



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

neuropsychiatrie
de l'enfance
et de l'adolescence

Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 65 (2017) 33–41

Article original

Traitements médicamenteux reçus par les enfants, adolescents et jeunes adultes avec trouble du spectre autistique en France : un état des lieux basé sur l'expérience parentale

Pharmacological treatments use among children, adolescents and young adults with autism spectrum disorder in France: An overview based on parental experience

C. Cravero^a, V. Guinchat^{a,*}, A. Claret-Tournier^a, C. Sahnoun^a, B. Bonniau^b, N. Bodeau^a,
A. Danion-Grilliat^{c,d}, D. Cohen^{a,e}, B. Chamak^b

^a Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^b CERMES3, Inserm U988, CNRS UMR 8211, EHESS, université Paris Descartes, 7, rue Guy-Môquet, BP 8, 94801 Villejuif cedex, France

^c Service psychothérapeutique pour enfants et adolescents, hôpitaux civils, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^d Laboratoire éthique et pratiques médicales, IRIST EA 3424, université de Strasbourg, 4, rue Kirschleger, 67085 Strasbourg cedex, France

^e CNRS UMR 7222, institut des systèmes intelligents et robotiques, université Pierre-et-Marie-Curie, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France

Résumé

Objectifs. – Les personnes atteintes de troubles du spectre autistique (TSA) reçoivent régulièrement un traitement. Pourtant, peu de publications documentent les prescriptions médicamenteuses dans l'autisme en France. Notre étude offre un état des lieux de l'usage des traitements pharmacologiques d'après constat parental, et évalue les facteurs susceptibles d'influencer leur prescription.

Patients et méthodes. – Nous avons réalisé une étude rétrospective de cohorte en France entre 2005 à 2007. Les parents de 393 enfants, adolescents et adultes avec TSA (âge moyen : 12,0 ans [± 8,6], rang : 1–45) ont renseigné un questionnaire sur les traitements reçus par leur enfant, comprenant entre autres le nom de la molécule, l'âge de début et la durée du traitement, et les effets observés.

Résultats. – Dans l'ensemble, 52 % ($n=203$) des individus ont pris un traitement médicamenteux et 35 % ($n=139$) l'ont conservé, avec au moins deux psychotropes dans 10,5 % des cas ($n=40$). Les antipsychotiques atypiques (APA) (23 %, $n=88$) et classiques (13 %, $n=49$) étaient les plus prescrits, suivis des antiépileptiques (9 %, $n=36$). Le risque d'effets indésirables augmentait en cas d'APA (OR = 56,1 [12,4–521,4], $p < 0,01$), de poly-prescription ($U=2732,5$, $p < 0,01$) et de prescription hors autorisation de mise sur le marché (OR = 2,4 [1,1,–5,1], $p = 0,031$). Le nombre de traitements reçus était corrélé à un âge élevé ($U=8908,5$, $p < 0,001$), à la sévérité de l'autisme ($\rho=0,29$; IC bootstrap [0,18–0,38]), à un diagnostic tardif ($\rho=0,13$ [0,22–0,26]), à l'institutionnalisation ($U=7803,5$, $p < 0,01$) et à la durée de prescription ($\rho=0,34$ [0,21–0,52]).

Conclusion. – La prévalence des personnes avec autisme ayant reçu ou poursuivant un traitement pharmacologique interroge, étant donné les faibles preuves de leur efficacité et leurs effets indésirables notables.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Autisme ; Adolescence ; Troubles du comportement ; Traitements ; Population française

Abstract

Background. – Medications are widely used among people with autism spectrum disorder (ASD). Few publications, however, document pharmacological prescriptions in autism in France. Our study provides an overview of the use of pharmacological treatments based on parental reports, and assesses the factors that influence their prescription.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vincent.guinchat@aphp.fr (V. Guinchat).

Patients and methods. – We conducted a retrospective cohort study in France from 2005 to 2007. The parents of 393 children, adolescents and adults with ASD (mean age 12.0 years (SD=8.6), range: 1–45) filled a questionnaire on their child's treatment prescription, including among others the name of the drug, the age of onset and treatment duration, and observed efficacy and side effects.

Results. – Overall, 52% ($n=203$) of individuals have taken medication and 35% ($n=139$) retained the treatment, with at least two psychotropic medications in 10.5% of cases ($n=40$). The mean age of the first prescription was 9.4 years (SD = 6.4). The mean duration of prescription was 5.0 years (SD = 6.7). Atypical antipsychotics (APA) (23%, $n=88$) and conventional (13%, $n=49$) were the most commonly prescribed, followed by anticonvulsants (9%, $n=36$). The number of treatments received was associated with age ($U=8908.5$, $P<0.001$), severity of autism ($\rho=0.29$; bootstrap [95% CI: 0.18–0.38]), delay in diagnosis ($\rho=0.13$ [95% CI: 0.22–0.26]), institutionalization ($U=7803.5$, $P<0.01$) and treatment duration ($\rho=0.34$ [95% CI: 0.21–0.52]), and was not associated with gender or socioeconomic status. A third of parents (32%, $n=127$) noted a global efficacy of treatment. Eleven percent ($n=45$) reported side effects, including sedation (6%, $n=24$) and weight gain (4%, $n=15$). The risk of adverse effects increased in case of APA (OR = 56.1 [95% CI: 12.4–521.4], $P<0.01$), polypharmacy ($U=2732.5$, $P<0.01$) and off-label prescription (OR = 2.4 [95% CI: 1.1–5.1], $P=0.031$). Each additional prescription increases by 2.4 times the risk of developing side effects.

Conclusion. – The high prevalence of people with autism who received or pursuing pharmacological treatment questions, given the poor evidence of their effectiveness and their significant side effects.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Autism; Adolescence; Challenging behaviors; Pharmacological treatments; French population

1. Introduction

L'autisme et les troubles envahissants du développement ou troubles du spectre autistique (TSA) sont caractérisés par des troubles des interactions sociales et de la communication et par des comportements répétés et restreints, d'apparition précoce [1]. Des troubles du comportement non spécifiques, tels que l'agitation, les crises clastiques, l'hétéro-agressivité ou les automutilations, sont souvent associés et compromettent les apprentissages, l'adaptation et l'intégration sociale.

Bien qu'il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique aux TSA, un certain nombre de psychotropes, comme les antipsychotiques, sont fréquemment utilisés dans la prise en charge des comportements problèmes sous prétexte qu'ils interfèrent avec les apprentissages ou la socialisation. Pour autant, les données objectives sur l'usage des psychotropes parmi les enfants, adolescents et jeunes adultes avec autisme sont limitées [2–5]. En l'état actuel des connaissances, la proposition de traitements médicamenteux spécifiques à l'autisme paraît difficile étant donné le caractère multifactoriel de l'autisme, son hétérogénéité et la nature dimensionnelle de ses perturbations [6,7]. L'essentiel des traitements de première ligne dans l'autisme repose sur des interventions ou programmes d'éducation et de soins. L'analyse appliquée du comportement (*applied behavioral analysis* ou ABA) et les interventions comportementales intensives associées semblent être efficaces dans la majorité des cas pour soulager les comportements agressifs et les automutilations [8]. Néanmoins, certaines classes médicamenteuses peuvent être utiles dans la diminution ou la résolution des troubles du comportement [3,4,9,10]. Associée aux interventions comportementales, la prise en charge médicamenteuse s'avère particulièrement efficace lorsque les comportements problématiques sont maintenus par des fonctionnements opérants [11], et lorsque des comorbidités psychiatriques sous-jacentes répondant aux psychotropes sont mises en évidence [12].

S'il existe en France des recommandations sur le dépistage, le diagnostic et les stratégies d'interventions éducatives et

thérapeutiques dans l'autisme [13], les données sur les thérapeutiques médicamenteuses restent particulièrement pauvres.

Notre étude offre une vue d'ensemble sur les 45 dernières années des traitements médicamenteux prescrits en France aux enfants, adolescents et adultes ayant reçu un diagnostic d'autisme. Notre objectif était, d'une part, de caractériser les tendances de prescription médicamenteuse, d'autre part, d'identifier d'éventuels facteurs influençant la prescription thérapeutique parmi les sujets jeunes atteints d'autisme en France.

2. Patients et méthodes

2.1. Participants et procédure

Un questionnaire a été conçu pour recueillir l'expérience de parents de patients vis-à-vis de l'annonce du diagnostic d'autisme [14], avec ou sans déficience intellectuelle, et comprenait un ensemble de données relatives aux traitements reçus vie entière. De 2005 à 2007, 700 à 800 questionnaires ont été diffusés manuellement ou par voie postale ou électronique sur l'ensemble du territoire français (Fig. 1A) par des psychiatres d'enfants et d'adolescents, des centres médico-psychologiques, et 52 associations de parents d'enfants autistes. Le taux de réponse, impossible à évaluer de façon précise, a été estimé entre 50 et 60 %. Au total, 459 auto-questionnaires ont été recueillis de façon rétrospective, par les psychiatres et les unités de soin ($n=302$, 66 %), par les groupes de soutien associatifs ($n=120$, 26 %), et sur Internet ($n=37$, 8 %). Parmi les 459 participants, 75 % étaient des mères et 25 % des pères. Notre échantillon était composé de 393 patients. L'âge moyen des patients au moment de la passation du questionnaire parental était de 12,0 ans (écart-type = 8,6). La distribution des âges est indiquée sur la Fig. 1B, allant de 4 à 45 ans. D'après les déclarations parentales, 181 (4–6 %) présentaient un autisme sévère, 120 (31 %) un autisme moyen, 17 (4 %) un autisme léger et 51 (13 %) un syndrome d'Asperger ; la sévérité de l'autisme n'était pas renseignée pour 6 % des sujets.

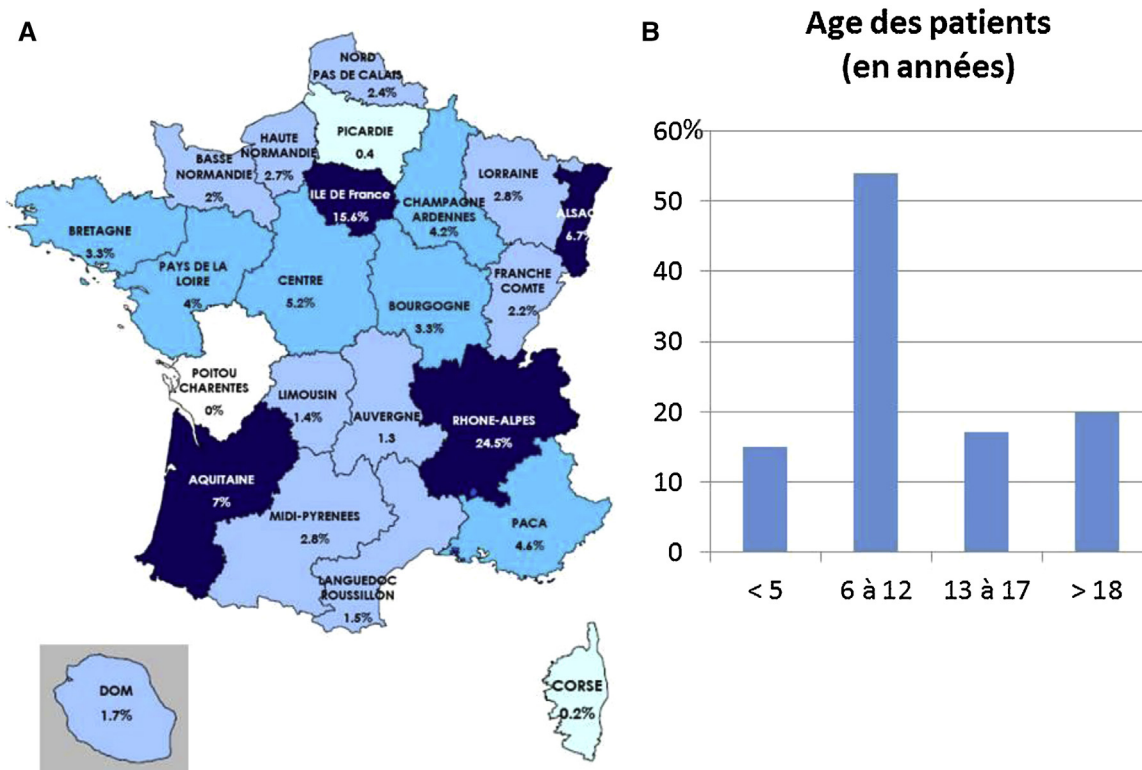


Fig. 1. Recrutement des questionnaires (A) et distribution de l'âge des patients (B).

2.2. Questionnaire

Le questionnaire était également conçu pour fournir un ensemble de données quantitatives et qualitatives. Il comportait des questions à réponses ouvertes et fermées. Il recueillait des données démographiques sur les participants, le parcours de vie de l'enfant, le contexte d'obtention du diagnostic de TSA, le ressenti des parents à l'annonce diagnostique et les médicaments prescrits vie durant [14]. Nous nous sommes concentrés, dans ces auto-questionnaires, sur les données concernant les traitements reçus : nom des molécules, âge de l'enfant au moment de la prescription, durée du traitement, avis des parents sur les effets observés.

Nous avons écarté 10 questionnaires pour réponses manquantes et nous avons fusionné les réponses parentales de 56 patients pour lesquels le père et la mère avaient renseigné des questionnaires distincts. Finalement, 393 questionnaires ont été analysés, correspondant aux données recueillies pour 393 patients.

2.3. Variables

Afin de décrire les effets observés des traitements, une série de réponses classiquement utilisées dans la littérature [15,16] ont été définies :

- effet global du traitement (positif, négatif ou neutre) ;
- effet positif par domaines d'amélioration : sur les troubles du comportement (comportement global, colères/crises

clastiques, agressivité/automutilations, agitation/hyperactivité) ; sur des symptômes spécifiques de l'autisme (interactions sociales, intérêts restreints, stéréotypies, routines/rituels, particularités sensorielles) ; sur des symptômes non spécifiques (sommeil, apprentissages, humeur/anxiété, épilepsie) ;

- effets secondaires (sédation, prise de poids, apathie, énurésie, hypersalivation, tremblements, galactorrhée).

Les molécules prescrites ont été réparties en différentes classes thérapeutiques : antipsychotiques atypiques (APA), neuroleptiques typiques (NRL), antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine [ISRS], autres antidépresseurs), antiépileptiques, thymorégulateurs, benzodiazépines, psychostimulants, antihistaminiques, antagonistes des opiacés, correcteurs antiparkinsoniens, autres traitements (anxiolytiques non benzodiazépiniques, hypnotiques). Les régimes sans gluten et sans caséine, ainsi que les vitaminothérapies ont également été pris en compte. Nous avons distingué les traitements thymorégulateurs et les traitements antiépileptiques en considérant comme régulateurs de l'humeur les traitements antiépileptiques prescrits aux patients sans comorbidité épileptique, comme cela a été fait dans des études similaires [15,17–19].

Nous avons cherché à identifier l'existence de facteurs prédictifs de la prescription médicamenteuse, de la durée de la prescription, de la recherche d'effets spécifiques ou non spécifiques à l'autisme des traitements médicamenteux, tels que : l'âge du patient au moment de la prescription, le sexe, la

sévérité de l'autisme, un diagnostic tardif de TSA, l'absence ou l'existence de prise en charge (l'institutionnalisation), le niveau socioéconomique, l'effet attendu du traitement (tolérance et efficacité spécifique ou non spécifique), la classe pharmaceutique des traitements, ainsi que le nombre de traitements médicamenteux. La sévérité de l'autisme était basée sur les termes employés par les professionnels et rapportés par les parents, la persistance d'absence de langage à l'adolescence et à l'âge adulte, et le type de prise en charge ou de soins institutionnels proposés. Le diagnostic tardif de TSA était défini par l'annonce du diagnostic à un âge supérieur ou égal à 12 ans. Parmi les facteurs prédictifs de la prescription médicamenteuse, nous avons également cherché à évaluer l'existence d'un lien entre le type de signes précoces repérés et le fait de recevoir un traitement médicamenteux par la suite. Pour tester cette hypothèse, trois groupes de signes précoces les plus fréquemment associés ont été déterminés [20], correspondant chacun à des profils factoriels différents et des degrés de sévérité différents de la maladie autistique. Ces trois profils ont été retrouvés lors d'une analyse précédente sur le même échantillon [20]. Le premier groupe était constitué des sujets pour lesquels les parents avaient le plus souvent rapporté précocement des problèmes moteurs et une passivité ; le deuxième regroupait ceux pour lesquels avaient été observés des symptômes autistiques typiques (manque de réactivité aux stimuli, pauvreté des interactions sociales, etc.) ; le troisième ceux pour lesquels avaient été observés plus fréquemment des troubles du comportement non spécifiques (colères, pleurs, anxiété, hyperactivité, troubles du sommeil ou de l'alimentation).

Nous avons également cherché à identifier si la présence d'effets indésirables était associée à certaines modalités de prescription (classe thérapeutique, nombre de traitements concomitants prescrits ou poly-prescription, prescription hors autorisation de mise sur le marché [AMM]).

2.4. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été menées à l'aide du logiciel R version 2.12. Le risque de première espèce a été fixé à 5 %, tous les tests étant bilatéraux.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse descriptive des données. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les indices suivants : moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum. Pour les variables qualitatives, nous avons rapporté les fréquences (pourcentage et effectif).

Dans un second temps, les tests statistiques ont permis d'étudier les associations univariées entre nos variables d'intérêt. Pour les comparaisons entre deux groupes, les tests de Student ont permis de comparer les moyennes, après vérification de la normalité des distributions et de l'homogénéité des variances. En cas de non respect de ces hypothèses, le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé. Le test de Kruskal-Wallis a servi aux comparaisons entre trois groupes. Concernant les corrélations entre variables quantitatives, le test de Spearman a été utilisé et l'intervalle de confiance du coefficient de corrélation a été calculé par bootstrap. Enfin, les associations entre variables qualitatives ont été testées à l'aide

du test exact de Fisher ; les *odds ratios* et leur intervalle de confiance sont également précisés.

3. Résultats

3.1. Description des données

Notre échantillon comprenait 393 sujets. Leurs caractéristiques sont présentées dans le **Tableau 1**. L'âge moyen au moment de la passation du questionnaire était de 12,0 ans \pm 8,6 ($n = 382$) ; le plus jeune sujet était âgé d'un an, le plus âgé de 45 ans. Le sex-ratio masculin/féminin dans notre échantillon était de 3,5/1. Près de la moitié de l'échantillon présentait un autisme sévère (46 %, $n = 181$). Trente et un pour cent ($n = 120$) présentaient un autisme moyennement sévère, 4 % ($n = 17$) un autisme léger, et 13 % ($n = 51$) un diagnostic de syndrome d'Asperger. Une comorbidité épileptique était connue dans 9 % ($n = 33$) des cas ($n = 33$) et un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) dans 2 % ($n = 8$) des cas. Vingt-sept pour cent ($n = 104$) étaient pris en charge en institution (hôpital de jour, institut médico-éducatif, pédagogique ou professionnel, maison d'accueil spécialisée). Le questionnaire était rempli dans 69 % des cas par la mère ($n = 272$), dans 12 % des cas par le père ($n = 49$), et par les deux parents dans 17 % des cas ($n = 67$). Soixante-douze pour cent des sujets ($n = 284$) avaient des parents

Tableau 1
Caractéristiques des sujets.

	Moyenne \pm ET	Médiane (min-max)
Âge (années)	12,0 \pm 8,6	9 (1–45)
	Nombre	% ^a
<i>Sexe</i>		
Masculin	306	78
Féminin	87	22
<i>Syndrome d'Asperger</i>		
Autisme	51	13
<i>Autisme</i>		
Léger	17	4
Moyen	120	31
Sévère	181	46
<i>Comorbidité épileptique</i>		
TDAH	33	9
Institutionnalisation	8	2
<i>Questionnaire rempli par</i>		
Le père	104	27
La mère	49	12
Les deux parents	272	69
Autre	67	17
<i>Situation parentale</i>		
Marié	5	1
Séparé	284	72
Divorcé	26	7
Veuf	32	8
Autre	10	3
<i>Niveau socioéconomique</i>		
Moyen-élevé	40	10
Bas	293	74
	94	24

ET : écart-type ; max : maximum ; min : minimum ; TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

^a Totaux < 100 % dus aux données manquantes.

mariés. Et 24 % des sujets ($n=94$) étaient issus d'une famille de bas niveau socioéconomique.

Concernant les prescriptions médicamenteuses, parmi les 393 sujets de notre échantillon, 52 % ($n=203$) avaient pris un traitement au cours de leur vie, incluant les régimes d'exclusion alimentaire et les suppléments vitaminiques. Trente-cinq pour cent ($n=139$) avaient un traitement actuel : 25 % ($n=99$) avaient une seule molécule, 9 % ($n=34$) en avaient deux, 1,5 % ($n=6$) en avaient au moins trois. L'âge moyen de la première prescription était de 9,4 ($\pm 6,4$) ans. La durée moyenne de prescription était de 5,0 ans $\pm 6,7$ ($n=137$). Le nombre moyen de traitements par individu était de $0,6 \pm 0,9$ (min 0 – max 5) ($n=388$).

Les médicaments le plus souvent utilisés étaient les APA ($n=88$, 23 %) et les NRL ($n=49$, 13 %), suivis des

antiépileptiques ($n=36$, 9 %). Vingt-six patients (7 %) avaient au moins deux NRL. Les benzodiazépines ($n=26$, 7 %), les psychostimulants ($n=17$, 4 %), les thymorégulateurs ($n=12$, 3 %) et les ISRS ($n=7$, 2 %) apparaissent minoritaires. De façon plus anecdotique, un antagoniste des opiacés avait été prescrit pour deux patients (0,5 %). Les traitements alternatifs étaient peu présents également dans notre échantillon, avec 27 patients (7 %) recevant des vitamines ou oligo-éléments et 12 (3 %) sous régime sans gluten et sans caséine. Les molécules les plus souvent associées étaient les NRL et les thymorégulateurs (25 %, $\kappa=0,32$), les thymorégulateurs et les benzodiazépines (24 %, $\kappa=0,33$), les NRL et les benzodiazépines (21 %, $\kappa=0,29$), et enfin les NRL et les APA (21 %, $\kappa=0,23$). Respectivement 16 % des prescriptions pour l'indication et 7 % des prescriptions pour l'âge étaient effectuées hors AMM.

Seulement un tiers des parents ($n=127$, 32 %) notaient un effet globalement positif du traitement (Tableaux 2 et 3). Les principales améliorations constatées concernaient le comportement global de l'enfant ($n=110$, 28 %) et la diminution de l'intensité et de la fréquence des troubles du comportement ($n=86$, 22 %), en particulier des colères ($n=16$, 4 %) et de l'auto- et l'hétéro-agressivité ($n=15$, 4 %). Le sommeil ($n=38$, 10 %), l'attention et la concentration ($n=32$, 8 %), ainsi que

Tableau 2
Caractéristiques des prescriptions vie entière.

	Moyenne \pm ET	Médiane (min–max)
Âge de début de la prescription (années)	9,4 \pm 6,4	8 (1–31)
Durée de la prescription (années)	5,0 \pm 6,7	2 (0–35)
Nombre de médicaments par sujet	0,6 \pm 0,9	0 (0–5)
	Nombre	%
Traitement vie entière (incluant régimes/vitamines)	203	52
Traitement actuel	139	35
APA	88	23
NRL	49	13
ISRS	7	2
Autres antidépresseurs	4	1
Antiépileptiques	36	9
Thymorégulateurs	12	3
Benzodiazépines	26	7
Psychostimulants	17	4
Antihistaminiques	12	3
Antagonistes des opiacés	2	0,5
Régimes sans gluten et sans caséine	12	3
Vitamines/oligo-éléments	27	7
Correcteurs des NRL	9	3
Autres	3	0,8
≥ 2 NRL	26	7
Nombre de molécules		
1	99	26
2	34	9
3	4	1
>4	2	0,5
Associations les plus fréquentes (K)		
NRL–thymorégulateurs	–	25 (0,32)
Thymorégulateurs–benzodiazépines	–	24 (0,33)
NRL–benzodiazépines	–	21 (0,29)
NRL–APA	–	21 (0,23)
Effets		
Positifs	127	32
Secondaires	45	11
Prescription hors AMM		
Pour l'âge	28	7
Pour l'indication	64	16

AMM : autorisation de mise sur le marché ; APA : antipsychotique atypique ; DM : données manquantes ; ET : écart-type ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ; κ : kappa de Cohen ; max : maximum ; min : minimum ; NRL : neuroleptiques.

Tableau 3
Principaux effets positifs et effets secondaires rapportés par les parents.

	Nombre	%
<i>Effets positifs</i>		
Sur le comportement global	110	28
↘ Troubles du comportement	86	22
Enfant plus calme	49	12
↘ Colères, crises clastiques	16	4
↘ Agressivité, automutilations	15	4
↘ Agitation, hyperactivité	11	3
↗ Attention, concentration	32	8
Sur les symptômes autistiques	10	3
↗ Interactions sociales	21	5
↘ Intérêts restreints	2	1
↘ Stéréotypies	8	2
↘ Routines, rituels	2	1
Amélioration des particularités sensorielles	4	1
Amélioration du sommeil	38	10
Des apprentissages	16	4
De l'humeur, de l'anxiété	18	5
Au niveau somatique	12	3
<i>Effets secondaires</i>		
Sédation, somnolence	24	6
Prise de poids	15	4
Hypersalivation	5	1
Apathie	5	1
Irritabilité, anxiété	4	1
Énurésie	4	1
Maigrissement, anorexie	3	1
Tremblements	2	1
Constipation	1	<1



: augmentation des symptômes ; ↘ : diminution des symptômes.

l'humeur et l'anxiété ($n = 18, 5 \%$) étaient également améliorés. Onze pour cent ($n = 45$) rapportaient des effets indésirables des traitements, notamment une sédation ($n = 24, 6 \%$) et une prise pondérale ($n = 15, 4 \%$). Les symptômes autistiques purs étaient beaucoup plus rarement modifiés par les traitements (stéréotypiques [$n = 8, 2 \%$], rituels [$n = 2, 1 \%$] et intérêts restreints [$n = 2, 1 \%$]), sauf les interactions sociales, améliorées dans 5 % des cas ($n = 21$).

3.2. Facteurs influençant la prescription médicamenteuse

Les analyses univariées réalisées peuvent être résumées de la manière suivante :

- il y a presque 4 fois plus de risque d'avoir une prescription en cas d'absence de prise en charge institutionnelle (OR = 3,83, IC95 % [2,27–6,62], $p < 0,001$), et environ 5 fois plus de risque d'avoir une prescription et de la conserver si le traitement agit sur des troubles du comportement non spécifiques (OR = 4,96 [1,55–20,96], $p = 0,004$) ;
- la prescription médicamenteuse est corrélée à la sévérité de l'autisme ($W = 10003,5, p < 0,001$) ;
- il n'y a pas de lien statistique entre le type de signes autistiques précoces repérés par les parents et le fait de recevoir ou non un traitement au cours de l'évolution de la maladie ;
- la poly-prescription est corrélée à un âge élevé ($U = 8908,5, p < 0,001$), au fait d'être en institution ($U = 7803,5, p < 0,001$), à la sévérité de l'autisme ($\rho = 0,29$; IC bootstrap [0,16–0,38]), à un diagnostic tardif ($\rho = 0,13$ [0,02–0,26]), ainsi qu'à une durée de prescription importante ($\rho = 0,37$ [0,21–0,52]), et n'est pas corrélée au sexe ni au niveau socio-économique.

Notons que l'institutionnalisation est par ailleurs elle-même associée à un plus haut degré de sévérité de l'autisme ($U = 6060,5, p < 0,001$).

3.3. Facteurs prédictifs des autres paramètres de la prescription

L'institutionnalisation est associée à une durée de prescription plus longue ($t = -3,94, p < 0,001$), tandis que la durée de prescription est plus courte lorsque le traitement prescrit n'est efficace que sur les troubles du comportement spécifiques à l'autisme ($t = 2,32, p = 0,039$).

Les effets non spécifiques des traitements sont plus recherchés en institution (OR = 1,77 [1,02–3,05], $p < 0,001$) et lorsque la sévérité de l'autisme est importante ($W = 7227,5, p = 0,002$). Par contre, aucun facteur analysé n'est corrélé à la recherche d'effets spécifiques à l'autisme des traitements.

Par ailleurs, le niveau socioéconomique n'est corrélé ni au fait d'avoir un traitement, ni à la durée de la prescription, ni au fait de rechercher des traitements ayant des effets spécifiques ou non spécifiques à l'autisme.

Enfin, le risque de présenter des effets indésirables est augmenté en cas d'APA (OR = 56,1 [12,4–521,4], $p < 0,01$), de poly-prescription ($U = 2732,5, p < 0,001$) et de prescription hors

AMM (OR = 2,4 [1,1,–5,1], $p = 0,031$). Chaque prescription supplémentaire augmente de 2,4 fois le risque de présenter un effet secondaire.

4. Discussion

Cette étude représente un état des lieux concernant les traitements utilisés dans l'autisme en France, d'après constat parental. C'est à notre connaissance la première étude française rapportant les traitements et les effets observés d'après les parents en population de patients avec TSA.

Notre étude présente certaines limites. D'une part, les résultats sont basés sur des données déclaratives issues d'auto-questionnaires et remplies de manière rétrospective. Nous n'avons pas de moyen de valider les traitements prescrits et reçus, et le diagnostic d'autisme n'a pas été validé par des professionnels. Cependant, les participants ont été recrutés par des structures de soins spécialisées et des associations de parents. D'autre part, notre échantillon peut ne pas être représentatif de tous les individus avec TSA en France. Malgré ces limites, les résultats des enquêtes de rapports parentaux ont une valeur considérable pour aider à notre compréhension de la réalité quotidienne des personnes avec TSA et de nombreuses études de pharmaco-épidémiologie ont utilisé ces méthodes pour étudier cette population [21,22].

D'après notre enquête, plus de la moitié des patients atteints de TSA prennent ou ont pris un traitement (incluant les régimes d'exclusion alimentaire et les suppléments en vitamines et oligo-éléments), un chiffre largement inférieur au taux de prévalence américain (50 à 75 % des enfants atteints de TSA sous psychotropes [23,24]), mais plus élevé que ceux retrouvés en Angleterre (24 % sous psychotropes [25]) et en Allemagne (33 % [26]). Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que notre échantillon regroupe une part non négligeable de sujets adultes ($n = 65$ de plus de 18 ans) et de sujets en institution ($n = 104$), deux populations où la prévalence de prescription de psychotropes est plus élevée, comme l'ont montré les deux études françaises existant sur le sujet [27,28].

Les APA et les antiépileptiques arrivent en tête des prescriptions, ce qui est en accord avec la situation internationale, où les APA ont fait une percée spectaculaire parmi les patients porteurs d'autisme [10,29] et où les antiépileptiques ont une place historiquement plus importante du fait du taux important de comorbidité épileptique dans cette population [30]. En revanche, les psychostimulants apparaissent minoritaires, tout comme les ISRS, ce qui contraste avec les études internationales et européennes [17,21,25,26,29]. Alors que le méthylphénidate, psychostimulant indiqué dans la prise en charge globale du TDAH, serait la molécule la plus prescrite parmi les enfants avec autisme en Europe [31], elle apparaît peu prescrite en France. Ces résultats illustrent sans doute une forme d'exception française : la prescription des psychostimulants chez l'enfant fait l'objet d'une surveillance étroite en France et a fait l'objet de recommandations spécifiques au niveau européen [32,33]. De plus, elle est réservée aux médecins spécialistes (neurologues, pédiatres, psychiatres). Leur prévalence en population générale pédiatrique est d'ailleurs très inférieure à la

situation nord-américaine [32]. La poly-prescription est présente dans notre échantillon en proportion non négligeable, mais reste en deçà de la situation outre-Atlantique [23,24], rejoignant des taux qui se rapprochent davantage de la situation au Québec [34]. Notons cependant que la prescription simultanée de médicaments n'a pas fait l'objet d'une vérification et qu'il s'agit de la moyenne des différents médicaments prescrits durant l'année de renseignement du questionnaire. Les traitements alternatifs sont également peu répandus avec respectivement 7 % pour les vitamines et oligo-éléments et 3 % pour les régimes d'exclusion alimentaire, des chiffres largement inférieurs aux données décrites dans la littérature (20 à 70 % selon une revue récente, [35]), mais peut-être sous-évalués. En effet, notre enquête concernait spécifiquement les médicaments, sans précision. Il est possible que certains parents n'aient pas classé les régimes et la vitaminothérapie dans cette catégorie. De façon surprenante, aucun parent ne rapporte l'utilisation de mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil, bien qu'elle ait prouvé son efficacité dans cette population et que, de façon plus récente, son intérêt dans l'amélioration des symptômes du noyau autistique soit évoqué [36]. Il est vrai cependant que la mélatonine en France ne bénéficie que depuis peu d'une AMM et d'un remboursement dérogatoire. L'usage de naltrexone, antagoniste des opiacés, est rapporté de façon exceptionnelle, comme dans d'autres études américaines [4,21,37] – étant efficace de fait dans des situations d'exception, avec automutilations et stéréotypies invalidantes [38], hors AMM. Si, dans notre étude, les prescriptions hors AMM ou *off-label* apparaissent minoritaires, nos données sont à considérer avec précaution car nous avons déduit les indications des prescriptions d'après les effets décrits par les parents. Dans l'autisme encore plus qu'en population générale pédiatrique, la plupart des prescriptions sont *off-label* [13,39,40], et cette tendance est en augmentation constante [22,41].

Concernant les facteurs influençant la poly-prescription, l'âge, la sévérité du trouble et l'institutionnalisation augmentent de manière significative le risque de recevoir plusieurs traitements. Là encore, nos résultats confirment les données retrouvées de manière constante dans la littérature internationale [23,42]. Aman et al. [43] trouvaient ainsi que chaque année supplémentaire augmentait le risque de recevoir un traitement de 7 %. Les explications à ce phénomène sont multiples : meilleur dépistage des comorbidités psychiatriques, caractère moins tolérable des troubles du comportement avec l'âge, dans un contexte de transition vers une intégration sociale ou une institutionnalisation. Nous retrouvons également une association forte entre la durée de prescription et le nombre de molécules reçues simultanément. L'ordonnance des jeunes patients autistes a tendance à s'allonger au fil des années. Lorsqu'un traitement est introduit, il a 10 à 15 fois plus de risque d'être poursuivi que d'être interrompu [17]. De manière moins attendue et surtout moins étudiée, les conditions du diagnostic influencent aussi les prescriptions, en particulier le délai diagnostique. Plus il est long, plus les enfants autistes ont tendance à recevoir une ordonnance étoffée. Le retard au diagnostic freine probablement le recours à des prises en charge spécialisées et à des thérapies psychoéducatives qui pourraient permettre soit de limiter

soit de mieux cibler les prescriptions médicamenteuses. Cela dit, l'absence d'analyse multivariée nous rend prudents quant à l'interprétation de ce résultat car dans notre échantillon le retard au diagnostic était plus fréquent chez les adultes du fait de modifications des pratiques récentes [14]. Nous avons aussi mis en évidence que chaque prescription supplémentaire augmente de 2,4 fois le risque de présenter un effet secondaire. Non seulement la poly-prescription médicamenteuse rend complexe la compréhension de la situation et ajoute à la difficulté de déterminer quelle molécule est efficace ou non [44], mais elle augmente également le risque de survenue d'effets indésirables.

Il n'y avait pas de lien statistique entre le type de signes autistiques précoces repérés par les parents et le fait de recevoir ou non un traitement au cours de l'évolution de la maladie. Le type de signes précoces repérés par les parents ne permet donc pas de préjuger le fait de recevoir un traitement au cours de l'évolution de la maladie. Il est par contre établi, d'après les résultats issus d'enquêtes épidémiologiques, que la fréquence de la prescription médicamenteuse est fortement influencée par la sévérité du handicap [45], et que la sévérité de l'autisme, au même titre que l'épilepsie, la déficience intellectuelle ou l'absence de langage, à l'âge de 5 ans, sont des facteurs connus de mauvais pronostic [46].

Dans notre travail, l'institutionnalisation est associée à une durée de prescription plus longue. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients institutionnalisés reçoivent un suivi régulier. Ensuite, les institutions prennent vraisemblablement en charge des sujets dont les troubles du comportement sont plus bruyants que ceux à domicile. Enfin, ces structures peuvent être moins tolérantes aux troubles du comportement que le cadre familial. Ces hypothèses peuvent être appuyées par le fait que les effets non spécifiques des traitements sont plus recherchés en institution, d'une part, et lorsque la sévérité de l'autisme est importante, d'autre part.

Contrairement aux études conduites en Amérique du Nord, où un plus haut niveau d'éducation parentale était associé à la prescription de médicaments parmi les sujets avec TSA [37,47], notre étude française ne retrouve pas d'association entre le niveau socioéconomique et la prescription médicamenteuse. Ces études ne précisaient pas le régime de protection sociale dont bénéficiaient les familles, notamment en termes d'assurance maladie, et l'on peut faire l'hypothèse qu'en France la prescription médicamenteuse est moins conditionnée par l'accès aux soins.

5. Conclusion

Notre étude représente un état des lieux des tendances de prescription et de l'usage des traitements médicamenteux dans l'autisme en France, d'après constat parental. La prévalence des sujets avec autisme ayant reçu ou conservant un traitement pose question, étant donné le peu de preuves de leur efficacité et leurs effets indésirables conséquents. D'autres études sont nécessaires pour approfondir ces résultats et mieux apprécier la situation des jeunes avec autisme en France face aux psychotropes. D'autant que de nouvelles classes thérapeutiques, utilisées pour certaines dans la maladie d'Alzheimer, ont fait leur

apparition ces dix dernières années dans le champ de l'autisme [48]. L'autisme est par ailleurs un trouble neurodéveloppemental qui nécessite une approche intégrative et multidisciplinaire. Une fois prises en charge les comorbidités et les causes de douleur somatique souvent existantes, les options non pharmacologiques telles que les adaptations environnementales et les interventions comportementales peuvent améliorer les symptômes cibles sans médicament [12,49]. La pharmacothérapie devrait faire partie d'une prise en charge à la fois globale et ciblée, et les traitements prescrits faire l'objet d'une réévaluation régulière.

Déclaration de liens d'intérêts

D.C. déclare avoir reçu des honoraires pour conseils ou conférences des industriels suivants au cours des 5 dernières années : Lundbeck, Shire, Otsuka, Glaxo-SmithKline-Beecham, Jansen et Integragen. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Notre étude s'est basée sur une recherche financée par la Fondation de France. Nous souhaitons remercier les psychiatres, les unités de soins et les associations de parents qui ont accepté de promouvoir et distribuer le questionnaire, et les parents qui ont accepté de le remplir.

Références

- [1] APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 2013.
- [2] Broadstock M, Doughty C, Eggleston M. Systematic review of the effectiveness of pharmacological treatments for adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Autism* 2007;11(4):335–48.
- [3] Doyle CA, McDougall CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci* 2012;14(3):263–79.
- [4] Ji N, Findling RL. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry* 2015;28(2):91–101.
- [5] McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011;127(5):e1312–21.
- [6] Baghdadli A, Noyer M, Aussilloux C. Interventions éducatives, pédagogiques et thérapeutiques proposées dans l'autisme : une revue de la littérature. Paris: Ministère de la Santé et des Solidarités – Direction Générale de l'Action Sociale (DGAS); 2007.
- [7] Xavier J, Bursztejn C, Stiskin M, Canitano R, Cohen D. Autism spectrum disorders: an historical synthesis and a multidimensional assessment toward a tailored therapeutic program. *Res Autism Spectr Disord* 2015;18:21–33.
- [8] Frazier TW, Youngstrom EA, Haycock T, Sinoff A, Dimitriou F, Knapp J, et al. Effectiveness of medication combined with intensive behavioral intervention for reducing aggression in youth with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(3):167–77.
- [9] King BH, Bostic JQ. An update on pharmacologic treatments for autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15(1):161–75.
- [10] Cohen D, Raffin M, Bodeau N, Canitano R, Bonnot O, Périssé D, et al. Risperidone and aripiprazole in children and adolescents with autism and/or intellectual disability: a Bayesian meta-analysis. *Res Autism Spectr Disord* 2013;7:167–75.
- [11] Wachtel LE, Hagopian LP. Psychopharmacology and applied behavioral analysis: tandem treatment of severe problem behaviors in intellectual disability and a case series. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2006;43(4):265–74.
- [12] Guinchat V, Cravero C, Diaz L, Perisse D, Xavier J, Amiet C, et al. Acute behavioral crises in psychiatric inpatients with autism spectrum disorder (ASD): recognition of concomitant medical or non-ASD psychiatric conditions predicts enhanced improvement. *Res Dev Disabil* 2015;38:242–55.
- [13] ANESM. He. Recommandation de bonne pratique. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis La Plaine: HAS, ANESM, service documentation – information des publics; 2012 [60 p.].
- [14] Chamak B, Bonniau B, Oudaya L, Ehrenberg A. The autism diagnostic experiences of French parents. *Autism* 2011;15(1):83–97.
- [15] Lake JK, Vogan V, Sawyer A, Weiss JA, Lunsy Y. Psychotropic medication use among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder: parent views about medication use and healthcare services. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25(3):260–8.
- [16] Matson JL, Hess JA. Psychotropic drug efficacy and side effects for persons with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2011;5(1):230–6.
- [17] Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39(9):1339–49.
- [18] Lake JK, Balogh R, Lunsy Y. Polypharmacy profiles and predictors among adults with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2012;6(3):1142–9.
- [19] Spencer D, Marshall J, Post B, Kulakodlu M, Newschaffer C, Dennen T, et al. Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2013;132(5):833–40.
- [20] Guinchat V, Chamak B, Bonniau B, Bodeau N, Perisse D, Cohen D, et al. Very early signs of autism reported by parents include many concerns not specific to autism criteria. *Res Autism Spectr Disord* 2012;6(2):589–601.
- [21] Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007–2008. *J Autism Dev Disord* 2010;40(3):342–51.
- [22] Persico AM, Arango C, Buitelaar JK, Correll CU, Glennon JC, Hoekstra PJ, et al. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(10):1513–31.
- [23] Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2008;121(3):e441–8.
- [24] Schubart JR, Camacho F, Leslie D. Psychotropic medication trends among children and adolescents with autism spectrum disorder in the Medicaid program. *Autism* 2014;18(6):631–7.
- [25] Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DG, Asherson PJ, et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231(6):1011–21.
- [26] Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Res Dev Disabil* 2013;34(9):2551–63.
- [27] Baghdadli A, Gonnier V, Valancogne F, Aussilloux C. [Descriptive study of psychotropic use in the 20–35 age adults with autism in Languedoc-Roussillon]. *Encephale* 2005;31(3):302–8.
- [28] Armand-Branger S, Poisson N, Gaudoneix-Taieb M, Ramos O. [Pharmacotherapeutic evaluation of medical treatments of adult autistics and multi-handicapped patients in a public mental health unit]. *Encephale* 2009;35(4):370–6.
- [29] Wong AY, Hsia Y, Chan EW, Murphy DG, Simonoff E, Buitelaar JK, et al. The variation of psychopharmacological prescription rates for people with autism spectrum disorder (ASD) in 30 countries. *Autism Res* 2014;7(5):543–54.
- [30] Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, Reynolds A, Cole L, McCoy R, et al. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2012;130(Suppl. 2):S69–76.

- [31] Directorate-General, ECHCP. Some elements about the prevalence of autism spectrum disorders (ASD) in the European Union. Luxembourg: European Commission, Public Health; 2006 [16 p.].
- [32] ANSM. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France; 2013 [25 p.] <http://www.ansm.sante.fr/>.
- [33] HAS. Recommandation de bonne pratique. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Saint-Denis La Plaine: HAS, service communication – information; 2014 [94 p.] <http://www.has-sante.fr/>.
- [34] Turgeon M, Tremblay E, Déry N, Guay H. L'usage des médicaments chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic de troubles du spectre de l'autisme couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2014;62(2):119–26.
- [35] Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-Gonzalez A, Morales-Suarez-Varela M. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol* 2014;29(12):1718–27.
- [36] Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barbueroth M, Cohen D, et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci* 2013;14(10):20508–42.
- [37] Langworthy-Lam KS, Aman MG, Van Bourgondien ME. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12(4):311–21.
- [38] Rossignol DA. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry* 2009;21(4):213–36.
- [39] Penfold RB, Stewart C, Hunkeler EM, Madden JM, Cummings JR, Owen-Smith AA, et al. Use of antipsychotic medications in pediatric populations: what do the data say? *Curr Psychiatry Rep* 2013;15(12):426.
- [40] Myers SM, Johnson CP. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120(5):1162–82.
- [41] Williams PG, Woods C, Stevenson M, Davis DW, Radmacher P, Smith M. Psychotropic medication use in children with autism in the Kentucky Medicaid population. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51(10):923–7.
- [42] Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarpfahre G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(12):1672–81.
- [43] Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord* 2003;33(5):527–34.
- [44] Perisse D, Guinchat V, Hellings J, Baghdadli A. Traitement pharmacologique des comportements problématiques associés aux troubles du spectre autistique : revue de la littérature. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2012;60:42–61.
- [45] Filipek PA, Steinberg-Epstein R, Book TM. Intervention for autistic spectrum disorders. *NeuroRX* 2006;3(2):207–16.
- [46] Baghdadli A, Assouline B, Sonie S, Pernon E, Darrou C, Michelon C, et al. Developmental trajectories of adaptive behaviors from early childhood to adolescence in a cohort of 152 children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012;42(7):1314–25.
- [47] Aman MG, Lam KS, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(1):116–26.
- [48] Rossignol DA, Frye RE. The use of medications approved for Alzheimer's disease in autism spectrum disorder: a systematic review. *Front Pediatr* 2014;2:87.
- [49] Guinchat V, Cravero C, Diaz L, Assouline M, Lazartigues A, Fiard D, et al. Intérêt des unités neurocomportementales multidisciplinaires dans la prise en charge des décompensations aiguës des patients présentant un trouble du spectre autistique. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2015;63:351–61.