

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

## **T.S.A: Rôle du pharmacien dans la prise en charge globale**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en  
pharmacie

Session : Juillet 2021.

Présentée par :

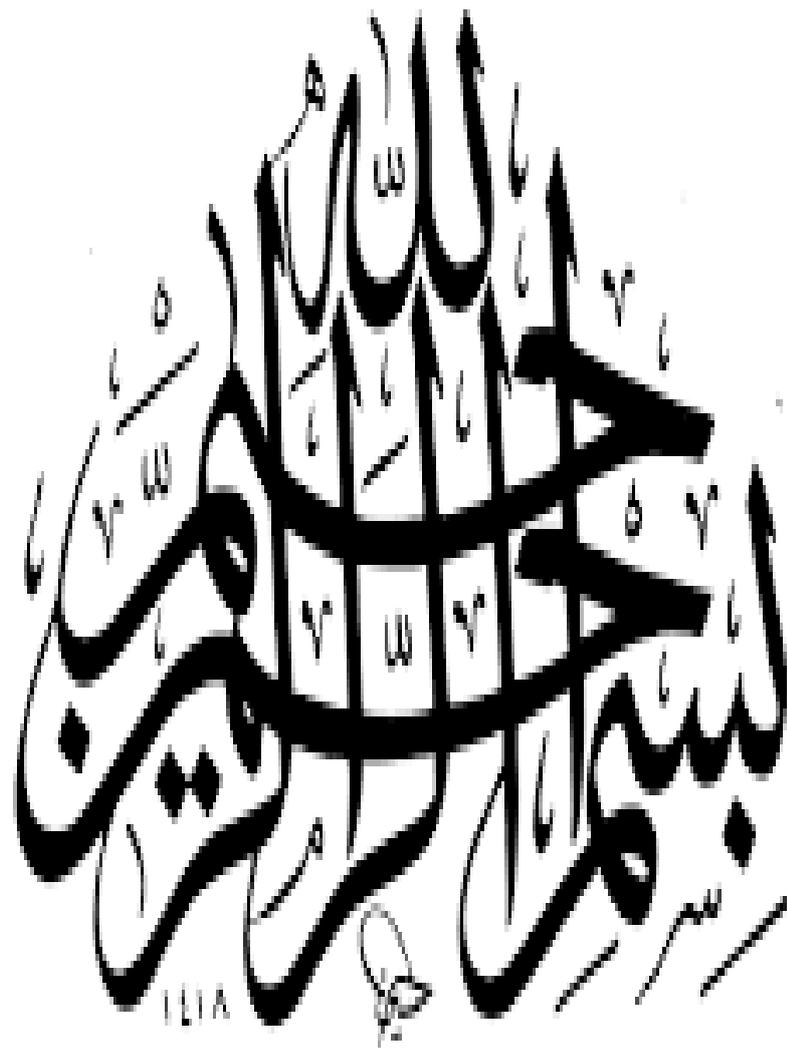
- BENBAHAZ TahaAbdelhamid.
- MELIANI Nada.
- BENHALIMA Yakoub.

Encadrée par :

-Dr F. REGGABI Maitre Assistante en Biophysique au Département De  
Pharmacie Université Saad Dahlab - Blida 1 -

Devant le jury :

- Pr K.REGGABI (professeur en pharmacologie) .....Président
- Dr L. LACEB (maitre assistante en chimie thérapeutique)..... Examineur
- Dr I. BENGHEZAL (maitre assistante en biophysique)..... Examineur



# RemerciementsI

## **Remerciements**

*Nous remercions tout d'abord ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la patience, la santé et la volonté pour réaliser cette thèse.*

*Nos remerciements vont également à nos parents pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour nous permettre de suivre nos études dans les meilleures conditions possibles et n'avoir jamais cessé de nous encourager tout au long de nos années d'étude.*

*Nous tenons à remercier notre encadreur, **Docteur REGGABI Ferial**, pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

***Au le Professeur METAHRI, Chef de service Pédiopsychiatrie du EHS Frantz-Fanon de Blida***

*Nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre service pour effectuer la préparation de notre mémoire de fin d'étude.*

*Nos vifs remerciements vont à l'adresse de tous les membres du jury; **Professeur REGGABI.K, Docteur LACEB.L, Docteur BENGHEZALI.I** ; pour avoir accepté de lire et de critiquer le présent travail.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.*

*Enfin, on remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.*

## Dédicace

A Mes très chers parents **AMAR** et **OUM ELKHIR**  
 Aucune dédicace, aucun mot ne pourrit exprimer à leur juste valeur gratitude et leur amour que je vous porte Je mets entre vos mains, le fruit de longue années d'études, de longue mois de distance de votre amour de votre tendresse, de longue jours d'apprentissage Loin de vous, votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour préserver et prospérer dans la vie Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents Aucune dédicace ne pourra compenser les sacrifices de mes parents.

A Ma Chère fiancée **Assia** Merci énormément pour ton soutien plus que précieux, merci pour ton grand cœur toutes vos qualités seraient trop longues à énumérer, ma vie ne serait pas aussi magique sans ta présence et ton amour je t'aime de toute mon cœur.

A mon cher frère **Mohammed Lamine** et A Mes chères sœurs : **Ilham warda Aicha** et ma petite sœur **Nour elhouda** Je vous remercie pour votre soutien et votre amour.

Que Dieu vous protège et vous accorde santé et longue vie  
 A mes douces nièces **Fatima zohra, Soundous, Khadidja, Khadidja** et **Fati** et à mes braves neveux **Taher, Amar** et **Abed elfetafi** Que Dieu vous protège et vous accorde un avenir prospère avec une vie pleine de bonheur et de succès.

A ceux qui ont cru toujours en moi

A ceux qui étaient toujours présent pour m'encourager

A tous ceux dont l'oubli du nom  
 N'est pas celui du cœur.

**Taha**

# Liste des abréviations III

**ABA:** Applied Behavior Analysis

**ADI-R:** Trouble Envahissant Du Développement

**ADOS:** Autism Diagnostic Observation Schedule

**AHRQ:** Agency for Healthcare Research and Quality

**ALAT :** Alanine AminoTransférase

**AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM :** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**AP1G :** AntiPsychotiques de Première Génération

**AP2G :** AntiPsychotiques de deuxième Génération

**ASAT:** Aspartate AminoTransférase

**ATP:** Adénosine Triphosphate

**CARS:** Childhood Autism Rating Scale

**CFTMEA:** Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfance et de l'Adolescence

**CHU:** Centre Hospitalo-Universitaire

**DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

**ECG:** EléctroCardioGramme

**EEG:** Eléctro-Enchéphalo-Gramme

**ESDM:** Early Start Denver Model

**ETP :** Education Thérapeutique du Patient

**FNS :** Numération Formule Sanguine

**GABA :** Gamma Amino-Butyric Acid

**HAS :** Haute Autorité de Santé

**IRM :** Imagerie par Résonance Magnétique

**ISRS :** inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

**JAMA:** Journal of American Medical Association

**K+:** Potassium

**LCR:** liquide céphalorachidien

**LP :** Libération Prolongée

**MECP2:** Méthyl-CPG-Binding Protein 2

# Liste des abréviations III

**Mg** : Milligramme

**Na+** : Sodium

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PEA**: Potentiels Evoqués Auditifs

**POCS** : Pointes-Ondes Continues Pendant le Sommeil

**PRT** :PivotalResponse Training

**QI**: Quotient Intellectuel

**SNC** : Système Nerveux Central

**STB** : Sclérose Tubéreuse de Bourneville

**TDAH**: Trouble Déficit de l'attention avec hyperactivité

**TEACCH**: Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children

**TED** : Trouble Envahissant du Développement

**TED** : Thérapie d'Echange et de Développement

**TEP**: Tomographie à Emission de Positrons

**TLC**:Test of Language Competence

**TOC**: TroublesObsessionnelsCompulsifs

**TOPL**:Test OfPregmaticLanguage

**TOPS**:Test OfSolving Problem

**TSA**: Trouble du SpectreAutistique

**ONU**:Organisation des Nations Unies

**4 EPS** : 4-EthylPhénySulfate

**5HT** : 5-HydroxyTryptamine

**®** : Marque de Commerce

**%** : Pourcentage

# Liste des tableauxIV

Tableau 1: Évolution des intitulés diagnostiques des TSA en fonction des classifications).....	8
Tableau 2: Tableau récapitulatif des estimations de la prévalence des TED selon les études Fombonne .....	9
Tableau 3: Outils de confirmation de diagnostic .....	33
Tableau 4: Principales anomalies génétiques qui incluent dans leur phénotype la possibilité d'un TSA .....	45
Tableau 5: Présentation des études sur les maladies génétiques associées au TSA .....	46
Tableau 6: Tableau récapitulatif des modes d'action des différentes familles d'antidépresseurs .....	69

Figure 1: Les différents troubles et pathologies associées à l'autisme .....	21
Figure 2: Les compléments alimentaires à base de mélatonine.....	38
Figure 3 : Les compléments alimentaires à base des plantes médicinales pour le sommeil ....	39
Figure 4 : Les tisanes à base de camomille pour le sommeil .....	39
Figure 5 : Les compléments alimentaires à base de nobiletine .....	39
Figure 6: Les compléments alimentaires à base d'Oméga 3 .....	40
Figure 7: Localisation du gène MECP2 .....	46
Figure 8: localisation du gène FMR1 sur le chromosome X.....	47
Figure 9: localisation des gènes TS.....	47
Figure 10: Les 3 voies dopaminergiques.....	64
Figure 11: Affinité de l'halopéridol et de la clozapine pour les récepteurs dopaminergiques (gauche) et les récepteurs serotoninergiques (droite).....	64
Figure 12: Le princeps de l'halopéridol « Haldol » et son générique commercialisé en Algérie .....	65
Figure 13: Les neuroleptiques classiques .....	66
Figure 14: Les différents génériques de Risoperidone commercialisé en Algérie .....	67
Figure 15: Les neuroleptiques de la deuxième génération .....	68
Figure 16: Les différentes formes et dosage du Tégrétol® « Carbimazine ».....	70

Remerciements.....	I
Dédicace.....	II
Liste des abréviations.....	III
Liste des tableaux.....	IV
Liste des figures.....	V
Table des matières.....	VI

## Chapitre 01: Généralités sur l'autisme

Introduction .....	1
I- Définition de l'autisme.....	3
II- Historique de l'autisme .....	4
III- classification de l'autisme.....	5
III-1- Les troubles envahissants du développement dans la CIM10.....	5
III-2- Les troubles du spectre de l'autisme dans le DSM-5 .....	7
III-3- Classification française des troubles mentaux de l'enfance et de l'adolescence révisée 2012...	8
IV-Épidémiologie .....	9
V- Les symptômes de l'autisme.....	10
V-1- Anomalies de la communication et des interactions .....	10
V-1-1- L'altération qualitative de la communication.....	10
V-1-2- L'altération qualitative des interactions sociales réciproques .....	10
V-2 Les comportements au caractère restreint et répétitif .....	11
VI- Facteurs de risque de l'autisme .....	11
VI-1- L'âge et génétique.....	12
VI-2- L'environnement.....	13
VI-3- Facteurs métaboliques .....	13
VI-4- Les pistes écartées .....	13

## Chapitre 02: Troubles du spectre autistique

I- Les mécanismes de TSA.....	16
I-1- Génétique .....	16
I-1-1- Maladies génétiques souvent associées.....	16
I-1-2- Une prédisposition génétique .....	16
I-1-2-1- SHANK-3 .....	16
I-2- Neurologique .....	16
I-2-1- le volume cérébral.....	16
I-2-2- les neurones miroirs .....	17

I-2-3- le cortex frontal et pré-frontal.....	17
I-2-4- cortex temporal.....	18
I-2-5- les amygdales .....	18
I-2-6- le cervelet .....	19
I-2-7- hémisphères gauche et droit .....	19
I-2-8- Les connexions cérébrales .....	19
I-3- biochimique.....	20
I-3-1- La sérotonine .....	20
I-3-2- La dopamine .....	20
I-3-3- Peptides opioïdes ou bêta endorphines .....	20
I-3-4- Le cortisol .....	21
II- Troubles associés à l'autisme.....	21
II-1- Triade symptomatique de l'autisme .....	22
II-1- 1- Interaction sociales déficientes.....	22
II-1- 2- Troubles de la communication .....	23
II-1- 3- Stéréotypies.....	25
II-2- Déficiences sensorielles .....	26
II-2- 1- Déficiences de vision.....	26
II-2- 2- Déficiences de l'audition .....	26
II-2- 3- Déficiences des autres sens .....	26
II-3- Retard mental .....	27
II-4- Troubles fonctionnels .....	27
II-4-1- Troubles du sommeil .....	27
II-4-2- Troubles alimentaires et digestifs .....	27
II-5- Troubles psychiatriques .....	28
III- Signes d'appel d'un TSA.....	29
III-1- Signes d'appel d'un TSA chez la petite enfance.....	29
III-2- Signes d'appel d'un TSA chez l'enfant d'âge préscolaire et scolaire .....	29
III-3- Signes d'appel d'un TSA chez l'adolescent .....	30
IV- Diagnostic .....	31
IV-1- Diagnostic clinique .....	31
IV-1-1- Outils de confirmation du diagnostic .....	31
IV-1-1-1- L'ADI-R.....	32
IV-1-1-2- La CARS.....	32
IV-1-1- 3- L'ADOS.....	32

VI-2- Diagnostic différentiel.....	35
VI-2-1- Le retard mental .....	35
VI-2-2- Les troubles spécifiques du développement du langage.....	35
VI-2-3- Les troubles de la coordination motrice .....	35
VI-2-4- L'hyperactivité avec déficit d'attente .....	35
VI-2-5- Les déficits sensoriels .....	35
VI-2-6- Les troubles obsessionnels-compulsifs .....	36
VI-2-7- Le syndrome Gilles de la Tourette.....	36
VI-2-8- La schizophrénie .....	36
VI-2-9- Les troubles de la personnalité.....	36
VI-2-10- Les carences affectives précoces.....	36
VI-3- Diagnostic étiologique.....	36

## Chapitre 03: Rôle du pharmacien et stratégie thérapeutique

I- Notions sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'enfant avec l'autisme .....	37
I-1- Conseils et délivrance des médicaments .....	38
I-2 - Prévenir des iatrogénies médicamenteuses .....	40
I-2-1- Les neuroleptiques .....	40
I-2-2- les antidépresseurs .....	40
I-2-3- les anxiolytiques .....	41
I-2-4- les anticonvulsivants .....	41
I-2-5- les stimulants .....	41
I-2-6- Normothymiques/Thymorégulateurs .....	41
I-3- Lutter contre les interactions médicamenteuses et les contres indications.....	41
II- Pathologies associés à l'autisme .....	42
II-1- Autisme et épilepsie .....	43
II-1-1- Le syndrome de West .....	43
II-1-2- Le syndrome de Dravet.....	43
II-1-3- Le syndrome de Lennox-Gastaut .....	44
II-1-4- Pointes-ondes continues pendant le sommeil (POCS).....	44
II-2- Autisme et pathologies génétiques .....	44
II-2-1- Le syndrome de Rett.....	46
II-2-2- Le syndrome de l'X fragile .....	46
II-2-3- La sclérose tubéreuse de Bourneville .....	47
II-2-4- La trisomie 21 .....	47
II-2-5- Le syndrome de Williams-Beuren.....	47

II-3- Autisme et microbiote intestinal.....	48
II-4- Autisme et difficultés motrices et de coordination.....	49
III- Traitement de l'autisme .....	50
III-1-Traitement comportemental de l'autisme .....	51
III-1-1- Le programme TEACCH.....	51
III-1-2- L'analyse comportementale appliquée (ABA) .....	52
III-1-3- ESDM ou Modèle de DENVER .....	53
III-1-4- La Thérapie d'Echange et de Développement (TED).....	54
III-1-5- La musicothérapie .....	55
III-1-6- Accompagnement parental par les professionnels de la santé .....	55
III-2- Orthophonie.....	56
III-2-1- Le bilan orthophonique avec l'enfant autiste .....	56
III-2-1-1- Particularités de fonctionnement de l'enfant autiste .....	56
III-2-1-2- Autres préalables méthodologiques au bilan .....	57
III-2-1-2-1- Analyse intégrative du langage .....	58
III-2-1-2-2- Outils .....	60
III-2-1-2-2-1- Batteries composites.....	60
III-2-1-2-2-2- Echelles et épreuves spécifiques .....	61
III-3- Traitements médicamenteux .....	63
III-3-1- Traitements antipsychotiques.....	63
III-3-1-1- Neuroleptiques de première génération .....	65
III-3-1-1-1- Halopéridol, HALDOL®.....	65
III-3-1-1-2- Autres neuroleptiques classiques .....	66
III-3-1-2- Antipsychotique de seconde génération.....	66
III-3-1-2-1- Risperidone, RISPERDAL® .....	66
III-3-1-2-2- Autres neuroleptiques seconde génération .....	67
III-3-1-3- Instauration du traitement.....	68
III-3-2- Les antidépresseurs .....	68
III-3-3- Les anxiolytiques .....	69
III-3-4- Les anticonvulsivants .....	69
III-3-4-1- La carbamazépine .....	70
III-3- 5- Les stimulants .....	70
III-3-6- Normothymiques/Thymorégulateurs.....	71

# Liste des matières

# VI

Conclusion.....	72
Bibliographie.....	73
Résumé	

# Introduction

# Introduction

## **Introduction :**

Des efforts considérables ont été faits pour essayer de prendre conscience de l'importance des troubles mentaux chez l'enfant .De même, la nécessité d'évaluer les facteurs culturels de manière plus approfondie est désormais reconnue. Étant donnée la complexité des facteurs associés à la prise en compte des besoins en santé mentale infantile dans des environnements divers, il n'est pas surprenant que ces défis soient impressionnants pour le futur(1). L'autisme est ce que l'on appelle un trouble neuro-développemental fait partie des problèmes de santé publique mondiale ; dont il touche 62 pour 10.000 personnes dans le monde(2), malgré ces chiffres, il reste un handicap dont les modalités de prise en charge n'arrivent pas à se moderniser, notamment en ce qui concerne les relations entre équipe soignante et les familles(3). Et bien que la prévalence des troubles du spectre autistique (TSA) soit en constante augmentation. Le système de soins tout comme l'éducation nationale peinent à s'adapter aux besoins des enfants qui en sont atteints. Dont actuellement, seulement 50 % des enfants atteints de TSA sont scolarisés en France(4).

Au sein du corps médical, il ne fait aucun doute que l'autisme est un trouble qu'il faudra, sans se poser plus de questions, dépister, diagnostiquer et enfin traiter, selon le schéma habituel que l'on applique à toute pathologie(5).En admettant que la prise en charge de l'autisme revienne peu à peu aux neuropédiatres, aux neuropsychologues et aux éducateurs, il n'en reste pas moins que le psychiatre d'enfants demeurera un élément indispensable à l'interface enfants-parents et, de toute manière, sera le plus apte à comprendre et à traiter ce qu'on pourrait nommer de manière provocatrice «les conséquences psychologiques» de l'autisme, tant pour l'enfant que pour les parents(6).

A l'heure actuelle le repérage et l'accès aux soins des enfants atteints d'un trouble du spectre autistique (TSA) ou à risque de le développer, constituent un véritable enjeu de santé publique. Les professionnels de santé s'accordent sur le constat que les soins prodigés précocement améliorent la symptomatologie de ces enfants, permettant une adaptation précoce des prises en charge, un meilleur développement du langage et des capacités cognitives, une amélioration de l'intégration scolaire, et un meilleur accompagnement des parents(7).

# Introduction

L'objectif de notre travail est de mieux analyser et étudier la pathologie de l'autisme chez l'enfant au sein de service de PSYCHIATRIE de EHSFRANZ FANON-BLIDA et montrer le rôle de pédopsychiatre dans le diagnostic et le traitement médical et psychologique de l'enfant autiste, ainsi que le rôle du pharmacien dans la démarche thérapeutique médicale des TSA.

**Chapitre 1 :**  
**Généralités sur**  
**l'autisme**

## I- Définition de l'autisme

Selon l'OMS: l'autisme est un trouble envahissant du développement (TED), caractérisé par un développement anormal ou déficient, manifesté avant l'âge de trois ans, avec une perturbation caractéristique du fonctionnement dans chacun des trois domaines suivants : interactions sociales réciproques, communication, comportements au caractère restreint et répétitif(8).

L'« autisme » renvoie à une catégorie de troubles neuro-développementaux recouvrant des réalités distinctes et amenant à rechercher des solutions différentes, variées et adaptées aux spécificités propres de chaque situation. Cette partie est consacrée à la description de ces troubles, regroupés sous le nom de « troubles du spectre de l'autisme ». Cette dénomination tend aujourd'hui à se substituer à celle de troubles envahissants du développement (TED) qui sont un groupe hétérogène de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations(9). En d'autres mots, il est imprimé dans le développement structurel du cerveau et ne peut donc être guéri. Pour tous ceux qui sont concernés, l'enjeu est alors de savoir quelles approches permettent à l'enfant ou l'adolescent avec autisme de mieux développer ses capacités, d'éviter ou de contrôler les troubles du comportement et de prévenir le développement de surhandicaps(10).

Ce trouble est reconnu comme un handicap depuis 1996. Dans un rapport publié en 2012, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande des prises en charge comportementales et développementales, après un diagnostic précoce (entre 18 mois et 4 ans). L'implication des parents dans le suivi permettrait à l'enfant de progresser plus rapidement(8), en conséquence que la plupart des chercheurs sont aujourd'hui d'accord pour dire que l'enfant naît avec un désordre autistique déterminant une incapacité à établir des rapports sociaux avec autrui(11).

## II- Historique de l'autisme

Le terme « autisme » ou «autismus» en allemand, issu du Grec «autos», qui signifie soi-même, fut employé pour la première fois par le psychiatre suisse Eugen Bleuler dans un article de 1911 pour décrire la symptomatologie schizophrénique chez des patients adultes (retrait social avec repli sur soi-même), il désigna ainsi ce repli sur soi par le terme «autisme». Il a cependant fallu attendre trente ans pour qu'en 1943, Leo Kanner, médecin pédopsychiatre d'origine austro-hongroise, soit le premier à faire une description clinique de l'autisme basée sur l'observation de 11 enfants (8 garçons et 3 filles) âgés de 2 à 11 ans, il caractérise ainsi l'autisme comme une «inaptitude des enfants à établir des relations normales avec les personnes et à réagir normalement aux situations» accompagnée d'un «trouble du contact affectif», et apparaissant dès le début de la vie(12).

Leo Kanner met en cause l'attitude et la qualité des contacts des parents envers leurs enfants; il parle de mères froides, de pères absents. Mais dès sa première publication, Kanner évoque des causes « innées » : « Nous devons, alors, supposer que ces enfants sont venus au monde avec une incapacité innée à former le contact affectif habituel avec le gens, tout comme d'autres enfants viennent dans le monde avec des handicaps physiques ou intellectuels innés»(12).

En 1944, Hans Asperger, pédiatre autrichien, lui aussi inspiré par les travaux de Bleuler, écrit un article décrivant 4 cas et intitulé "les psychopathies autistiques pendant l'enfance". Il rend compte d'un type de personnalité, présent dès l'enfance et se prolongeant à l'âge adulte.(13) Il évoque quelques traits caractéristiques selon lui : "un manque de sensibilité, une démarche uniquement rationnelle, un défaut de compréhension d'autrui qualifié de "manque d'intuition" et une maladresse en société". (14) ; Ces troubles autistiques, survenant dans un tableau clinique sans retard de langage ni retard intellectuel, se distinguent de l'autisme infantile et constituent ce que l'on appelle aujourd'hui le syndrome d'Asperger. Ce dernier est défini comme étant un trouble envahissant du développement, au même titre que l'autisme(15).

Dans les années 50, Bruno Bettelheim, psychologue américain d'origine autrichienne, eut une forte influence sur la description de l'autisme en reprenant une constatation de Kanner celle de mères froides. Il reprit alors le terme de "mère réfrigérateur" pour expliquer

# Généralités sur l'autisme

l'autisme chez les enfants. En effet ces derniers recevraient un message de leurs parents, essentiellement provenant de leur mère, selon lequel tout le monde serait mieux sans eux(16).

Ainsi d'après ces observations l'autisme ne serait pas "inné" comme l'avait décrit Kanner, mais serait la conséquence d'un manque d'interactions entre l'enfant et ses parents (17). Ce n'est qu'en 1968 qu'apparaît le terme « autisme » dans la seconde édition du DSM (18), il y est tout d'abord classifié comme une schizophrénie infantile et ce n'est que dans la 3<sup>ème</sup> version du DSM (19) que l'autisme est considéré comme une maladie à part entière et qu'il apparaît sous la dénomination « autisme infantile ».

A la fin des années 70 Rutter et Folstein effectuent la première étude génétique sur 21 paires de jumeaux (11 monozygote et 10 dizygotes) répondant aux critères du DSM pour un diagnostic d'autisme et démontrent une forte implication génétique dans l'étiologie de d'autisme (20).

L'autisme est aujourd'hui reconnu comme un handicap. Hochmann définit le handicap comme "une déviation fixe à la norme, composée d'un déficit et d'une incapacité plus ou moins marqués, qui désavantagent le sujet en gênant son adaptation au milieu et peuvent seulement être compensés." Le terme de psychose laisse place au terme de « Troubles envahissants du développement ».

## **III- classification de l'autisme**

Depuis la première définition de l'autisme par Kanner en 1943 et jusqu'à nos jours, les spécialistes n'ont eu de cesse d'affiner et d'améliorer leurs critères de diagnostic afin d'établir une classification consensuelle qui puisse être utilisée par toute la communauté scientifique et médicale. Trois échelles internationales de classification sont alors utilisées(21).

### **III-1- Les troubles envahissants du développement dans la CIM10**

La CIM: La Classification Internationale des Maladies, diffusée par l'OMS (organisation mondiale de la santé), l'autisme est classé parmi les TED, qu'elle définit comme suit : « les TED sont un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives

# Généralités sur l'autisme

constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations.».

Les TED se caractérisent par la grande diversité de leur expression sur le plan symptomatologique. Pour mieux appréhender cette diversité clinique, la CIM-10 propose huit catégories de TED, identifiées de la façon suivante :

- autisme infantile : c'est un trouble envahissant du développement qui apparaît avant trois ans; il altère le domaine de la communication, des interactions sociales et le domaine du comportement, des activités et des intérêts, prenant un caractère restreint, répétitif et stéréotypé.
- autisme atypique : il se distingue de l'autisme infantile par l'âge de survenue plus tardif ou par la symptomatologie incomplète ou par les deux ensembles.
- syndrome de Rett : un syndrome génétique spécifique.
- autre trouble désintégratif de l'enfance : trouble caractérisé par un développement normal jusqu'à deux ans, suivi d'une perte des acquisitions, associée à des anomalies qualitatives de fonctionnement social ;
- hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés : il s'agit d'une hyperactivité motrice sévère associée à un retard mental, un comportement et des activités répétitives et stéréotypées, sans altération sociale de type autistique ;
- syndrome d'Asperger : ce TED est marqué par l'absence de retard du développement cognitif et du langage, avec atteinte du fonctionnement social du comportement et des activités comme dans l'autisme typique ;
- autres troubles envahissants du développement ;
- trouble envahissant du développement, sans précision (catégorie diagnostique résiduelle pour des troubles évoquant cliniquement un TED, mais pour lesquels on manque d'information).

La distinction entre les différentes catégories de TED est en partie fondée sur l'âge d'apparition, les signes cliniques (l'association ou non à un retard mental, à un trouble du langage) ou sur la présence d'une atteinte génétique (ex. : syndrome de Rett). L'autisme représente environ le tiers des TED, et le syndrome d'Asperger moins de 10 % (22).

# Généralités sur l'autisme

L'utilisation de la CIM-10 permet d'identifier différentes catégories de troubles. Néanmoins, les troubles peuvent évoluer et retentir différemment sur les fonctionnements, les capacités et les activités des personnes. La symptomatologie clinique peut en effet être différente selon les individus, ainsi que les retentissements fonctionnels. Par ailleurs, pour un même individu, les troubles peuvent évoluer, parfois apparaître ou régresser, retentissant alors de manière différente sur les capacités de fonctionnement de la personne.

Il s'agit d'un guide diagnostique fiable. Selon cette classification l'autisme est considéré comme un handicap et non une maladie(14). Sa 11 ème version est en cours d'élaboration (CIM-11), une première version de la CIM-11 a été publiée et commentée au mois d'octobre 2016 et la version finale devrait être publiée en 2018. Tout diagnostic doit être posé en se référant à la CIM-10. En complément de cette classification, la démarche peut recourir au DSM-5, autre classification internationale de référence.

## **III-2- Les troubles du spectre de l'autisme dans le DSM-5**

L'autisme est situé dans un chapitre du DSM-5 intitulé «Troubles neurodéveloppementaux ». Les critères ont été revus : ils réunissent désormais les troubles des interactions et les troubles de la communication et prennent en compte les particularités sensorielles, cognitives et langagières observées chez un grand nombre de personnes avec TSA. Leur possible association à une pathologie médicale, génétique ou à un autre trouble du développement est également spécifiée. Aujourd'hui, le guide diagnostique le plus utilisé en psychiatrie est le DSM, qui en est à sa 5 ème édition. Il est le résultat du travail de l'APA(19) dont l'expertise fait autorité à un niveau international.

Auparavant, le DSM-IV-TR (23) définissait l'autisme et ses troubles associés comme des « troubles envahissants du développement » (TED) qui comportaient cinq sous-types de l'autisme à savoir : Les troubles autistiques, le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance, les troubles envahissants du développement non spécifiés (TED-non spécifié) ainsi que le syndrome de Rett. Par la suite, la catégorie diagnostique de TED a été abandonnée avec la publication du DSM-5(24) et remplacée par la catégorie générale «Troubles du Spectre Autistique » (TSA) contenant l'ensemble des sous-types précédemment classifiés au sein des TED (à l'exception du syndrome de Rett) et enfin selon DSM-5, les TSA sont classés dans la catégorie des troubles neuro-développementaux.

# Généralités sur l'autisme

## III-3- Classification française des troubles mentaux de l'enfance et de l'adolescence révisée 2012

La CFTMEA: La Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'adolescent élaborée dans les années 80 en France, est une classification fondée sur des théories psychanalytiques. La CFTMEA classait l'autisme dans les psychoses précoces mais elle s'est rapprochée de la CIM-10 et du DSM-IV afin d'améliorer la compatibilité par rapport à la CIM-10, et a adopté les troubles envahissants du développement en synonyme des psychoses précoces de l'ancienne classification et elle a introduit le syndrome d'asperger et les troubles désintégratifs de l'enfance (21). La CFTMEA, comme toutes les classifications, a connu plusieurs révisions. La dernière version étant la CFTMEA R-2012(25). Nous retiendrons donc le terme de TED (Tableau 1), devenu TSA, qui fait consensus au niveau international.

**Tableau 1: Évolution des intitulés diagnostiques des TSA en fonction des classifications(24)(23)(25)(26)**

CIM-10 (1992)	DSM-IV-TR (2000)	CFTMEA-R (2012)	DSM-5 (2013)
<b>Trouble Envahissant du Développement</b>	Trouble Envahissant du Développement	Psychoses précoces (TED)	Trouble du Spectre Autistique
- <b>Autisme infantile</b>	Trouble autistique	Autisme infantile précoce - type Kanner	Trouble autistique
- <b>Syndrome de Rett</b> - <b>Autres troubles désintégratifs de l'enfance</b>	-Syndrome de Rett - Autres troubles désintégratifs de l'enfance	- Pas de correspondance - Troubles désintégratifs de l'enfance	- Pas de correspondance - Troubles désintégratifs de l'enfance
- <b>Syndrome d'Asperger</b>	- Syndrome d'Asperger	- Syndrome d'Asperger	- Syndrome d'Asperger
- <b>TED non Spécifiés</b> - <b>Autisme atypique</b> - <b>Autisme atypique</b> - <b>Autres TED</b>	- Trouble envahissant du développement non spécifié (y compris autisme atypique)	- TED non Spécifiés - Autisme ou TED avec retard mental précoce - Dysharmonies multiples et complexes du développement, dysharmonies psychotiques - Autres psychoses précoces ou autres TED	- TED non Spécifiés
- <b>Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés</b>	- Pas de correspondance	- Pas de correspondance	- Pas de Correspondance

## IV-Épidémiologie

Les TSA sont des troubles définis par le comportement, donc il est plus difficile de déterminer leur prévalence que celle de troubles caractérisés par des marqueurs biologiques clairs. La sévérité des symptômes des TSA est variable et ces symptômes peuvent se présenter de différentes façons chez des enfants ayant différentes habiletés cognitives(27) . De plus, la façon dont les données sont recueillies, analysées et interprétées à un impact sur les conclusions qui sont tirées au sujet de la prévalence des TSA(28).

La sensibilisation sociale croissante et les actions de santé publique dans ce domaine ont aussi un impact sur les estimations de prévalence. En conséquence, une controverse est née au sujet de la prévalence des TSA, à savoir si la hausse récente de la prévalence de ces troubles est due à une augmentation réelle de leur incidence ou à d'autres facteurs influençant les estimations.

Pour l'ensemble des TED, la prévalence est de l'ordre de 6 à 7 pour 1 000 personnes de moins de 20 ans en 2009 selon la revue du Docteur Éric Fombonne(29). Pour la prévalence des TSA, l'étude du Docteur Fombonne estime à 1 cas sur 100 personnes, mais ce chiffre n'est qu'une estimation du fait de la variabilité des données recueillies. Une comparaison des données sur plusieurs années permet aussi d'étudier l'évolution de la prévalence des TED.

**Tableau 2: Tableau récapitulatif des estimations de la prévalence des TED selon les études Fombonne (29).**

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

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

# Généralités sur l'autisme

les adolescents ou les adultes étaient diagnostiqués autistes mais sous des formes plus légères et présentant un retard mental plus faible.

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

L'ONU a déclaré en Avril 2009, à l'occasion de la journée mondiale sensibilisation à l'Autisme : « aujourd'hui l'autisme affecte au moins 67 millions de personnes et est, de tous les troubles graves du développement, celui qui connaît la plus rapide expansion dans le monde. »(28).

## **V- Les symptômes de l'autisme**

### **V-1- Anomalies de la communication et des interactions :**

**V-1-1- L'altération qualitative de la communication :** (anomalies de la communication verbale et non verbale)

- Certaines personnes avec autisme présentent un retard ou une absence totale de langage, des perturbations dans l'utilisation du langage : écholalies (répétitions en écho), langage idiosyncrasique (mots ou phrases « hors contexte », langage propre à soi-même qui n'est pas forcément fait pour être compris ou partagé), confusions sémantiques pour le vocabulaire abstrait.
- La communication peut présenter des particularités plus ou moins conséquentes selon le profil cognitif de la personne avec autisme.

On peut en effet retrouver des difficultés de compréhension, et/ou d'expression de la communication verbale : utilisation des mots, expressions imagées, ou non verbale : attitude, regard, absence de gestes, peu d'expressions faciales.

### **II-1-2- L'altération qualitative des interactions sociales réciproques :**

# Généralités sur l'autisme

Les TSA ont des difficultés à établir des relations (pas ou peu de recherche de réciprocité sociale ou émotionnelle) : l'enfant ne joue pas avec ses pairs et a du mal à se mettre à la place des autres. Il se positionne à côté des autres. L'identification du langage non verbal permettant les interactions sociales (contact oculaire, expressions, mimiques) lui fait défaut ainsi que les aspects culturels de la communication (distance entre les individus pour une bonne communication verbale, gestuelle...)(10).

## **II-2 Les comportements au caractère restreint et répétitif :**

On peut constater, chez les personnes avec autisme certains traits suivants :

- une rigidité de la pensée : difficulté à transposer dans une nouvelle situation ce qu'elles ont appris dans une autre situation.
- des préoccupations obsessionnelles et atypiques pour un ou plusieurs centres d'intérêt.
- la présence de nombreux comportements ritualisés et de stéréotypies.
- Le stress engendré par une nouvelle situation peut provoquer des actes répétitifs (balancements, mouvements atypiques et répétés d'un membre, agitation des mains devant les yeux...)
- Ces personnes peuvent également présenter des troubles du comportement de type auto-agressivité (automutilation) ou hétéro agressivité (envers les autres ou les objets).
- Elles peuvent focaliser l'attention sur un détail de l'environnement : trouble de la cohérence centrale. Ces personnes n'interprètent pas les stimuli de manière globale mais de façon fragmentée.
- Les jeux faisant appel à l'imaginaire sont source de difficulté.

Ces enfants ont souvent une hyper ou hypo sensibilité aux stimuli extérieurs (bruits, lumière, température, toucher...). Une adaptation de l'espace est souvent nécessaire pour limiter les sollicitations visuelles (éviter un affichage trop dense) et auditives (bouchons d'oreille, casque)(8).

## **VI- Facteurs de risque de l'autisme**

# Généralités sur l'autisme

L'étiologie de l'autisme dépend de nombreux facteurs, tous n'étant pas encore identifiés. Cette grande hétérogénéité est liée au fait que ce soit à la fois des facteurs génétiques et des facteurs épigénétiques qui jouent un rôle dans l'autisme. Ainsi cette association aléatoire de mutations et parfois différente d'un autiste à un autre, empêche les chercheurs de trouver l'étiologie exacte de ces troubles. A ce jour les chercheurs disposent de données qui suggèrent des corrélations ou des facteurs liés d'une manière ou d'une autre à l'autisme, plutôt que de données qui impliquent un lien de causalité ou des facteurs déclenchant l'autisme. Les chercheurs ayant identifiés différents types d'autisme accompagnés de différents symptômes, ne croient pas à l'existence d'une théorie unique des causes de l'autisme(30).

## **VI-1- L'âge et génétique**

L'âge avancé des parents à la naissance de leur enfant est un facteur reconnu de risque d'autisme pour celui-ci. On estime qu'un père ayant plus de 39 ans et une mère ayant plus de 35 ans présentent un facteur de risque significatif selon des études menées aux États-Unis. Selon l'American Academy of Pediatrics et l'American College of Medical Genetics, le risque de récurrence dans une fratrie est de 22,3 pour un cas d'autisme et de 13,4 pour un syndrome d'Asperger(31). Certaines études relatives aux jumeaux ont aussi démontré une récurrence allant de 70 % à 90 % du fait des différences possibles observables du spectre autistique. Ces études tendent à prouver que les TED dépendent d'une hérédité multifactorielle et démontrent la nécessité de recherche autour des maladies génétiques induisant des TSA. Les médecins ont remarqué depuis longtemps que le risque de naissance d'un enfant autiste varie selon qu'il y ait ou pas un enfant atteint dans la famille(32).

Le journal de l'association américaine de médecine (Journal of American Medical Association, en abrégé JAMA), a publié en 2014 les résultats d'une étude menée en Suède sur 2 millions de personnes nées entre 1982 et 2006, dont 14000 personnes autistes. C'est la plus grande étude menée sur les causes génétiques de l'autisme jusqu'à présent. Les chercheurs ont constaté que le risque pour un enfant d'être autiste est de :

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

Les vrais jumeaux n'étant pas atteints systématiquement tous les deux, on peut en conclure que la génétique est impliquée de manière certaine sur l'apparition des troubles autistiques mais qu'il existe d'autres causes qui peuvent être environnementales(30).

## VI-2- L'environnement

Notre organisme est en contact avec l'environnement au moyen de la peau, des voies respiratoires et du tube digestif. Une étude parue en 2013 dans la revue *Environmental Health Perspectives* montre que le risque pour une femme de mettre au monde un enfant autiste est augmenté si celle-ci vit dans un environnement fortement pollué. Une étude américaine menée par des chercheurs du Mind Institute a étudié le rôle éventuel des pesticides dans l'apparition des troubles autistiques. Ce risque augmenterait de 66% dans les zones habitées situées à moins de deux kilomètres d'endroits où les pesticides sont utilisés(30).

Une étude américaine, parue dans la revue *Pediatrics*, menée par le chercheur Li-Ching Lee, montre que la prise d'un médicament antidépresseur de la famille des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) tels que la **Fluoxétine (Prozac®)**, la **Paroxétine (Deroxat®)**, multiplierait par trois le risque d'avoir un enfant autiste, surtout si l'exposition a lieu pendant le premier trimestre de la grossesse. Cette étude est d'autant plus intéressante que l'analyse de l'eau dans les grandes agglomérations urbaines montre un taux faible mais non négligeable de divers médicaments dont cette catégorie de médicaments(33).

## VI-3- Facteurs métaboliques

Des perturbations au niveau de certaines voies métaboliques ont été mises en évidence. On observe des modifications au niveau de la synthèse du cholestérol, des urines et de la créatine mais aussi des dégradations d'acides aminés comme la phénylcétonurie et l'homocystéinurie(30).

De nombreuses études ont démontré l'influence de l'acide gammaaminobutyrique (GABA) dans l'autisme. En effet, dans une étude du spécialiste Yehezkel Ben-Ari sur les concentrations intra-cellulaires de chlore a mis en évidence qu'elles étaient anormalement élevées dans les neurones immatures. Cette forte concentration inverse le rôle du GABA en le rendant excitateur et non plus inhibiteur. La conservation d'une forte teneur en chlore des neurones augmenterait les symptômes autistiques(34).

## VI-4- Les pistes écartées

Une étude de 1998, dirigée par le Docteur Wakefield et publiée dans la revue *The Lancet*, a mis en évidence un lien entre l'autisme et le vaccin rougeole-oreillons-rubéole. Cette hypothèse mettait en cause soit un composant mercurique, le thimerosal qui sert à la conservation du vaccin, soit le composant rubéolique du vaccin. De nombreuses études, comme dans la revue *Cochrane* 2005 ou dans une étude de Fombonne à Montréal notamment,

## Généralités sur l'autisme

ont toutefois démontré que cette hypothèse n'était pas valide et que les résultats de l'étude de 1998 étaient falsifiés. A défaut d'observer une diminution de la prévalence de l'autisme, une augmentation des cas de rubéole a été mise en évidence dans les pays ayant adhéré à cette hypothèse(30).

Une autre hypothèse était que, la maladie cœliaque est liée à une intolérance digestive au gluten (farine de blé) et à la caséine (produits laitiers). Ces deux peptides opioïdes ont été retrouvés en excès dans les urines des enfants atteints d'autisme. L'absorption intestinale du gluten et de la caséine étant plus importante, ils s'accumulent dans le système nerveux central et seraient donc à l'origine de l'autisme. Mais de nombreuses études ont démontré qu'il n'y avait pas de lien apparent entre ses deux troubles en pointant notamment la faible fiabilité des chromatographies urinaires ou en argumentant sur l'inefficacité de l'utilisation d'apport d'antagonistes opioïdes aux enfants autistes. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a conclu en avril 2009 à l'inefficacité des régimes sans gluten et sans caséine pour les enfants autistes(35).

Chapitre 2 :  
Troubles du spectre  
autistique

# **I- Les mécanismes de TSA**

L'étiologie de l'autisme est multifactorielle avec une grande hétérogénéité de facteurs. Elle implique à la fois des facteurs génétiques et épigénétiques, c'est-à-dire relatant l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes, le plus souvent lors d'expositions in utéro à des facteurs de risque(36).

## **I-1- Génétique**

### **I-1-1-Maladies génétiques souvent associées**

Plusieurs facteurs de risques sont évoqués dans l'apparition des TSA, notamment la coexistence d'une pathologie connue non spécifique de l'autisme. Ces pathologies sont pour la plupart d'origine chromosomique. Elles présentent souvent des symptômes similaires à ceux rencontrés dans le spectre de l'autisme. On parle alors de « traits autistique » car ces similitudes rejoignent partiellement un même phénotype comportemental. C'est pourquoi chez les sujets à TED, la présence d'un double diagnostic est fréquente(37).

Le syndrome de l'X fragile est une anomalie du bras long 27q.3 du chromosome X. Le transport et la traduction post-synaptique de l'ARN messager sont perturbés. Les similitudes entre ce syndrome et les TED concernent l'anxiété sociale, l'évitement du moindre contact avec une autre personne, l'écholalie, les stéréotypies motrices, et les automutilations. La sclérose tubéreuse est une autre maladie fréquemment associée aux TED. Les gènes responsables de cette pathologie sont situés sur les chromosomes 9 et 16. Les tissus du cerveau ont une croissance anormale et des tumeurs bénignes se développent dans le cerveau et dans les autres organes. Les similitudes retrouvées entre ces deux diagnostics sont les stéréotypies, la pauvreté du langage, le retrait social, et l'altération des interactions sociales. Le syndrome de Down, autrement appelé la trisomie 21, fait partie des pathologies souvent associées au diagnostic des TED. On retrouve également parmi les maladies génétiques le syndrome de Williams qui est la conséquence d'une délétion sur le chromosome 7. Des délétions sur le chromosome 15 sont aussi rapportées. On parle de syndrome d'Angelmansi la délétion concerne le chromosome 15 d'origine maternelle ou de syndrome de Prader-Willi si l'anomalie a lieu sur le chromosome paternel(38).

# Troubles du spectre autistique

## I-1-2-Une prédisposition génétique

En dehors de ces situations associées à des maladies génétiques identifiées, l'aspect génétique des perturbations dans l'autisme s'explique par un remaniement chromosomique, l'apparition de troubles nécessite une altération conjointe de plusieurs gènes (origine polygénique). La mutation de gènes la plus fréquente concerne le gène.

### I-1-2-1-SHANK-3

Le gène SHANK-3 est localisé sur la partie terminale du chromosome 22 dans la région 22q13.3. Le gène code pour une protéine qui interagit avec les neuroligines afin de relayer les protéines membranaires ou cytosquelette au niveau de la synapse, elles favorisent ainsi le contact synaptique entre les neurones.

Tout comme pour les mutations liées aux neuroligines, désaltération différentes de SHANK-3 ont aussi été identifiées chez différents enfants. Dans un premier cas, une perte d'une partie du gène SHANK-3 entraîne une absence totale de langage et un retard mental modéré. Un second type d'altération entraîne la formation d'une protéine altérée SHANK-3. Parfois c'est une perte d'une copie du gène SHANK-3 qui est à l'origine des TSA(39)

## I-2- Neurologique

Parce que l'organisation de leur cerveau diffère de celle d'un sujet normal. L'imagerie cérébrale révèle diverses anomalies neuroanatomiques et fonctionnelles chez l'autiste. Cela permet d'apporter des informations supplémentaires et d'expliquer la triade symptomatique de l'autisme, la communauté scientifique est capable aujourd'hui d'établir des liens étroits entre les anomalies touchant différentes structures du système nerveux central et les déficits cognitifs et comportementaux. Plusieurs aires cérébrales présentent des anomalies dans leur activité, dans leur constituons cellulaire ou encore dans leur connexion à d'autres régions du cerveau. Ces aires ne sont donc pas en mesure de remplir correctement leurs fonctions(40).

### I-2-1- le volume cérébral

A la naissance, la mesure du périmètre crânien permet de constater une valeur supérieure à la normale. La confirmation de cette macrocéphalie se fera par imagerie

# Troubles du spectre autistique

cérébrale. Par cette méthode, l'imagerie révèle également une augmentation du volume de la substance blanche surtout dans le lobe frontal, et du volume de la substance grise. La première substance contient les corps neuronaux, et la seconde renferme les fibres neuronales. Ces deux particularités cérébrales s'observent durant les deux premières années de la vie, puis tendent à se normaliser petit à petit jusqu'à l'âge de 5 ans. D'autres études post mortem, cette fois-ci, montrent la présence d'un processus inflammatoire des cellules gliales au niveau du cervelet et du cortex frontal. Ces cellules gliales entourent les neurones. Leur rôle est d'apporter les nutriments nécessaires au fonctionnement des neurones et d'éliminer les déchets. Elles produisent également la myéline qui isole les fibres nerveuses et favorise la transmission du signal entre les neurones(41).

## **I-2-2- les neurones miroirs**

L'aire motrice et les neurones miroirs jouent un rôle dans la compréhension des actions d'autrui, dans la capacité à imiter, et dans l'empathie. Ces derniers sont normalement activés lors de l'observation de la planification et lors de l'accomplissement d'une action. S'active aussi dans une moindre mesure lors de l'observation de mouvements sans finalité, comme lever les bras. Chez le sujet autiste, ces neurones miroirs sont hypoactifs ce qui limite donc la compréhension avec leur interlocuteur(42).

## **I-2-3- le cortex frontal et pré-frontal**

Le cortex frontal et pré-frontal agit dans la régulation des émotions. Cette zone frontale du cerveau est le siège du raisonnement, de la logique et de la réflexion. Son fonctionnement permet d'acquérir une flexibilité cognitive. L'individu est capable de changer son comportement ou sa pensée en s'adaptant à la situation. C'est à ce niveau que ce fait l'anticipation avec l'initiation de l'action et la prise de décision. Les informations sensorielles provenant de la vue, de l'ouïe, de l'odorat, sont intégrées dans cette zone frontale du cerveau(43).

Lorsque les lobes préfrontaux sont dysfonctionnels, comme c'est le cas chez les sujets atteints de TED, un syndrome exécutif se manifeste. La résolution de problèmes devient complexe et se fait de manière désordonnée. Il y a un manque de flexibilité cognitive. Les capacités de planification, de programmation et d'anticipation face à de nouvelles situations sont mises en défaut. Cette atteinte de la zone frontale du cerveau entraîne aussi chez les autistes une labilité émotionnelle(44).

# Troubles du spectre autistique

---

## I-2-4- cortex temporal

Au niveau temporal de l'hémisphère gauche se situe l'aire d'intégration auditive. La réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) permet de visualiser l'activité électrique du cerveau. Son analyse révèle une anomalie dans la zone temporale. Ce résultat est complété par l'étude des potentiels évoqués auditifs (PEA) qui suggèrent par leur irrégularité et leur faible amplitude, des problèmes d'intégration des informations auditives. Une tomographie à émission de positrons (TEP) permet de déceler une diminution du débit sanguin cérébral au niveau des lobes temporaux. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) localisé ensuite les zones hypoactives. Il s'agit en l'occurrence plus précisément d'une hypoactivation du gyrus temporal supérieur. Cette région est impliquée dans la perception des éléments visuels tels que les signaux issus du visage et de l'action de l'autre (mouvement du corps d'autrui, de sa main, de sa bouche, et de son regard) en vue de leur donner un sens social(45). Ces dysfonctionnement ont pour conséquence chez le sujet avec TSA un défaut de perception auditive, d'où une altération du traitement du langage oral, l'enfant est peu réactif à la voix humaine, et son langage est pauvre on a l'impression que le sujet autiste souffre d'une sorte d'aphasie. Dans cette population, les signes sociaux qui codent l'intention des conduites de l'autre sont interprétés avec difficulté(46).

## I-2-5- les amygdales

Les amygdales sont impliquées dans la réponse aux stimuli émotionnels et sociaux. La reconnaissance, le partage et la mémorisation des émotions, ainsi que la perception des signes sociaux et des comportements d'autrui se font grâce au fonctionnement des amygdales.

Chez l'enfant autiste, l'activation de l'amygdale est anormale. Les noyaux amygdaliens ont du mal à identifier et décoder les informations. Il y a une connectivité insuffisante entre le cortex préfrontal et l'amygdale, d'où une sursimulation de cette dernière qui crée ainsi des réactions excessives et inappropriées face à des stimuli anodins de l'environnement. L'autiste anxieux et se sentant menacé, va alors chercher à éviter les contacts sociaux. Les interactions sociales sont rendues difficiles. La taille des amygdales chez les sujets autistes apparaît supérieure à la normale. Ce qui entraînerait des perturbations du contact oculaire. Des lésions limbiques (amygdalo-hippocampiques) expliquent aussi un rythme

# Troubles du spectre autistique

veille-sommeil mal régulé, une désorientation temporo-spatial et un comportement désinhibé(47).

## **I-2-6- le cervelet**

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

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

## **I-2-7-hémisphères gauche et droit**

L'hémisphère gauche du cerveau est la région permettant le développement du langage, de la parole mais aussi l'approche rationnelle et logique des faits. Nous pouvons ainsi expliquer, nommer, classer, structurer et trier en catégories le monde qui nous entoure. Deux zones du cerveau sont à l'origine de notre capacité langagière: l'aire de Broca et l'air de Wernicke. Située dans l'hémisphère gauche, l'aire de Broca est altérée et hypoactivechez les patients souffrant de TSA ce qui explique les troubles de la compréhension et de communication. Les conséquences pour les enfants autistes sont un mutisme apparent, un faible vocabulaire, des stéréotypies verbales avec parfois une utilisation de l'écholalie. Dans l'hémisphère droit, le gyrus fusiforme nous permet d'identifier et reconnaître les visages. C'est son hypoactivité qui empêche les autistes de comprendre les émotions faciales. De plus, certaines lésions sur l'hémisphère droit influencent le comportement oculaire. Les autistes ne parviennent pas à avoir une vue d'ensemble et ont tendance à se focaliser sur un détail(48).

## **I-2-8- Les connexions cérébrales**

Concernant les connexions cérébrales entre les diverses régions du cerveau, celles à longue distance sont affaiblies tandis que les connexions locales sont renforcées. La première constatation entraîne une moins bonne régulation des émotions et intégration des informations perçues, ainsi qu'un contrôle difficile de l'action la seconde conséquence et une

# Troubles du spectre autistique

---

hyperexcitabilité et une hyperréactivité du sujet autiste. Une définition de la synchronisation neuronale expliquerait la lenteur du traitement de l'information verbale et émotionnelle. Une mauvaise connexion entre les régions frontales et les aires associatives du cerveau est observée. Cela serait due à une croissance atypique du cerveau des autistes, caractérisée par une vitesse de développement trop différente d'une région à l'autre. Les troubles de la socialisation des autistes ne sont autres que «le reflet d'une physiopathologie généralisée touchant de nombreuses fonctions cognitives, et en particulier les fonctions de contrôle et dérégulation de l'activité cérébrale»(49).

## I-3- biochimique

### I-3-1- La sérotonine

La sérotonine est un neuromédiateur du système nerveux central jouant un rôle dans la régulation du cycle circadien, dans la régulation de certaines fonctions physiologiques comme la digestion mais aussi dans certains comportements comme l'agressivité. Des études génétiques ont travaillé sur les voies de transmission sérotoninergiques car une hyper-sérotoninergique a été observée chez de nombreux sujets autistes. Certains polymorphismes de la séquence codante du transporteur de la sérotonine sont associés directement à la présence de TSA, notamment Ile425Leu qui serait lié aux comportements stéréotypés(50).

### I-3-2- La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur qui joue un rôle dans le contrôle moteur et émotionnel, dans la cognition, dans la motivation et dans la prise d'initiative. Il apparaît que sa concentration dans l'urine et dans le liquide céphalo-rachidien serait plus importante chez les autistes que chez les neurotypiques. Cette différence serait à l'origine des troubles de l'hyperactivité motrice des autistes(50).

### I-3-3- Peptides opioïdes ou bêta endorphines

L'observation de taux élevés dans le plasma et le LCR des peptides opioïdes (bêta-endorphine) à soulever une hypothèse opiacée à l'étiologie des symptômes autistiques. Une activité opioïde cérébrale excessive pourrait être la cause de la symptomatologie autistique, telle que la sensibilité diminuée à la douleur, la rareté des pleurs et le défaut de l'expression des émotions. Cette observation a conduit à l'utilisation d'antagonistes des opiacés comme la naltrexone, principalement pour réduire les automutilations. Les personnes avec autisme ont

# Troubles du spectre autistique

beaucoup de mal à exprimer la moindre douleur. Les professionnels de santé doivent d'une part les aider à apprendre à exprimer leur douleur, et d'autre part doivent s'adapter à cette particularité afin de mieux repérer les signes(51).

## I-3-4- Le cortisol

Le cortisol est une hormone stéroïde jouant un rôle dans le contrôle de la glycémie, dans la régulation du métabolisme des graisses, protéines et glucides et dans la régulation du cycle circadien. Il apparaît que chez les enfants souffrant du syndrome d'Asperger, le taux de cortisol est plus faible que chez les neuro-typiques ce qui induit une incapacité à maîtriser les changements inattendus(52).

## II- Troubles associés à l'autisme

Les troubles du spectre de l'autisme sont des troubles précoces dont les signes sont habituellement réunis dans les trois premières années de la vie(53).



Figure 1: Les différents troubles et pathologies associés à l'autisme

# Troubles du spectre autistique

## II-1- Triade symptomatique de l'autisme

### II-1- 1- Interaction sociales déficientes

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

Le regard des enfants autistes est souvent très particulier car fuyant. Un autiste peut ainsi converser avec un autre enfant sans pour autant avoir un contact oculaire. A l'inverse, certains d'entre eux présentent un regard dit « transfixiant » qui semble traverser l'interlocuteur(30).

Par exemple des particularités dans le contact visuel, dans les mimiques ou la gestuelle. Les personnes atteintes d'autisme ne manifestent souvent que peu d'intérêt à l'égard des autres et, par conséquent, partagent tout aussi peu leurs émotions avec autrui. Lorsqu'elles s'intéressent à autrui, elles le manifestent de façon inadaptée et étrange pour leurs interlocuteurs, faute de pouvoir interpréter correctement leurs intentions en général ainsi que les situations sociales(54).

Les troubles relatifs aux interactions sociales sont globaux. Ils touchent dès les premiers stades du développement les interactions précoces entre la personne et son entourage. La personne est isolée et ne recherche pas le contact des autres et particulièrement des personnes de son âge. Lorsque l'intérêt social se développe, les modes d'entrée en communication sont maladroits, et la personne ne parvient pas à maintenir l'échange durablement. L'interaction sociale avec l'environnement humain peut être améliorée si celui-ci s'adapte à la personne et lui facilite la situation.

Ainsi, peuvent être altérés :

- la capacité à regarder, pointer, montrer, partager (échange par le regard, pointage pour partager un intérêt en commun, coordination entre regard et vocalisation dans les initiatives sociales, désignation des objets) ;

# Troubles du spectre autistique

- l'orientation à l'appel du prénom ;
- la capacité d'attention conjointe (capacité à partager un événement avec autrui en attirant et maintenant l'attention de l'autre vers un objet ou une personne dans le but d'obtenir une observation commune et conjointe) ;
- la réciprocité sociale ou émotionnelle (capacité d'empathie et de compréhension des états émotionnels de l'autre, partage de plaisir, offre de réconfort, réponse aux sollicitations sociales en particulier des pairs, jeux de groupe avec les pairs, demande d'aide, bavardage et commentaires, initiation de la relation sociale) ;
- la capacité de jeu partagé (symbolique ou réel) ;
- le niveau de développement de la théorie de l'esprit (capacités à attribuer des états mentaux à soi-même et aux autres et à interpréter le comportement d'autrui en termes d'états mentaux), de la motivation et de l'attention sociale. Ces altérations peuvent limiter les capacités d'inclusion sociale, scolaire, professionnelle, du fait de leurs conséquences sur les relations et situations d'échange : les relations sont perturbées et peuvent créer des situations de malentendus, de conflits, d'isolement. Par ailleurs, ces troubles ont particulièrement un impact sur le fonctionnement de la vie familiale au quotidien et sur la vie sociale de la famille (confinement à domicile, souffrance éventuelle de la fratrie...)(53).

## **II-1- 2- Troubles de la communication**

La plupart des autistes éprouvent des difficultés face à l'acquisition du langage. Certains ne parlent pas du tout ou acquièrent un langage plus tardivement que les neurotypiques. Il arrive aussi que certains autistes parlent au début de leur développement mais qu'ils perdent le langage suite à une perturbation dans leur vie ou sans raison apparente. Si le langage existe, il peut présenter des troubles. Ainsi l'enfant répète des mots ou des phrases qu'il a pu entendre au préalable mais sorties du contexte, on parle alors d'écholalie. Ils sont dans une forme de langage mais il est impossible d'y donner du sens. La communication non-verbale est aussi atteinte pour ces enfants. Ainsi les mimiques faciales sont pauvres et n'expriment qu'un faible panel d'émotions ou ne sont pas appropriées à la situation en question. L'enfant peut alors ne pas répondre à un contact oculaire ou à un sourire. Il ne réagit pas et ne comprend pas les émotions liées à un visage extérieur. Leur manque de compréhension autour de la gestuelle de communication est souvent un fort

# Troubles du spectre autistique

indicateur pour les parents. En effet, le fait qu'un enfant ne pointe pas du doigt un objet convoité est un indice d'autisme(30).

Les troubles durables relatifs à la communication portent sur l'acquisition de la parole, du langage ou de toute forme de communication non verbale. Ils touchent de façon quantitative et qualitative :

- le versant expressif : retard de parole et/ou de langage, présence de néologismes, jargon, difficultés dans la structure syntaxique et morphosyntaxique (difficultés dans l'utilisation des pronoms, inversions pronominales), registre et fonctions du langage très restreints (pas ou peu de demandes, verbales ou non, spontanées exprimées), règles de la conversation non intégrées (non-respect du tour de parole, pas de prise en compte des conversations), altération de la prosodie et de l'intonation (intensité de la voix souvent inadaptée, trop forte, ton monotone et prosodie souvent mimétique ou artificielle), inadéquation des réponses aux questions (écholalies immédiates et différées, c'est-à-dire répétitions de tout ou d'une partie d'une phrase, quelques persévérations), invariance verbale (monologues présents en situation de jeu, stéréotypies verbales, mais pouvant varier), altération de l'expression non verbale (contact oculaire insuffisant, expressivité faciale réduite, expressivité corporelle inadaptée, gestes sociaux ou conventionnels peu utilisés comme hochements de têtes, gestes descriptifs...);
- le versant réceptif : difficulté de compréhension de la parole, des mots, du sens littéral et figuré des phrases, des mimiques et des attitudes corporelles ; difficulté de compréhension du sens, de l'implicite et du second degré du langage ;
- l'utilisation du langage dans sa fonction sociale : langage pas ou peu dirigé vers l'autre, mauvaise adaptation au contexte, trouble de la pragmatique ;
- le jeu : altération du jeu (capacités de faire semblant, de créativité, d'imitation, de jeu symbolique ; production de jeu répétitif et stéréotypé, de jeu non fonctionnel). Ces troubles peuvent limiter les capacités d'inclusion sociale, scolaire, professionnelle, du fait de leurs conséquences sur :
  - la communication pour établir des relations et faire connaître ses besoins élémentaires ;
  - les restitutions orales ;
  - la compréhension des consignes orales et écrites ;

# Troubles du spectre autistique

- les relations et situations d'échanges (fonction sociale du langage) ;
- les apprentissages scolaires(53).

## **II-1- 3- Stéréotypies**

Un enfant qui présente des TED a un besoin très important d'immuabilité dans son environnement. Ainsi tout doit conserver sa place et rien ne doit être déplacé. Le moindre changement peut alors être ressenti comme une perturbation violente et alors provoquer chez l'autiste une véritable angoisse qu'il ne saura maîtriser. L'enfant autiste présente aussi des rituels de comportement et va alors répéter de nombreuses fois un même geste ou un même mouvement. Par exemple il réalisera un 46 mouvement de balancier avec son tronc incessant ou secouera ses mains. On emploie alors le terme de flapping. Le fait d'intervenir dans leurs stéréotypies peut, tout comme les perturbations liées à leur environnement, entraîner chez les enfants de violentes angoisses(30).

Les personnes avec TSA possèdent des centres d'intérêt restreints et souvent atypiques (ex : les changements climatiques, les mécanismes des objets...) qui peuvent rapidement devenir envahissants pour eux-mêmes et pour leurs proches. Leurs activités ont également tendance à être répétitives, et ces personnes présentent fréquemment des actions ou des mouvements stéréotypés (ex. : des balancements du tronc ou d'autres parties du corps) qui peuvent également perturber leur apprentissage et leur intégration sociale. Elles peuvent être fascinées par des objets inhabituels (bouts de fi celle, plumes, miettes...) ou utiliser de façon inhabituelle des objets ou des jouets (faire tourner indéfiniment une roue de petite voiture...). Elles ont souvent besoin de rituels plus ou moins complexes et supportent très mal les changements dans le quotidien du fait d'un besoin d'immuabilité des situations et de l'environnement. Il peut s'agir de stéréotypies motrices (mouvements répétés, maniérisme...), liées aux objets (utilisation de manière répétée d'un objet sans prendre en considération sa fonction), vocales (production ou reproduction répétées de sons, de mots ou de phrases : écholalies), sensorielles (visuelles, auditives, tactiles)... Tous ces comportements sont plus ou moins envahissants et peuvent persister au-delà de l'enfance ou au contraire s'atténuer. Ils peuvent également s'accroître dans certaines situations ou réapparaître à certaines périodes de la vie. Ces comportements répétitifs sont également des indicateurs du niveau de stress, de fatigue ou d'ennui, mais aussi des préférences sensorielles de la personne(53).

# Troubles du spectre autistique

## II-2- Déficiences sensorielles

Comme le souligne la HAS, « Les particularités sensorielles sont parfois à l'origine de troubles graves du comportement. Ainsi, la présence d'automutilation quelle qu'en soit la forme, occasionnelle ou fréquente, est observée chez la moitié des adultes avec autisme et est probablement liée à l'existence de troubles sensoriels. »(53).

A côté des traits essentiels de l'autisme, on trouve d'autres manifestations moins typiques mais tout aussi handicapantes. Les problèmes sensoriels sont fréquents. On trouve aussi bien des sensations diminuées que des sensations augmentées(54).

### II-2- 1- Déficiences de vision

Le regard des autistes présente pour certains cas des anomalies. Le plus souvent l'enfant évite complètement le regard d'autrui et ne suit pas du regard les actions des autres. De plus, à défaut d'utiliser la vision centrale, l'enfant autiste utilise la périphérie du champ visuel et ne tourne pas la tête pour regarder autour de lui. Il est aussi possible d'observer des enfants dont le regard semble « traverser » le regard de son interlocuteur, on parle alors de regard « transfixant ». D'autres anomalies, comme un strabisme, peuvent être visibles. Ce sont ces troubles qui augmentent les difficultés des autistes à entrer en contact avec des neurotypiques. La prévalence d'une déficience visuelle chez les sujets présentant un trouble autistique est de 0 à 11,1 pour 100(30).

### II-2- 2- Déficiences de l'audition

Tout comme les déficiences visuelles, les déficiences auditives chez les personnes souffrant d'autisme, augmentent leurs difficultés concernant les interactions sociales. Les troubles auditifs se traduisent par une forme d'indifférence au monde sonore. L'enfant ne réagit pas au son d'une voix, connue ou non, ne répond pas à son prénom. Parallèlement à cela, et du fait de la précocité de ces défaillances, l'enfant n'émet que peu de gazouillis et ne vocalise pas. Il est possible que face à ces troubles, les parents s'orientent vers un diagnostic de surdité. La prévalence des troubles auditifs est de 11 pour 100 des cas chez des enfants autistes. De plus, 18 pour 100 des autistes présentent une hyperacousie(30).

### II-2- 3- Déficiences des autres sens

Les déficiences sensorielles peuvent en effet toucher tous les systèmes sensoriels : visuel (capacité de voir), auditif (perception des sons), tactile (perception du toucher, mais

# Troubles du spectre autistique

aussi de la pression, de la douleur et de la température), olfactif (capacité de sentir), gustatif (sens du goût) ainsi que la proprioception (capacité de percevoir des stimuli internes à l'organisme, notamment ceux liés à la position et aux mouvements du corps) et le système vestibulaire (détection du mouvement et position centrale dans l'oreille interne, équilibre)(53). Il semble compliqué pour un autiste de se représenter le monde dans son ensemble. Sa vision apparaît comme fragmentée(30).

## **II-3- Retard mental**

Les enfants qui présentent un TSA montrent une grande variabilité dans leur développement intellectuel. La prévalence de retard mental chez les personnes qui présentent un TSA demeure importante bien que le taux semble fluctuer à la baisse pour différentes raisons. Cela justifie qu'on procède à l'évaluation des capacités intellectuelles. Il faut noter que cette évaluation n'est pas toujours essentielle pour conclure de façon provisoire à la présence de TSA(55).

Il est à noter que la définition du syndrome d'Asperger implique l'absence de déficience intellectuelle. Toutefois, toutes les autres catégories de TSA présentent un retard mental. La prévalence est de 30 pour 100 d'autistes présentant un retard léger ou modéré et 40 pour 100 d'autistes avec un retard profond. Ainsi près de 70 pour 100 des autistes souffrent d'un retard mental. 47 Le débat autour de la relation entre retard mental et autisme est de savoir si le retard mental est co-morbide de l'autisme ou si l'autisme est co-morbide d'un retard mental(30).

## **II-4-Troubles fonctionnels**

### **II-4-1-Troubles du sommeil**

Les troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes et/ou matinaux précoces) sont fréquents dans l'autisme. Ils sont rapportés par les parents chez 50 à 80% des enfants atteints de TSA(56) . Une autre étude incluant 3700 enfants dont 28 avec TSA a également mis en évidence une association entre les troubles du sommeil et les TSA observée chez les patients mais aussi en population générale(57).

### **II-4-2- Troubles alimentaires et digestifs**

La sélectivité alimentaire est plus souvent observée chez les patients avec TSA (24,5) (58). La proportion de TSA semble élevée dans certains troubles du

# Troubles du spectre autistique

comportement alimentaires tels que l'anorexie(59) . Une étude portant sur 172 patients, 39 présentaient des troubles gastro intestinaux, le plus fréquent étant la constipation(60).

## II-5-Troubles psychiatriques

Selon l'étude à partir du programme de surveillance du CDC (citée au-dessus), au moins un trouble psychiatrique était associé au TSA chez 10,0 % des enfants (soit 258/2568)(61) . Il s'agissait de comportements-problèmes (4,0 %), de trouble anxieux (3,4 %), de trouble de l'humeur (2,3 %), de trouble obsessionnel compulsif (2,0 %). Une revue systématique avec synthèse descriptive a rapporté des prévalences de schizophrénie allant de 0 % à 6 %, de dépression ou signes dépressifs de 0 % à 30 %, d'anxiété généralisée de 5 à 35 %, de phobie simple de 10 à 64 % et de troubles obsessionnels compulsifs de 1 à 37 % (62) . Cette revue a inclus 27 études dont seulement huit publiées depuis l'année 2000, réalisées à partir d'échantillons de petite taille, sélectionnés, provenant de centres spécialisés accueillant des cas complexes avec des comorbidités multiples.

Dans une revue systématique avec méta-analyse, 39,6 % des jeunes de moins de 18 ans avec TSA avaient au moins un trouble anxieux . Les plus fréquents de ces troubles étaient la phobie spécifique (29,8 %), le trouble obsessionnel compulsif (17,4 %) et le trouble d'anxiété sociale (16,6 %). Cette revue a inclus 31 études portant sur 2 121 jeunes. Elle est limitée par la forte hétérogénéité retrouvée dans toutes les méta-analyses.

Une revue systématique a identifié quatre études concernant les conduites suicidaires chez les moins de 25 ans ayant un TSA(63) . La fréquence des conduites suicidaires dans cette population allait de 7 % à 42 % ; elle apparaît similaire à celle des populations au développement ordinaire. Les conduites suicidaires pourraient être sous-estimées dans la population avec TSA en raison de la fréquence des automutilations non suicidaires communément observées chez les personnes avec TSA, qui peuvent rendre plus difficile la reconnaissance des conduites suicidaires. Les principaux facteurs de risque de conduite suicidaire dans cette population sont la maltraitance infantile et la dépression.

Une étude suédoise suggère une association entre anorexie mentale à l'adolescence et troubles de l'empathie(64) . Elle a eu pour objectif de comparer la fréquence des troubles de l'empathie à l'âge de 21 ans dans un groupe de jeunes adultes (n = 51 ; 48 F/3 H) ayant eu une anorexie mentale à l'adolescence détectée lors d'un dépistage en population par rapport à

# Troubles du spectre autistique

un groupe contrôle de jeunes adultes (n = 51) non anorexiques appariés sur le sexe, l'âge et l'école. Des entretiens cliniques structurés pour le DSM-5-R ont été réalisés par un psychiatre en insu du diagnostic initial des troubles alimentaires. Les troubles de l'empathie étaient plus fréquents dans le groupe anorexie mentale que dans le groupe contrôle (15/51 [30 %] versus 2 [4 %] ;  $p < 0,01$ ). Parmi les anorexiques ayant des troubles de l'empathie, six remplissaient les critères d'un syndrome d'Asperger et quatre les critères d'un trouble de type autistique.

## **III-Signes d'appel d'un TSA**

Afin de faciliter le dépistage et l'identification précoce, une attention particulière doit être portée à certaines difficultés pouvant orienter le clinicien vers une évaluation plus approfondie. Ci-dessous les signes d'appel du TSA pour une période déterminée du développement des manifestations(55).

### **III-1- Signes d'appel d'un TSA chez la petite enfance**

- Babillage restreint, atypique ou absent à 12 mois
- Gestuelle restreinte, atypique ou absente à 12 mois (p. ex.: pointer du doigt, saluer de la main)
- Absence de réaction à l'appel de son nom à 12 mois.
- Aucun mot à 16 mois.
- Absence d'association spontanée ou association restreinte, atypique de deux mots à 24 mois (cela n'inclut pas l'écholalie ou les répétitions).
- Perte ou régression de la capacité langagière ou sociale(55).

### **III-2- Signes d'appel d'un TSA chez l'enfant d'âge préscolaire et scolaire**

- Anomalie du langage, mutisme, écholalie persistante.
- Utilisation des pronoms «tu», «il» ou «elle» pour référer à soi.
- Vocabulaire limité compte tenu de l'âge ou, inversement, particulièrement bien élaboré sur des sujets précis.
- Particularités expressives (phrases stéréotypées, langage atone).

# Troubles du spectre autistique

- Communication difficile (calme inapproprié, conversation limitée ou, à l'inverse, très élaborée sur ses centres d'intérêt).
- Difficulté à jouer avec les autres enfants ou difficulté à s'intégrer (comportement agressif ou perturbateur).
- Réactions atypiques devant l'exposition à différents stimuli.
- Difficultés dans la relation avec l'adulte (trop intense/distante).
- Réactions vives en situation de proximité physique.
- Difficultés à gérer les changements, les situations imprévisibles ou les moments de transition entre deux activités.
- Profil inhabituel de compétences.
- Préférence particulière pour des intérêts ou des activités atypiques (collectionner, faire des calculs, dresser des listes)(65).

## **III-3- Signes d'appel d'un TSA chez l'adolescent**

- Difficultés chroniques se manifestant dans les comportements sociaux et dans l'adaptation aux changements
- Manque d'autonomie, «naïveté sociale»
- Communication difficile (calme inapproprié, conversation limitée ou, à l'inverse, très élaborée sur ses centres d'intérêt)
- Communication non adaptée au contexte social (trop grande familiarité, explications élaborées comme en donnerait un professeur)
- Particularités expressives (phrases stéréotypées, langage atone)
- Difficulté à se faire des amis de son âge et à maintenir ses relations, relations plus faciles avec les adultes ou les plus jeunes
- Rigidité de la pensée et des comportements; manque d'humour

Préférence particulière pour des intérêts ou des activités atypiques (collectionner, faire des calculs, dresser des listes)(53).

# Troubles du spectre autistique

## IV- Diagnostic

### IV-1- Diagnostic clinique

Le diagnostic de l'autisme est exclusivement clinique. L'autisme et les TED sont liés à l'atteinte de plusieurs domaines de développement. Les différents secteurs de développement et leurs interrelations doivent être examinés l'approche doit donc être globale.

Cette démarche permet d'appréhender les conséquences de l'hétérochronie importante qui existe dans le développement autistique. Il n'existe aucun marqueur biologique de l'autisme qui permettrait par un examen de laboratoire de faire ce diagnostic. Par contre, il est important de rechercher les troubles d'origine génétique, souvent nombreux, qui peuvent être associés à l'autisme .certains ont des marqueurs biologiques connus. L'imagerie cérébrale permet de repérer les enfants autistes qui ont des troubles ou anomalies associés.

La démarche diagnostique doit se faire en collaboration avec la famille. Les inquiétudes des parents concernant le développement de leurs enfants doivent être écoutées. Elles sont souvent prédictives d'un problème de développement et d'un TED. Il faut alors en rechercher les signes d'appel. Le clinicien doit recueillir avec soin la description du développement de l'enfant. Il réalise l'anamnèse des troubles et dresse un tableau clinique qui correspond à la situation actuelle.

Le diagnostic clinique doit absolument être accompagné d'une évaluation des capacités de l'enfant à un moment donné. Un examen orthophonique permet d'apprécier le niveau de communication verbal et non-verbal de l'enfant. L'examen psychomoteur renseigne sur son fonctionnement et ses capacités sensori-motrices . Enfin le bilan neuropsychologique détermine son mode de fonctionnement cognitif. Il est important de comparer les compétences de l'enfant à celle d'un enfant de son âge au développement typique afin de préciser la sévérité et la précocité des troubles. Cela permet également de préciser le diagnostic.

Enfin, l'évaluation a pour objectif d'orienter la prise en charge à venir. Il est important d'insister sur le fait qu'un diagnostic incertain ne doit pas empêcher la prise en charge précoce.

#### IV-1-1- Outils de confirmation du diagnostic

Le diagnostic de l'autisme et des TED est clinique (66). Il est fondé sur un entretien clinique avec les parents et une observation clinique directe de l'enfant . Il

# Troubles du spectre autistique

n'y a pas de diagnostic biologique de l'autisme. Plusieurs outils sont disponibles pour une collection des informations auprès des parents et une observation directe de l'enfant suspect de TSA (67).

## **IV-1-1-1- L'ADI-R**

L'ADI-R est un outil d'entretien semi-structuré qui est mené avec les parents pour évaluer l'enfant chez qui on suspecte un autisme. Il permet d'identifier les symptômes de l'autisme dans le domaine des interactions sociales, de la communication et des comportements ritualisés et répétitifs. Il permet également de rechercher les premières manifestations du trouble et leur évolution dans la petite enfance. Il a été montré que l'ADI-R est un outil sensible qui diagnostique l'autisme toute en distinguant du retard mental (3). La durée de la passation de l'ADI-R est longue et pose des difficultés inhérentes concernant l'entraînement des professionnels.

Comme tout outil diagnostique, l'ADI-R a des limites, d'un il dépend des souvenirs des parents à propos le développement de leur enfant et leurs perceptions des comportements.

## **IV-1-1-2- La CARS**

Elaborée par Eric Schopler et ses collaborateurs (1980 -1988), Cette échelle peut être administrée par des professionnels peu expérimentés à son usage. Il s'agit d'une échelle conçue pour l'observation des enfants à partir de 24 mois et l'évaluation d'intensité des troubles autistiques dans 15 domaines. Chaque item reçoit une note de 1 à 4 en fonction de l'intensité des anomalies. Un score entre 30 et 36 correspond à un autisme modéré et un score supérieur à 36 à un autisme sévère. Le recueil des informations se fait par des entretiens avec la famille de l'enfant et des observations. Tout comportement enregistré ou observé dans différents domaines comme l'imitation, relations sociales, adaptation du corps, etc. Il sera comparé à ce qui est normalement attendu compte tenu de l'âge chronologique de l'enfant.

## **IV-1-1-3- L'ADOS**

C'est une échelle d'observation semi-structurée pour le diagnostic de l'autisme. Il s'agit de placer la personne évalué dans une situation sociale ou elle devra interagir durant 30 à 45 minutes. Ceci permet d'évaluer la communication, l'interaction sociale

# Troubles du spectre autistique

réci-proque, le jeu et/ou l'utilisation de l'imagination avec un matériel, le comportement stéréotypé, les intérêts restreints. L'Ados est utilisable à partir de l'âge de 2 ans ainsi qu'avec des adultes. L'échelle est organisée en quatre modules dont chacun possède son propre protocole avec des activités.

**Tableau 3: Outils de confirmation de diagnostic**

	ADI-R	CARS	ADOS
Description	Entretien global semi-structuré avec les parents	Outils d'observation mixte (directe et indirecte) structuré de la personne	Outils diagnostique d'observation la semi-structuré interactif
Objectif	Faire un diagnostic de TSA	Faire une évaluation de la sévérité de l'autisme	Faire un diagnostic de TSA
Population	Enfants >18 mois à adultes	Enfants >24 mois à adultes	Des enfants >24 mois non verbaux aux adultes ayant un autisme de haut niveau
Domaine évalués- nombre d'items		15	4 modules adaptés en fonction du langage et du niveau de développement
Cotation	Échelle en 4 points ( de 0 typique à 3 franchement déviant)	Échelle en 4 points ( de 1 typique à 4 sévèrement déviant)	Échelle en 4 points (de 0 typique à 3 franchement déviant)
Étendue du score		15-60	1 score pour le trouble autistique 1 score pour TED
Seuil	Établissement pour l'autisme infantile	Établissement pour l'autisme infantile Autisme modéré si >30	Établi: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pour l'autisme infantile</li> <li>● Pour les TSA</li> </ul>

# Troubles du spectre autistique

		Autisme sévère si score > 36 Ces seuils sont en cours d'évolution	
Durée de passation	1h à 2h 30	20 à 50 minutes	30 à 45 minutes pour chaque module
Entraînement	Peu des professionnels ayant eu une formation et un entraînement spécifique	Possible par des professionnels peu entraînés à son utilisation	Par des professionnels ayant eu une formation et un entraînement spécifique
Avantages	Distingue les enfants avec autisme des enfants ayant un trouble spécifique du développement du langage global du développement	Utilisation en particulier lors d'une déficience auditive ou visuelle associés	
Limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>● N'est pas utilisable chez les enfants d'âge mental inférieur à 20 mois ou dont le QI est inférieur à 20</li> <li>● Sous-diagnostic d'autisme chez les enfants de moins de 3 ans</li> <li>● Pas conçu pour évaluer les changements au cours d'administration répétées dans le temps</li> <li>● Pas possible chez l'adulte dont les parents ne peuvent plus être interrogés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Surdiagnostic d'autisme comparé à l'ADI-R pour les enfants ayant un retard mental associé</li> <li>● Outils basé sur une définition de l'autisme antérieure au DSM-IV-TR ( ne mesure pas certaines capacités comme l'attention conjointe)</li> </ul>	

# Troubles du spectre autistique

## **VI-2- Diagnostic différentiel**

Le rapport de la Haute Autorité de santé(68) a recensé les principaux diagnostics différentiels de l'autisme.

### **VI-2-1- Le retard mental**

Il fait également partie du diagnostic différentiel. Il est associé à l'autisme dans 40 % des cas, dans 26 % jusqu'à 80 % dans l'autisme infantile précoce, selon certaines études. Le fonctionnement intellectuel des personnes autistes est hétérogène et diffère des défauts des enfants présentant uniquement un retard mental. La communication non verbale est moins accessible.

### **VI-2-2- Les troubles spécifiques du développement du langage**

La dysphasie sémantico pragmatique est souvent confondue avec l'autisme car leur frontière est fine. Les personnes dysphasiques communiquent par gestes et mimiques et ont une grande appétence au langage(69).

### **VI-2-3- Les troubles de la coordination motrice**

Ils appartiennent à la catégorie des «troubles du développement psychologique» selon la CIM-10, et se rapprochent des «troubles spécifiques du développement de la parole et du langage».

### **VI-2-4- L'hyperactivité avec déficit d'attente**

Les altérations du comportement relationnel et de la réactivité sociale justifient leur rapprochement avec l'autisme.

### **VI-2-5- Les déficits sensoriels**

Comme la déficience mentale, ils sont souvent associés à l'autisme mais font également partie du diagnostic différentiel. Certains signes de l'autisme évoquent une surdité: le retard de langage et l'apparente absence de réactions à certaines stimulations auditives, notamment la voix. En revanche, la communication non verbale est très présente chez les enfants sourds. Dans ce cas, le syndrome semble secondaire à la privation sensorielle et le tableau autistique régresse plus ou moins avec une bonne prise en charge. La surdité est tout de même plus fréquente chez les personnes autistes (environ 10 fois plus) que dans le reste de la population(70).

# Troubles du spectre autistique

---

## **VI-2-6- Les troubles obsessionnels-compulsifs**

Les comportements de personnes avec TED sont souvent qualifiés de ritualisés et répétitifs, et peuvent notamment être confondus avec des stéréotypies, mais ils sont majorés dans un contexte d'anxiété et de tension attentive.

## **VI-2-7- Le syndrome Gilles de la Tourette**

Les comportements répétitifs des intérêts restreints des TED se retrouvent dans ce syndrome. Les tics observés peuvent notamment être confondus avec des stéréotypies, mais ils sont majorés dans un contexte d'anxiété et de tension attentive.

## **VI-2-8- La schizophrénie**

Elle peut être associée à l'autisme. Certains symptômes négatifs sont communs aux deux pathologies (apathie, pauvreté de la mimique ou du contact social) mais aucun trouble positif de la schizophrénie, tel que les hallucinations ou les bizarreries du comportement ou les troubles du cours de la pensée n'est décrit dans l'autisme.

## **VI-2-9- Les troubles de la personnalité**

L'anamnèse permet de différencier les troubles Schizoïde de la personnalité des troubles autistiques.

## **VI-2-10- Les carences affectives précoces**

L'apathie et le retrait sont des symptômes de l'autisme qui peuvent rappeler un comportement dépressif, fréquemment rencontré lors de carences affectives précoces. Une analyse sémiologique permet de distinguer l'origine des troubles(71).

## **VI-3- Diagnostic étiologique**

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

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

# Chapitre 3 :

## Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

## I- Notions sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'enfant avec l'autisme

L'autisme est un trouble multidisciplinaire et multifonctionnelle qui nécessite l'intervention d'un groupe de professionnel de la santé comprenant : un pédiatre et/ou un pédopsychiatre, un orthophoniste, psychomotricien, un psychologue clinicien et/ou un psychologue de l'éducation ; où le pédopsychiatre a le rôle de chef d'orchestre qui dirige et supervise le travail des autres professionnels dont l'évaluation, diagnostic, l'établissement de ligne de base selon laquelle se fait la prise en charge et l'accompagnement individuel et familiale. Le pharmacien est totalement dans le cadre de ses compétences pour mettre en place en coordination avec les autres professionnels de santé une démarche éducative complète au sein de son officine.

La coopération entre professionnels de santé implique tous les acteurs autour du patient, chacun accomplissant ses missions dans le cadre de ses compétences propres. Ce schéma de coopération interprofessionnelle permettrait :

- D'améliorer la prise en charge du patient en termes de sécurité et de qualité
- D'optimiser le travail de chacun des intervenants
- D'éviter des hospitalisations ou des ré-hospitalisation, grâce au repérage des facteurs d'aggravation ou de décompensation

Malgré que le rôle du pharmacien reste très réduit vu que le traitement médical de l'autisme reste réserver à des rares cas instables de cette pathologie ; son rôle est révélé à travers la sensibilisation, les actions de prévention, l'éducation pour la santé, l'éducation thérapeutique, le suivi personnalisé des traitements, relais de prescription, le développement de la médication officinale grâce au conseil reconnu comme un acte et autre.

La dispensation des médicaments est l'acte purement pharmaceutique car une dispensation de qualité constitue un enjeu de santé publique important puisqu'elle doit contribuer à une efficacité optimale des traitements. Elle associe :

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

## I-1- Conseils et délivrance des médicaments

Le pharmacien est le seul responsable de l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments, en expliquant attentivement au patient la posologie, le mode et les horaires d'administration des médicaments surtout en cas de traitement de l'autisme. Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par ses conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient.

Dans le cas de la maladie de l'autisme le pharmacien peut délivrer sans prescription aux patients autistes des compléments alimentaires afin d'améliorer la qualité de leur vie et veiller à diminuer leur souffrance avec les troubles qui devront affronter tout au long de leur vie.

Pour réduire les troubles de sommeil un pharmacien peut conseiller des compléments alimentaires à un patient autiste à base de mélatonine comme « **Biomax mélatonine®**, **Juvamine mélatonine passiflore®**, **Dorvit®**... » Ou à base des plantes médicinales comme « **Babydo®**, **Phyriane®**, **Somm**

**eil vit®**, **Pediakid sommeil®**, **Alvityl nuit paisible...** ». Il conseille même des tisanes à base de la camomille pour aider le patient à trouver son sommeil comme « **Santevie sommeil®**, **Herbonisens sommeil®**, **Herbesalsommeil®**... ».



Figure 2: Les compléments alimentaires à base de mélatonine

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques



Figure 3 : Les compléments alimentaires à base des plantes médicinales pour le sommeil



Figure 4 : Les tisanes à base de camomille pour le sommeil

Le pharmacien d'officine donne aussi au patient autiste des compléments alimentaires qui aide à mieux se concentrer et stimule la mémoire et le fonctionnement cérébral, des produits à base de nobiletine comme « **Nobilephore®**, **Gelphorenobiletine®**... » Ou à base d'Oméga 3 comme « **Pediakid oméga3®**, **Alvityl concentration®**, **Pédiactif oméga3®**, **Aktiv oméga3®**... »



Figure 5 : Les compléments alimentaires à base de nobiletine

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques



Figure 6: Les compléments alimentaires à base d'Oméga 3

## I-2 - Prévenir des iatrogénies médicamenteuses

L'effet indésirable est, selon la définition commune à l'Organisation mondiale de la santé et à l'Union européenne, une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme.

La lutte contre l'iatrogénie est aussi une mission des pharmaciens d'officine en l'assurant par l'analyse de l'ordonnance étant liée à la délivrance des médicaments, de répondre aux interrogations du patient concernant son traitement et de l'aider dans l'administration de celui-ci et de favoriser son observance.

Le traitement de l'autisme cause plusieurs effets indésirables qu'un pharmacien doit prévenir le patient ou un de ses parents d'eux et leur donner des conseils pour en diminuer :

### I-2-1- Les neuroleptiques manquent de sélectivité ;

- ✓ Par blocage des récepteurs alpha1 adrénergiques provoquent une sédation au niveau du SNC, une vasodilatation et donc une hypotension au niveau vasculaire, et des vertiges ; donc il faut les prendre le soir et mesurer et surveiller la tension artérielle régulièrement.
- ✓ Par blocage des récepteurs H1 de l'histamine provoquent une sédation, une prise de poids; donc il faut les prendre le soir, pratiquer un exercice physique et suivre un régime alimentaire équilibré et sain.
- ✓ Par blocage des récepteurs de l'acétylcholine et des récepteurs muscariniques M1 provoquent sécheresse buccale, de constipation, de rétention urinaire, de troubles de la vision et de tachycardies ; donc il faut boire beaucoup d'eau et prendre les légumes riches en fibre.

### I-2-2- les antidépresseurs provoquent :

- ✓ Des troubles digestifs, des nausées, de vomissements voir plus rarement de constipation ou d'anorexie pour éviter tous ses effets il faut suivre un régime alimentaire sain riche en fibre, légume et fruit.

# **Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques**

- ✓ D'autres patients peuvent souffrir d'insomnie ou de céphalées, ainsi qu'un syndrome de sevrage peut aussi être observé chez les patients n'ayant pas stoppé progressivement leur traitement.

## **I-2-3- les anxiolytiques ;**

Leur utilisation peut entraîner une sédation suite à la dépression de l'activité du système nerveux central (SNC) ; du coup leur prise la nuit est favorable.

## **I-2-4- les anticonvulsivants entraînent;**

- ✓ Des somnolences, des vertiges ou encore des céphalées ; d ou sa prise la nuit.
- ✓ Des réactions allergiques, des troubles sanguins ou une hépatotoxicité ; ce qui nécessite le suivi de FNS et la fonction hépatique (ALAT, ASAT, Bilirubine...).

## **I-2-5- les stimulants ;**

Le méthylphénidate peut entraîner de la nervosité et des insomnies ainsi qu'une diminution de l'appétit, pour les éviter le pharmacien peut lui proposer des compléments alimentaires pour l'aider à trouver son sommeil citer en dessus ainsi des médicaments pour ouvrir son appétit.

## **I-2-6- Normothymiques/Thymorégulateurs ;**

Les effets indésirables sont d'ordre digestifs, psychiques, neurologiques (tremblements de mains, vertiges), prise de poids, troubles musculaires, anomalies sanguines ou manifestations cutanées (acnés, psoriasis).

## **I-3- Lutter contre les interactions médicamenteuses et les contres indications**

Le pharmacien d'officine a la principale mission d'analyser les différentes prescriptions médicamenteuses du patient ainsi que les médicaments demandés sans ordonnance, car c'est lui qui connaît mieux l'historique de consommation médicale du patient aussi il est le professionnel de la santé publique le plus présent à disposition et au service du malade vu qu'en plusieurs cas ce dernier aura recours au pharmacien d'officine pour demander du conseil gratuit à propos des médicaments au son état de santé ; et ses compétences lui permettent de mieux analyser la consommation médicale du patient et assurer que les différents traitements ou produits sont compatibles entre eux et ne présentent aucune interactions médicamenteuses ou contres indications, et veiller à ce que les doses prescrites soient conformes à l'âge et au poids du malade.

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

## II- Pathologies associés à l'autisme

Les sujets présentant un autisme dit « complexe » avec un trouble neurologique associé, comme une insuffisance motrice cérébrale ou un trouble neurodéveloppemental avec des signes dysmorphiques ont un risque plus élevé de présenter une épilepsie. Certains troubles associés à l'autisme ont eux-mêmes une prévalence de l'épilepsie particulièrement élevée(72).

Les pathologies associées appelées aussi comorbidités sont des pathologies secondaires souvent liées à l'autisme, c'est à dire que les personnes autistes sont particulièrement affectées par une ou plusieurs d'entre elles. Lors du diagnostic d'autisme, il est conseillé aux professionnels de systématiquement rechercher si des pathologies ne sont pas associées à l'autisme. Il arrive que le diagnostic d'autisme occulte les pathologies associées. Si elles ne sont pas décelées, un accompagnement adapté qui prenne en compte l'ensemble des difficultés de la personne ne pourra pas être mis en place(73).

L'association à l'autisme d'anomalies, de troubles ou de maladies est fréquente. Il est donc recommandé qu'un certain nombre d'examens soient proposés : un examen de la vision et de l'audition, une consultation neuropédiatrique, une consultation génétique avec caryotype standard et recherche du syndrome de l'X fragile. En fonction des consultations neuropédiatriques et/ou génétiques, d'autres examens peuvent compléter le bilan : bilans neurométaboliques, EEG avec sieste, IRM cérébrale ou autres examens spécialisés. La découverte dans certaines situations d'une pathologie associée ne remet pas en cause le diagnostic d'autisme(53).

Les TSA sont souvent associés à d'autres troubles ou pathologies :

- d'autres troubles neurodéveloppementaux (comme évoqué dans le DSM-5) : déficience intellectuelle, troubles de la communication, troubles Dys24 (dont les troubles spécifiques et durables du développement des processus attentionnels et des fonctions exécutives – TDAH) ;
- des troubles neurologiques (épilepsie) ;
- des anomalies génétiques ou chromosomiques (X fragile, sclérose tubéreuse de Bourneville, neurofibromatose, syndrome d'Angelman, syndrome de Prader-Willi, trisomie 21, délétion 22q11...)
- des troubles du sommeil (de tout type) ;

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

- des troubles psychiatriques (hyperactivité, particulièrement chez l'enfant, troubles de l'humeur, troubles anxieux, dépression chez l'adolescent et l'adulte, syndrome Gilles de la Tourette, troubles psychotiques...);
- des troubles sensoriels (défiance visuelle ou auditive);
- des troubles du comportement alimentaire (pouvant d'ailleurs être liés à des troubles sensoriels)(53).

## **II-1- Autisme et épilepsie**

Ce trouble neurologique chronique se caractérise par la survenue imprévisible de crises convulsives suite à des décharges électriques anormales et excessives par les neurones du système nerveux central. Il apparaît que l'épilepsie serait liée à une dépolarisation prolongée et extensive de certains groupes de neurones en raison d'une diminution de l'inhibition GABAergique(30).

Décrite depuis longtemps, l'association entre autisme et épilepsie est maintenant clairement établie. Les relations entre les deux sont complexes mais leur compréhension pourrait permettre une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de l'autisme(74). Les enfants épileptiques notamment, ont des taux d'autisme plus élevés que dans la population générale : de 9 à 32%(72).

Ci-dessous les différents syndromes où l'épilepsie demeure comme responsable des TSA :

### **II-1-1- Le syndrome de West**

Les nourrissons présentant ce syndrome ont des spasmes en série qui peuvent se répéter quotidiennement ou pluri-quotidiennement. A cela s'ajoute une régression du développement psychomoteur associé à une régression des interactions sociales. Le bébé est grognon, pleure souvent. Ce syndrome entraîne de nombreuses complications pour l'évolution de l'enfant avec un risque accru de crises d'épilepsie, un risque de retard mental et des troubles de la communication que l'on peut apparenter à ceux de la triade symptomatique autistique.

### **II-1-2- Le syndrome de Dravet**

Le syndrome de Dravet, ou épilepsie myoclonique sévère, provoque des convulsions sévères, unilatérales et prolongées chez les enfants de 3 mois à 1 an. L'épilepsie se manifeste après 1 an de manières diverses (myoclonique, tonico-clonique ou partielle). A terme, les

# **Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques**

enfants présentent des troubles du comportement et un retard mental. La forme épileptique de ce syndrome est sévère et pharmaco-résistante(30).

## **II-1-3- Le syndrome de Lennox-Gastaut**

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique sévère caractérisée par des crises de types variables (généralisées tonico-cloniques, toniques, absences ou partielles). Ce syndrome apparaît généralement chez l'enfant entre 3 et 10 ans. Les enfants souffrant de cette épilepsie ont un retard intellectuel et peuvent présenter des troubles comportementaux. L'évolution de cette maladie est sévère avec des crises de plus en plus importantes et une altération du développement mental. On estime que 1 à 2 pour 100 des épilepsies sont des cas de syndrome de Lennox-Gastaut(54).

## **II-1-4- Pointes-ondes continues pendant le sommeil (POCS)**

Le syndrome POCS est une épilepsie rare chez les enfants de 2 à 14 ans. Il s'accompagne de troubles cognitifs et de troubles du comportement. Les crises épileptiques sont le plus souvent partielles motrices et nocturnes pendant le sommeil ou au réveil. Les troubles cognitifs sont variés. Certains cas présentant des déficits de l'attention, des troubles visuospatiaux, des troubles du langage, de la mémoire et des troubles comportementaux. Les crises épileptiques diminuent avec le temps mais l'évolution des troubles cognitifs est plus aléatoire, avec des séquelles plus ou moins importantes(30).

## **II-2- Autisme et pathologies génétiques**

De par son caractère biologique, l'autisme est souvent associé à d'autres maladies génétiques. C'est d'ailleurs la mise en évidence de ces associations qui a permis de réaliser des études génétiques. L'hétérogénéité clinique des cas d'autisme a compliqué la tâche des chercheurs du fait de lapolygénie du déterminisme génétique des TED. L'autisme serait le résultat de mutations sur quatre à cent gènes en fonction des modèles utilisés. La recherche autour de l'X fragile, le syndrome de Rett ou la sclérose tubéreuse de Bourneville, pathologies souvent associées à l'autisme (15 pour 100 des cas), a permis de mettre en évidence des mutations particulières. On parle alors d'autisme syndromique(30).

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

**Tableau 4: Principales anomalies génétiques qui incluent dans leur phénotype la possibilité d'un TSA**

Maladie génétique	Prévalence en population	Étiologie	Degré de déficience intellectuelle associée	Prévalence estimée du TSA
<b>Anomalies chromosomiques</b>				
Trisomie 21	8/10 000*	-	Légère à sévère	5 % à 39 %
Syndrome d'Angelman	1/12 000 à 1/15 000	Perte ou mutation du gène UBE3A transmis par la mère (15q11-q13)	Sévère à profonde	50 à 81 %
<b>Anomalies monogéniques †</b>				
Syndrome CHARGE	1/10 000 à 1/12 000	Mutations sur le gène CHD7	Absente à sévère	15 % à 50 %
Sclérose tubéreuse de Bourneville	1/10 000	TSC1 (9q34) TSC2 (16p13)	Absente à profonde	15 % à 89 % 17 % (QI normal)
Syndrome de Rett	1/15 000 filles (nées vivantes)	Mutations du gène MECP2 lié à l'X	Sévère à profonde	25 % à 40 % (forme classique) 97 % (forme moins sévère)
Syndrome de l'X fragile	13 600 garçons 1/8 000 filles	Mutation du gène FMR-1 dans la région Xq27.3	Garçons : légère à sévère Filles : légère	21 % à 50 %
Phénylcétonurie	1/10 000 A disparu en France avec le dépistage néonatal	Trouble du métabolisme de la phénylalanine	Absente à sévère	5 % (en cas de diagnostic tardif)
* : d'après HAS, 2015 (499)				
† : Autres anomalies chromosomiques : syndrome de Prader-Willi ; syndrome de Smith-Magenis ; syndrome de Potocki-Lupski ; syndrome de Di-George ; syndrome de Williams-Beuren ; syndrome de Turner ;				
‡ : Autres anomalies monogéniques : syndrome PTEN macrocéphalie ; Shank 3 ; neurexine-1 ; neuroligine 3 et 4 ; neurofibromatose type 1 ; syndrome de Sotos ; syndrome de Cornelia de Lange ; syndrome de Joubert ; syndrome de Cohen ; syndrome de Moebius ; syndrome de Timothy ; autres troubles métaboliques (déficit dans le métabolisme cérébral des folates, syndrome de Smith-Lemli-Opitz, déficit en adénylsuccinase, déficit en synthèse de créatine), acidémie propionique (500, 501)				

Des études ont rapporté une augmentation globale du risque de TSA avec l'augmentation du degré de déficience intellectuelle dans des maladies génétiques, en particulier dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, la trisomie 21, le syndrome X fragile, le syndrome d'Angelman. Cependant, dans de nombreux cas, en particulier ceux associés à une déficience intellectuelle de niveau modéré ou léger, la déficience intellectuelle associée ne peut expliquer à elle seule l'augmentation de la prévalence du TSA (par exemple, dans le syndrome de Rett, la STB). En l'état des connaissances et des technologies, l'évaluation de génétique clinique permettrait d'identifier une étiologie chez 30 % à 40 % des individus avec TSA(75).

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

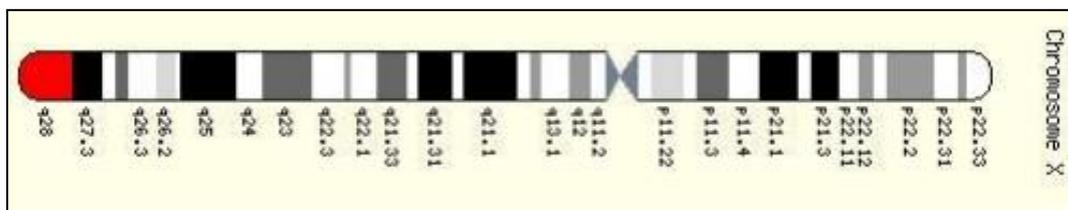
**Tableau 5: Présentation des études sur les maladies génétiques associées au TSA**

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites
Moss et al., 2009 (496)	Revue systématique	Ont été pris en compte des articles dont le titre indiquait une association entre le TSA et le syndrome concerné	Évaluations standardisées avec de bonnes propriétés psychométriques / critères diagnostiques	Associations les plus fréquemment rapportées : - syndrome de l'X fragile (13 études) - syndrome de Rett (trois études) - sclérose tubéreuse de Bourneville (11 études)  Associations moins souvent rapportées (au moins cinq articles retenus) : - trisomie 21 (huit études) - syndrome CHARGE (trois études) - syndrome d'Angelman (deux études) - phénylcétonurie	Non abordés dans la revue

## II-2-1- Le syndrome de Rett

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

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



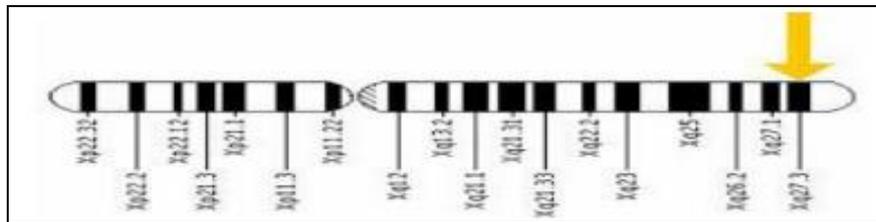
**Figure 7: Localisation du gène MECP2**

## II-2-2- Le syndrome de l'X fragile

Les enfants présentant ce syndrome possèdent des caractères particuliers. On note un retard mental (QI inférieur à 50 ou allant de 70 à 85 pour les cas les moins sévères), un trouble de l'attention et de la communication. On observe aussi une dysmorphie faciale (mâchoire proéminente et de grandes oreilles) associée à une hyper laxité ligamentaire notamment. Ce syndrome est lié à des mutations du gène FMR1 en Xq27.3 dont la principale est appelée fra(X) qui crée un site fragile sur le

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

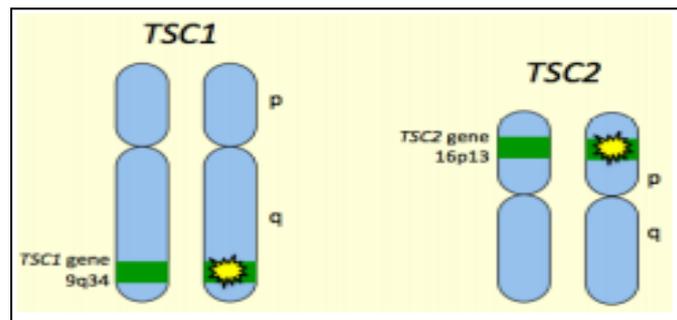
chromosome X. Il s'agit d'une expansion d'un triplé nucléotidique CGG. On estime qu'environ 10 à 25 pour 100 des enfants avec un X-fragile ont un autisme.



**Figure 8: Localisation du gène FMR1 sur le chromosome X**

## II-2-3- La sclérose tubéreuse de Bourneville

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante résultant de la mutation des gènes TSC1 localisée en 9q34 et TSC2 localisée en 16p13 codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine. Ces derniers doivent s'associer pour former un complexe qui, s'il n'est pas formé, entraîne la formation de tumeurs bénignes au niveau du cerveau, de la peau et des reins. On observe aussi une épilepsie chez les enfants atteints de la sclérose tubéreuse de Bourneville et un retard mental plus ou moins sévère.



**Figure 9: Localisation des gènes TS**

## II-2-4- La trisomie 21

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

## II-2-5- Le syndrome de Williams-Beuren

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

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

## II-3- Autisme et microbiote intestinal

Les bactéries vivant dans l'intestin sont très nombreuses, elles constituent le microbiote intestinal. Ce microbiote contrôle de nombreuses fonctions de notre organisme. Des recherches récentes montrent qu'il joue un rôle essentiel dans de nombreux domaines, régulation du poids, développement de certaines maladies (obésité, diabète, affections cardiovasculaires) et qu'il peut influencer le fonctionnement du cerveau au moyen de substances chimiques qu'il secrète(75).

Dès le début des années 1980, des parents et des médecins ont constaté que certains traitements antibiotiques administrés par voie orale semblaient agir sur la survenue ou au contraire sur la diminution de troubles autistiques. Ces antibiotiques parviennent dans l'intestin où ils vont modifier le microbiote en éliminant certaines bactéries. Dans les années qui suivirent, l'étude du microbiote intestinal d'enfants autistes montra deux particularités : une moins grande variété de bactéries (ce qui explique en partie la fréquence des troubles intestinaux) et une prédominance de certains germes dont les clostridiiums.

L'étude du professeur Gibson a comparé les bactéries présentes dans des échantillons de matières fécales provenant de 50 enfants autistes avec celles de 50 enfants non autistes. L'équipe du professeur a constaté que les échantillons des enfants autistes présentaient des niveaux élevés de bactéries clostridium. Des études menées par le professeur Louise Kenny, de l'université de Cork en Irlande, montrent que les enfants nés par césarienne ont un risque plus élevé de 23% de présenter un trouble autistique par rapport à ceux nés par voie naturelle. Une première étude des substances secrétées par ce microbiote modifié par l'accouchement par césarienne en comparaison à celui par voie naturelle, montre la présence d'acide propionique. Afin de rechercher une éventuelle action de ce produit sur le fonctionnement cérébral, des chercheurs canadiens ont injecté de l'acide propionique dans le liquide céphalorachidien de rats. Des troubles importants du comportement sont survenus chez ces animaux. L'acide propionique est donc un possible médiateur, d'autant plus que cette molécule peut franchir la barrière hémato-encéphalique. Le docteur Sidney Finegold, chercheur américain, a lui eut l'idée d'administrer à des enfants autistes un traitement antibiotique dirigé contre les Clostridium qui sont les bactéries qui produisent cette substance. Il a constaté une diminution temporaire des troubles de l'autisme. Notons que l'acide propionique est utilisé comme additif conservateur dans l'alimentation sous l'appellation E

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

280. Mais l'acide propionique n'est pas le seul suspect dans la recherche de relation entre autisme et microbiote intestinal.

Des chercheurs du California Institute of Technology ont fait des études sur des « souris autistes » produites en infectant leur mère par des produits chimiques, présentant des troubles apparentés à l'autisme : évitement des contacts sociaux, comportements répétitifs, anxiété. Ils ont étudié le microbiote intestinal de ces animaux et ont découvert qu'il diffère du microbiote habituel des souris en particulier du fait d'un déficit en une bactérie très commune dans les selles « *Bacteroides fragilis* ». Ils ont donc administré cette bactérie aux souris qui en manquaient et ils ont constaté une amélioration passagère de leur comportement. En analysant le sang des souris, ils ont mis en évidence chez les souris atteintes une augmentation d'environ 46% d'une substance « le 4-éthylphénysulfate », en abrégé le 4 EPS. Afin de déterminer si cette substance était bien liée à la survenue des troubles, ils l'ont administré à des souris ordinaires. Les souris ont présenté les mêmes perturbations. La concentration en 4-EPS est donc la cause des troubles autistiques et non pas la conséquence. On peut se demander si l'excès de 4-EPS ne provient pas de bactéries intestinales dont la population serait habituellement contrôlée par la présence des *Bacteroides fragilis*(73).

## **II-4- Autisme et difficultés motrices et de coordination**

Les personnes autistes peuvent avoir des difficultés à synchroniser les mouvements des jambes et des bras, particulièrement lorsque la personne est en train de courir (Guilbert 1989, Hallett et al. 1993). Un retard d'acquisition est observé dans la petite enfance concernant la marche, et certaines activités demandent une guidance plus importante, comme le fait d'apprendre à lacer ses chaussures, s'habiller ou utiliser les couverts. Les enseignants remarquent souvent des difficultés dans les activités de motricité fine comme l'utilisation des ciseaux ou de l'écriture. Les activités demandant une coordination ainsi que le sens de l'équilibre sont acquises plus difficilement, tel que le vélo ou le skateboard. Très jeunes, les enfants autistes peuvent également avoir du mal à situer leur corps dans l'espace et se cognent dans les objets, les cassent ou renversent souvent leur verre ou assiette. Les professeurs d'éducation physique remarquent souvent que les enfants ont des problèmes de coordination et sont peu performant dans leur capacité à attraper, jeter, ou frapper une balle.

Ces difficultés motrices et de coordination entraînent une maladresse dans les actes quotidiens de la vie qui peut aboutir à une mise à l'écart sociale, soit parce que l'enfant perçoit qu'il est moins bon que ses camarades dans ces domaines et se met à l'écart, soit que

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

ses pairs l'écartent des jeux par manque de performance de sa part. Les personnes autistes peuvent aussi avoir des mouvements involontaires ou tics qui vont de petits tressaillements à peine perceptibles à des mouvements complexes difficilement gérables en société. Ces comportements corporels sont renforcés dans les moments de stress et peuvent également occasionner du harcèlement : des moqueries, une mise à l'écart ou même de la violence physique.

Un point relève particulièrement l'attention des psychiatres lors du diagnostic de l'autisme : les difficultés rencontrées lors de l'écriture manuelle. Les lettres sont mal formées et plus grosses qu'il n'est attendu. Les enfants peuvent aussi être plus lents à écrire et donc compléter les devoirs demandés hors du temps imparti. Un des aménagements qui peut être facilement mis en place est de laisser un temps additionnel à l'enfant autiste pour qu'il ne soit pas pénalisé ou l'autoriser à écrire sur un clavier d'ordinateur.

La mise en place d'activités et de stratégies pour améliorer la motricité et la coordination est possible, il faut en premier lieu évaluer l'impact que ces difficultés motrices occasionnent dans la vie de la personne autiste. Certains exercices physiques peuvent être réalisés à la maison et/ou à l'école afin d'améliorer ces capacités(73).

## **III- Traitement de l'autisme**

Au niveau du Service de Pédiopsychiatrie du EHS Frantz fanon, il y a, mensuellement, une soixantaine (60) d'enfants autistes qui consultent pour des troubles du spectre autistique et il faut savoir que ce chiffre est en constante augmentation chaque année de ce fait l'autisme devient l'un des troubles pédiatriques les plus répandus de cette dernière décennie et par conséquent pèse lourd sur les épaules des professionnels de la santé publique.

La prise en charge de l'autisme doit être nécessairement pluri disciplinaire et comporte 3 grands volets : éducatif, pédagogique et thérapeutique

- ✓ Le travail éducatif : vise à développer l'autonomie de l'enfant
- ✓ Le travail pédagogique : s'intéresse à son développement intellectuel
- ✓ Le travail thérapeutique : aide l'enfant à se constituer une identité suffisamment « solide » pour lui permettre de développer des modalités relationnelles de qualité,(surtout avec sa famille)et à ce titre ,les rencontres régulières avec les parents s'avèrent indispensables (76).

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

## III-1-Traitement comportemental de l'autisme

Il n'existe aucun remède à l'autisme. Toutefois la qualité de vie des personnes autistes peut être positivement influencée en ayant recours à des pratiques adaptées

L'approche éducative et comportementale est actuellement considérée comme le meilleur traitement. Alors qu'il n'existe aucun remède pour les TSA, il y a de fortes preuves qu'une approche éducative appropriée tout au long de la vie, le soutien de la famille et des professionnels et l'apport de services de qualité au sein de la communauté peuvent améliorer considérablement la vie des personnes avec un TSA et celle de leurs familles. Il faut noter s'il existe un retard mental, on recourt souvent à des interventions comportementales plus simples pour aider à adopter un comportement social acceptable et encourager les soins personnels(77).

Il faut aussi signaler qu'il est important de prendre en charge l'enfant autiste le plus rapidement possible, dès son plus jeune âge, afin de lui offrir les meilleures chances d'atténuer les troubles envahissants inhérents à l'autisme, d'où l'importance primordiale du premier acteur d'une longue chaîne de professionnel de la santé qui est le pédopsychiatre dans l'établissement du diagnostic précoce afin de permettre une prise en charge pluridisciplinaire des enfants autistes.

Après avoir travaillé plusieurs semaines auprès des spécialistes du Service de Pédopsychiatrie du «EHS Frantz fanon » nous avons constaté que les pédopsychiatres suivent des programmes qui ont fait leurs preuves et leurs efficacités dans la prise en charge des enfants autistes, parmi ces programmes nous pouvons citer :

### III-1-1- Le programme TEACCH

Le programme TEACCH, qui signifie Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children (Traitement et éducation des enfants autistes et souffrant de handicaps apparentés de la communication) est un programme de traitement et d'éducation structurée pour les enfants de tous les âges, avec autisme et troubles apparentés au développement. Il vise à une meilleure intégration de l'enfant autiste dans sa famille, son environnement, par l'acquisition de compétences et de comportements adaptés.

Cette approche cognitivo-comportementale est centrée sur le sujet, son confort et le développement des compétences nécessaires à une meilleure qualité de vie.

# **Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques**

Il propose tout d'abord une échelle d'évaluation fondée sur l'observation directe de l'enfant. Ensuite, les parents, en collaboration étroite avec les professionnels, mettent en place des séances éducatives structurées en vue d'une adaptation optimale de l'enfant à notre monde. Ce programme permet d'augmenter progressivement la tolérance à divers stimuli au travers des activités éducatives. L'information visuelle est privilégiée par TEACCH.

Lorsque l'enfant voit un pictogramme montrant ce qu'il doit faire à l'instant et un autre indiquant ce qui viendra après, les comportements inadaptés s'en trouveront réduits voire inhibés puisque le stress en sera moindre. L'enfant étant plus détendu, il sera plus aisé de modifier petit à petit l'environnement si un quelconque déficit lié à l'autisme bloque le développement des capacités afin qu'il tolère davantage de sensations(78).

Les interventions de base du programme consistent donc à réduire les stimuli sonores et visuels, à limiter les instructions verbales, à utiliser des outils visuels simples et clairs tel que l'horloge. Les intervenants travaillent en premier lieu sur l'acquisition d'une autonomie fonctionnelle, d'une communication spontanée et sur l'acquisition d'aptitudes sociales. Il est à noter que les intervenants suivent le rythme de l'élève. Les objectifs et les attentes sont individualisés selon les forces et les points à améliorer de chacun. D'un autre côté, le programme TEACCH favorise l'implication des parents au sein de la vie scolaire. La cohérence entre le milieu familial et scolaire est primordiale dans l'atteinte des objectifs fixés aux enfants. N'oubliez pas que vous êtes les experts de vos enfants(54).

## **III-1-2- L'analyse comportementale appliquée (ABA)**

L'ABA signifie Applied Behavior Analysis. Nous pouvons le traduire par « Analyse Comportementale Appliquée ». Comme son nom l'indique, est une approche comportementale. A.B.A. est une intervention précoce et intensive dans les apprentissages. En effet, elle se pratique durant 30 à 40 heures par semaine, pour une durée d'environ trois ans et avec des enfants en bas-âge entre deux et quatre ans. Mais cette méthode convient également aux enfants en âge scolaire, puisqu'elle peut être mise en place parallèlement au programme scolaire.

L'ABA fait partie des sciences de la psychologie. Elle est issue de la recherche fondamentale. Son champ d'application est très vaste : L'ABA peut être utilisée pour les personnes handicapées mais également pour traiter les TOC, les troubles alimentaires, en gériatrie etc.(78).

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

Un professionnel formé à la méthode explique aux parents la démarche et l'application de l'approche. Il construit un programme en déterminant les apprentissages que l'enfant doit faire ainsi que la façon d'y aboutir. Il est également responsable d'évaluer les connaissances et de réajuster la prise en charge en fonction des progrès de l'enfant. Par la suite, d'autres intervenants, formés à la méthode A.B.A., encadrent l'enfant de sorte à ce qu'il effectue les exercices demandés de la façon la plus adéquate possible. Chaque compétence doit être généralisée, de sorte que l'enfant puisse l'utiliser sans autre dans n'importe quelle situation de la vie quotidienne. C'est à ce moment que l'on peut affirmer que la compétence est acquise. L'analyse comportementale appliquée demande que les comportements inadaptés, soit les comportements reliés à l'autisme, soient proscrits. Les attitudes adéquates sont, quant à elle, récompensées(76).

## **III-1-3- ESDM ou Modèle de DENVER**

ESDM (Early Start Denver Model) autrement dit le modèle de Denver offre une méthode d'évaluation et d'intervention précoce, validée internationalement, pour les très jeunes enfants présentant un trouble du spectre autistique dès l'âge de 12-48 mois il peut toutefois être utilisé jusqu'à l'âge maximal de 60 mois. Il s'agit d'une méthode éducative, comportementale, développementale et relationnelle qui vise à stimuler les enfants de manière intensive et adaptée pour favoriser des trajectoires développementales plus adéquates et réduire le handicap(79).

Il a pour particularité de se baser sur le développement typique de l'enfant en regroupant les compétences habituellement observées selon 4 classes d'âge (12-18 mois, 18-24 mois, 24-36 mois et 36-48 mois).

L'ESDM prévoit l'accompagnement de l'enfant au sens large. En effet, il a pour volonté de développer un réseau comprenant les différents professionnels en lien avec l'enfant. Chacun est alors invité à faire partie d'une équipe d'intervention et donc à prendre en considération les objectifs réalisés et à les insérer, dans la mesure du possible, dans leurs propres séances. Les parents jouent quant à eux un rôle majeur puisqu'ils sont considérés comme étant les membres centraux de l'équipe.

Il s'inspire de divers modèles fréquemment utilisés dans le domaine de l'autisme. En effet, il emprunte à l'A.B.A (AppliedBehaviorAnalysis) des stratégies telles que l'incitation des comportements, le principe des renforçateurs, l'analyse du comportement, l'apprentissage progressif ou encore la nécessité de capter et de maintenir l'attention de l'enfant. Dans

# **Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques**

l'ESDM, tout comme dans la méthode PRT (PivotalResponse Training), les intérêts de l'enfant guident les séances, les tentatives de communication et de participation aux activités sont renforcées même lorsqu'elles n'aboutissent pas et les compétences acquises sont continuellement sollicitées dans le but d'assurer leur maintien(75).

Tous les domaines du développement de l'enfant font l'objet d'une évaluation et d'une intervention : communication (réceptive et expressive), compétences sociales, imitation, jeu, cognition, motricité (fine et globale) et autonomie. Une évaluation régulière des compétences de l'enfant est effectuée, toutes les 12 semaines, à l'aide de la « Curriculum Checklist ». Ainsi, sur la base des compétences émergentes de l'enfant ainsi que des priorités des parents un plan d'intervention à court terme, constitué d'une vingtaine d'objectifs, est élaboré(79).

## **III-1-4- La Thérapie d'Echange et de Développement (TED)**

Elle est basée sur une approche psycho-éducative qui tente de remédier aux difficultés de communication, d'adaptation, etc., inhérentes à l'autisme, lors de séances de 20 à 30 minutes, répétées plusieurs fois par jour. L'environnement dans lequel se déroule cette thérapie doit être calme, silencieux, avec le moins de stimulations sensorielles possible. Ainsi, l'enfant autiste pourra intégrer de nouvelles informations de la façon la plus adéquate. Dans un premier temps, le thérapeute évalue, pendant deux à trois semaines, les troubles et les capacités de l'enfant, dans les différents milieux qu'il fréquente. Ensuite, il peut mettre en œuvre un projet, soumis régulièrement à des ajustements, qui va permettre un échange entre l'enfant et le thérapeute. Généralement, l'adulte est assis par terre, face à l'enfant. Il lui présente tour à tour des activités choisies avant la séance. Lorsque l'enfant montre un désintérêt pour un jeu, le thérapeute lui en propose aussitôt un autre. Chaque fois que l'enfant atteint d'autisme réussit l'activité ou l'échange avec l'adulte, celui-ci le félicite ou le gratifie d'un câlin. Cette valorisation pousse au dialogue affectif et conforte l'acquisition. Les fuites de regard, quant à elles, ne donnent pas lieu à une réaction de la part du thérapeute, dans le but de les éliminer(55).

Les séquences perceptives et sensori-motrices s'appuient « sur la production de stimuli sensoriels de mouvements pour canaliser et structurer les activités de l'enfant à travers la réalisation de gestes orientés. Les stéréotypies motrices, comme des coups sur une balle, peuvent être déviées de leur non-sens par l'interposition d'un tambourin, par exemple, pour faire accéder l'enfant à un moyen de produire un son et initier un échange. Ces séquences sont régulées en fonction des caractères individuels d'hypo- ou d'hypersensibilité à tel ou tel type

# **Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques**

de stimulus. Le thérapeute doit aussi prendre en compte la variabilité de l'enfant pendant la séance. En cas d'inhibition trop forte, il peut intervenir ponctuellement pour l'aider à démarrer un geste en dirigeant sa main vers le tambourin par exemple.

La thérapie d'échange et de développement peut être employée dans d'autres situations telles qu'en séance de psychomotricité, d'orthophonie, d'équithérapie, de natation...(30).

## **III-1-5- La musicothérapie**

La musicothérapie est une thérapie qui utilise la musique dans le but de permettre au patient de communiquer verbalement ce qu'il ressent. Le sujet rencontre souvent des difficultés à mettre en mot les émotions et les sentiments qui l'animent. Elle se pratique aussi bien auprès d'enfants que d'adultes. La musique associée au mouvement va donner à l'individu la possibilité de verbaliser ses ressentis. Il existe deux sortes de musicothérapie : la musicothérapie active et la musicothérapie réceptive. Lorsque le patient et le thérapeute jouent ensemble, on parle de musicothérapie active. Les deux parties émettent une production sonore à l'aide de différents instruments. Et tout ce qui agit autour de cette « composition », par exemple le regard, l'expression corporelle, le sourire, les sons également, créent un échange entre eux deux. Ensuite, le musicothérapeute aide à mettre en mot et à donner du sens à ce que le bénéficiaire a ressenti durant la séance. La musicothérapie réceptive consiste à écouter une œuvre musicale ou des montages sonores en présence du professionnel. La musique est choisie en fonction de la problématique et des goûts du patient. Comme elle éveille des souvenirs inscrits dans l'inconscient, des sensations, des sentiments, des émotions, le thérapeute, par le biais de son support professionnel, aide l'utilisateur à prendre conscience des difficultés qui l'habitent. En fin de séance, ce dernier peut ouvertement exprimer ce qu'il a vécu pendant l'écoute de la musique(77).

## **III-1-6- Accompagnement parental par les professionnels de la santé**

Nous avons demandé aux pédopsychiatres du « EHS Frantz fanon » sur la façon d'accompagner les parents d'enfant atteint de troubles du spectre de l'autisme ainsi que les conseils qui leurs sont prodigués, leurs réponses sont citées ci-dessous:

- Se faire confiance, faire confiance à votre instinct de parent, aller au « feeling » dans les décisions
- Stopper la culpabilité
- Accepter l'autisme de son enfant

# **Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques**

- Commencer le plus tôt possible les thérapies adéquates
- Demander à ce que tous les gens impliqués travaillent ensemble dans le même but – Trouver les bons spécialistes
- Continuer le plus possible à vivre normalement, ne pas se couper du monde
- En parler
- Oser demander (pour l'intégration scolaire de l'enfant, pour l'intégration sociale telle que les activités sportives...)
- Une formation approfondie des parents aux concepts et à la pratique du comportementalisme, ainsi qu'une résolution des préoccupations parentales, peuvent produire une amélioration considérable des comportements langagiers, cognitifs et sociaux de l'enfant.

## **III-2- Orthophonie**

### **III-2-1- Le bilan orthophonique avec l'enfant autiste**

Le bilan orthophonique de l'enfant autiste repose à la fois sur une connaissance des particularités de fonctionnement de l'enfant et sur une méthodologie générale du bilan.

#### **III-2-1-1- Particularités de fonctionnement de l'enfant autiste**

Le langage de l'enfant autiste se développe indépendamment des fonctions de communication, de réciprocité et d'intersubjectivité ; il n'est pas employé dans sa fonction de communication avec autrui(80). Prizant(81), décrit une séquence prédictible d'évolution langagière chez l'enfant autiste, selon son âge et son niveau cognitif : les débuts de son langage sont marqués par des écholalies immédiates puis viennent les écholalies différées, une inversion pronominale, des stéréotypies verbales, un langage plus productif, plus construit mais aux thèmes répétitifs. A cela s'ajoute un jargon, des emplois idiosyncrasiques (associations personnelles d'un mot / d'un néologisme à un événement que seul l'entourage familial peut comprendre), une compréhension littérale et peu de capacités d'abstraction. Enfin, il est également relevé une altération de la dimension pragmatique du langage caractérisée par une altération de la prosodie, une mauvaise gestion des tours de parole, des difficultés à respecter le contexte d'énonciation et à adapter son discours aux connaissances de son interlocuteur.

# **Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques**

Kanner a décrit le besoin d'isolement (aloneness) et d'immuabilité (sameness) chez l'enfant autiste ; cela entraîne des évitements, des oppositions, une intolérance à la frustration, des colères et une agitation. Ces troubles du comportement peuvent être majorés au moment des transitions entre les activités, par défaut d'anticipation et intolérance au changement. Aussi, le thérapeute ne doit pas se précipiter dans sa démarche de bilan, des temps d'adaptation sont nécessaires, temps où l'enfant pourra se familiariser avec son nouvel interlocuteur. Plusieurs séances sont généralement à prévoir, les premières consultations ne pouvant être parfois que des temps d'observation ou de situation semi-dirigée. La présence d'un parent est nécessaire à la fois pour rassurer l'enfant et aussi pour évaluer les interactions familiales.

L'enfant souffrant d'un autisme a un fonctionnement perceptif et d'intégration sensorielle allant de l'hypo à l'hyperfonctionnement (81) : hyperréactivité et intolérance à certains bruits vs indifférence à d'autres stimuli auditifs ; perception visuelle focale au détriment d'une perception globale, attirance pour des stimuli tactiles vs refus du contact physique de l'adulte. L'orthophoniste se doit de respecter les principes de sobriété, de tranquillité et de disponibilité(82). Il évite ainsi les mouvements et déplacements brusques, les haussements de voix, les injonctions et se départit quelque peu de son habitude à questionner, commenter, reformuler pour laisser place à plus de « silence ».

## **III-2-1-2- Autres préalables méthodologiques au bilan**

Les conditions standardisées de passation sont souvent mises à mal du fait des manifestations comportementales des enfants autistes : des adaptations sont souvent nécessaires, le but de l'évaluation étant avant tout de dégager un profil communicatif et langagier et de définir les compétences, ressources et difficultés de l'enfant. Il est donc important de garder le cadre théorique de l'évaluation et de tenir compte des adaptations dans l'analyse de l'évaluation(83).

Les performances obtenues par l'enfant aux batteries étalonnées auront une valeur prospective et permettront d'objectiver ses progrès lors d'une réévaluation à distance. Toutefois « mesurer n'est pas comprendre ». La mesure d'une performance à un instant est relative et elle doit tenir compte du comportement et des difficultés inhérentes au fonctionnement de l'enfant autiste comme sa disponibilité psychique variable et dépendante du contexte. Les résultats aux différentes épreuves doivent être

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

évalués à la fois en référence à une norme mais aussi en référence aux différentes performances de l'enfant

Ces deux niveaux sont ensuite interprétés selon la dynamique développementale (performances communicatives et langagières de l'enfant par rapport à son développement psychoaffectif et cognitif) et adaptative (compétences lexicales développées vs défaut d'utilisation sociale du langage, par ex.).

◆ Démarche et outils de l'évaluation:

Le bilan de l'enfant autiste a pour objectifs:

- d'évaluer ses capacités de communication verbale et non verbale et la dimension pragmatique du langage ;

- de décrire le retard de langage, son degré de sévérité par rapport au niveau cognitif général ;

- de déterminer l'existence d'un trouble spécifique du développement du langage oral, dans le cadre d'un diagnostic différentiel (cf. le continuum entre les troubles autistiques et les troubles pragmatiques du langage) ;

- enfin, de donner des indications de suivi, prises en charge et adaptations à proposer pour faciliter les échanges avec l'enfant et lui permettre la compréhension de consignes (supports gestuels, visuels etc.).

Pour cette évaluation pluridimensionnelle, l'orthophoniste s'appuie sur des temps d'observation libre et/ ou semi-dirigée et des épreuves standardisées, dès que cela est possible.

## **III-2-1-2-1- Analyse intégrative du langage**

L'anamnèse est bien entendu la première étape ; elle constitue également un moment précieux d'observation de l'enfant permettant de repérer ou non des signes évocateurs d'un trouble autistique.

Outre le recueil d'informations sur le développement de l'enfant et l'attention portée aux inquiétudes des parents, l'orthophoniste se renseigne sur les modes de communication de l'enfant et sur ses capacités à se faire comprendre.

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

Puis en situation libre ou semi-dirigée, il procède à une observation méticuleuse et relève, aidé par des grilles d'analyse de l'ensemble de ces fonctions, les aspects suivants

- présence ou non de prérequis à la communication et au langage verbal (attention conjointe, attention auditive et visuelle, imitation...);
- modes et fonctions de communication (comment et pourquoi l'enfant communique);
- qualité du langage dans sa dimension pragmatique (utilisation du langage en contexte, adaptation aux connaissances de l'interlocuteur...).

Cette observation permet également d'évaluer comment l'enfant perçoit son environnement sonore, de manière générale, et traite une information verbale, en particulier : on notera, notamment, la qualité de la compréhension de l'enfant : consigne simple en situation ou décontextualisée, compréhension auditive altérée mais suppléée par des gestes conventionnels, par une démonstration visuelle ou par l'imitation de ce que font les autres.

Dans une grande majorité des cas, l'enfant autiste présente un déficit de compréhension auditivo-verbale nécessitant d'évaluer son niveau d'acquisition symbolique et de déterminer un mode de suppléance comme l'utilisation de gestes, l'appariement d'un objet à une image ou d'une information verbale à un objet puis à une image ; l'analyse permettra de définir si l'enfant peut accéder à des moyens de communication augmentée .

Si l'enfant n'accède pas aux conditions contraintes d'une évaluation plus standardisée (épreuves de langage oral, par exemple), l'observation permet de recueillir un échantillon de langage spontané, qui offre des informations sur la qualité de l'expression verbale de l'enfant (des onomatopées aux petites phrases, des emplois de pronoms déictiques aux pronoms référentiels, du jargon aux capacités de répétition ou de reformulation). Le relevé de ce corpus permettra de situer le niveau développemental du langage. Dès que cela est possible, c'est-à-dire dès que l'enfant est suffisamment disponible, avec un minimum d'attention conjointe et de prise en compte de l'autre, il est proposé des épreuves standardisées d'évaluation du langage oral (compétences phonétiques, phonologiques, lexicales et syntaxiques) et une évaluation pragmatique du langage.

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

L'évaluation du langage oral est complétée chez l'enfant à partir de 5 ou 6 ans par une évaluation classique du langage écrit (capacités reliées à la lecture, procédures d'identification des mots, compréhension écrite et production écrite).

## **III-2-1-2-2-Outils**

L'orthophoniste choisit d'une part les batteries d'évaluation des compétences verbales (expression / compréhension ; phonétique, phonologie, lexique, syntaxe) et d'autre part, les outils qui vont lui permettre d'évaluer et/ou de décrire les compétences communicatives et pragmatiques de l'enfant.

Il sélectionne un ou des outils qu'il a l'habitude d'utiliser et dont il maîtrise les aspects théoriques, métrologiques et de passation. Dans le cas où l'enfant présente un retard de développement, il utilisera une batterie d'évaluation, qui correspond à l'âge de développement cognitif de l'enfant et non à son âge chronologique(83).

Pour l'évaluation de l'enfant autiste, l'orthophoniste pourra utiliser une batterie composite (qui présente l'avantage d'être construite sur un même modèle théorique et dont les épreuves sont étalonnées sur une même population de référence), mais il aura aussi recours à des épreuves spécifiques pour l'évaluation des fonctions communicatives, des compétences pragmatiques et de l'accès au langage élaboré.

Quelques outils sont présentés ici.

### **III-2-1-2-2-1- Batteries composites**

Pour les plus jeunes enfants, les récentes batteries d'évaluation permettent une double approche : des grilles d'observation et des épreuves semi-dirigées complètent des épreuves standardisées :

- EVALO BB (2010) est présentée comme une méthodologie d'observation et un outil permettant le dépistage des troubles du développement du langage chez l'enfant. Cette batterie propose également une évaluation, sur des protocoles de 20 et 27 mois, sur 5 domaines : rapport aux autres, rapport aux objets, compréhension, expression et praxies. Des épreuves s'inspirent du Brunet-Lézine, de l'ECSP, du Nelly-Carole et du CHAT.

- EVALO 2-6 (2009) couvre une tranche d'âge charnière dans le développement du langage oral de l'enfant, elle propose de nombreux domaines d'évaluation, dont

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

l'évaluation des compétences pragmatiques qui est particulièrement pertinente pour le diagnostic d'autisme vs diagnostic différentiel. Ainsi, cette batterie réunit deux volets de l'évaluation : le langage formel et le langage dans sa dimension pragmatique. Elle propose, entre autres, une évaluation pour les enfants avec « peu ou pas de langage », un domaine « jeu et communication ». Les situations d'évaluation diverses (formelle, situation libre ou partagée) associées à des grilles d'observation offrent une souplesse à l'orthophoniste, face à un enfant peu réceptif aux conditions standardisées d'évaluation ou pour lequel une adaptation rapide de la situation et du matériel est nécessaire(84).

D'autres batteries peuvent être également proposées aux enfants comme les BEPL (Batteries d'Évaluations PsychoLinguistiques de Chevrie-Muller, Simon, Le Normand et Fournier, 1997) qui couvrent une tranche d'âge assez précoce (2 ans 9 mois à 4 ans 3 mois) :

- la BEPL – A, pour les aspects formels du langage et les capacités cognitives non verbales (dont une épreuve d'appariement animaux / images) ;

- la BEPL – B (« le bain de poupées ») qui permet une situation interactive de jeu libre et une exploration des productions verbales de l'enfant : l'analyse du corpus est alors qualitative (par une grille lexicale et morphosyntaxique ainsi qu'un relevé sur l'intérêt porté au jeu, l'incitation verbale, les comportements non verbaux du jeu symbolique...) et quantitative (calcul d'indices tels que nombre d'énoncés, longueur moyenne des énoncés, nombre de prise de parole...)

## **III-2-1-2-2-2- Echelles et épreuves spécifiques**

- **Compétences communicatives**

Pour les enfants avec peu ou pas de langage, la HAS (2005) recommande l'utilisation de l'ECSP (1993) et de la grille de Wetherby et Prutting (1984) :

- l'Échelle de Communication Sociale et Précoce (1993) est l'adaptation, par Guidetti et Tourette, d'une échelle américaine, l'Early Social Communication Scale. Elle s'intéresse à trois dimensions des fonctions communicatives : l'interaction sociale, l'attention conjointe et la régulation du comportement. Elle concerne avant tout les enfants de 3 à 30 mois mais peut être utilisée au-delà pour des enfants présentant des décalages importants dans le développement de leurs capacités communicatives. Si cette échelle est reconnue dans sa pertinence clinique et de recherche, il semble qu'elle est

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

peu utilisée dans son format « standard », les orthophonistes préférant s'y référer pour les aspects théoriques ou pour construire leur propre canevas d'évaluation des aspects communicatifs et pragmatiques. Ce biais peut être dû à la tranche d'âge qui est couverte, au temps de prise en main de l'outil et à la recommandation de filmer l'évaluation, pour ensuite l'analyser ; une formation à l'utilisation de l'outil semble indispensable.

- La grille des fonctions communicatives de Wetherby et Prutting (1984) permet d'établir un profil de communication de l'enfant. A l'origine, cette grille a été conçue à des fins de recherche pour étudier les profils de communication des enfants autistes comparés à des enfants au développement normal, puis à des enfants trisomiques et dysphasiques (84). Elle a été traduite dans le cadre d'une thèse par le Dr. Livoir-Petersen (1989). Quinze fonctions de communication sont répertoriées et réparties en fonctions interactives (selon 3 domaines : régulation du comportement, interaction sociale et attention conjointe) et en fonctions non interactives (communication privée, de soi à soi). Les moyens de communication (émissions vocales, verbales, regards, gestes) sont relevés. Il n'y a pas de conditions standardisées de l'évaluation, l'élaboration du profil se fait à partir d'une observation semi-dirigée, pendant laquelle l'adulte doit permettre les prises d'initiative de l'enfant, mais aussi le solliciter pour évaluer ses modes de réponses. Cette grille présente un intérêt clinique évident mais manque de standardisation.

- Langage élaboré et compétences pragmatiques

Il est difficile mais aussi important de concilier une méthode rigoureuse, donc un minimum standardisée, pour évaluer les compétences pragmatiques, avec une description de celles-ci dans des conditions interactives non figées, plus écologiques et donc plus proches de la définition même de la pragmatique : le langage en contexte (85). La HAS, dans son argumentaire (2010), propose, entre autres, l'utilisation des outils suivants :

- le TLC, il propose quatre subtests : compréhension auditive de situations avec nécessité de déductions causales, génération de phrases, termes polysémiques et accès au langage figuré. L'évaluation est possible pour les enfants de 5 à 10 ans, puis de 10 à 18 ans.

- La Children's Communication Checklist, conçue pour distinguer, à l'intérieur d'un groupe d'enfants présentant des troubles du langage, ceux qui présentent un trouble pragmatique associé. Cette grille peut être remplie par un familier de l'enfant (famille,

# **Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques**

instituteur, orthophoniste etc.) qui coche si un comportement s'applique « pas du tout », « un peu » ou « tout à fait » à l'enfant (items portant notamment sur l'intelligibilité, la fluence, la cohérence, la syntaxe etc.)(86).

- Les TOPS 3 et 2, pour les enfants âgés de 6 à 12 ans 11 mois, puis de 10 ans à 18 ans ; ces épreuves évaluent, pour l'une, six domaines : inférence, résolution de problème, cause à effet, prédictibilité, séquentialisation, question négative, et pour l'autre, cinq domaines : inférence, déduction, résolution de problèmes, perspective, transfert de connaissance.

- le TOPL 2 , pour les enfants âgés de 6 à 8 ans et de 8 à 16 ans. Ce test évalue les habiletés et troubles pragmatiques à partir de questions sur images présentant des situations sociales.

## **III-3- Traitements médicamenteux**

A l'heure actuelle, aucun traitement médicamenteux n'est en mesure de guérir les troubles du spectre autistique (TSA). Toutefois, la prise de certains traitements permet l'amélioration de comportements interférant avec la socialisation. Afin de prévenir les dépressions, l'anxiété ou les comportements problèmes liés aux TED, les troubles du sommeil, un traitement médicamenteux peut être associé à des interventions éducatives et thérapeutiques non médicamenteuses.

Les traitements médicamenteux sont ainsi recommandés pour la prise en charge de la douleur, de l'épilepsie et de comorbidité somatique. Sinon ces traitements peuvent être utilisés en seconde intention pour la prise en charge de :

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

Aucun traitement médical n'est curatif et la prescription médicamenteuse a une place secondaire(76). Il est utilisé dans de rares cas, en cas d'instabilité qui ne répond pas aux méthodes éducatives.

### **III-3-1- Traitements antipsychotiques**

Leur efficacité a été mise en évidence dans le traitement de la gestion de l'agressivité, de l'hyperactivité et de l'impulsivité. La Haute Autorité de la Santé recommande l'usage

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

d'antipsychotiques chez les enfants uniquement lors de sévères problèmes de comportement et seulement en cas d'inefficacité des autres interventions.

Les antipsychotiques diminuent les transmissions dopaminergiques au niveau central, en particulier dans la voie méso-corticolimbique par leur effet antagoniste D2 like(30).

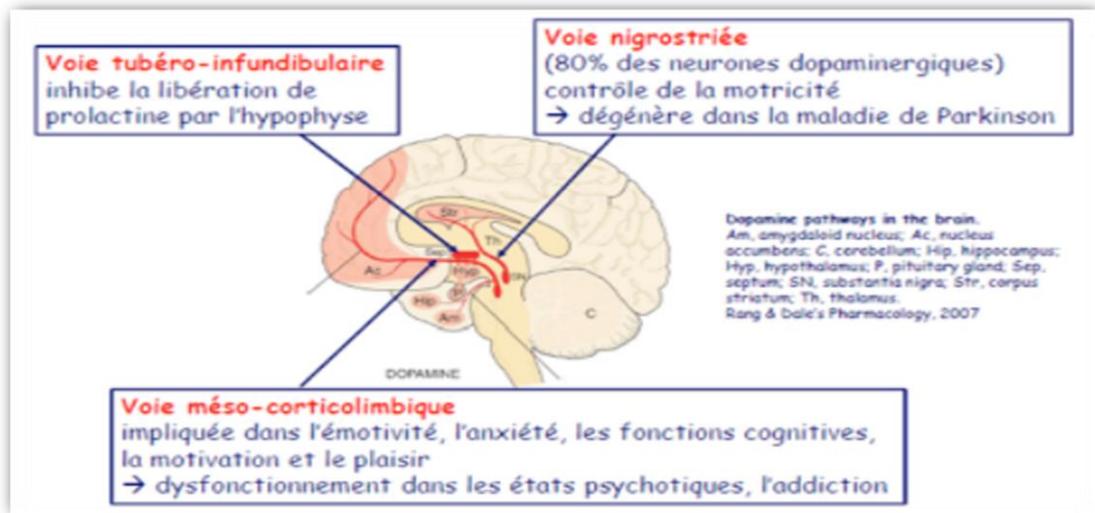


Figure 10: Les 3 voies dopaminergiques

Les antipsychotiques de deuxième génération, atypiques possèdent un effet antagoniste dopaminergique (D2 like) mais ils sont également des antagonistes des récepteurs de la sérotonine 5HT<sub>2</sub> comme nous pouvons le voir sur le schéma ci-dessous (30):

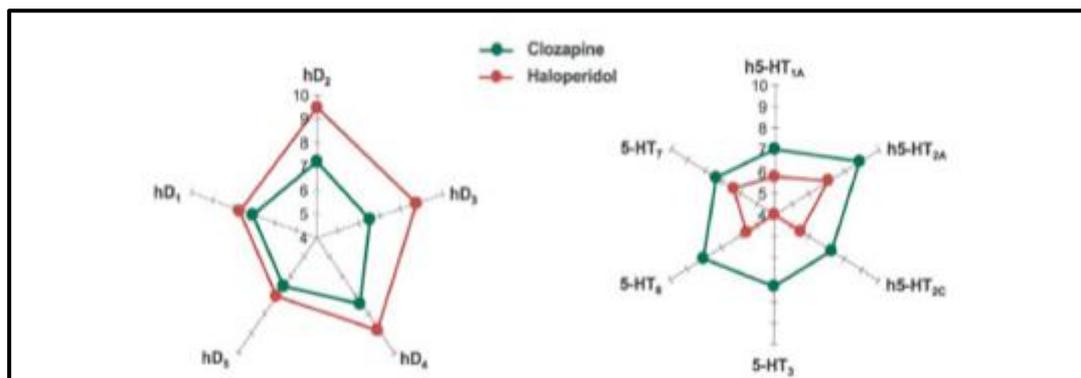


Figure 11: Affinité de l'halopéridol et de la clozapine pour les récepteurs dopaminergiques (gauche) et les récepteurs sérotoninergiques (droite)

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

## III-3-1-1- Neuroleptiques de première génération

### III-3-1-1-1- Halopéridol, HALDOL®

Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'halopéridol possède une AMM depuis le 16 septembre 1986. Cette AMM a été délivrée pour l'indication des « troubles graves du comportement (stéréotypie, automutilation, agitation) notamment dans le cadre des syndromes autistiques » pour les enfants ; et chez l'adulte pour des « états psychotiques aigus / chroniques et traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles » (HAS, mars 2012). Les antipsychotiques présentent de nombreux effets indésirables (prise de poids, syndrome extrapyramidal, dyskinésie, troubles du rythme cardiaque, agitation, insomnie, céphalées) et ne sont pas recommandés en première intention et un suivi médical régulier est primordial. des études de comparaison entre Halopéridol et placebo sur des enfants autistes, ces derniers ayant eu de l'halpéridol présentent une réduction des symptômes de colère, d'hyperactivité, de stéréotypie et de retrait. A l'inverse, certains patients présentent une augmentation de l'irritabilité(75).

Il démène les perturbations comportementales et accélère les apprentissages. Il réduit l'hyperactivité, les stéréotypies, le repli sur soi, l'agitation ; les relations anormales à l'objet, l'vitalité et la labilité des affects(30).



**Figure 12: Le princeps de l'halopéridol « Haldol » et son générique commercialisé en Algérie**

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

## III-3-1-1-2- Autres neuroleptiques classiques

D'autres antipsychotiques spécifiques aux TSA possèdent une AMM dans l'indication de trouble grave du comportement : Les molécules qui sont la **Sulpiride DOGMATIL®** et la **Pimozide ORAP®** et qui permettent la régulation des agitations, des automutilations, des stéréotypies notamment dans le cadre des syndromes autistiques. Les molécules non spécifiques aux TSA comme la **Cyamémazine TERCIAN®**, la **Propériciazine NEULEPTIL®**, la **lévomépromazine NOZINAN®**, la **chlorpromazine LARGACTIL®** et la **tiapride TIAPRIDAL®** qui permettent la gestion de l'agitation et de l'agressivité. Il n'y a actuellement aucune recommandation concernant ces neuroleptiques par la Haute Autorité de Santé, seul l'halopéridol étant reconnu comme une molécule AP1G jouant un rôle dans le traitement de l'autisme.



Figure 13: Les neuroleptiques classiques

## III-3-1-2- Antipsychotique de seconde génération

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

### III-3-1-2-1-Risperidone, RISPERDAL®

La **rispéridone** avait une AMM spécifique pour les syndromes autistiques avec une indication pour le traitement des troubles du comportement chez les enfants de 5 à 11 ans. C'est d'ailleurs la seule molécule AP2G qui est recommandée par la Haute Autorité de Santé. Depuis 2010, le résumé des caractéristiques du produit ne mentionne plus les syndromes autistiques. Ainsi cette molécule, est indiquée dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants de plus de 5 ans avec un retard mental, chez lesquels la sévérité des comportements

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

agressifs ou perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique selon l'Académie de médecine à Singapour en 2010. Il a été mis en évidence le manque de spécificité car elle ne traite que les symptômes associés à l'autisme. Cette modification n'a pas été réalisée aux États-Unis qui approuve toujours son indication des TSA. Les recommandations liées à l'usage de cette molécule sont de grade B, c'est à dire avec preuve scientifique sur l'efficacité. Des études ont démontrées une amélioration du comportement problème (irritabilité, hyperactivité), de l'autonomie, des comportements répétitifs, stéréotypés et agressifs. Cette efficacité peut être perçue jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. Ce traitement présente moins d'effets indésirables comparé aux traitements liés à la prise d'halpéridol(30).



**Figure 14: Les différents génériques de Risperidone commercialisé en Algérie**

## III-3-1-2-2- Autres neuroleptiques seconde génération

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

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques



Figure 15: Les neuroleptiques de la deuxième génération

## III-3-1-3- Instauration du traitement

La prise de neuroleptiques est à l'origine de nombreux effets indésirables. Afin d'éviter les risques les plus graves, une surveillance importante est imposée aux patients. Avant de débiter un traitement, le patient subit un examen clinique préalable avec un examen neurologique. Des tests biologiques vont être effectués pour vérifier les taux de NFS, de créatinine, la glycémie, un bilan hépatique, un ionogramme sanguin, les triglycérides et le cholestérol. Des ECG et des EEG seront réalisés avant le traitement et des ECG seront réalisés régulièrement au cours du traitement. La température, la tension artérielle, le transit intestinal, le poids et des mouvements anormaux seront surveillés tout aussi régulièrement. Certains médicaments correcteurs peuvent être directement associés au traitement neuroleptique pour atténuer les effets secondaires mais il apparaît que la prescription de correcteurs anticholinergiques systématique à titre préventif n'est pas recommandée(69).

## III-3-2- Les antidépresseurs

Comme leur nom l'indique, les antidépresseurs ont pour indication principale les pathologies dépressives, mais ils peuvent aussi être prescrits pour réduire les TOC et les comportements répétitifs et ritualisés chez les patients autistes. Ces traitements peuvent aussi prévenir les crises de panique, les phobies et l'anxiété que l'on retrouve chez de nombreux autistes. Les propriétés pharmacologiques des antidépresseurs tiennent à l'hypothèse selon laquelle des déficiences apparaissent au niveau des neurotransmetteurs noradrénergiques et sérotoninergiques. Or le taux plasmatique et plaquettaire de la sérotonine est anormalement élevé chez les sujets à TED. Ainsi les antidépresseurs entraînent une inhibition de la dégradation des neurotransmetteurs et une inhibition de la recapture des neurotransmetteurs. Les synapses vont alors pouvoir capter plus de neurotransmetteurs et vont redevenir

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

endogènes. Ceci est à l'origine du choix préférentiel d'un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pour les patients à TED(55).

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

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

### III-3-3- Les anxiolytiques

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

### III-3-4- Les anticonvulsivants

Les études ont montré la prévalence plus importante de l'épilepsie pour les patients souffrants de TED que chez les neurotypiques. Les antiépileptiques sont aussi utilisés pour traiter l'agressivité, l'impulsivité, l'irritabilité, les convulsions et les variations thymiques ce qui justifie leur prescription dans les populations à TED. Les anticonvulsivants fonctionnent selon quatre mécanismes principaux :

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

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

## III-3-4-1- La carbamazépine

La carbamazépine est indiquée dans certains traitements psychiatriques afin de prévenir les rechutes lors de troubles bipolaires ainsi que pour le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. Ce médicament peut aussi être recommandé comme anticonvulsivant dans le cadre d'un traitement contre l'épilepsie. La carbamazépine peut se trouver sous plusieurs formes : **Tégrétol®** comprimé à **200 mg**, **Tégrétol® LP** à **200** et **400 mg** et **Tégrétol® 2 %** en sirop(72).



Figure 16: Les différentes formes et dosage du Tégrétol® « Carbimazine »

## III-3- 5- Les stimulants

Les psychostimulants sont indiqués dans les troubles déficits de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus lorsque les autres mesures correctives (psychologique, éducative, sociale et familiale) ne parviennent pas à réduire et contrôler ses troubles. Sa structure chimique est proche de celle de l'amphétamine. De nombreuses études ont montré les effets bénéfiques de ces traitements sur 95 l'hyperactivité, les comportements répétitifs et la concentration (87).

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

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

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

# Rôle du pharmacien et stratégies thérapeutiques

## III-3-6- Normothymiques/Thymorégulateurs

Les thymorégulateurs sont considérés comme des « stabilisateurs de l'humeur ». Ils sont indiqués dans le traitement des troubles bipolaires avec alternance d'accès maniaques et d'états dépressifs. Ces troubles peuvent nécessiter la prise d'un traitement de fond sur plusieurs années. Le docteur Schou démontre en 1954 que les patients sous lithium présentent un faible taux de rechute de leur maladie maniaco-dépressive. Le **lithium** est donc actuellement le médicament le plus actif et le plus prescrit dans le cadre de traitement de fond. Celui-ci peut donc être suivi par un médecin généraliste et permettre l'insertion du patient dans des activités professionnelles ou familiales normales. Le mécanisme du lithium n'est pas encore complètement connu. Il apparaît que le lithium prend la place du  $\text{Na}^+$  lors de certains mécanismes de transport de celui-ci au niveau des membranes cellulaires. Un effet inhibiteur est observé au niveau de la pompe  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ (76).

# **Conclusion**

## Conclusion :

L'autisme est un trouble neuro-développemental, les premiers signes sont perceptibles avant l'âge de 3 ans et ces symptômes sont dus à un dysfonctionnement cérébral, les personnes autistes perçoivent ainsi le monde d'une façon différente par rapport à une personne dite neurotypique.

Aujourd'hui, l'autisme est appelé TSA, cette terminologie représente mieux la diversité des formes que peut prendre l'autisme. Les symptômes sont multiples et leur intensité variable, ce qui fait que chaque personne se situe différemment dans le spectre de l'autisme.

Ainsi, une prise en charge pluridisciplinaire, spécialisée et personnalisée est indispensable et a pour objectif de permettre à l'enfant de faire des progrès et de soutenir le développement global de l'enfant.

Actuellement, il n'existe aucun traitement médicamenteux pour l'autisme. Le handicap est donc présent toute la vie, y compris à l'âge adulte. Mais il existe des approches éducatives, comportementales et développementales qui agissent sur les symptômes et donc le Pharmacien a un rôle important dans la prise en charge globale des TSA, car il demeure le professionnel de la santé qui est la première destination des malades, il est tout le temps à leur disposition et à l'écoute de leurs soucis et questions, il est le seul responsable de l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments. Dans l'autisme son principal rôle s'incarne dans l'accompagnement du malade tout au long de sa vie thérapeutique en l'aidant à améliorer la qualité de sa vie, en soulageant ses symptômes en lui conseillant des compléments alimentaires et des tisanes pour réduire l'intensité de ses troubles autistiques, trouver le sommeil, stimuler son appétit et améliorer son fonctionnement cérébral et concentration ainsi que de lui délivrer ses traitements en cas de pathologies associées à son trouble autistique car il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament.

Dans la plupart des programmes interdisciplinaires encourageant la promotion de l'éducation thérapeutique du patient (ETP), l'implication du pharmacien y est rarement évoquée alors qu'il se situe au carrefour de la chaîne des soins et contribue par ses compétences à améliorer la qualité de vie de l'enfant avec autisme ainsi que celle de ses parents.

# Bibliographies

## Bibliographie

1. **M.L.BELFER.***La santé mentale globale de l'enfant : répondre aux besoins présents et futurs.* USA : s.n., 2008.
2. **Geneviève Veereman, Kirsten Holdt Henningsen, Marijke Eyssen, Nadia Benahmed, Wendy Christiaens.***PRISE EN CHARGE DE L'AUTISME CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS: UN GUIDE DE PRATIQUE CLINIQUE.* France : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé, 2014.
3. **E.KRIEGER, T.SAIAS, J-L.ADRIEN.***Promouvoir le partenariat parents-professionnels dans la prise en charge des enfants atteints d'autisme.* PARIS,FRANCE : s.n., 2012.
4. **J.Chastang, A. Lindivat, J. Delmestre, A. Soares, A. Kapassi , G. Avenin, S. Petitdemange , G. Ibanez.***Vécus de parents et d'enseignants de la prise en charge des enfants souffrant de troubles du spectre autistique.* PARIS, France : s.n., 2019.
5. **C.CHAMPAGNE.***Autisme : la nécessité d'une prise en charge pluraliste.* FRANCE : s.n., 2014.
6. **MASSON, ELSEVIER.***AUTISME ET PÉDOPSYCHIATRIE AUJOURD'HU.* FRANCE : s.n., 2007.
7. **M. Martinot, C. Giacomini, C. De Stefano, D. Rezzoug , T. Baubet, A. Klein.***Âge au diagnostic de trouble du spectre autistique en fonction de l'appartenance à une minorité ethnoculturelle ou du statut migratoire, une revue de la littérature.* 2019 : s.n., UNIVERSITE DE PARIS FRANCE.
8. **Numéro291, Sciences humaines.***TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME (TSA).* avril 2017.
9. *Troubles du spectre de l'autisme Guide d'appui pour l'élaboration de réponses aux besoins des personnes présentant des troubles du spectre de l'autisme.* FRANCE : s.n., MAI 2016.
10. **Geneviève Veereman, Kirsten Holdt Henningsen, Marijke Eyssen, Nadia Benahmed, Wendy Christiaens.***Prise En Charge De L'autisme Chez Les Enfants Et Les Adolescents: Un Guide De Pratique Clinique.* Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé France : s.n., 2014.
11. **C.CHAMPAGNE.***Autisme : la nécessité d'une prise en charge pluraliste.* FRANCE : s.n., 2014.
12. **kanner.L.***autistic disturbances of affected contact.* 1943. pp. 217-250.
13. **M., SCHOPLER E. REICHLER RJ. LANSING.***stratégies éducatives fe l'autisme et les autres troubles du développement Masson.* paris : s.n., 2002. p. 235.
14. **J, HOCHMANN.***histoire de l'autisme.* paris : edition Odile Jacob, 2009. p. 528.
15. **H, ASPERGER.***autistischen psychopathen.* 1944. pp. 76-136.
16. - **Bettelheim, B.***The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the self.* The Free Press New York . 1967.
17. **R., HOCHMAN J. et Misès.***histoire de l'autisme : de l'enfant sauvage aux troubles envahissants de développement .* paris : Odile Jacob, 2009.

18. **Association, American Psychiatric.***Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Second Edition, (DSM-II) (Washington, D.C: American Psychiatric Publishing).* 1968.
19. —. *Diagnostic and statistical manual of mental.* 1980.
20. **Folstein S, et Rutter M.***infantile autisme : a genetic study of 21 twin .* paris : s.n., 1977.
21. **Contejean, Y., et Doyen, C.***Regards périphériques sur l'autisme: Evaluer pour mieux accompagner (Lavoisier).* 2012.
22. **E, FOMBONNE.***'Epidemiology of pervasive developmental disorders' Pediatric Research.* 2009. pp. 591-8.
23. **Association, - American Psychiatric.***Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) (Arlington, VA: American .* 2000.
24. —. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, (DSM-5) (Washington, D.C: American Psychiatric Publishing).* 2013.
25. - **Misès, R.***Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent -R2012: Correspondance et transcodage-CIM10 (Presses de l'EHESP).* 2012.
26. **Organization, - World Health.***ICD 10 International Statistical Classification of Diseases And Related Health Problems: Tenth Revision. World Health Organization.* 2004.
27. **King, M., & Bearman, P.***Diagnostic change and the increase in prevalence of autism. International Journal of Epidemiology.* 2009 : s.n.
28. **G. Amaral, G. Dawson., & D. H. Geschwind.Fombonne, E., Quirke, S., & Hagen, A.***Epidemiology of pervasive developmental disorders. . s.l. : Autism spectrum disorders. Oxford University Press.,* 2011.
29. **HAS.***Autisme et autres troubles envahissants du développement : état des connaissances hors mécanisme physiopathologiques et recherche fondamentale.* Janvier 2010.
30. **Jessica, DUGRIP– BENOIT.***Thèse pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE intitulé L'autisme et les médicaments.* Bordeaux, FRANCE : Université de Bordeaux U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES, MAI 2019.
31. **Fédération française de psychiatrie, Haute Autorité de santé.***HAS.Recommandations pour la pratique professionnelle de l'autisme.* FRANCE : s.n., juin 2005.
32. **sociaux, Institut national d'excellence en santé et en services, et al., et al.***L'efficacité des interventions de réadaptation et des traitements pharmacologiques pour les enfants de 2 à 12 ans ayant un trouble du spectre de l'autisme (TSA).* Québec, CANADA : s.n., 2014.
33. **Lemonnier, E., et al., et al.***Effects of Bumetanide on Neurobehavioral Function in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders Translational Psychiatry.* USA : s.n., 2017.
34. **Denis, Sergent.***Autisme un essai clinique prometteur pour atténuer les troubles, La croix.* FRANCE : s.n., Mars 2017.

35. **Stéphane, Korsia-Meffre.** *Autisme et Troubles Apparentés: Une Nouvelle Étude Renforce La Piste Du Chlore Cérébral (VIDAL)*. FRANCE : s.n., 2014.
36. **C, POIRIER N.** *Le trouble du spectre de l'autisme. Etat des connaissances*, . Québec CANADA : Presses de l'Université du Québec , 2014.
37. **HAS.** *Autisme et autres troubles envahissants du développement : état des connaissances hors mécanisme physiopathologiques et recherche fondamentale*. . Janvier 2010.
38. **BRUNSIDE RD, CARROLL AJ, GADI IK, MIKHAIL FM, PASION R, ROBIN NH, YOUNGS EL et al.** *Microdeletion/microduplication of proximal between BP1 and BP2, a susceptibility region for neurological dysfunction including developmental and langage deyl*. 2011.
39. **BETANCUR C, BOCKMANN J, BOECKERS TM, CHASTE P, DURAND CM, FAUCHEREAU F, NYGREN G et al.** *Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders*. *Nat Genet*,\|. 2007.
40. *L'imagerie cérébrale et l'autisme infantile. Enfance*. FRANCE : s.n., 2002.
41. **CLAVERIE J, COURTY S, FOMBONNE E, FREMOLLE J, ROGE B.** *Microcephaly and macrocephaly in autism*. s.l. : Journal of autism and developmental disorders, 1999.
42. **ANDERSSON F, BARTHELEMY C, COTTIER JP, DESTRIEUX C, MARTINEAU J.** *Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism* . s.l. : Brain research, 2010.
43. **BARON-COHEN S, BELMONTE MK, KNICKMEYER RC.** *Sex differences in the brain, implications for explaining autism*. . s.l. : Sciance , 2005.
44. **P, GILLET.** *Neuropsychologie de l'autisme chez l'enfant*. PARIS, FRANCE : s.n., 2013.
45. **ADRIEN JL, BARTHELEMY C, BODDAERT N, LELORD G, ZILBOVICIUS M.** *Mise en évidence, sur des images de tomographie à émission de positrons, d'un dysfonctionnement temporel dans l'autisme de l'enfant. Neuropsychiatrie de l'enfance et l'adolescent*. 2003.
46. **BIGLER ED, MORTENSEN S, NEELEY E, OZONOFF S et al.** *Superior temporal gyrus, language function and autism*. *Developmental neuropsychogy*. 2007.
47. **BRYSON SE, WAINWRIGHT LS.** *Visuo-spatial orienting in autism*. *Journal of autism and developmental disorders*. 1996.
48. **ALLISON T, PUCE A, MCCARTHY G.** *Social perception from visual cues : role of the STS region*. *Trends in cognitive sciences*. 2000.
49. **BAGHDADLI A, MOTTRON L, ZALLA T.** *Autisme : l'enjeu crucial du dépistage précoce*. *Cerveau & Psycho*. 2012.
50. **B, ROGE.** *Autisme, comprendre et agir. Santé, éducation, insertion*. s.l. : Dunod Ed. , 2008.
51. **ASPE C, BAUDURET JF, BONNET-BRILHAUT F, CORBET E, MATHIEU S, MEILLIER G, REGNAULT G, SONIE S.** *Colloque de la fédération SESAME Autisme à lyon* . Lyon FRANCE : s.n., avril 2013.
52. **J, RUSSEL.** *Autism as an executive disorder*. . Oxford University Press Ed. Oxford, : s.n., 1997.

53. **l'utisme, CNSA Caisse Nationale de Solidarité pour.** *Troubles du spectre de l'autisme Guide d'appui pour l'élaboration de réponses aux besoins des personnes présentant des troubles du spectre de l'autisme.* France : s.n., MAI 2016.
54. **Dr Evelyne Thommen, EESP et Université de Fribourg.** *Les Troubles du Spectre de l'Autisme.* SUISSE : autisme suisse romande, 2011.
55. **Québec, Lignes directrices du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des psychologues du.** *les troubles du spectre de l'autisme et l'évaluation clinique.* QUEBEC, CANADA : s.n., JANVIER 2012.
56. **Kotagal, S., et Broomall, E.** *Sleep in children with autism spectrum disorder* *Pediatr. Neurol.* 47. 2012. pp. 242-251.
57. **Boudjarane, M.A., Grandgeorge, M., Marianowski, R., Misery, L., et Lemonnier, É.** *Perception of odors and tastes in autism spectrum disorders: A systematic review of .* 2017.
58. - **Ibrahim, S.H., Voigt, R.G., Katusic, S.K., Weaver, A.L., et Barbaresi, W.J.** *Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study.* 2009. pp. *Pediatrics* 124, 680–686 .
59. - **Wentz, E., Lacey, J.H., Waller, G., Råstam, M., Turk, J., et Gillberg, C.** *Childhood onset neuropsychiatric disorders in adult eating disorder patients.* 2005.
60. - **Nikolov, R.N., Bearss, K.E., Lettinga, J., Erickson, C., Rodowski, M., Aman, M.G., McCracken, J.T., McDougle, C.J., Tierney, E., Vitiello, B., et al.** *Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders.* *J Autism Dev .* 2009.
61. **Levy SE, Giarelli E, Lee LC, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al.** *Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States.* 2010.
62. - **Skokauskas N, Gallagher L.** *Psychosis, affective disorders and anxiety in autistic spectrum disorder: prevalence and nosological considerations.* 2010.
63. **Hannon G, Taylor EP.** *Suicidal behaviour in adolescents and young adults with ASD: findings from a.* 2013.
64. - **Gillberg IC, Rastam M, Gillberg C.** *Anorexia nervosa 6 years after onset: Part I. Personality disorders.* *Compr Psychiatry.* 1995.
65. **santé, Haute Autorité de.** *Trouble du spectre de l'autisme Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent.* Février 2018.
66. **Fédération française de psychiatrie, Haute Autorité de Santé, Baghdadli A.** *Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme.* Paris, FRANCE : s.n., 2005.
67. . *Evidence-based assessment of autism spectrum disorders in children and adolescents.* 2005.
68. **BAGHDADLI A, HAS.** *Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme Haute Autorité de Santé, Saint-Denis La Plaine CEDEX,.* 2005.

69. **BARTHELEMY C., HAMEURY L. , LELORD G.***L'autisme de l'enfant La thérapie d'échange et de développement Expansion Scientifique Française* . Paris FRANCE : s.n., 2016.
70. **OUSS-RYNGAERT.L.** *L'enfant autiste John Libbey Eurotext, Condé-sur-Noireau,.* 2008.
71. **E, Fambonne.***AUTISTIC SYNDROM.* 1992.
72. **Tahres.H, Dr.***épilepsie et autisme* . FRANCE : s.n., mars 2020.
73. **Bernadette Rogé, Dunod.***Les pathologies associées Autisme, comprendre et agir,.* FRANCE : s.n., 2008.
74. **C. Amiet\*, I. Gourfi nkel-An, A. Consoli, D. Périssé, D. Cohen.***Épilepsie et autisme : une association complexe Epilepsy and autism: a complex issue.* FRANCE : MASSON, 2010.
75. **santé, HAS Haute Autorité de.***Trouble du spectre de l'autisme Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent.* Février 2018.
76. **Pédopsychiatrie, Pr. S. Mouffok Maitre de conférences « A » en.***Conférence de 3ème année de pédopsychiatrie Trouble du Spectre de l'Autisme.* ORAN ALGERIE : Faculté de Médecine d'Oran, Département de Médecine, 2020.
77. **V. Guinchat a, C. Cravero a, L. Diaz a, M. Assouline b, A. Lazartiguesf, D. Cohen a, A. Consoli a.***Intérêt des unités neurocomportementales multidisciplinaires dans la prise en charge des décompensations aiguës des patients présentant un trouble du spectre autistique.* FRANCE : MASSON, 2015.
78. **Romand, S.Lilas,f.***Prise en charge psychanalytique et packing.* FRANCE : s.n., 2019.
79. **Salle, j. ROGERS, Géraldine DAWSON.***L'intervention précoce en autisme; le modèle de Denver pour jeunes enfants.* PARIS, FRANCE : s.n., 2013.
80. **GEORGIEFF, N.***Qu'est-ce que l'autisme ? Paris : Dunod. HAUTE AUTORITE DE SANTE.* 2008.
81. **MOTTRON, L.***L'autisme : une autre intelligence. Sprimont : Mardaga.* 2006.
82. **ADRIEN, J.L.***Le bilan psychologique des enfants avec autisme. In P., Delion, B., Golse Autisme : état des lieux et horizons* . Toulouse : s.n., 2008.
83. **TOURETTE, C.***Evaluer les enfants avec déficiences ou troubles du développement.* Paris : Dunod, 2006
84. **ANNETZEL, L., COUDOUGNAN, E.***Testons les tests : l'EVALO 2-6. A.N.A.E.* 2011.
85. **HUPET, M.***Bilan pragmatique. In F. Estienne, B. Piérart (Eds), Les bilans de langage et de voix* . Paris FRANCE : Masson, 2006.
86. **LART, C.***Les troubles pragmatiques chez les enfants présentant des difficultés langagières.* . 2003.
87. **Aussilloux C, Baghdali A, Noyer M.***Prise en charge des maladies psychiques.* CANADA : s.n., 2007.

## Résumé

L'autisme est ce que l'on appelle un trouble neuro-développemental, il fait partie des problèmes de santé publique mondiale ; car il touche 62 pour 10.000 personnes dans le monde, malgré ces chiffres, il reste un handicap dont les modalités de prise en charge n'arrivent pas à se moderniser, notamment en ce qui concerne les relations entre équipes soignantes et les familles.

Ce trouble multidisciplinaire nécessite l'intervention d'un groupe de professionnel de la santé comprenant : un pédiatre et/ou un pédopsychiatre, un orthophoniste et un psychomotricien. Le pharmacien demeure être la première destination des malades, car il est à leur disposition et à l'écoute de leurs soucis et questions, il aide à simplifier l'information médicale aux parents et il leur explique tout ce qui concerne le traitement de leur enfant. il a un devoir particulier de conseil, il est amené à délivrer un médicament qui requiert pas une prescription médicale ; dans le cas de cet handicap multifactoriel et dans le but d'améliorer la qualité de vie de l'enfant avec autiste ;le pharmacien peut le conseiller à prendre des compléments alimentaires à base de mélatonine ou plantes médicinales comme la camomille pour que l'enfant ou l'adolescent trouve le sommeil, ou à base de nobiletine ou oméga 3 qui aident l'enfant a mieux se concentrer et améliorent le fonctionnement cérébral

Du coup l'implication du pharmacien dans la prise en charge de l'enfant autiste est indispensable car il se situe au carrefour de la chaîne des soins et il a un rôle précardial dans la promotion de l'éducation thérapeutique du patient (ETP).

## Abstrat

Autism is what is called a neurodevelopmental disorder, and is among the problems of global public health; of which it affects 62 per 10,000 people worldwide, despite these figures, there remains a handicap whose treatment methods have not been able to modernize, especially with regard to relations between the healthcare team and families.

This multidisciplinary trouble requires the intervention of a group of health professionals including: a pediatrician and / or a child psychiatrist, a speech therapist and a psychomotor therapist. The pharmacist remains the first destination for patients, because he is at their disposal and listens to their concerns and questions, he helps to simplify medical information for parents and he explains everything related to the treatment of their child. . And he has a particular duty of advice when it comes to delivering a drug that does not require a medical prescription; in the case of this multifactorial pathology and in order to improve the quality of life of the autistic child, the pharmacist can advise him to take food compliments based on melatonin or medicinal dishes such as chamomile so that the autistic can find the sleep, or based on nobiletine or omega 3 which helps the child to concentrate better and improves brain function

So, the involvement of the pharmacist in the care of the autistic child is essential because he is located at the crossroads of the chain of care and he has a precordial role in promoting the therapeutic education of the patient.

## ملخص

التوحد هو ما يسمى اضطراب النمو العصبي، وهو من بين مشاكل الصحة العامة العالمية. حيث يصيب 62 من كل 10000 شخص في جميع أنحاء العالم، ورغم هذه الأرقام، لا يزال هناك إعاقة لم تستطع طرق علاجها تحديثها ، خاصة فيما يتعلق بالعلاقات بين فريق الرعاية الصحية والأسر.

يتطلب هذا المرض متعدد التخصصات تدخل مجموعة من المهنيين الصحيين بما في ذلك: طبيب أطفال و / أو طبيب نفسي للأطفال ومعالج النطق والمعالج النفسي الحركي. يبقى الصيدلي الوجهة الأولى للمرضى، لأنه تحت تصرفهم ويستمع إلى همومهم وأسئلتهم، فهو يساعد على تبسيط المعلومات الطبية للوالدين ويشرح كل ما يتعلق بعلاج طفلهم. ولديه واجب خاص في تقديم المشورة عندما يتعلق الأمر بإيصال دواء لا يتطلب وصفة طبية ؛ في حالة هذا المرض متعدد العوامل ومن أجل تحسين نوعية حياة الطفل المصاب بالتوحد ، يمكن للصيدلي أن ينصح بأخذ مجاملات غذائية تعتمد على الميلاتونين أو الألبان الطبية مثل البايونج حتى يتمكن المصاب بالتوحد من النوم ، أو على نوبليتتين أو أوميغا 3 مما يساعد الطفل على التركيز بشكل أفضل ويحسن وظائف المخ

إذا أصبح إشراك الصيدلي في رعاية الطفل المصاب بالتوحد أمرًا ضروريًا لأنه يقع على مفترق طرق سلسلة الرعاية وله دور أساسي في تعزيز التنقيف العلاجي للمريض.

**BENBAHAZ TahaAbdelhamid**

[tahouch2611@gmail.com](mailto:tahouch2611@gmail.com)

**MELIANI Nada**

[Nadamiliani4@gmail.com](mailto:Nadamiliani4@gmail.com)

**BENHALIMA Yakoub**

[Yakoubbenhalima44@gmail.com](mailto:Yakoubbenhalima44@gmail.com)