

Traitements médicamenteux dans les troubles du spectre de l'autisme : actualités

Update on medical treatment of autism spectrum disorder

MWALI E. et DELVENNE V.

Service de Pédopsychiatrie, L'Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF), Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : Cet article a pour objectif, sur base d'une revue de la littérature scientifique, de faire un état des lieux des traitements médicamenteux utilisés actuellement dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA) au sein de la population pédiatrique. Il sera également l'occasion de soulever quelques questions amenées par la recherche dans le champ des traitements médicamenteux des TSA et de situer la place de ceux-ci dans la prise en charge globale.

Matériel et méthode : Une recherche dans la littérature scientifique sur les traitements médicamenteux utilisés dans les troubles du spectre de l'autisme a été effectuée dans Pubmed. Des guidelines internationales ont également servi de référence à cet article.

Résultats : A ce jour aucun traitement médicamenteux ciblé sur les symptômes clés n'est disponible. Les traitements médicamenteux actuels basés sur les preuves scientifiques ciblent les troubles comorbides fréquemment associés aux TSA : troubles du sommeil (mélatonine), troubles du comportement (aripiprazole, rispéridone, halopéridol), trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) (méthylphénidate, atomoxétine, guanfacine). L'approche médicamenteuse des autres comorbidités ne diffère pas de celle recommandée pour la population générale. Il n'y a pas de preuves scientifiques suffisantes pour justifier l'utilisation des agents métaboliques et des alternatives non médicamenteuses comme les méthodes nutritionnelles.

Conclusion : La recherche de traitement ciblant les symptômes clés comporte des limitations méthodologiques et n'a pas abouti à ce jour. Le traitement médicamenteux est réservé aux comorbidités associées au TSA, présente des défis cliniques et requiert des précautions supplémentaires. L'indication d'une médication psychoactive dans le traitement des comorbidités requiert une évaluation approfondie de la situation clinique individuelle du patient et de son environnement, doit exclure une cause somatique et s'articuler avec les autres prises en charge thérapeutiques non médicamenteuses dans un dispositif de soins sur mesure multidisciplinaire, évolutif et coordonné.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 135-144
Doi : 10.30637/2022.21-062

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this article is to provide an overview, based on a review of the scientific literature, of the pharmacotherapy currently used for autism spectrum disorders (ASD) in the pediatric population. It will also be an opportunity to discuss some of the questions raised by research in the field of pharmacotherapy for ASDs and to situate their place in global care.

Material and Method: A search of the scientific literature on medical treatments used in autism spectrum disorders was conducted in Pubmed. International guidelines were also used as references for this article.

Results: To date, there are no drug treatments available that target key symptoms. Current evidence-based treatments target the comorbid disorders frequently associated with ASD: sleep disorders (melatonin), agitation or irritability (aripiprazole, risperidone, haloperidol), attention deficit disorder with or without hyperactivity (ADHD) (methylphenidate, atomoxetine, guanfacine). The medical treatment of other co-occurring conditions approach does not differ from the recommendations for the general population in the absence of studies including patients with ASD. There is currently not enough scientific evidence to support the use of metabolic agents or alternative methods such as nutritional methods.

Conclusions: Treatment research targeting key symptoms has methodological limitations and has not been successful to date. Pharmacotherapy is reserved for ASD-associated comorbidities, presents clinical challenges and requires additional precautions. The indication of psychoactive medication for the treatment of comorbidities associated with ASD requires a thorough assessment of the individual clinical situation, of the patient and his environment, must exclude a somatic cause, and must be articulated with other non-pharmacological treatments in a multidisciplinary, evolving and coordinated care plan.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 135-144
Doi : 10.30637/2022.21-062

Key words : pharmacotherapy, autism spectrum disorder (ASD), medical treatment, children and adolescents

INTRODUCTION

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un concept désignant des individus présentant un trouble neuro-développemental caractérisé principalement par la combinaison spécifique de deux dimensions symptomatiques : d'une part, un déficit persistant de la communication et des interactions sociales et d'autre part, le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités ainsi que la présence de particularités sensorielles^{1,2}.

Bien que la recherche progresse, entre autres dans les domaines de la génétique et de la neurobiologie, son étiopathogénie, principalement multifactorielle, n'est pas encore élucidée. L'hétérogénéité phénotypique des TSA soulève la question des limites interne et externe du spectre et contribue à complexifier la recherche de biomarqueurs et de cibles thérapeutiques³.

A ce jour, aucun traitement pharmacologique ne permet de cibler les symptômes clés du TSA. Les traitements médicamenteux actuellement utilisés ciblent les symptômes liés aux troubles comorbides, comme l'anxiété, la dépression, l'agitation ou les troubles du sommeil.

Différents agents métaboliques ou des alternatives non médicamenteuses (comme des méthodes nutritionnelles) ont aussi été proposés sans preuves scientifiques suffisantes.

Nous proposons de faire une revue de la littérature scientifique sur les traitements médicamenteux utilisés et développés actuellement dans les troubles du spectre de l'autisme, principalement en population pédiatrique et de situer la place de ceux-ci dans la prise en charge globale. Nous proposons aussi de discuter des questions que la recherche médicamenteuse soulève dans le champ des TSA.

DÉFINITION ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DES TSA

Selon la 5^e édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM-5², le trouble du spectre de l'autisme est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par deux dimensions symptomatiques, d'une part un déficit persistant de la communication et des interactions sociales et d'autre part, le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités ainsi que la présence de particularités sensorielles. A ces critères dimensionnels devrait être ajouté un niveau de sévérité en fonction du niveau d'aide requise. Il faut également préciser la présence associée d'un déficit intellectuel, d'une altération du langage, d'une pathologie médicale ou génétique connue, de facteurs environnementaux ou d'autres troubles développementaux, mentaux, comportementaux ou moteurs.

En janvier 2022, la dernière version de la classification internationale des maladies développée par l'OMS, la CIM-11, entrera en vigueur. Elle propose des critères similaires à ceux du DSM-5 mais n'inclura pas les particularités sensorielles ni un degré de sévérité. En revanche, elle mentionnera la variabilité des symptômes

en fonction du contexte social, éducationnel, du degré de langage et du niveau intellectuel⁴.

De son côté la dernière version de la classification française des troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent CFTMEA R-2020⁵ intègre la notion de « spectre de l'autisme » et le situe dans un cadre distinct de celui des psychoses de l'enfance et de l'adolescence dans la catégorie commune des troubles globaux et envahissants du développement et du fonctionnement mental. Elle décrit de façon comparable à la CIM-10 les deux dimensions symptomatiques de déficit socio-communicationnelle et le caractère restreint, répétitif et rigide des comportements ou intérêts. Les différentes présentations se distinguent par la présence ou l'absence de déficit du langage, de déficience intellectuelle, d'hyperactivité et leurs combinaisons. Cette classification qui s'appuie sur l'approche psychopathologique du fonctionnement mental, n'est pas utilisée dans la recherche pharmacologique internationale mais est une référence en psychopathologie clinique dans le monde francophone.

L'hétérogénéité phénotypique ou variabilité dans l'expression symptomatique dans les troubles du spectre de l'autisme, observée initialement ou au cours du développement de l'individu ainsi que la présence ou non de trouble du langage ou de déficience intellectuelle pose de nombreuses questions quant aux limites internes et externes de ce spectre non sans impact sur la recherche dans le domaine de l'autisme³.

De plus, le diagnostic en lui-même ne permet pas d'établir les modalités de traitement nécessaires. Le diagnostic clinique devrait donc être personnalisé et tenir compte du contexte, en se basant à la fois sur les difficultés et les points forts de la personne⁴.

Par ailleurs, les troubles du spectre de l'autisme sont fréquemment associés à des troubles comorbides neurologiques (épilepsie), psychiatriques (trouble anxieux, trouble de l'humeur, trouble du comportement), neuro-développementaux (TDAH, Tic et Gilles de la Tourette, trouble de l'acquisition de la coordination, déficience intellectuelle) ou somatiques (troubles alimentaires, troubles gastro-intestinaux et dysbiose du microbiote, dysrégulation du système immunitaire)⁶.

HYPOTHÈSES ÉTIOLOGIQUES ET FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AUX TSA

Les mécanismes étiologiques du TSA ne sont pas encore pleinement élucidés. Un grand nombre de facteurs de risque génétiques et environnementaux ont été mis en évidence.

Un certain nombre d'anomalies génétiques ont été décrites mais peu sont d'origine monogénique regroupant moins de 10 % à 15 % des causes d'autisme^{4,7}. C'est le cas des TSA associés à un syndrome génétique comme le syndrome du X fragile, le syndrome de Rett, le syndrome de Cornelia Lange, la sclérose tubéreuse complexe, le syndrome d'Angelman, de Williams, de Phelan-McDermid ou le syndrome de délétion du 22q11.2. Ils sont fréquemment désignés par le terme d'autisme syndromique. Les autres formes d'autisme

seraient d'origine polygénique et multifactorielle. Ils seraient dus à l'accumulation de variants dans des gènes de susceptibilité en interaction entre eux et avec des éléments environnementaux probablement via des mécanismes épigénétiques. Les avancées technologiques en génétique ne permettraient aujourd'hui d'identifier une étiologie génétique que dans 10 % à 35 % des cas^{4,6}. Aucune mutation spécifique au TSA n'a été identifiée et il existe un recouvrement génétique entre les TSA et les autres troubles neurodéveloppementaux comme la déficience intellectuelle, l'épilepsie et la schizophrénie⁸. Les gènes candidats sont impliqués dans certains aspects du développement et du fonctionnement cérébral comme les structures synaptiques, la signalisation intracellulaire, la transcription, la régulation et le modelage de la chromatine.

Certains facteurs de risque environnementaux associés au TSA sont rapportés dans la littérature : l'âge élevé des parents (avec un effet séparé de l'âge de la mère et du père et un effet additionnel possible⁸), une carence en vitamine D durant la grossesse, des infections chez la mère, l'exposition à des toxiques comme l'acide valproïque et la thalidomide ainsi que des facteurs de risque périnataux comme la prématurité, l'hypoxie et un faible poids de naissance. Des convergences entre les conséquences biologiques de ces facteurs de risques pré, péri et postnataux et les effets de certains facteurs de risque génétiques ont été mises en évidence⁷.

Des différences dans l'anatomie cérébrale et des altérations neurophysiologiques ont aussi été décrites impliquant certains neurotransmetteurs. Par exemple, des taux élevés de sérotonine dans le sang et dans les plaquettes ainsi que des altérations des voies de synthèse de ce neurotransmetteur ont été mises en évidence chez les personnes avec TSA. Le système sérotoninergique participe à la synaptogenèse et à la neurogenèse et pourrait donc contribuer aux anomalies développementales précoces retrouvées dans les TSA⁹.

INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES NON PHARMACOLOGIQUES⁴

Un grand nombre d'interventions spécifiques aux troubles du spectre de l'autisme ont été développées : les interventions centrées sur l'amélioration de la communication sociale et des interactions précoces entre les parents et le jeune enfant comme les programmes JASPAER (*Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation*) et PACT (*Preschool Autism Communication Trial*), les interventions basées sur les principes de l'analyse comportementale appliquée (ABA) qui visent des changements de comportement positifs, les interventions comportementales axées sur le développement comme l'ESDM (*Early Start Denver Model*), les programmes de psychoéducation adressés aux parents dont l'objectif est d'améliorer leur compréhension de l'autisme et les façons d'améliorer les compétences socio-communicationnelles de leur enfant ainsi que la gestion des problèmes de comportement et enfin les programmes visant à améliorer les compétences so-

ciales qui sont largement utilisées même si les preuves de généralisation à des situations « réelles » restent limitées.

Des approches telles que TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children*) proposent de structurer et de rendre plus prévisible l'environnement grâce à l'utilisation de repères visuels afin favoriser la compréhension et l'autonomie de l'enfant avec autisme.

Par ailleurs, la logopédie permet d'améliorer les compétences en communication réceptive, expressive et pragmatique du langage lorsqu'elles sont déficitaires en recourant si cela est nécessaire à des outils de communication alternative ou augmentative tels que le PECS (système de communication par échange d'images). Plus récemment les supports informatiques augmentent les possibilités d'apprentissage et de communication.

Enfin, les ergothérapies et la psychomotricité sont également largement utilisées. Elles se centrent respectivement sur les compétences sensorielles, motrices et comportementales adaptatives et sur le travail psychocorporel.

Malgré le grand nombre d'interventions existantes, aucune ne peut être recommandées pour toutes les personnes avec autisme et il n'est pas évident de déterminer à l'avance quel profil d'enfant répondra le mieux à l'une ou l'autre intervention. L'évaluation du niveau de développement du langage, du niveau de développement global (cognitif, psychique, émotionnel, social et adaptatif) et des éventuels troubles associés (comportementaux, psychiatriques, neurologiques, moteurs, sensoriels, syndromes génétiques) intégrée à une évaluation de l'environnement global (contexte et dynamique familiale, aspect socio-économiques, milieu scolaire) est nécessaire pour la mise en place d'un dispositif de soin adapté aux besoins de chaque individu.

PLACE DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX ET PRÉCAUTIONS D'USAGE^{4,10}

Etant donné qu'il n'existe pas de traitement médicamenteux pour les symptômes « clés » des TSA, l'utilisation de la pharmacothérapie concerne les comorbidités psychiatrique et neurodéveloppementale ou des problèmes comportementaux interférant avec le développement global, les apprentissages, la santé, la qualité de vie globale et quand les approches comportementales et environnementales maximisées ne s'avèrent pas suffisantes ou ne sont pas disponibles.

Une évaluation pré-thérapeutique doit être conduite avant l'instauration d'un traitement médicamenteux afin de déterminer les objectifs du traitement et les symptômes cibles, idéalement à l'aide d'échelles de mesure validées, bien que les difficultés de communication et de langage puissent compliquer cette tâche.

Dans le cas des troubles du comportement ou de l'hypermotivité, l'origine somatique des symptômes ou du changement de comportement doit être évaluée et exclue. Dans l'approche psychopathologique, l'évaluation pré-thérapeutique doit aussi tenir compte du

fonctionnement psychique évolutif du patient, du lien parent-enfant, de l'histoire individuelle et familiale trans-générationnelle et du contexte socio-éducatif dans la genèse et l'évolution des troubles comorbides. Dans cette vision globale, cette approche permet aussi de comprendre l'impact d'une médication psychotrope sur les processus psychiques¹¹.

Les enfants avec autisme sont plus sensibles aux effets des traitements et plus susceptibles de développer des effets secondaires que les enfants au développement neurotypique. La balance bénéfico-risque doit être considérée individuellement et les parents ou les donneurs de soins de l'enfant doivent être informés des effets secondaires et de l'éventuelle utilisation « *off-label* » des médicaments prescrits. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement afin que la durée du traitement soit la plus courte possible. Il est important de limiter la polymédication à base de molécules psychoactives vu les risques de potentialisation des effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Voir résumé des messages clés dans le tableau 1.

MÉTHODOLOGIE

Une recherche dans Pubmed à l'aide des mots clés « *pharmacotherapy, autism spectrum disorder, medication, medical treatment, children and adolescents* » a été effectuée à la recherche de revues, de revues systématiques et de méta-analyses de moins de 5 ans en français et en anglais. Ces articles devaient mentionner leur méthodologie et traiter de l'efficacité et/ou de la sécurité de traitements médicamenteux ciblant des symptômes clés ou des comorbidités chez des enfants ou adolescents diagnostiqués avec un TSA. Les articles qui ont été exclus sont ceux qui étudiaient l'effet d'une médication exclusivement dans un autisme avec un syndrome génétique spécifique (1) ; n'évaluaient pas l'efficacité ou la sécurité d'une molécule mais d'autres paramètres comme la faisabilité, l'équité (2) ; évaluaient les effets de médicaments sur un processus cérébral mesuré à l'EEG et non sur des symptômes cliniques (1) ; concernaient l'exposition *in utero* (1) ; n'évaluaient pas les effets d'une molécule (5) ; ne concernaient pas spécifiquement des patients avec TSA (6). Sur les 27 articles restants, 10 ont été exclus après lecture car ils ne mentionnaient pas leur méthodologie de sélection d'études. Quinze articles sur 41 ont donc été consultés pour réaliser cette revue.

Les « guidelines » nationales et internationales abordant la prise en charge globale des troubles du spectre de l'autisme ont également été cherchées et consultées, tout comme la base de données *UpTo Date*. Certains articles cités dans la bibliographie d'articles retenus ont aussi servi de référence.

TRAITEMENT DES SYMPTÔMES CLÉS

Il y a deux approches principales dans le traitement des symptômes clés de l'autisme. La première consiste à « détourner de leur usage » des médicaments développés pour des troubles qui partagent des symptômes

communs, la deuxième consiste à cibler les processus neurobiologiques que l'on pense responsable de l'autisme⁷.

Par opposition aux symptômes liés à des comorbidités, on entend par « symptômes clés », ceux figurant dans les critères diagnostiques DSM-V du TSA, à savoir ceux liés au déficit en socio-communication et au caractère restreint et stéréotypé des intérêts ou comportements.

De très nombreuses molécules ont fait l'objet d'études pour le traitement des caractéristiques essentielles de l'autisme sans résultats probants jusqu'à ce jour. On peut citer les agents sérotoninergiques qui ont surtout été évalués en vue d'améliorer les comportements répétitifs ou le fonctionnement global du patient. La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans de nombreux processus physiologiques dont plusieurs sont altérés dans les troubles du spectre de l'autisme comme l'humeur, le sommeil, les comportements obsessionnels et compulsifs, l'agressivité. L'hypothèse est qu'une inhibition de la recapture de sérotonine pourrait améliorer certains symptômes des TSA¹². Une revue systématique de la Cochrane de 2013¹² a conclu à l'absence de preuve pour appuyer l'utilisation des SSRI dans le traitement de l'autisme chez les enfants. Plus récemment deux études contrôlées randomisées en double aveugle en population pédiatrique ont montré que la fluoxétine n'était pas supérieure au placebo dans le traitement des comportements répétitifs mesurés par la *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* modifiée pour les troubles du développement (CY-BOCS-PDD)¹³.

Les recherches ont aussi porté sur des molécules agissant sur les systèmes cholinergique (donepezil), adrénergique (clonidine), opioïde (naltrexone). Au niveau hormonal l'ocytocine et la vasopressine qui sont impliqués dans la modulation des comportements sociaux font également l'objet d'études dont certaines semblent prometteuses mais n'ont pas encore montré de preuves suffisantes pour en soutenir l'utilisation dans le traitement des symptômes clés de l'autisme à ce stade^{7,14}.

Plus récemment, les modèles neurobiologiques des TSA ont amené l'hypothèse d'un déséquilibre entre le neurotransmetteur excitateur glutamate et le neurotransmetteur inhibiteur GABA (*gamma-aminobutyric acid*) dans la physiopathologie des TSA. Par conséquent, la recherche porte sur des molécules agissant sur le récepteur au glutamate NMDA et le récepteur GABA. C'est le cas de la N-acetylcystéine et de la mémantine (déjà utilisée dans la maladie d'Alzheimer), du riluzole, de la D-Cyclosérine, du modafinil, de la minocycline du bumétanide (un diurétique), de l'arbaclofène et de l'AZD7325 sans résultats probants à l'heure actuelle^{14,15}.

Enfin, des traitements ciblant les anomalies liées à des syndromes génétiques fréquemment associés à l'autisme, par exemple le syndrome du X fragile qui est associé à l'autisme dans 10 à 20 % des cas, n'ont pas non plus encore mené à des résultats probants¹⁴. Voir résumé des messages clés dans le tableau 2.

TRAITEMENT DES COMORBIDITÉS

Les comorbidités sont fréquentes dans les TSA : psychiatriques (trouble de l'humeur, trouble anxieux, TOC, trouble du comportement), neurodéveloppementales (TDAH), motrices (tic, trouble de l'acquisition de la motricité, catatonie), troubles du sommeil, épilepsie et troubles gastro-intestinaux (reflux gastro-œsophagien, constipation, douleur abdominale, diarrhée, problème d'alimentation, PICA, obésité). Concernant l'épilepsie, les troubles moteurs et les symptômes gastro-intestinaux, l'approche médicamenteuse ne diffère pas de celle recommandée pour la population générale¹⁰.

Les comorbidités psychiatriques sont rapportées chez 70 à 90 % des enfants et jeunes avec TSA⁸, avec un recouvrement symptomatique entre l'entité TSA et certains autres troubles comme le TDAH ou les troubles anxieux ainsi qu'un recouvrement symptomatique de ces troubles entre eux. De plus, une présentation atypique de certains symptômes existe chez les personnes avec autisme. Tous ces éléments rendent l'évaluation, le diagnostic et le traitement de ces troubles comorbides, plus complexes que dans la population générale⁴. Nous allons détailler l'approche médicamenteuse des troubles du comportement, des troubles de l'humeur et des troubles anxieux, du TDAH et des troubles du sommeil. Rappelons encore que les traitements médicamenteux seuls, même lorsqu'ils sont indiqués, ne doivent pas remplacer les autres types de prises en charge thérapeutique si elles sont disponibles⁴.

Trouble du comportement, comportements dévifs, irritabilité, agitation, comportements agressifs

Une mise au point somatique et notamment une recherche de foyer douloureux doit être réalisée lors de l'apparition de troubles du comportement chez un jeune patient avec TSA. Celle-ci peut être couplée à une analyse fonctionnelle pour tenter de comprendre l'origine des troubles du comportement (difficultés sensorielles, changements dans l'environnement,...).

Aux USA, seuls la rispéridone et l'aripiprazole (deux antipsychotiques atypiques) sont approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour l'agitation et l'irritabilité dans l'autisme. En Europe, l'Agence européenne des médicaments a approuvé l'halopéridole⁴, un antipsychotique typique, pour traiter l'agressivité grave et persistante chez les enfants et les adolescents autistes de 6 à 17 ans, lorsque les autres traitements n'ont pas fonctionné ou provoquent des effets secondaires inacceptables.

La prudence est de mise pour cette classe de médicaments associés à des effets secondaires métaboliques et moteurs importants. Une récente revue systématique avec méta-analyse sur la sécurité et la tolérance des antipsychotiques chez les individus avec TSA, a conclu à une prévalence d'effets secondaires de 50 %, dont les plus fréquemment rapportés étaient l'augmentation de l'appétit et la prise de poids. L'hyperprolactinémie est communément associée à la rispéridone mais pas à l'aripiprazole¹⁶.

Troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles obsessionnels compulsifs (TOC)

De manière regrettable, il n'y a pas d'études cliniques sur l'efficacité des SSRI pour traiter les troubles anxieux et la dépression ou les TOC comme comorbidité dans une population avec trouble du spectre de l'autisme¹⁴. Leur utilisation pour traiter ces troubles associés doit se faire au cas par cas¹² en se référant aux recommandations émises pour la population générale.

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

Dans le DSM-V, au contraire du DSM-IV, le diagnostic de TSA peut être associé au diagnostic de TDAH. Le méthylphénidate (un inhibiteur de la recapture de norépinephrine et de dopamine) et la guanfacine (un agoniste des récepteurs alpha₂-adrénergiques) ont montré une efficacité pour la gestion de l'hyperactivité et de l'inattention chez certains enfants avec autisme, bien qu'ils soient utilisés en dehors des indications et que de nombreuses études souffrent de limitations méthodologiques^{4,17}. Le méthylphénidate resterait la meilleure option de première ligne¹⁷. Les traitements du TDAH seraient moins efficaces chez les patients avec TSA que ceux avec TDAH sans TSA^{17,18} et les effets secondaires seraient plus prononcés surtout chez les patients avec déficience intellectuelle¹⁹. Les effets secondaires du méthylphénidate sont peut-être sous-estimés car les études sont de courte durée et les enfants intolérants à la molécule ont été exclus pendant une phase test de dose^{17,18}. Les enfants avec TSA seraient aussi plus susceptibles d'arrêter la prise de la forme à courte durée d'action du méthylphénidate¹⁷.

Trouble du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents dans les TSA et pourraient être associés à une exacerbation des problèmes comportementaux en journée. Des difficultés d'initiation ou de maintien du sommeil sont rapportées chez 50 à 80 % d'enfants avec autisme et peuvent persister jusqu'à l'adolescence. Les jeunes enfants montrent des résistances au coucher, des parasomnies et des réveils nocturnes et les adolescents ont plus de retard d'endormissement, de raccourcissement de la durée de sommeil et de somnolence diurne⁸. Cette augmentation de la fréquence des troubles du sommeil chez les patients avec autisme peut s'expliquer par un métabolisme différent de la mélatonine²⁰, une perturbation dans le développement des systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans le sommeil, un manque de compréhension de différents éléments du contexte liés au coucher dont les attentes sociales⁸.

Les causes des troubles du sommeil peuvent aussi ne pas être liées au TSA mais à un problème associé (anxiété, syndrome des jambes sans repos avec faible réserve en fer, douleurs, reflux gastro-œsophagien, épilepsie, apnée du sommeil ...) qu'il faut rechercher de façon systématique, écarter ou traiter.

Les approches comportementales s'avèrent efficaces si elles sont mises en œuvre de façon systématique⁸. Si elles n'ont pas montré d'efficacité, une approche médicamenteuse peut être indiquée.

Aux Etats-Unis, la FDA n'a autorisé aucune médication pour traiter les troubles du sommeil chez les enfants avec ou sans TSA⁸.

La mélatonine a fait l'objet de nombreuses études cliniques contrôlées randomisées en double aveugle dans les troubles du sommeil chez les enfants et jeunes avec TSA et a montré une amélioration de la latence d'endormissement, de la durée du sommeil mais aussi une amélioration globale des troubles du sommeil. Quelques études suggèrent une amélioration de la communication, de l'anxiété, de la rigidité chez les enfants traités¹⁴. En Europe, en 2018, une spécialité à base de mélatonine à libération prolongée, Slenyto, a été approuvée pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis, en l'absence d'efficacité des mesures psychosociales et comportementales d'hygiène du sommeil^{4,21}. Enfin, il y a des preuves en faveur d'une supériorité de l'association de mélatonine avec une thérapie comportementale par rapport à une thérapie comportementale seule ou par rapport à la mélatonine seule⁷. Voir résumé des messages clés dans les tableaux 3 et 4, ainsi que la vignette clinique illustrative.

AGENTS MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS

De nombreux agents non pharmacologiques, des méthodes nutritionnelles et des approches alternatives sont largement utilisés pour tenter d'améliorer les symptômes clés et certaines comorbidités des TSA. Ces derniers font également l'objet de recherche comme la tetra-hydrobioptérine (BH₄), les acides gras oméga 3-6, le sulforaphane, des enzymes digestives comme la sécrétine, la vitamine D₃, la méthyle B₁₂, l'acide folinique, la L-carnosine, les régimes d'exclusion de gluten et de caséine, la nutrition du microbiote, les chélateurs de métaux lourds.

En se basant sur les recommandations britanniques NICE 2012²², mais également sur celles plus récentes du centre américain pour le contrôle des maladies et la prévention (CDC), le Guide pratique de la Société européenne de Psychiatrie de l'Enfant et l'Adolescent (ESCAP)⁴ classe ces derniers parmi les traitements qui ne devraient pas être utilisés par manque de preuves de leur efficacité. Malgré le manque de preuves d'efficacité, ils sont fréquemment utilisés parfois sans recommandations de professionnels de la santé ce qui montre l'importance de pouvoir en discuter ouvertement avec les patients et les donneurs de soins dans le cadre de la décision partagée²³.

DISCUSSION

La recherche dans le domaine des traitements médicamenteux des symptômes clés de l'autisme soulève plusieurs questions méthodologiques. Tout d'abord, la question des critères d'inclusion. En effet, pour certains auteurs, l'importante hétérogénéité phénotypique largement admise dans le TSA a une part artéfactuelle causé par des critères diagnostiques actuels jugés trop peu spécifiques³. On peut se demander quelle

est l'influence de cette hétérogénéité sur les résultats des études pharmacologiques incluant une population hétérogène et dont les mécanismes étiologiques des troubles restent encore inconnus.

On peut aussi se questionner sur l'influence des autres prises en charge non médicamenteuses en cours pendant les études ou leur absence chez les sujets inclus. Par exemple, dans une revue systématique sur les interventions nutritionnelles et les régimes²³, les auteurs relèvent que peu d'études mesurent l'effet de thérapies comportementales ou autres concomitantes.

Par ailleurs, le TSA étant un trouble neurodéveloppemental, on peut se poser la question de l'influence de l'âge auquel le traitement est administré et celle de la durée d'administration du traitement nécessaire pour obtenir un effet. Les traitements sur les symptômes clés pourraient-ils agir à n'importe quel âge ou uniquement durant une certaine fenêtre développementale précoce ?

Deux autres questions intimement liées se posent également : celle du choix des symptômes cibles et de leur définition ainsi que celle des outils de mesure des résultats et de la situation clinique initiale²⁴. Dans une revue systématique de 406 essais cliniques sur des traitements (pas uniquement pharmacologiques) des symptômes clés de l'autisme, Provenzani *et al.*²⁴ ont analysé les outils de mesure des résultats utilisés dans les études cliniques. Ils ont compté pas moins de 327 outils d'évaluation amenant à des résultats différents. Seules 7 échelles étaient utilisées dans plus de 5 % des études, parmi lesquelles 3 échelles évaluant des symptômes clés de l'autisme (*Autism Diagnostic Observation Schedule, Childhood Autism Rating Scale* et *Social Responsiveness Scale*). Toutefois, l'utilisation d'outils développés pour le diagnostic à des fins de monitoring ou l'évaluation de variations dans les symptômes clés pose également question. De plus, 69 % des outils n'étaient utilisés qu'une seule fois dans la littérature. Cette revue systématique montre combien l'évaluation de l'efficacité des études d'intervention pour le TSA se base sur des outils hétérogènes et souvent non spécifiques de l'autisme. Cela complique les comparaisons entre études et contribue à freiner la découverte de traitements efficaces. Les auteurs plaident pour davantage de consensus au sujet des outils d'évaluation des résultats.

Défis dans le traitement des comorbidités

Les recouvrements symptomatiques entre les diagnostics catégoriels de TSA et les troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux fréquemment associés, ainsi que les recouvrements symptomatiques de ces troubles entre eux complexifient leur évaluation, leur diagnostic et leur traitement chez les personnes avec autisme par rapport à la population générale.

De plus, les outils de mesures des comorbidités psychiatriques sont majoritairement développés pour la population neurotypique (*Hamilton Depression Rating Scale, Beck Depression Inventory, Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV* et *Spence Children's Anxiety Scale*) ce qui peut représenter un biais dans la po-

pulation avec TSA car la reconnaissance de symptômes internalisés est difficile à la fois pour les patients et les cliniciens. Il y a donc un manque d'instruments valides pour la détection de troubles comorbides aux TSA⁴.

Certaines échelles ont pu être adaptées et validées pour évaluer l'anxiété chez les personnes avec autisme : l'*Anxiety Scale for Children with Autism Spectrum Disorder* (ASC-ASD), l'ADIS²⁴ ainsi que le *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) qui dépiste les troubles émotionnels et l'hyperactivité chez les adolescents et les adultes avec TSA⁴.

Enfin, très peu de molécules utilisées en population normotypique ont été testées spécifiquement sur la population avec autisme. Celle-ci est souvent écartée des études cliniques. Cela implique une prescription « *off-label* » basée sur les recommandations établies pour la population générale pour beaucoup de traitements des troubles associés⁴.

Approche thérapeutique des symptômes clés et neurodiversité

Une question importante est de savoir si les patients avec un TSA souhaitent une approche thérapeutique de leur symptômes « clés » et de l'opposition possible entre la recherche d'un tel traitement et le respect du paradigme de la neurodiversité.

Jacquiline den Houting, chercheuse et autiste en Aus-

tralie, explique dans un article de 2019²⁵ que le conflit entre les défenseurs de la neurodiversité dans l'autisme et leurs critiques a tendance à se centrer sur le but des interventions, qui est souvent de diminuer ou supprimer les caractéristiques clés de l'autisme, alors que la communauté autiste est plus en demande d'interventions consenties ayant pour objectif d'améliorer subjectivement leur qualité de vie et leur bien-être tout en préservant leur façon d'être autistique.

Dans la recherche de traitements médicamenteux pour les symptômes clés de l'autisme, l'amélioration de la qualité de vie est également régulièrement un objectif primaire ou secondaire des études cliniques. Plus largement, en médecine, un glissement s'opère de l'approche centrée sur la réduction des symptômes vers l'amélioration du bien-être¹.

Dans le domaine de l'autisme, d'autres questions subsistent. Peut-on prédire le bénéfice d'un traitement instauré précocement et légitimer son usage alors qu'on ne peut pas actuellement prédire l'évolution naturelle du trouble ? Le diagnostic de TSA en lui-même surtout s'il est précoce, donne très peu d'informations sur le fonctionnement futur de la personne en termes d'autonomie ou d'adaptation⁴. C'est pourquoi les traitements futurs devront au minimum montrer une grande sécurité afin de préserver le potentiel de bon pronostic initial s'il est présent.

CONCLUSION

Bien que plusieurs essais cliniques de molécules ciblant les symptômes clés du trouble du spectre de l'autisme soient en cours aux États-Unis et en Europe, à ce jour, il n'existe pas de preuves scientifiques suffisantes pour appuyer l'utilisation de tels traitement médicamenteux en dehors de la recherche⁷.

L'étiopathogénie des troubles du spectre de l'autisme est à ce jour non encore élucidée et principalement multifactorielle. De plus, l'expression phénotypique des TSA reste très large et évolutive, ce qui contribue à complexifier la recherche de biomarqueurs et de cibles thérapeutiques. L'approche neuroscientifique de la recherche de traitements médicamenteux ciblés sur les symptômes clés de l'autisme, montre des limites face à une entité clinique aussi complexe.

Dans le traitement des comorbidités, seuls deux antipsychotiques atypiques, l'aripiprazole et la rispéridone, ont été approuvés par la FDA et sont considérés comme relativement sûres et efficaces contre l'irritabilité et les comportements auto-agressifs parfois associés aux troubles du spectre de l'autisme. En Europe l'halopéridol est également approuvé pour cet usage. Ils sont tous trois associés à des effets secondaires moteurs et métaboliques et doivent faire l'objet d'une surveillance et d'une réévaluation de leur nécessité. Une cause somatique ou environnementale doit toujours être écartée lors d'une dégradation du comportement.

Dans le TDAH associé au TSA, la guanfacine, le méthylphénidate et l'atomoxétine ont montré un bénéfice^{1,7,17}.

En Europe en 2018, une spécialité à base de mélatonine à libération prolongée, Slenyto[®], a été approuvée pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans présentant un trouble du spectre de l'autisme en l'absence d'efficacité des mesures psychosociale et comportementale d'hygiène du sommeil⁴.

Les autres troubles fréquemment associés (psychiatriques, gastro-intestinaux, épilepsie) sont à traiter comme dans la population générale malgré l'absence d'études sur cette population spécifique, en tenant compte des possibles présentations atypiques et des particularités individuelles qui peuvent complexifier l'évaluation diagnostique et le traitement. Les agents métaboliques et les méthodes nutritionnelles ne sont pas recommandés.

Tous ces traitements médicamenteux ont une place secondaire par rapport aux interventions thérapeutiques non médicamenteuses psychologiques, sociales, éducatives, comportementales, centrées sur les parents et les adaptations de l'environnement aux besoins individuels spécifiques de la personne. Ils ne doivent pas les remplacer. L'indication d'une médication psychoactive, réservée au traitement des comorbidités associées au TSA, requiert une évaluation approfondie de la situation clinique individuelle du patient et de son environnement, doit exclure une cause somatique et s'articuler avec les autres prises en charge thérapeutiques non médicamenteuses dans un dispositif de soins multidisciplinaire sur mesure et coordonné.

Conflits d'intérêt : néant.

Tableau 1*Place des traitements médicamenteux et précautions d'usage.*

A ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux ciblant les symptômes « clés » des TSA.
L'utilisation de la pharmacothérapie concerne les troubles comorbides interférant avec le développement global, les apprentissages, la santé, la qualité de vie globale et quand les approches thérapeutiques non médicamenteuses, individuelles et environnementales maximisées ne s'avèrent pas suffisantes ou ne sont pas disponibles.
Une évaluation pré-thérapeutique doit être conduite avant l'instauration d'un traitement médicamenteux afin de déterminer les objectifs du traitement et les symptômes cibles.
La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement afin que la durée du traitement soit la plus courte possible.
Les enfants avec autisme sont plus sensibles aux effets des traitements et plus susceptibles de développer des effets secondaires que les enfants au développement neurotypique.
Il convient de limiter la polymédication de molécules psychoactives vu les risques de potentialisation des effets indésirables et d'interactions médicamenteuses.
Les traitements médicamenteux seuls, même lorsqu'ils sont indiqués, ne doivent pas remplacer les autres types de prises en charges thérapeutiques.

Tableau 2*Traitement des symptômes-clés.*

De très nombreuses molécules ont fait l'objet d'études pour le traitement des caractéristiques essentielles de l'autisme sans résultats probants à ce jour.
Les agents non pharmacologiques, les méthodes nutritionnelles et les approches alternatives ne devraient pas être utilisés par manque de preuves scientifiques de leur efficacité. Leur utilisation fréquente, parfois sans recommandation de professionnels de la santé doit pouvoir être discutée ouvertement avec les patients dans le cadre de la décision partagée.

Vignette clinique

La jeune S., 12 ans, présente un tableau de TSA typique diagnostiqué à l'âge de 3 ans. Elle présente des intérêts restreints et envahissants dans le domaine du sport et de l'actualité, des difficultés socio-communicationnelles, une hypermnésie et des aptitudes précoces pour les outils informatiques ainsi qu'une sélectivité alimentaire importante. Elle ne présente pas de déficience intellectuelle mais bien une dyspraxie, un retard de langage écrit, un trouble de la pragmatique ainsi que des difficultés en raisonnement logico-mathématique. Elle présente de plus un TDAH impactant son fonctionnement social et ses apprentissages, traité par du méthylphénidate à longue durée d'action 20 mg 1x/j en période scolaire. Elle souffre aussi de tics complexes persistant moteurs et vocaux envahissants entrant dans le cadre d'un syndrome de Gilles de la Tourette bien contrôlé par aripiprazole 2,5 mg 1x/j en préparation magistrale. Au niveau somatique, elle souffre de problèmes orthopédiques chroniques, de constipation et de difficultés d'endormissement récurrentes malgré une bonne hygiène du sommeil traitées par mélatonine 3 mg en préparation magistrale. Elle a fréquenté l'enseignement ordinaire jusqu'en 5^e primaire, puis a présenté un tableau anxieux majeur avec refus scolaire en lien avec un épisode de harcèlement scolaire. L'évaluation pédopsychiatrique et logopédique ont aussi montré que les attentes sociales et scolaires étaient devenues trop exigeantes pour S qui a été orientée dans une petite structure d'enseignement spécialisé de type 8 avec une meilleure intégration et un respect de son rythme d'apprentissage et de ses besoins spécifiques. Récemment, les parents ont rapporté des difficultés relationnelles à l'école et de comportements à la maison (insolence, insultes, irritabilité, opposition). Une évaluation globale doit exclure un problème somatique et sensoriel, évaluer l'état émotionnel de la patiente, la situation familiale et scolaire (apprentissage et relation aux pairs), les sources d'anxiété comme l'entrée prochaine en secondaire et tenir compte de l'entrée dans la puberté et l'adolescence. Les éléments cliniques doivent être récoltés individuellement avec la patiente, auprès de ses parents et dans le milieu scolaire. En fonction de l'évaluation, les propositions de prise en charge pourraient être une combinaison par exemple, d'une approche psychothérapeutique comportementale individuelle et parentale, des groupes d'habiletés sociales, ... L'option médicamenteuse ne devra pas être envisagée dans un premier temps.

Tableau 3

Traitement des comorbidités.

L'approche médicamenteuse de l'épilepsie, des troubles moteurs et des symptômes gastro-intestinaux ne diffère pas de celle recommandée pour la population générale. Il en va de même pour les troubles de l'humeur, troubles anxieux et troubles obsessionnels compulsifs (TOC) en l'absence d'études incluant des personnes avec TSA.

L'évaluation, le diagnostic et le traitement des comorbidités psychiatriques est plus complexe que dans la population générale. Une présentation atypique de certains symptômes existe chez les personnes avec autisme.

Une cause somatique notamment douloureuse, sensorielle, ou environnementale doit toujours être écartée lors d'une dégradation d'un trouble du comportement. Une analyse fonctionnelle devrait être conduite dans le but de comprendre les déclencheurs des problèmes de comportements.

Les troubles du sommeil sont fréquents dans les TSA et pourraient être associés à une exacerbation des problèmes comportementaux en journée. Ils peuvent aussi ne pas être liés au TSA mais à un problème associé qu'il faut rechercher de façon systématique, écarté ou traiter.

Tableau 4

Traitements médicamenteux des comorbidités fréquemment associées au TSA^{1,7,10,16,26-30}.

Molécules	Symptômes cible	Effets secondaires potentiel (non exhaustif)	Posologie	Autorisations
Méthylphénidate (Niveau de preuve 1)	Déficit d'attention, hyperactivité, impulsivité dans le TDA/H associés au TSA*	Diminution de l'appétit, trouble du sommeil, retrait social, irritabilité	0,25 à 2 mg/Kg max 60 mg/j	FDA et EMA ≥ 6 ans TDA/H Non spécifique pour les TSA
Guanfacine (Niveau de preuve 1)	Déficit d'attention, hyperactivité, impulsivité dans le TDA/H associés au TSA*	Sédation, hypotension, bradycardie, syncope, allongement de l'intervalle QT, prise de poids	1mg/j à 0,12 mg/kg/j	FDA et EMA ≥ 6 ans TDA/H Non spécifique pour les TSA
Atomoxétine (Niveau de preuve 1)	Déficit d'attention, hyperactivité, impulsivité dans le TDA/H associés au TSA*	Céphalée, diminution de l'appétit, diminution du sommeil, nausée et douleur abdominale, Irritabilité	0,5 à 1,2 mg/kg/j	FDA ≥ 6 ans TDA/H Autorisé en Belgique Non spécifique pour les TSA
Mélatonine Longue durée d'action pédiatrique (Slenyto) (Niveau de preuve 1)	Trouble du rythme veille-sommeil associé au TSA	Somnolence, fatigue, sautes d'humeur, céphalée, irritabilité, agressivité, obnubilation	2 à 5 mg, max 10 mg/j	EMA : 2-18 ans Pas d'autorisation en Belgique. Autorisé en France.
Aripiprazole (Niveau de preuve 1)	Agitation et irritabilité associée au TSA*	Nausée, prise de poids	2 à 15 mg/j	FDA : Irritabilité associée au TSA 6-17 ans et autres indications pédiatriques ^a EMA : Autres indications pédiatriques ^a uniquement
Risperidone (Niveau de preuve 1)	Agitation et Irritabilité associée au TSA*	Augmentation de l'appétit, prise de poids, sédation, syndrome métabolique, hyperprolactinémie	0,25-4 mg /j	FDA : Irritabilité associée au TSA 5-17 ans et autres indications pédiatriques ^b EMA : agressivité persistante dans le trouble des conduites avec déficience mentale ≥ 5 ans
Halopéridol (Niveau de preuve 1)	Agressivité sévère et persistante associée au TSA	Syndrome extrapyramidal, dyskinésies	0,5 à 5 mg/j en plusieurs prises	EMA 6-18 ans : Agressivité sévère et persistante associée au TSA si échec ou intolérance aux autres traitements et autres indications pédiatriques ^c

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité. TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme. FDA : Food and Drug Administration. EMA : European Medical Agency. * Usage off label en Belgique

- Autres indications pédiatriques pour l'aripiprazole : Schizophrénie ≥ 13 ans (15 ans en Belgique), Trouble bipolaire ≥ 10 ans (13 ans en Belgique), Syndrome de Gilles de la Tourette ≥ 6 ans.
- Autres indications pédiatriques la risperidone : Schizophrénie ≥ 13 ans (pas autorisé en Belgique), Trouble bipolaire ≥ 10 ans (Pas autorisé en Belgique)
- Autres indications pédiatrique halopéridol : Schizophrénie ≥ 13 ans, Gilles de la Tourette ≥ 10 ans

BIBLIOGRAPHIE

1. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):5.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington;2013.
3. Mottron L, Bzdok D. Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? *Mol Psychiatry*. 2020;25(12):3178-85.
4. Fuentes J, Hervás A, Howlin P. ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(6):961-84.
5. Misès R. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent-R 2020 : Correspondances et transcodage-CIM10. Rennes : Presses de l'EHESP ; 2020
6. Pistollato F, Forbes-Hernández TY, Calderón Iglesias R, Ruiz R, Elexpuru Zabaleta M, Cianciosi D et al. Pharmacological, non-pharmacological and stem cell therapies for the management of autism spectrum disorders: A focus on human studies. *Pharmacol Res*. 2020;152:104579.
7. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2018;32(1):3-29.
8. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447.
9. Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha SK, Sasse A, Sadek B. Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci*. 2018;12(304):1-26.
10. Laura Weissman. (Consulté le 31/01/2020). Autism spectrum disorder in children and adolescents: Overview of management. [Internet]. [Http://www.uptodate.com/](http://www.uptodate.com/)
11. Ferrari P. Manifeste pour une approche psychopathologique du fonctionnement mental. Dans : Roger Misès éd., Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent-R2020 : Correspondances et transcodage-CIM10. Rennes : Presses de l'EHESP;2020:19-20.
12. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004677.
13. Thom RP, Pereira JA, Sipsock D, McDougale CJ. Recent Updates in Psychopharmacology for the Core and Associated Symptoms of Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(12):79.
14. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30(1):78-95.
15. Mechler K, Häge A, Schweinfurth N, Glennon JC, Dijkhuizen RM, Murphy D et al. Glutamatergic Agents in the Treatment of Compulsivity and Impulsivity in Child and Adolescent Psychiatry: a Systematic Review of the Literature. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*. 2018;46(3):246-63.
16. Alfageh BH, Wang Z, Mongkhon P, Besag FMC, Alhawassi TM, Brauer R et al. Safety and Tolerability of Antipsychotic Medication in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatr Drugs*. 2019;21(3):153-67.
17. Rodrigues R, Lai MC, Beswick A, Gorman DA, Anagnostou E, Szatmari P et al. Practitioner Review: Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2021;62(6):680-700.
18. Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011144.
19. Popow C, Ohmann S, Plener P. Practitioner's review: medication for children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD) and comorbid conditions. *Neuropsychiatr*. 2021;35(3):113-34.
20. Veatch OJ, Pendergast JS, Allen MJ, Leu RM, Johnson CH, Elsea SH et al. Genetic Variation in Melatonin Pathway Enzymes in Children with Autism Spectrum Disorder and Comorbid Sleep Onset Delay. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(1):100-10.
21. European Medicines Agency: Slenyto (2018). (Consulté le 24/01/2021). Slenyto. [Internet] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/slenyto/slenyto#autho_risat_iondetai_ls-section.
22. National Institute for Health and Care Excellence. (Consulté le 24/01/2021). Autism spectrum disorder in under 19s : support and management. [Internet]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>.
23. Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, Warren ZE. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(6): e20170346.
24. Provenzani U, Fusar-Poli L, Brondino N, Damiani S, Vercesi M, Meyer N et al. What are we targeting when we treat autism spectrum disorder? A systematic review of 406 clinical trials. *Autism*. 2020;24(2):274-84.
25. den Houting J. Neurodiversity: An insider's perspective. *Autism*. 2019;23(2):271-3.
26. Patra S, Nebhinani N, Viswanathan A, Kirubakaran R. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism Res*. 2019;12(4):542-52.
27. Lamy M, Pedapati EV, Dominick KL, Wink LK, Erickson CA. Recent Advances in the Pharmacological Management of Behavioral Disturbances Associated with Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs*. 2020;22(5):473-83.
28. Haute Autorité de Santé, HAS (Consulté le 22/11/2021). SLENYTO (mélatonine) Recommandation pour la prise en charge d'une RTU. [Internet]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3267210/fr/slenyto-melatonine
29. European Medicines Agency. (Consulté le 22/11/2021). Haldol and associated names (2017). [Internet]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/haldol-associated-names>
30. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (Consulté le 22/11/2021). Folia Pharmacotherapeutica. 2021. La mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie ? [Internet]. <https://www.cbip.be/fr/articles/3565?folia=3562#>

Travail reçu le 7 septembre 2021 ; accepté dans sa version définitive le 13 décembre 2021.

CORRESPONDANCE :

V. DELVENNE
HUDERF

Avenue Jean-Joseph Crocq, 15 - 1020 Bruxelles

E-mail : Veronique.delvenne@huderf.be, mwali.eliane@gmail.com