

Texte rédigé par **Caroline Sirois**, B. Pharm., Ph. D., Module des sciences de la santé, Université du Québec à Rimouski, **Marie-Ève Gagnon**, infirmière, CSSS Alphonse Desjardins – Site CLSC Saint-Romuald, et **Mirella Faubert**, B. Pharm., M. Sc., Pharmacie Guy Desjardins, Marc-André Lemieux et Danielle Pelletier, Lévis

Texte original soumis le 22 mars 2013.

Texte final remis le 2 août 2013.

Révisé par: Noura A. Shahid, B. Pharm., et Lucie Fortier, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne à l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

Les auteurs et les réviseuses scientifiques ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Quelle est la place des médicaments dans les troubles du spectre de l'autisme ?

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE:

1. Connaître l'efficacité des principaux psychotropes utilisés dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA);
2. Connaître les effets indésirables des principaux psychotropes utilisés dans les TSA.



Présentation du cas clinique

Samuel, un enfant de 9 ans pesant 30 kg, présente un (TSA) associé à un déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Sa mère aimerait connaître votre opinion sur l'usage de méthylphénidate (Concerta^{MD}). Est-ce nécessaire et sécuritaire ?

Selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV), les troubles du spectre de l'autisme (TSA) comprennent l'autisme, le syndrome d'Asperger et le trouble envahissant du développement non spécifié. Les TSA sont caractérisés par des déficiences communes dans trois sphères du développement, à savoir les interactions sociales, la communication et les comportements. Concrè-

tement, les individus peuvent présenter des comportements répétitifs, avoir des intérêts peu variés, montrer des lacunes dans l'interprétation des signes non verbaux, avoir de la difficulté à créer des liens, répondre de manière inappropriée ou dépendre de routines bien établies pour fonctionner. Au Québec, 1 enfant sur 154 serait atteint de TSA¹. Parmi ces enfants atteints de TSA, plus de 7 sur 10 présenteraient également des comorbidités, telles que des TDAH, des troubles anxieux ou de l'épilepsie².

Aucun médicament ne traite les TSA³. L'approche comportementale est donc fondamentale. Quant aux médicaments, ils peuvent servir à soulager les symptômes et à traiter les comorbidités. L'identification adéquate des comorbidités constitue de fait un défi pour cette clientèle. Par exemple, près du tiers de celle-ci souffre d'épilepsie², rendant plus complexe le tableau des différentes manifestations. Aux États-Unis, l'aripiprazole (Abilify^{MD}) et la rispéridone

(Risperdal^{MD}) sont approuvés pour traiter l'irritabilité associée aux TSA chez les 6-17 ans et les 5-16 ans respectivement. Toutefois, aucun médicament ne détient une indication officielle au Canada. Néanmoins, environ la moitié des jeunes Québécois de 0-24 ans atteints de TSA utilise un médicament psychotrope⁴.

Les données probantes sont peu nombreuses en matière de traitement pharmacologique des TSA. Les principales classes médicamenteuses étudiées sont présentées ici.

Antipsychotiques

Les antipsychotiques ont fait l'objet de plusieurs études cliniques, puisque l'autisme a d'abord été conceptualisé comme une manifestation hâtive de la schizophrénie³. Le **tableau 1** résume les principales études effectuées avec la rispéridone et l'aripiprazole. Les pourcentages d'individus pour lesquels on notait une diminution des comportements stéréotypés et répétitifs, de

1 Essais cliniques avec l'aripiprazole et la rispéridone pour le traitement des symptômes du TSA

Étude et devis	Population	Doses et durée	Résultats
Marcus ⁷ : ECRDPP	218 enfants (6-17 ans)	Aripiprazole (5, 10 ou 15 mg/jour) durant 8 semaines	↓ statistiquement significative des symptômes d'irritabilité et d'hyperactivité/activités stéréotypées
Owen ⁸ : ECRDPP	98 enfants (6-17 ans)	Aripiprazole (5, 10 ou 15 mg/jour) durant 8 semaines	↓ statistiquement significative de l'irritabilité
McDougle ⁹ : ECRDPP	31 adultes (18-43 ans)	Rispéridone (1-10 mg/jour) durant 12 semaines	57 % répondent au traitement vs 0 pour le placebo (↓ statistiquement significative: comportements répétitifs; agression; anxiété; dépression, irritabilité)
RUPPAN ¹⁰ : ECRDPP	101 enfants (6-17 ans)	Rispéridone (0,5-3,5 mg/jour) durant 8 semaines	↓ irritabilité 56,9 % vs 14,1 % (p < 0,001)
Shea ¹¹ : ECRDPP	79 enfants (5-12 ans)	Rispéridone (0,01-0,06 mg/kg/jour) durant 8 semaines	↓ irritabilité (64 % vs 31 % p < 0,001) Amélioration globale: 87 % vs 40 % (p < 0,05)

ECRDPP: Essai clinique randomisé à double insu, groupes parallèles avec placebo

l'hyperactivité ou de l'irritabilité se situaient entre 57 % et 87 % dans le cas de la rispéridone et à entre 52 % et 88 % pour l'aripiprazole. Les principaux effets indésirables rapportés comprenaient la somnolence, le gain de poids et les étourdissements. L'expérience clinique montre néanmoins des résultats mitigés avec l'aripiprazole, qui causerait fréquemment de l'agitation. La quétiapine (Seroquel^{MD}) serait associée à de meilleurs résultats.

D'avantage d'études seront nécessaires pour établir la place des autres antipsychotiques atypiques, notamment la ziprasidone (Zeldox^{MD}) et la palipéridone (Invega^{MD})⁵. Enfin, les antipsychotiques typiques devraient être évités ou réservés à une clientèle présentant des symptômes graves et résistant aux traitements, étant donné leur fort potentiel d'effets indésirables, tels que les effets anticholinergiques et les réactions extrapyramidales⁵.

Antidépresseurs

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ont été évalués pour le traitement des comportements répétitifs associés aux TSA, sur la base que ces comportements ressemblent à ceux des enfants avec des troubles obsessionnels-compulsifs. L'efficacité des ISRS serait limitée⁵. De plus, un biais de publication (seules les études positives ayant possiblement été

publiées) pourrait surestimer leur efficacité⁶. Par ailleurs, les ISRS sont généralement moins bien tolérés par les enfants (hyperactivité, insomnie, agitation, agression) que par les adultes atteints de TSA⁵. Quant à la mirtazapine (Remeron^{MD}) et à la venlafaxine (Effexor^{MD}), il existe peu de données⁵.

Traitement du TDAH

L'efficacité du méthylphénidate chez la clientèle atteinte de TSA et TDAH varie entre 46 % et 62 %⁵. Dans les études, jusqu'à 18 % des jeunes cessaient le médicament en raison d'effets indésirables (insomnie, irritabilité, tics, diminution de l'appétit). De fait, le méthylphénidate serait moins efficace et générerait plus d'effets indésirables chez les jeunes atteints de TSA que chez les jeunes présentant un développement normal⁵. Cela renforce l'importance de bien établir le diagnostic de TDAH que l'on confond parfois avec certaines manifestations comportementales propres aux TSA. L'atomoxétine (Strattera^{MD}) présente des bénéfices dans les études ouvertes, mais son effet réel reste à démontrer par des essais cliniques⁵. Enfin, environ 67 % à 75 % des individus recevant de la clonidine dans les études montraient une diminution de l'hyperactivité, de l'anxiété et de l'irritabilité. Toutefois, les effets indésirables limitent son utilisation (hypotension, sédation, irritabilité)⁵.

Stabilisateurs de l'humeur

Le divalproex (Epival^{MD}, Depakene^{MD}) a montré une certaine efficacité dans la réduction des comportements répétitifs et de l'irritabilité pour les TSA. Il est généralement bien toléré; l'insomnie, les céphalées et le gain de poids sont ses principaux effets indésirables⁵. Aucune étude de qualité n'appuie l'utilisation du lithium



Suite du cas clinique

Vous expliquez à la mère que le méthylphénidate est efficace chez environ 50 % à 60 % des enfants souffrant de TSA et de TDAH. Il pourrait être bénéfique dans la mesure où les symptômes de TDAH risquent de nuire à l'apprentissage et aux interventions visant l'amélioration du TSA. Comme les enfants atteints de TSA sont généralement plus sensibles aux effets indésirables (irritabilité, diminution de l'appétit, insomnie, exacerbation ou développement de tics), il pourra être préférable de commencer à faible dose et de l'augmenter graduellement. Vous prévoyez un suivi une semaine après le début du traitement pour évaluer la tolérance et l'efficacité, et suggérez de peser l'enfant chaque mois pour s'assurer d'une prise de poids adéquate.

ou de la lamotrigine (Lamictal^{MD}) dans cette population⁵.

Conclusion

Il existe peu de données probantes quant à l'usage de médicaments pour traiter les TSA. Les antipsychotiques atypiques, particulièrement l'aripiprazole et la rispéridone, pourraient être bénéfiques pour réduire l'irritabilité. Le méthylphénidate représente une option adéquate pour le traitement du TDAH. Toutefois, il est nécessaire d'évaluer régulièrement la nécessité, l'efficacité et la présence d'effets indésirables pour tous les médicaments. ■

RÉFÉRENCES: 1. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, et coll. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006; 118: e139-50. 2. Simo noff E, Pickles A, Charman T, et coll. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 921-9. 3. Mohiuddin S, Ghaziuddin M. **Psychopharmacology of autism spectrum disorders: A selective review. *Autism* 2012 Aug 14 (Epub ahead of print).** 4. Sirois C, Gagnon M-E, Faubert M, et coll. Use of medication by young people with autism-spectrum disorders in Quebec. 2013 (Données non publiées). 5. Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. **Autism and other pervasive developmental disorders. Dans: Molly McVoy et Robert L. Findling, ed. *Clinical manual of child and adolescent psychopharmacology: American Psychiatric Association*; 2013; 269-309.** 6. Carrasco M, Volkmar FR, Bloch MH. Pharmacologic treatment of repetitive behaviors in autism spectrum disorders: Evidence of publication bias. *Pediatrics* 2012; 129: e1301-10. 7. Marcus RN, Owen R, Kamen L, et coll. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 1110-9. 8. Owen R, Sikich L, Marcus NR, et coll. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009; 124: 1533-40. 9. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, et coll. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 633-41. 10. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New Eng J Med* 2002; 347: 314-21. 11. Shea S, Turgay A, Carroll A, et coll. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004; 114: e634-41.

Les références portant un code de couleur indiquent au lecteur qu'il s'agit des références principales de l'article telles que choisies par les auteurs.

QUESTION DE



Répondez en ligne sur www.professionsante.ca, section Ma FC en ligne; rechercher *Québec Pharmacie*, novembre 2013.
Date limite: 11 novembre 2014. Donne 4 UFC.

1. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai?

- A Les TSA regroupent un ensemble homogène de désordres associés à des problématiques de comportements infantiles.
- B Les ISRS sont très bien tolérés par les enfants atteints de TSA.
- C La rispéridone et l'aripiprazole sont les deux seuls médicaments à avoir une indication de Santé Canada pour le traitement des TSA.
- D Les ISRS sont efficaces pour réduire les comportements répétitifs.
- E Les stimulants présentent généralement une efficacité moindre dans le traitement du TDAH chez les jeunes atteints de TSA que dans la population générale.