'outil le plus utilisé dans ce domaine, reconnu comme le « *gold standard* » de l'évaluation des traitements dans l'autisme [24].

– Partant du postulat que les troubles sont le plus souvent d'origine adaptative (et doivent donc être contextualisés), elle a pour préalable une **tentative de détermination au cas par cas de la, ou des cause(s)**, sensorielles, somatiques, relationnelles et/ou psychopathologiques à l'origine du comportement problématique au plus près des constations cliniques et du développement ou des besoins afin de dégager un profil spécifique au patient, une cible thérapeutique et une modalité d'intervention.

– Elle vise une **mise en adéquation de la cible thérapeutique avec le traitement envisagé** afin de renforcer les chances d'efficacité. Par cible thérapeutique on entend l'hypothèse phénoménologique qui sous-tend le problème de comportement apparent [46] : stress adaptatif, dysrégulation thymique et émotionnelle, impulsivité, discontinuité attentionnelle, agitation motrice désordonnée. Ainsi, un comportement caractérisé par une agitation chez un sujet autiste non verbal peut être la manifestation d'un stress, d'une angoisse, d'un équivalent maniaque ou dépressif, etc. dimensions qui ont un substrat neurobiologique différent [47]. La cible thérapeutique est donc en lien directe avec le choix de la molécule et la spécificité du profil de cette dernière.

– Elle suppose une **réflexion poussée sur le rapport entre les bénéfices attendus du traitement et les risques iatrogènes** encourus, notamment concernant les risques cognitifs immédiats (diminution des capacités attentionnelles et d'apprentissage) et à long terme, souvent négligés. Il est ainsi fondamental de proscrire l'approche sédative pour un patient TED, qui ne fera que pérenniser le problème, en empêchant le patient de continuer ses apprentissages et donc ses possibilités de trouver des solutions à son problème.

– Enfin, elle s'appuie sur une **discussion régulière de l'intérêt de la poursuite du traitement**, réflexion éventuellement étayée par une fenêtre thérapeutique.

Le choix de la molécule

Nous étudierons de manière critique plusieurs modalités de choix avant de proposer une stratégie générale découlant directement de l'approche empirique en tenant compte du profil clinique et de l'innocuité.

Selon l'AMM

En dehors de molécules anciennes, aucune molécule couramment citée dans la littérature n'a actuellement l'AMM dans l'autisme, même la rispéridone (perte d'AMM dans le cadre d'une harmonisation européenne en 2008) [48]. Seuls l'halopéridol, le sulpiride et le pimozide conservent une AMM spécifiques pour les troubles graves du comportement dans les syndromes autistiques. Prescrire dans le cadre de l'AMM pour des troubles du comportement (avec par exemple un neuroleptique pour les troubles du comportement non spécifique) expose donc à utiliser une molécule ancienne avec un risque d'effets indésirables important. La mélatonine dispose quant à elle d'un avis favorable pour les troubles du sommeil dans l'autisme depuis 2010, renforcé d'une recommandation temporaire d'utilisation sous sa forme commerciale [49]. Les molécules sont classées dans le *tableau 1* en fonction de leur AMM.

Les recommandations de bonne pratique de la HAS [50] mettent pourtant en avant les résultats probants pour 5 molécules (l'halopéridol, la rispéridone et l'aripiprazole pour l'irritabilité, les stéréotypies et l'hyperactivité ; le méthylphénidate pour l'hyperactivité et la mélatonine pour les troubles du sommeil) dont seulement deux disposent d'une AMM (halopéridol) ou d'un avis favorable (mélatonine) spécifiques. La HAS reconnaît également « *qu'il n'est pas possible de*

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

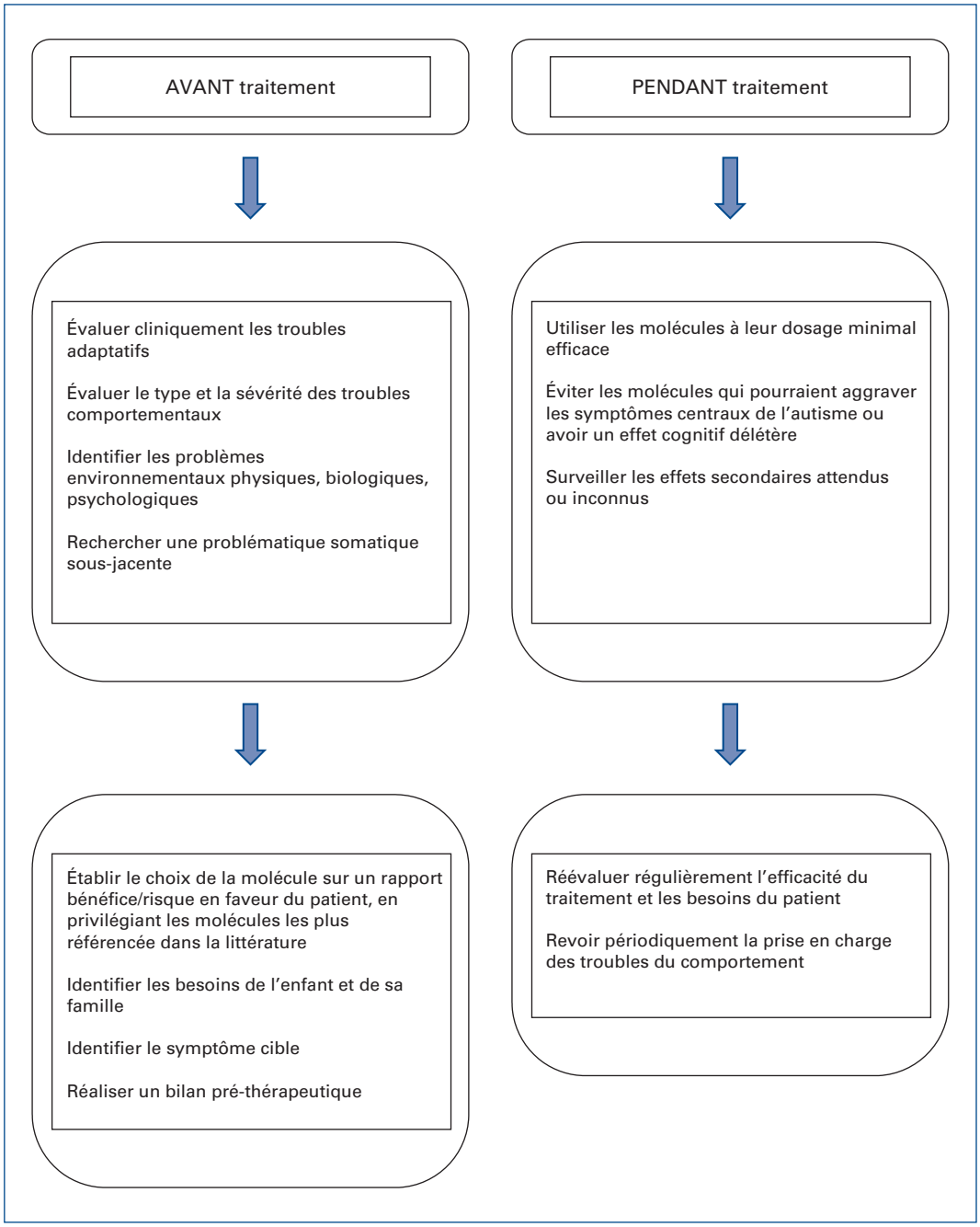


Figure 2. Démarche thérapeutique raisonnée (adapté d'après Benvenuto *et al* 2013).

conclure à la pertinence d'une stratégie thérapeutique plutôt qu'une autre » [50].

Selon la classe pharmacologique

Bien que classique dans la tradition psychiatrique, le raisonnement par classe pharmacologique dans les troubles du comportement de l'autisme peut conduire à un écueil dans le choix en supposant qu'une classe est plus appropriée à symptomatologie plutôt qu'une autre. Nous verrons que dans la pratique c'est loin d'être le cas ; plusieurs molécules de classes différentes peuvent agir sur un même type de manifestation.

Les antipsychotiques

L'utilisation ancienne des neuroleptiques pour les troubles du comportement de l'enfant, couplée à l'analogie inconsciente entre autisme et psychose [51, 52], a conduit à un recours fréquent à ces molécules dans l'autisme.

L'approche sédative dans la psychose a donc prévalu aussi dans l'autisme, mais l'expérience montre que :

– l'effet sédatif ne dure pas, voire qu'il provoque chez les sujets autistes des réactions paradoxales à type d'agitation, d'auto- ou d'hétéroagressivité [53, 54], probablement liées à l'action antihistaminique [55], ou en

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

Tableau 1. Molécules du marché français et leurs indications dans l'autisme ou troubles connexes.

AMM Spécifique ou RTU	AMM non spécifique chez l'enfant/adolescent	Pas d'AMM chez l'enfant/adolescent
Halopéridol*	Rispéridone (C)*	Olanzapine*
Sulpiride	Aripiprazole (M)*	Clozapine*
Pimozide	Chlorpromazine (C)	Mirtazapine*
Mélatonine*	Cyamémazine (C)	Venlafaxine*
	Propériciazine (C)	Citalopram* Escitalopram*
	Lévomépromazine (C)	Buspirone*
	Tiapride (C)	Clonidine*
	Alimémazine (S)	Naltrexone*
	Méthylphénidate (A)*	
	Fluoxétine (D)*	
	Amitriptyline (D)*	
	Sertraline (O)	
	Valproate (E)*	
	Carbamazépine (E)*	

C=troubles du comportement, M=épisodes maniaques, S=troubles du sommeil, A=troubles attentionnels et hyperactivité, D=dépression, E=épilepsie, *=molécules ayant fait l'objet de publications internationales dans l'autisme.

réponse aux perturbations sensorielles induites par les neuroleptiques sédatifs. Un effet identique est largement connu avec les benzodiazépines chez l'enfant [56] ;

– l'effet sédatif retentit sur les potentialités évolutives du sujet en diminuant ses capacités attentionnelles nécessaires à l'apprentissage [57], et ce, tout au long de la vie ;

– l'effet sédatif augmente rarement à mesure qu'on augmente les doses [52].

Parmi les antipsychotiques classiques, il est donc conseillé d'éviter l'usage des molécules sédatives (de la plus modérée à la plus puissante (*tableau 2*) et de préférer les molécules peu ou pas sédatives (halopéridol, chlorpromazine) [58].

Les antipsychotiques atypiques occupent une place de choix et de première ligne, la rispéridone et l'aripiprazole bénéficiant d'une approbation de la Food and Drug Administration (FDA) aux USA depuis près de 10 ans, bien que les effets indésirables qu'elles provoquent ne sont pas moins bénins que les molécules de première génération [23, 59]. Pour ces molécules comme des plus anciennes comme l'halopéridol, c'est un effet à moyen terme, régulateur (humeur, anxiété, impulsivité) qui sera visé, plus qu'un effet immédiat.

Pour l'ensemble de cette classe, l'American Diabetes Association et l'American Psychiatric Association recommandent la réalisation d'un bilan préthérapeutique (IMC, TA, glycémie, lipidémie) puis un suivi mensuel (poids), trimestriel initial (TA, glycémie, lipidémie) et enfin annuel pour l'ensemble de ces paramètres [57].

Les antidépresseurs

La sérotonine est le neurotransmetteur principal impliqué dans l'organisation somatosensorielle lors du développement du cerveau [60]. Des études anciennes et répliquées montrant une corrélation entre hypersérotoninémie avec stockage anormal intraplaquettaire (très fréquente dans l'autisme et le déficit intellectuel), laissent supposer un mécanisme intracérébral similaire, à savoir une rétention présynaptique de sérotonine avec déficit synaptique [61]. Ceci permettrait d'expliquer les anomalies sensorielles, émotionnelles (irritabilité) et les problèmes digestifs observés chez les sujets autistes [60].

Cependant, bien que fortement représentées dans les prescriptions chez les sujets autistes (jusqu'à 59 % [62]), les antidépresseurs peinent à établir leur efficacité au-delà d'essais cliniques ou d'études en ouvert.

Les tricycliques ont montré une efficacité insuffisante et la fréquence élevée d'effets secondaires chez les sujets autistes [62, 63]. Ils sont à éviter, exceptés, en seconde intention, l'amitryptylline qui a apporté un bénéfice en association avec un antipsychotique chez des enfants impulsifs et agités (dose 0,5-1,27 mg/kg/j)[64]. Un ECG est indispensable ainsi qu'un dosage biologique régulier (100-250 ng/mL) afin d'éviter le risque de torsade de pointes [64].

Les travaux sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont largement été orientés par une hypothèse de correspondance symptomatique entre les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et les stéréotypies [62], analogie actuellement invalidée mais qui a semé le doute du fait de résultats négatifs [43, 48, 62]. L'effet sur l'anxiété, pourtant important, et sans effet sédatif, est en grande partie négligé dans les études [43, 62, 65]. Là encore, c'est un effet régulateur sur l'angoisse qu'il faut envisager, d'où la nécessité d'attendre plusieurs semaines (au moins 8 à 12 semaines) pour juger de l'efficacité.

Les psychostimulants

Le méthylphénidate, efficace sur l'hyperactivité quand le développement cognitif est préservé, est à déconseiller car il provoque angoisses, paniques, agitation chez des autistes déficitaires [52, 59, 66, 67].

Telecharge le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

Tableau 2. Profil sédatif des antipsychotiques de première génération.

Sédation			
Minime	←———————→		Majeure
Propériciazine	Chlorpromazine	Cyamémazine	Lévomépromazine

Les hypnotiques

La mélatonine, hormone qui a pour substrat naturel intermédiaire de sa synthèse la sérotonine [60], est supposée avoir une production anormale dans les TED, bien que les études soient contradictoires [14]. Sa forme pharmaceutique a le meilleur niveau de preuve d'efficacité dans l'insomnie [48].

Autres

– Les **anticonvulsivants** ont été utilisés initialement chez les enfants cérébrolésés, et ont montré une capacité à traiter l'impulsivité, la labilité thymique, l'irritabilité et les comportements agressifs, tout comme un effet amplificateur de celui des ISRS [33]. Seul le valproate a montré son efficacité dans le traitement de l'irritabilité dans les TED dans une récente méta-analyse [24].

– La **clonidine**, agent alpha-2 adrenergique est un traitement alternatif du TDAH aux USA, présente un effet intéressant dans les troubles affectifs, sensoriels et l'agitation des autistes [33, 67].

– La **naltrexone**, antagoniste opioïde, a été utilisé dans les automutilations sur la base d'une hypothèse de production anormale d'endorphines dans ces troubles [24]. Elle semble avoir des effets positifs dose-dépendants, mais uniquement à court terme et chez des sujets présentant des automutilations sévères et échappant au renforcement social, bien que des études à plus grande échelle n'aient pas permis de répliquer les résultats [24, 61].

– La **N-Actéyl cyctéine**, agent modulateur glutamatergique a montré des effets positifs (dose de départ 900 mg/j, jusqu'à la dose finale de 2700 mg/j) dans une petite étude sur 29 enfants, mais les scores d'irritabilité de départ (ABC-I) étaient faibles et en dessous du seuil admis pour débuter un traitement (> 18) [24].

– Les anti-histaminiques, classiques dans la pharmacopée française pour leur usage anxiolytique sont à proscrire chez les sujets autistes du fait de leur effet paradoxal sur le comportement et leur risque d'allongement du QTc [57].

Selon le profil d'innocuité

La population des autistes étant plus fragile que d'autres populations pédopsychiatriques [24], le choix du psychotrope doit nécessairement comporter la prise en compte des effets secondaires des molécules envisagées et une discussion ouverte avec la famille [33].

Dans un premier temps, il est indispensable d'éliminer les molécules pour lesquelles le risque cardiaque est le plus élevé. Du risque nul au risque le plus élevé (> 2 %) d'allongement du QTc, on retrouve : 1) aripiprazole, clonidine, loxapine, mélatonine, valproate ; 2) citalopram, escitalopram, fluoxétine, mirtazapine, rispéridone ; 3) amitriptyline, chlorpromazine, halopéridol, propéricyazine, pimozide [57]. Il faudra donc éviter d'associer les molécules du groupe 3 au risque de voir les effets sur le QTc se majorer.

Dans notre travail, il a été fait le choix de se concentrer sur les effets les plus rapportés pour la classe la plus référencée, à savoir les antipsychotiques [24]. Ce sont aussi les effets indésirables qui conduisent le plus à des interruptions de traitement de la part des parents, d'autant qu'ils peuvent interférer avec les autres soins. Ils sont :

– comportementaux (agitation, irritabilité et anxiété),
– cognitifs (sédation, troubles de la concentration),
– extrapyramidaux,
– métaboliques (glycémie, acides gras, fonctions hépatiques) et hormonaux (prolactine, hormones sexuelles),
– sur la prise de poids,

Ils ont été classés par niveau de fréquence de survenue selon l'ordre suivant dans le *tableau 3* [57] :

– Niveau 0 : rare (< 0,1 %)
– Niveau 1 : peu fréquent (0,1 %-1 %) ;
– Niveau 2 : fréquent (1 %-10 %) ;
– Niveau 3 : très fréquent (10 %-30 %) ;
– Niveau 4 : hautement fréquent (> 30 %).

Comparer ainsi des classes pharmacologiques différentes au travers de leurs effets secondaires peut paraître étrange, mais cette comparaison est aussi valable pour les effets thérapeutiques car nous verrons que des médicaments de classes différentes peuvent agir sur une même cible. Bien qu'il n'y ait pas d'intérêt à faire des comparaisons globales, le tableau permet tout de même de constater que les profils d'innocuité peuvent être élevés (mélatonine, escitalopram, clonidine, citalopram, mirtazapine, méthylphénidate), intermédiaires (aripiprazole, propéricyazine, halopéridol, loxapine, valproate) et faibles (chlorpromazine, rispéridone). Mais c'est bien plus les caractéristiques du patient qui feront éviter une molécule (par exemple hyperphagie et obésité qui risqueront d'être majorées par la rispéridone ou la mirtazapine ; déficit intellectuel sévère qui risquera d'avoir d'importants effets indésirables avec le méthylphénidate).

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

Tableau 3. Tableau d'innocuité.

Niveau de fréquence d'EI	Catégorie d'effets indésirables				
	Comportementaux	**Cognitifs**	**EPS**	**Métabolique/ hormonal**	**Poids**
0	-	Mélatonine Méthylphénidate	Citalopram Escitalopram Mirtazapine Valproate Mélatonine Clonidine	Méthylphénidate Citalopram Escitalopram Mirtazapine Mélatonine Clonidine	Clonidine
1	Escitalopram Propéricyazine Mélatonine	-	-	Aripiprazole	Escitalopram Mélatonine
2	Chlorpromazine Loxapine Mirtazapine Valproate Clonidine	Escitalopram	Méthylphénidate Aripiprazole	Halopéridol Propéricyazine Loxapine	Citalopram Halopéridol Propéricyazine Loxapine Aripiprazole
3	Citalopram Halopéridol Rispéridone Aripiprazole	Citalopram Halopéridol Aripiprazole Valproate	Propéricyazine Rispéridone Chlorpromazine	Rispéridone	-
4	Méthylphénidate	Mirtazapine Propéricyazine Rispéridone Chlorpromazine Loxapine Clonidine (init.)	Halopéridol Loxapine	Chlorpromazine Valproate	Mirtazapine Rispéridone Chlorprmazine Valproate Méthylphénidate

Selon le symptôme cible et la balance bénéfice/risque

Opter pour une démarche empirique recommande donc de privilégier :

– un traitement donc le mécanisme d'action vise le symptôme cible, c'est-à-dire le problème psychopathologique supposé en arrière-plan du phénomène comportemental observé ;

– pour un même symptôme cible, une molécule à l'effet fortement documenté et avec une balance bénéfice/risque en faveur du patient selon ses propres facteurs de risque ;

– une gradation des approches partant des molécules les plus usitées en 1re intention vers les molécules les plus originales ;

– en cas d'inefficacité, opérer des switchs ou adjoindre une autre molécule (en évitant les interactions) après un temps d'utilisation suffisamment long et documenté par une évaluation de l'effet (échelle ABC) et des effets indésirables.

Ainsi, par symptôme cible, apparaissent comme probant [7, 54, 59] :

– dans l'hyperkinésie et la distractibilité : le méthylphénidate chez des sujets avec QI préservé ; la clonidine chez les sujets avec déficit intellectuel ;

– dans l'impulsivité : l'aripiprazole et la rispéridone, puis l'halopéridol et le valproate ;

– dans l'irritabilité et l'agressivité : la rispéridone et l'aripiprazole, les ISRS, l'halopéridol, le valproate et la clonidine ;

– dans l'anxiété : la mirtazapine, les ISRS, l'aripiprazole et la rispéridone ;

– dans les troubles du sommeil : la mélatonine, la mirtazapine.

Le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature est référencé par le *tableau 4* à partir des travaux de Benvenuto *et al* [7].

Molécules de première ligne

Aripiprazole

Cette molécule bénéficie de l'autorisation de la FDA pour l'irritabilité dans l'autisme [24] et de solides données scientifiques retrouvées par la revue *Cochrane* dans 2 méta-analyse [68, 69] à moyen terme (8 semaines) comme à plus long terme. Elle existe depuis peu sous forme buvable dosée à 1 mg/mL.

– Initiation à 2 ou 2,5 mg/j

– Paliers de 2,5 mg/semaine

– Jusqu'à 7,5 à 15 mg/j [57, 69], son efficacité étant liée à l'usage de doses variables, ajustées à chaque sujet [24].

Bien que pouvant occasionner une prise de poids, elle est relativement bien tolérée (voir le tableau d'innocuité). Enfin, son arrêt, comme pour la plupart

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

Tableau 4. Symptômes cibles dans les TED et agents pharmacologiques.

Manifestations comportementales	Agents pharmacologiques	
	Haut niveau de preuve	**Faible niveau de preuve**
Hyperkinésie/distractibilité	Methylphénidate*** Rispéridone*** Aripiprazole***	Clonidine*
Comportements agressifs/irritabilité/impulsivité	Rispéridone*** Aripiprazole*** Halopéridol**	Valproate* Mirtazapine* Quiétapine* Palipéridone* Mirtazapine*
Anxiété	-	Mirtazapine* Citalopram* Escitalopram**
Stéréotypies/comportements répétitifs	Rispéridone*** Aripiprazole*** Fluoxétine**	Valproate* Citalopram*

*efficacité peu documentée (absence d'essai clinique randomisé (ECR) ou résultats non statistiquement significatifs) ; **efficacité moyennement documenté (un ECR significatif) ; ***efficacité largement documentée (≥ 2 ECR).

des autres molécules, devra être progressif, à raison de 2,5 mg par période de 3 à 4 jours.

Rispéridone

La rispéridone est la molécule la plus utilisée en cas d'irritabilité et de comportement agressif, avec un maintien des effets sur 6 mois [24, 40]. La rispéridone montre une bonne efficacité à doses fixes entre 1,2 et 1,9 mg/j, témoignant d'un effet dose-dépendant [24].

– Initiation à 0,25 mg/j
– Paliers de 0,25 mg/semaine [57],
– Doses maximales étant de 2 mg/j (enfant, adolescent) soit 0,05 mg/kg/j, à 4 mg/j (adultes), des doses supérieures n'assurant aucun bénéfice thérapeutique et pouvant majorer le risque d'effet indésirable.
– Si la prise peut se faire en une dose unique [57], en pratique courante, la variabilité de la demi-vie (3-20 h) conduit à fractionner en 2 doses.

La rispéridone présente des risques métaboliques importants : prise de poids qui touche 67 à 83 % des patients [33], élévation de la prolactine chez 57 % des sujets [33], augmentation de la glycémie, des triglycérides et des transaminases [70]. Sur un groupe de 97 patients TED de, recevant en moyenne 1,8 à 1,92 mg/j de rispéridone, le nombre de patients obèses a doublé, passant de 18,6 % au début de l'étude à 41,2 % au bout de 22,9 semaines de traitement [70]. Les enfants de moins de 7 ans, présentant une augmentation de l'appétit dans les premières semaines du traitement étaient les plus touchés. Le nombre de syndromes métaboliques repérés a doublé au cours du traitement.

Rispéridone ou Aripiprazole ?

Bien que plusieurs travaux les placent comme d'efficacité équivalente dans le traitement de l'irritabilité dans les TED [24, 71, 72], l'aripiprazole a un retentissement métabolique (glycémie, lipidémie), pondéral, cognitif et extrapyramidal moindre que la rispéridone [24, 72-74], faisant de cette molécule le choix de première intention dans cette classe. Dans notre pratique clinique (plus de 7 ans d'usage pour ces deux molécules), il semble que l'aripiprazole soit plus efficace en cas d'excitation et d'agitation que la rispéridone, et *a contrario*, celle-ci se montre supérieure en cas d'agressivité.

Halopéridol

Si l'halopéridol montre la meilleure efficacité sur l'impulsivité et les colères [24, 33], il présente un risque d'effets extrapyramidaux trois fois supérieur au pimozide, molécule de la même génération ; ses effets secondaires sont essentiellement à type de dyskinésie tardive sévère chez 30 % des enfants [33]. Ces résultats sont à nuancer car, dans une récente méta-analyse sur le traitement de l'irritabilité dans l'autisme, il présente moins d'occurrences d'effets extrapyramidaux (EPS) que la rispéridone [24]. Il est le plus souvent utilisé à la dose de 0,25 à 4 mg/j [59]. Si son effet à long terme (6 mois) est maintenu, ses risques d'EPS augmentent aussi [59].

– Initiation à 0,5 mg/j
– Paliers de 0,5 mg/j
– Doses maximales 4 mg/j (enfant), 10 mg/j (ado-adulte) soit 0,05-0,075 mg/kg/j [57]

Mélatonine

Une méta-analyse récente [75] a montré son efficacité sur le sommeil, de même qu'elle améliore le comportement le lendemain. Son effet est perceptible dès la première semaine et se maintient sur plusieurs mois [11]. Il semble que, plus que remplacer une mélatonine physiologique non ou peu sécrétée chez les enfants TED (donnée controversée), elle ait un effet hypnotique et anxiolytique naturel [14]. Elle génère en outre peu

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

d'effets secondaires ce qui en fait une molécule de choix en cas de troubles du sommeil, dont les effets sont particulièrement délétères sur les apprentissages, le comportement et la vie familiale.

– Débuter à 2 mg/j
– Paliers de 2 mg/3 jours selon l'effet
– Pas d'effet au-delà de 10 mg/j
– Effet et dose variables selon les sujets.

Sa forme à libération prolongée a montré son efficacité et son innocuité, à des doses de 2 à 5 mg/j dans un récent essai randomisé [76]. Elle peut être prescrite dans le cadre de la RTU dont bénéficie le fabricant, mais le comprimé doit être intact pour garantir la libération progressive. Elle est prescrite, soit en préparation officinale mentionnant « *à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente* » ou dans sa forme princeps en mentionnant « *prescription dans le cadre d'une RTU* ».

Mirtazapine

La mirtazapine est une molécule souvent utilisée en pratique clinique pour le traitement de l'insomnie et de l'angoisse [77, 78] avec une innocuité intermédiaire [59, 65, 79]. Elle présente l'intérêt d'un profil unique d'antagonisme des récepteurs de la sérotonine et de la noradrénaline, avec une certaine efficacité sur l'irritabilité et sur l'angoisse [77, 80]. À noter cependant qu'elle n'a pas d'effet sur les grands états d'agitation, voire qu'elle peut en provoquer par des effets « *manic-like* ». Elle est dosée à 15 mg, un comprimé (orodispersible) au coucher.

Molécules de seconde intention

Autres antipsychotiques de 1re génération

Ces molécules peuvent s'avérer utiles pour atténuer une impulsivité ou une agressivité importante dans l'attente des premiers effets d'un traitement régulateur (ISRS par exemple). Il est néanmoins nécessaire de prendre en compte les risques (survenue d'EPS) et la très faible et ancienne littérature à leur sujet quand on a recours à leur prescription. Il faudra toujours privilégier les profils intermédiaires comme :

– *Chlorpromazine* (1-5 mg/kg/j) soit 150-200 mg/j pour les enfants et 225-375 mg/j pour les adolescents ([57]) et *Loxapine* (50-100 mg/j) pour l'irritabilité, l'impulsivité, l'agressivité ;

– *Propériciazine* (0,1-0,5 mg/kg/j) pour l'anxiété, l'irritabilité, l'agressivité ;

Autres ISRS

Le *Citalopram*, voit son efficacité reconnue dans l'angoisse et l'irritabilité [24, 78, 81-83]. C'est une molécule utile par son profil très sélectif sur la sérotonine et par son faible risque d'interactions avec d'autres traitements [52]. Il est utilisé à petites doses (10 mg/j) [65] et bénéficie d'une forme buvable.

– La *Fluoxétine* a démontré son efficacité dans l'amélioration du comportement chez l'autiste adulte à une dose allant de 20 à 80 mg sur 12 semaines, mais pas chez l'enfant [43]. On dispose d'une forme buvable.

– L'*Escitalopram* a montré ainsi son efficacité sur l'irritabilité dans un essai ouvert et à petites doses (2,5-5 mg/j), et a confirmé sa responsabilité dans l'augmentation de l'irritabilité et de l'agitation à fortes doses (dès 10 mg/j) [59, 79, 83].

Clonidine

La clonidine a un effet sur l'agitation, l'impulsivité et les colères démontré dans une méta-analyse [24] et semble en général bien tolérée [59], notamment chez les sujets avec déficit intellectuel.

Elle doit être maniée avec précaution :

– débuter au coucher à 0,05 mg/j
– paliers de 0,05 mg/semaine,
– dose maximale : 0,4 mg/j (3-10 µg/kg/j), 0,6 mg/j pour les adultes,
– privilégier 2 prises en journée

L'effet secondaire principal est une baisse de la tension artérielle à 30-60 min de la prise puis 2-4 h plus tard. Elle se manifeste par une somnolence. Il faut plusieurs semaines pour ajuster la dose et voir disparaître cet effet secondaire. Le comprimé en France est dosé à 0,15 mg/j, il faut donc demander une préparation officinale.

Valproate

Cet anticonvulsivant a montré son intérêt dans l'agressivité et la labilité émotionnelle dans l'autisme associé au déficit intellectuel [57, 84]. Il doit être utilisé avec prudence, notamment du fait de ses effets indésirables hématologiques, métaboliques, hépatiques et hormonaux [57]. À noter qu'il présente des interactions : effet inducteur enzymatique sur l'aripiprazole, concentration augmentée par la chlorpromazine… Il est nécessaire de réaliser un bilan initial (hémogramme, transaminases, lipidémie) et une surveillance (à 1, 2 mois puis tous les 4 à 6 mois) avec un dosage sérique régulier (50-115 µg/mL) 3 à 5 jours après chaque changement de dose.

– Chez l'enfant, débuter à 125 mg/j pour une dose max de 1-1,2 g/j,
– chez l'adolescent, débuter à 250 mg/j pour une dose max de 1-2,5 g/j

La diminution devra nécessairement être progressive car il y a un risque de crise convulsive lors d'un arrêt brutal.

Problématiques connexes

Forme galénique

Le fait que de nombreuses molécules n'aient pas l'AMM chez l'enfant conduit à des formes galéniques le plus souvent non adaptées à ce public, empêchant leur administration [33]. De nombreux comprimés qui sont enrobés afin de résister à l'acidité gastrique ou à la lumière, ne pourront être écrasés au risque d'être

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

inefficaces. Par ailleurs, les formes buvables des molécules anciennes ont pour excipient l'alcool, et leur goût amer les fait rejeter par les enfants. Il faudra donc faire preuve d'ingéniosité et se faire aider de la famille pour déterminer au cas par cas la meilleure alternative en fonction des préférences alimentaires du patient : préparation officinale, insertion dans un petit aliment, mélange liquide sucré ou salé selon les goûts

Plurithérapie et *switch*

Bien que peu recommandée, elle est courante chez les sujets autistes avec retard intellectuel [23, 30, 44]. Elle est de surcroît très peu étudiée dans la littérature. Elle doit être pratiquée avec prudence, en associant toujours des molécules ayant peu d'interactions (attention aux molécules inhibitrices ou inductrices enzymatiques : fluoxétine, valproate ; ou potentialisant les risques sur le QTc comme halopéridol + citalopram), et en pratiquant toujours la règle d'un seul changement à la fois. Lorsque des switchs entre une molécule (M1) et une autre (M2) doivent être réalisés, 4 méthodes existent : « *wash-out/start* » (fenêtre thérapeutique de 5 demi-vies entre M1 et M2), « *stop and start* » (arrêt immédiat M1 concomitant de l'initiation de M2), « *cross*-taper » (diminution progressive de M1 pendant que M2 est introduite progressivement) et « *delayed withdrawal* » (initiation de la M2 jusqu'au max, puis diminution et arrêt de M1). Elles sont fonction du contexte clinique et du risque de potentialisation d'effets indésirables.

Suivi du traitement

Le traitement doit permettre de renforcer la disponibilité du patient pour les activités d'apprentissages et l'acquisition de compétences parentales. Il n'est pas une fin en soi [23]. Une démarche de prescription raisonnée est donc basée sur :

– Une surveillance et l'évaluation régulières des effets indésirables, et de balance bénéfices/risques ;

– L'observation de la poursuite du développement et des acquis du patient;

– Un objectif de limitation des effets de « l'habituation », qui conduirait à des arrêts difficiles (avec perte de visibilité des effets par le prescripteur) ;

– L'avis de la famille et de l'équipe qui prend en charge l'enfant ;

Pour étayer sa réflexion, le prescripteur peut s'aider d'une fenêtre thérapeutique.

Arrêt du traitement

Il s'agit là d'un problème, et non des moindres, qui se pose au prescripteur. Comme cité précédemment, il faut prendre en compte comme paramètre biaisant la réflexion l'effet sur le patient et son entourage. En effet, parfois, en dehors de toute rationalité, l'administration régulière d'un traitement calme l'entourage du patient [9], rendant difficile l'arrêt du psychotrope. Cet arrêt doit donc être un objectif inscrit dès le début de la prescription, le temps de mettre en place d'autres mesures efficientes, afin d'éviter l'instauration d'habitudes, dont le recours au psychotrope ferait partie. Par ailleurs, le patient lui-même peut développer une forme d'habituation sensorielle à son traitement.

L'adage « *low and slow* » (faiblement et lentement) proposé par Thivierge [9] se vérifie dans la pratique quand les conditions décrite plus haut font échouer la traditionnelle baisse d'un tiers de dose toutes les semaines. Ici on préfèrera diminuer de 10 % la dose chaque trimestre pour un traitement instauré depuis plusieurs mois.

Conclusion

Le recours aux prescriptions de psychotropes augmente considérablement dans les troubles du comportement des autistes, particulièrement quand ils souffrent d'un retard mental associé. Ce recours doit rester exceptionnel, les travaux montrant que les prescriptions médicamenteuses sont inversement proportionnelles à une offre de soins adaptée. Mais c'est surtout la grande disparité de la qualité des études scientifiques sur les modalités d'action, les effets potentiels et les effets indésirables des psychotropes dans l'autisme avec déficit qu'il faut pointer, afin de permettre au prescripteur le droit de s'accorder une réflexion aboutie.

La démarche clinique doit prendre en compte la complexité du monde de l'autisme avec déficit intellectuel, et chacun de ses aspects doit être exploré avec minutie une fois l'observation détaillée et contextualisée du comportement réalisée : profil autistique, profil développemental, profil fonctionnel, profil sensoriel, profil veille-sommeil et bien sûr profil algique et somatique. Il n'est pas rare que plusieurs causes aient un effet synergique. Dans les cas où la prescription s'avère nécessaire, il sera préféré un raisonnement impliquant la recherche d'une cible thérapeutique, l'adéquation de la molécule correspondant à la cible et son profil d'innocuité en fonction du terrain, plutôt que le recours à la molécule la plus décrite dans la littérature. Dans ce domaine, c'est au final le suivi régulier du patient (évolution, effets secondaires) qui signera l'efficience de la prescription, tant les variations interindividuelles sont grandes.

Liens d'intérêt l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Murphy O, Healy O, Leader G. Risk factors for challenging behaviors among 157 children with autism spectrum disorder in Ireland §. *Res Autism Spectr Disord* 2009 ; 3 : 474-82.

2. Mannion A, Leader G, Healy O. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder §. *Res Autism Spectr Disord* 2013 ; 7(1) : 35-42.

Téléchargé le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

3. Dimian AF, Botteron KN, Dager SR, *et al*. Potential Risk Factors for the Development of Self-Injurious Behavior among Infants at Risk for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 2017 ; 47(5) : 1-13.

4. McTiernan A, Leader G, Healy O, Mannion A. Analysis of risk factors and early predictors of challenging behavior for children with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord* 2011 ; 5(3) : 1215-22.

5. Olivié H. The medical care of children with autism. *Eur J Pediatr* 2012 ; 171(5) : 741-9.

6. Venkat A, Jauch E, Russell WS, Crist CR. Care of the Patient With an Autism Spectrum Disorder by the General Physician. *Postgrad Med J* 2012 ; 88 : 472-81.

7. Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, Curatolo P. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2013 ; 35(2) : 119-27.

8. Tilford JM, Payakachat N, Kuhlthau K, *et al*. Treatment for sleep problems in children with autism and caregiver spillover effects. *J Autism Dev Disord*. 2015 ; 45(11) : 3613-23.

9. Thivierge J, Radouco-Thomas M. L'utilisation des psychotropes chez les personnes autistes. In : Rogé B, Barthélémy C, Magerotte G, eds. *Améliorer La Qualité de Vie Des Personnes Autistes* Paris : Dunod ; 2008 : 157-170.

10. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med* 2010 ; 11(7) : 659-64.

11. Malow BA, Adkins KW, McGrew SG, *et al*. Melatonin for sleep in children with autism : a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord* 2012 ; 42(8) : 1729-37.

12. Mazurek MO, Kanne SM, Wodka EL. Physical aggression in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2013 ; 7(3) : 455-65.

13. Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SM, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD) : a review. *J Neurodev Disord* 2014 ; 6(1) : 44.

14. Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW, *et al*. Melatonin in Children with Autism Spectrum Disorders : Endogenous and Pharmacokinetic Profiles in Relation to Sleep. *J Autism Dev Disord* 2014 ; 44 : 2525-35.

15. Grandin T. My Experiences with Visual Thinking Sensory Problems and Communication Difficulties. 2000. https://www.autism.com/advocacy_grandin_visual%20thinking.

16. Barrow WJ, Jaworski M, Accardo PJ. Persistent Toe Walking in Autism. *J Child Neurol*. 2011 ; 26(5) : 619-21.

17. Bogdashina O. *Questions sensorielles et perceptives dans l'Autisme et le Syndrome d'Asperger*. Grasse : AFD, 2012.

18. Gonthier C, Longuépée L, Bouvard M. Sensory Processing in Low-Functioning Adults with Autism Spectrum Disorder : Distinct Sensory Profiles and Their Relationships with Behavioral Dysfunction. *J Autism Dev Disord* 2016 ; 46 : 3078-89.

19. Lidstone J, Uljarevic M, Sullivan J, *et al*. Relations among restricted and repetitive behaviours, anxiety and sensory features in children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2014 ; 8(2) : 82-92.

20. Willaye E, Magerotte G. *Évaluation et Intervention Auprès des Comportements Défis. Déficience Intellectuelle et Autisme*. Bruxelles : De Boek, 2008.

21. Elven BH. *No Fighting, No Biting, No Screaming. How to make behaving positively possible for people with autism and other developmental disabilities*. London : JKP, 2010.

22. Emerson, E. Challenging Behaviour : Analysis and intervention in people with learning disabilities, 2nd Ed. Cambridge : Cambridge University Press, 2001.

23. Matson JL, Hess JA. Psychotropic drug efficacy and side effects for persons with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2011 ; 5(1) : 230-6.

24. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, *et al*. Pharmacologic Treatment of Severe Irritability and Problem Behaviors in Autism : A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 ; 137(Suppl 2) : S124-35.

25. Hollocks MJ, Howlin P, Papadopoulos AS, Khondoker M, Simonoff E. Differences in HPA-axis and heart rate responsiveness to psychosocial stress in children with autism spectrum disorders with and without comorbid anxiety. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 ; 46 : 32-45.

26. Tordjman S, Anderson GM, Kermarrec S, *et al*. Altered circadian patterns of salivary cortisol in low-functioning children and adolescents with autism. *Psychoneuroendocrinology* 2014 ; 50 : 227-45.

27. Hatcher R, Meekins KA, Furlanetto RW, Charles JM. Enhanced Cortisol Response to Stress in Children in Autism. *J Autism Dev Disord* 2012 ; 42(1) : 75-81.

28. Aman MG, Bourgondien ME, Van ME, Wolford PL, Sarphare G. Psychotropic and anticonvulsivant drugs in subjetcs with autism : Prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 ; 34(12) : 1672-81.

29. Aman MG, Lam KSL, Bourgondien ME. Medication Patterns in Patients with Autism : Temporal, Regional, and Demographic Influences. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2005 ; 15(1) : 116-26.

30. Memari AH, Ziaee V, Beygi S, Moshayedi P. Overuse of psychotropic medications among children and adolescents with autism spectrum disorders : Perspective from a developing country. *Res Dev Disabil* 2012 ; 33(2) : 563-9.

31. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2008 ; 121(3) : e441-8.

32. Vitiello B, Correll C, Zwieten-boot B, Van B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents : Increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009 ; 19(9) : 629-35.

33. West L, Waldrop J, Brunssen S. Pharmacologic Treatment for the Core Deficits and Associated Symptoms of Autism in Children. *J Pediatr Heal Care* 2009 ; 23(2) : 75-89.

34. Bethea TC, Sikich L. Early Pharmacological Treatment of Autism : A Rationale for Developmental Treatment. *Biol Psychiatry* 2007 ; 61 : 521-37.

35. Carrasco M, Volkmar FR, Bloch MH. Pharmacologic Treatment of Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders : Evidence of Publication Bias. *Pediatrics* 2012 ; 129(5) : 1301-10.

36. Aman MG, Singh N, Stewerat A, Field C. The Aberrant Behavior Checklist : a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic* 1985 ; 89(5) : 492-502.

37. Kaat AJ, Lecavalier L, Aman MG. Validity of the aberrant behavior checklist in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2014 ; 44(5) : 1103-16.

38. Schmidt JD, Huete JM, Fodstad JC, Chin MD, Kurtz PF. An evaluation of the Aberrant Behavior Checklist for children under age 5. *Res Dev Disabil* 2013 ; 34(4) : 1190-7.

39. Emslie GJ. Are Adults Just Big Children ? *Am J Psychiatry* 2012 ; 169(3) : 248-50.

40. Jesner O, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 ; (1).

41. Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In : Rey J, ed. *IACAPAP E-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions ; 2012 : 1-19.

42. Johnco CJ, De Nadal AS, Lewin AB, Ehrenreich-May J, Wood JJ, Storch EA. Defining Treatment Response and Symptom Remission for Anxiety Disorder in Pediatric Autism Spectrum Disorders Using th Pediatric Anxiety Rating Scale. *J Autism Dev Disord* 2015 ; 45 : 3232-42.

43. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD) (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8).

44. Kirino E. Efficacy and Tolerability of Pharmacotherapy Options for the Treatment of Irritability in Autistic Children. *Clin Med Insights Pediatr* 2014 ; 8 : 17-30.

45. Persico AM, Arango C, Buitelaar JK, *et al*. Unmet needs in paediatric psychopharmacology:Present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 ; 25(10) : 1513-31.

46. Enenbach M. Pharmacological Management of Autism Spectrum Disorder, ADHD & Related Disorders. In : *HELP Group Summit*. ;2013.

47. Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, 4th Ed.* New York : Cambridge university Press, 2013.

48. Béhérec L, Quilici G, Rosier a, Gerardin P, Campion D, Guillin O. Efficacité des traitements pharmacologiques dans les troubles envahissants du développement : une revue de la littérature. *Encephale* 2014 ; 40 : 188-96.

49. HAS. *Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de Circadin (mélatonine) dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation*. 2015.

Telecharge le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)

50. HAS. *Autisme et Autres Troubles Envahissants Du Développement : Interventions Éducatives et Thérapeutiques Coordonnées Chez L'Enfant et L'Adolescent. Recommandations*. 2012.

51. Brylewski J, Duggan L. Antipsychotic medication for challenging behaviour in people with learning disability. Cochrane Database Syst Rev. 2004 ; (3).

52. Tuffreau R. Intérêts et limites de l'utilisation des médicaments pour les personnes avec autisme. *Bulletin scientifique de l'ARAPI* 2010 ; 25 : 52-6.

53. Myers SM. The status of pharmacotherapy for autism spectrum disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2007 ; 8 : 1579-603.

54. Cauffield JS. Medication Use in Autism Spectrum Disorders : What is the Evidence? *Formulary* 2013 ; 48(5) : 1-10.

55. Tsai LY. Psychopharmacology in Autism. *Psychosom Med* 1999 ; 61 : 651-65.

56. Johnson CP, Myers SC. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007 ; 120 : 1183-215.

57. Elbe D, Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS. *Clinical Handbook for Psychotropic Drugs for Children and Adolescents*. 3rd Ed. Boston : Hogrefe & Huber Publishing;2014.

58. Calanca A, Bryois C, Buclin T. Vademecum de therapeutique psychiatrique. Geneve : Medecine et hygiene 1997.

59. DeFilippis M, Wagner KD. Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. *Psychopharmacol Bull*. 2016 ; 46(2) : 18-41.

60. Muller CL, Anacker AM, Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder : From biomarker to animal models. *Neuroscience* 2016 ; 321 : 24-41.

61. Mahatmya D, Zobel A, Valdovinos MG. Treatment Approaches for Self-injurious Behavior in Individuals with Autism: Behavioral and Pharmacological Methods. *J Early Intensive Behav Interv* 2008 ; 5(1) : 106-18.

62. King BH, Hollander E, Sikich L, *et al*. Lack of Efficacy of Citalopram in Children With Autism Spectrum Disorders and High Levels of Repetitive Behavior. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ; 66(6) : 583-90.

63. Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, Woolfenden S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents (Review). *Cochrane Libr* 2012 ; (3).

64. Bhatti I, Thome A, Oxler Smith P, *et al*. A retrospective study of amitriptyline in youth with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2013 ; 43 : 1017-27.

65. Chamak B, Masse A. Autisme et prescription. *De l'importance de l'expérience clinique. PSN* 2005 ; 3(15) : 224-32.

66. Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of Aggression in Children and Adolescents with Autism : A Critical Review of Efficacy and Tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 ; 18(2) : 157-78.

67. Doyle CA, Mcdougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci* 2012 ; 14 : 263-79.

68. Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD) (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; (5).

69. Hirsh L, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD) (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):5-7.

70. Scahill L, Jeon S, Boorin SJ, *et al*. Weight Gain and Metabolic Consequences of Risperidone in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016 ; 55(5) : 415-23.

71. Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2014 ; 45(2) : 185-92.

72. Cohen D, Raffin M, Canitano R, *et al*. Risperidone or aripiprazole in children and adolescents with autism and/or intellectual disability : A Bayesian meta-analysis of efficacy and secondary effects. *Res Autism Spectr Disord* 2013 ; 7(1) : 167-75.

73. Ishitobi M, Hiratani M, Kosaka H, *et al*. Switching to aripiprazole in subjects with pervasive developmental disorders showing tolerability issues with risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012 ; 37(1) : 128-31.

74. Ishitobi M, Kosaka H, Takahashi T, *et al*. Effectiveness and tolerability of switching to aripiprazole from risperidone in subjects with autism spectrum disorders : a prospective open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2013 ; 36(5) : 151-6.

75. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders : a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011 ; 53(9) : 783-92.

76. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017 ; 56(11) : 948-57.

77. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A Naturalistic Open-Label Study of Mirtazapine in Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2001 ; 11(3) : 267-77.

78. Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2016 ; 17(7) : 937-52.

79. Doyle CA, Mcdougle CJ. Pharmacotherapy to control behavioral symptoms in children with autism. *Expert Opin Pharmacother* 2012 ; 13(11) : 1615-29.

80. Dodig-ćurković K, Ćurković M. The Medical Treatment of Autism Disorders. In : Fitzgerald M, ed. *Recent Advances in Autisme Spectrum Disorders - Volume II*. InTech ; 2013 : 194.

81. Kolevzon A, Mathewson KA, Hollander E. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Autism : A Review of Efficacy and Tolerability. *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67(3) : 407-14.

82. Posey DJ, Erickson CA, Stigler KA, Mcdougle CJ. The Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Autism and Related Disorders. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2006 ; 16(1) : 181-6.

83. Nadeau J, Sulkowski ML, Ung D, *et al. Treatment of comorbid anxiety and autism spectrum disorders. Neuropsychiatry (London)* 2011 ; 1(6) : 567-78.

84. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, *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.

| Telecharge le 23/09/2025 sur https://shs.cairn.info (IP: 188.119.36.123)