

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 7 janvier 2025
Par Mme BOUTAHAR Célia**

**PRISE EN CHARGE DES TROUBLES AUTISTIQUES ET RÔLE DU PHARMACIEN
D'OFFICINE**

Membres du jury :

Président : Mme ROMOND Marie-Bénédicte, Professeur des universités (PU) en
Bactério-virologie, Université de Lille

Assesseur, directeur de thèse : Monsieur KARROUT Youness, Maître de
Conférence (MCU) en pharmacotechnie industrielle, Docteur en pharmacie,
Université de Lille

Membres extérieurs : Monsieur SEOUDI Jad & Monsieur EL OUAHABI Othmane,
Docteurs en Pharmacie, Pharmaciens titulaires de la pharmacie Le Vilvorde à
Maubeuge

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/128

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/128

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/128

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/128

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/128

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/128

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/128

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 10/128

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
----	-----------	--------	----------------------------------	----

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 11/128

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier Monsieur Karrout, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir accompagnée tout au long du processus, et de m'avoir prodigué de précieux conseils.

Je remercie chaleureusement Madame Romond d'avoir accepté de présider ce jury et d'être présente aujourd'hui pour juger mon travail de thèse.

J'aimerais remercier Monsieur Seoudi et Monsieur El Ouahabi d'avoir accepté d'être membres de ce jury, et de m'avoir donné l'opportunité d'évoluer au sein de la Pharmacie Le Vilvorde, du début de mes études jusqu'à la consécration de celles-ci. Je vous remercie de m'avoir conseillée et de m'avoir guidée dans mes choix.

Je ne saurais trouver les mots pour remercier mes parents qui m'ont accompagnée et soutenue tout au long de mes études, et plus globalement tout au long de ma vie. Papa et Maman, je ne saurais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous aime infiniment.

Merci Maman d'avoir été toujours présente pour moi et de m'avoir encouragée depuis mon plus jeune âge.

Merci Papa d'avoir cru en moi, d'avoir été là pour moi, et de m'avoir poussée à atteindre mes objectifs.

Je les remercie d'avoir mis au monde mes chers frères Rayan et Waïl, que j'aime du plus profond de mon cœur. Merci de me faire rire chaque jour, d'être présents pour moi et de m'avoir soutenue dans les bons comme les mauvais moments.

À ma chère grand-mère, envers qui je serai éternellement reconnaissante pour son amour et sa gentillesse. Merci pour tout

À mon regretté grand-père, sans qui tout cela n'aurait jamais été possible. Je lui dédie ce travail de thèse et j'espère le rendre fier.

À tous mes oncles et toutes mes tantes, mes cousins et mes cousines, que je remercie pour leur soutien et leurs encouragements.

À mes chères amies, Meriem, Donia et Zina, mes sœurs, merci d'être présentes dans ma vie en toutes circonstances et d'avoir contribué à tous ces moments de bonheur. Je suis infiniment reconnaissante pour tout le soutien dont vous faites preuve envers moi. Je vous aime.

À Wassim, merci pour ta patience, ton soutien inconditionnel et tes encouragements tout au long de la rédaction de cette thèse.

À tous mes collègues, connaissances et proches, merci.

Je vous remercie tous d'être présents en ce jour très important pour moi.

Sommaire

Remerciements	13
Sommaire	14
Liste des abréviations	16
Liste des figures	18
Liste des tableaux	19
Liste des annexes	20
I) Introduction	21
II) Les Troubles autistiques	22
1. Histoire de l'autisme	22
2. Caractéristiques des TSA et chiffres	24
2.1 Définitions	24
2.2 Symptômes	26
2.3 Épidémiologie	28
2.4 Troubles associés	29
3. Étiologie	38
3.1 Origine génétique	38
3.2 Origine environnementale des troubles du spectre autistique et facteurs de risque.....	39
3.3 Mécanismes neurobiologiques de l'autisme.....	41
3.4 Les neurotransmetteurs impliqués dans l'autisme	44
3. Diagnostic	46
3.1 Étape 1 : La première ligne.....	46
3.2 Étape 2 : La seconde ligne, pose du diagnostic	52
III) Prise en charge des troubles autistiques	57
1. Prise en charge multidisciplinaire	57
1.1 Élaboration du projet personnalisé d'interventions ou projet de vie	57
1.2 Les différents types d'intervention	59
1.3 Les structures d'accueil.....	61
2. Prise en charge pharmacologique des comorbidités	64
2.1 Les antiépileptiques ou anti convulsivants	64
2.2 Les stimulants	69
2.3 Les anxiolytiques	73
2.4 Les anti-dépresseurs	76
2.5 Les médicaments contre l'insomnie : La mélatonine	80
2.6 Les neuroleptiques.....	82
IV) Le rôle du pharmacien d'officine	88
1. Le pharmacien d'officine, un acteur de santé publique	88
2. Le pharmacien d'officine et la dispensation	90
2.1 La dispensation	90
2.2 Le système RAPPORT.....	90
3. Obstacles et défis du pharmacien d'officine	93

4. Le pharmacien d'officine et la sécurisation de la délivrance du médicament, par l'exemple de la PDA.....	93
4.1 Généralités sur la Préparation des Doses à Administrer	93
4.2 État des lieux actuel en France et exemple de l'application de la PDA dans une pharmacie française	100
4.3 Exemple de profils d'adultes atteints de troubles du spectre de l'autisme en structure	102
V) Conclusion.....	107
VI) Annexes	108
VII) Bibliographie	116

Liste des abréviations

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised
AESH : Accompagnant d'élève en situation de handicap
ALD : Affection Longue Durée
ARFID : Avoidant Restrictive Food Intake Disorder
ASSQ : Autism Spectrum Screening Questionnaire
AQ : Autism-spectrum Quotient
ATD : Anti-Dépresseurs
BPD : Bonnes Pratiques de Dispensation
CAMSP : Centres d'Action Médico-Sociale Précoce
CDAPH : Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CIM : Classification Internationale des Maladies
CMP : Centres Médico-Psychologiques
CMPP : Centres Médico-Psycho-Pédagogiques
DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
DZ : Dizygote
ESAT : Établissement et Services d'Aide par le Travail
FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé
FMR : Fragile Mental Retardation
FMRP : Fragile Mental Retardation Protein
HAS : Haute Autorité de Santé
IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase
IME : Institut Médico-Éducatif
IMP : Institut Médico-Pédagogique
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
ISRNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la Noradrénaline
LP : Libération Prolongée
M-CHAT-R: Modified Checklist for Autism in Toddlers
M-CHAT-R/F: Modified Checklist for Autism in Toddlers Follow-up
MAS : Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
MECP2: Methyl-CpG-binding Protein 2
MZ : Monozygote
NLGN : Neuroligine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDA : Préparation des Doses à Administrer
PCO : Plateformes de Coordination et d'Orientation
PPC : Plan personnalisé de compensation

PPS : Projet Personnalisé de Scolarisation
PMI : Protection Maternelle et Infantile
Q-CHAT: Quantitative Checklist for Autism in Toddlers
ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole
RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé
SAS : Section d'Apprentissage Spécialisé
SRS-2 : Social Responsiveness Scale, second edition
TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TDI : Trouble Dissociatif de l'Identité
TND : Troubles du Neuro-Développement
TSA : Troubles du Spectre de l'Autisme
UEEA : Unité d'enseignement élémentaire autisme
UEMA : Unité d'enseignement maternelle autisme
ULIS : Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

Liste des figures

Figure 1 : Dyade autistique selon le DSM-5

Figure 2 : Exemple de manifestations cliniques de l'autisme

Figure 3 : « Hétérogénéité des symptômes et des troubles associés à l'autisme »

Figure 4 : Bactéries présentes dans les intestins

Figure 5 : Traitement neurofonctionnel des stimuli

Figure 6 : Exemples de comportements hyposensibles et hypersensibles

Figure 7 : « Prévalence estimée à partir du recours aux soins pour troubles envahissants du développement, standardisée sur l'âge (pour 10 000 habitants) selon la région, France, 2017 »

Figure 8 : Aires cérébrales et fonctions associées

Figure 9 : Parcours diagnostique avec l'aide des PCO

Figure 10 : Mode d'action des antiépileptiques

Figure 11 : Boîtes de Ritaline[®], Quasym[®], Concerta[®] et Medikinet[®]

Figure 12 : Mode d'action du Méthylphénidate

Figure 13 : Mode d'action des anxiolytiques

Figure 14 : Mode d'action des antidépresseurs

Figure 15 : Slenyto[®]

Figure 16 : Les voies dopaminergiques

Figure 17 : Ruban bleu, symbole de la Journée Mondiale de l'Autisme le 2 avril

Figure 18 : Exemple de rouleau de traitement nominatif hebdomadaire

Figure 19 : Dispositif de PDA semi-automatisée

Figure 20 : Automate PDA Tosho[®]

Figure 21 : Automate de contrôle Pouch Inspector[®]

Figure 22 : Le circuit du médicament via les logiciels PDA P-Dose[®] et D-Dose[®]

Figure 23 : « Évolution du nombre de résidents adultes en Wallonie entre 2000 et 2022 selon leur orientation ».

Figure 24 : « Nombre de ressortissants français accueillis en Belgique rapporté à la population départementale (sur 100 000 habitants) »

Liste des tableaux

Tableau 1 : Signes d'alerte majeurs selon la HAS

Tableau 2 : Classement des antiépileptiques selon leur spectre d'usage

Tableau 3 : Générations d'antiépileptiques

Tableau 4 : Mécanismes d'action des antiépileptiques

Tableau 5 : Effets indésirables les plus fréquents des antiépileptiques

Tableau 6 : Effets indésirables les plus fréquents du méthylphénidate

Tableau 7 : Effets indésirables les plus fréquents des anxiolytiques non benzodiazépiniques

Tableau 8 : Familles d'antidépresseurs

Tableau 9 : Effets indésirables les plus fréquents des antidépresseurs

Tableau 10 : Familles de neuroleptiques

Tableau 11 : Effets indésirables les plus fréquents des neuroleptiques

Liste des annexes

Annexe 1 : Fiche de repérage des signes d'alerte précoces à l'intention des parents

Annexe 2 : La démarche diagnostique selon la HAS

Annexe 3: Test M-CHAT-R/F

I) Introduction

Avec une prévalence mondiale en constante augmentation, les troubles du spectre de l'autisme (TSA) représentent un enjeu majeur de santé publique. Ces troubles, qui affectent un nombre important de personnes en France, ont un impact considérable sur leur vie quotidienne, mais aussi sur celle de leurs proches, en raison de la complexité de leur prise en charge. Les défis sont d'autant plus importants que la gestion des TSA implique une coordination entre de nombreux professionnels de santé, ainsi qu'un accompagnement multidimensionnel adapté aux besoins individuels.

Depuis 2005, la France a développé une série de plans dédiés à l'autisme, avec des avancées significatives comme la stratégie nationale pour l'autisme de 2018. Celle-ci a mis l'accent sur l'inclusion scolaire, la prise en charge pluridisciplinaire et l'amélioration du diagnostic précoce. Cependant, de nombreux obstacles subsistent, notamment dans la coordination des soins et l'accompagnement au quotidien. C'est dans ce contexte que le pharmacien d'officine, par sa proximité et sa disponibilité, peut devenir un acteur clé dans la prise en charge des TSA. En tant que professionnel de santé de premier recours, il joue un rôle stratégique dans le suivi des traitements, la prévention des interactions médicamenteuses, et le soutien aux familles souvent confrontées à des parcours de soins longs et complexes.

Cette thèse explore cette problématique en trois volets : elle présente dans un premier temps les caractéristiques des TSA, leurs symptômes et leurs troubles associés. Elle aborde ensuite les différentes modalités de prise en charge. Enfin, elle met en lumière le rôle stratégique que peut jouer le pharmacien d'officine.

II) Les Troubles autistiques

1. Histoire de l'autisme

Afin de mieux comprendre et approfondir l'ampleur des besoins et des particularités de l'autisme, il est judicieux de revenir sur l'origine historique du concept.

Le terme autisme est employé pour la première fois en 1911 par le psychiatre **Bleuler** et ses assistants [1].

Il s'agit de la contraction « **autos** » (soi-même) et « **ismus** », du grec, décrivant ainsi le repli sur soi-même.

Ce type de comportement fut constaté par Bleuler sur des patients atteints de schizophrénie, dans le cadre de la rédaction de son traité « *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* » traduit par « Dementia praecox ou groupe des schizophrénies ». [2] Pour lui, il s'agit d'un terme décrivant des patients comme repliés sur eux-mêmes, se mettant à l'écart de la réalité, comme vivant dans une fantaisie qui leur est propre, ne différenciant pas leur réalité de la réalité du monde extérieur. [3]

Ainsi, l'autisme est premièrement décrit, connu, comme un symptôme propre à la **schizophrénie**.

Ce n'est que plus tard que les travaux sur l'autisme se préciseront et qu'une définition plus proche de celle actuelle sera mise au grand jour.

C'est le pédopsychiatre américain **Leo Kanner** qui révolutionnera les travaux sur l'autisme infantile en 1943 et qui mènera à une qualification propre de l'autisme le définissant non plus un aspect symptomatique mais une nouvelle catégorie de troubles touchant très précocement les enfants.

Ses travaux menés sur 11 jeunes enfants présentant des troubles du comportement à l'hôpital John Hopkins à Baltimore aux États-Unis le mèneront à l'appellation de « troubles autistiques du contact affectif » [4]

Kanner tient à différencier l'autisme infantile d'autres troubles psychiatriques infantiles comme la schizophrénie connue jusqu'à là par la présence de caractéristiques lui étant propre.

Il cite dans son traité « *Le trouble fondamental le plus frappant, "pathognomonique", est l'incapacité de ces enfants à établir des relations de façon normale avec les personnes et les situations, dès le début de leur vie.* »

« *Il ne s'agit pas, comme chez les enfants ou les adultes schizophrènes, d'une rupture de relations préalablement établies : il ne s'agit pas d'un « retrait » succédant à une participation. Il existe d'emblée un repli autistique extrême qui, chaque fois que c'est possible, fait négliger, ignorer, refuser à l'enfant tout ce qui lui vient de l'extérieur* »

Le travail de Kanner insiste alors sur le caractère précoce des troubles et permet de mettre en avant la singularité de ceux-ci.

- « **Aloness** » (**le retrait autistique**) : Le besoin de solitude, la difficulté d'établir des liens sociaux une relation avec une personne qui leur est inconnue.
- « **Sameness** » : un besoin impérieux d'immuabilité, le changement provoquant des réactions négatives

On retrouve ainsi à la page 23 du traité la citation suivante « *La conduite de l'enfant est régie par une obsession anxieuse de la permanence que personne ne peut rompre, sauf l'enfant lui-même et seulement en de rares occasions.* » [4]

« *La peur du changement et de l'incomplétude paraît être un facteur essentiel dans l'explication de la répétition monotone et de la limitation dans la variété de l'activité spontanée qui en découle. Une situation, un acte une phrase ne sont jamais considérés comme complets s'ils ne sont pas composés exactement des mêmes éléments que ceux qui étaient présents lorsque l'enfant les a rencontrés pour la première fois* »

« *Si la moindre chose est modifiée ou enlevée c'est la situation tout entière qui n'est plus identique et ne peut donc plus être acceptée comme telle, ou qui est ressentie avec impatience voire avec une réaction de profonde frustration* »

- **Une absence ou un retard de langage** : l'absence de phrases spontanées et la répétition écholalique chez chacun des enfants « parlant ».

Hans Asperger, un psychiatre autrichien, publie en 1944 un mémoire intitulé « *Die Autistische Psychopathen im Kindesalter* » se traduisant par « Les psychopathies autistiques pendant l'enfance » [5].

Il travaillait dans une clinique pédiatrique universitaire de Vienne et animait une équipe accueillant pour traitement et scolarisation des enfants de bon niveau intellectuel et refusés par les établissements scolaires en raison de troubles du comportement. Il découvrira une symptomatologie autistique commune surtout au niveau des interactions sociales, mais moindre au niveau des comportements stéréotypés et l'absence de retard de langage ou intellectuel, en menant une étude sur quatre enfants.

L'autisme décrit par Hans Asperger et par Kanner en 1943 semblent alors différents. Celui-ci se focalisait sur des enfants présentant des difficultés de langage sévères et un retrait social important, alors qu'Asperger décrivait des enfants avec des compétences langagières préservées et un potentiel intellectuel élevé.

Bien que ses travaux n'aient été connus que dans les années 1980 à l'échelle internationale, ce sont ceux de Kanner qui sont retenus à l'heure actuelle.

Des critiques récentes ont soulevé des questions concernant l'implication d'Asperger durant la période nazie entraînant une réévaluation de son héritage et à des réserves sur l'usage du terme "syndrome d'Asperger", bien que les travaux qu'il a pu entreprendre aient joué un rôle majeur dans la compréhension des différentes formes d'autisme. Cette appellation sera de toute manière abandonnée au profit de la classification actuellement en vigueur.

2. Caractéristiques des TSA et chiffres

2.1 Définitions

L'autisme, ou plus communément **Trouble du spectre de l'autisme** (TSA) est un **trouble neurodéveloppemental** présent dès le plus jeune âge persistant tout au long de la vie adulte. Il est caractérisé par une altération du comportement et de l'évaluation des signaux sociaux, modifiant la capacité à établir des interactions et à communiquer avec l'autre, ainsi que des comportements restreints, répétitifs et stéréotypés.

Parmi les troubles du neurodéveloppement, on trouve aussi les **troubles du développement intellectuel** (TDI), le **trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité** (TDAH) et les **troubles Dys**. [6]

Il est fréquent que plusieurs troubles spécifiques du développement cognitif ou des apprentissages soient présents chez un même enfant.

De nos jours, des classifications reconnues permettent de mieux définir, caractériser et diagnostiquer l'autisme et autres troubles du neurodéveloppement : **La CIM-11** (classification de l'Organisation mondiale de la santé) et le **DSM-5** (classification de l'association américaine de psychiatrie).

- **La CIM-11**

La CIM-11 (Classification internationale des maladies - 11e édition), publiée par l'OMS en janvier 2022 entrera en vigueur dans les 5 ans.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a instauré le Système International de Classification des Maladies, appelé CIM-11 servant à coder les maladies, troubles de santé, les causes de décès et d'autres enjeux sanitaires. Elle remplace la CIM-10 et présente des progrès majeurs pour illustrer les avancées dans le domaine médical et scientifique.

La CIM-10 définissait l'autisme selon la triade autistique constituant les caractéristiques principales retrouvées dans l'autisme :

- Troubles de la communication et du langage
- Troubles des interactions sociales
- Comportements répétitifs et stéréotypés

La CIM-11 possède les catégories suivantes [7] :

- **6A02.0** Trouble du spectre de l'autisme sans trouble du développement intellectuel et avec une légère ou aucune altération du langage fonctionnel
- **6A02.1** Trouble du spectre de l'autisme avec trouble du développement intellectuel et avec une légère ou aucune altération du langage fonctionnel
- **6A02.2** Trouble du spectre de l'autisme sans trouble du développement intellectuel et avec altération du langage fonctionnel
- **6A02.3** Trouble du spectre de l'autisme avec trouble du développement intellectuel et altération du langage fonctionnel
- **6A02.5** Trouble du spectre de l'autisme avec trouble du développement intellectuel et absence de langage fonctionnel

- **6A02.Y** Autres troubles précisés du spectre de l'autisme
- **6A02.Z** Troubles du spectre de l'autisme, sans précision

Elle définit l'autisme de la manière suivante [8] « *Les troubles du spectre de l'autisme se caractérisent par des déficits persistants dans la capacité à initier et à maintenir une interaction sociale réciproque et une communication sociale, et par un éventail de schémas restreints, répétitifs et inflexibles du comportement, des centres d'intérêt ou des activités qui sont clairement atypiques ou excessifs pour l'âge et le contexte socioculturel de l'individu. Ce trouble débute pendant la période du développement, en général à la petite enfance, mais les symptômes peuvent ne se manifester que plus tardivement, lorsque les exigences sociales dépassent les capacités limitées. Les déficits sont suffisamment sévères pour provoquer une déficience dans les domaines personnel, familial, social, scolaire, professionnel ou d'autres domaines importants du fonctionnement et sont généralement une caractéristique persistante du fonctionnement de l'individu observable dans tous les cadres, même si cela peut varier selon le contexte social, scolaire ou autre. Les personnes atteintes présentent un éventail complet de capacités en termes de fonctions intellectuelles et du langage.* »

▪ Le DSM-5

Dans le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) publié par la société américaine de psychiatrie en mai 2013, les troubles du spectre de l'autisme sont classés parmi les **troubles neurodéveloppementaux**. [9]

Le DSM-5 ne distingue pas différents types d'autisme, ils sont tous regroupés sous le terme de « troubles du spectre de l'autisme ».

On retrouve plutôt une **dyade autistique** de symptômes caractéristiques regroupés selon les catégories suivantes [10]:

1/ **les déficits persistants de la communication et des interactions sociales** observés dans des contextes variés.

2/ le **caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités**.

les déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés.

- Déficiences de la réciprocité sociale ou émotionnelle
- Déficiences des comportements de communication non verbaux utilisés au cours des interactions sociales
- Déficit du développement, du maintien et de la compréhension des relations

le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités.

- Caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage
- Intolérance au changement, adhésion inflexible à des routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non verbaux ritualisés
- Intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité, soit dans leur but
- Hyper ou hypo réactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement

Figure 1 : Dyade autistique selon le DSM-5

Il faut spécifier selon cette définition l'absence ou présence de « *déficit intellectuel, altération du langage, pathologie médicale ou génétique connue ou facteur environnemental, autre trouble développemental, mental ou comportemental, ou catatonie* ». [11]

Il existe dans chaque catégorie une échelle à trois niveaux caractérisant la sévérité et l'impact sur la vie quotidienne, traduisant le niveau d'aide nécessaire dont le patient a besoin pour alléger son handicap (Niveau 1 : Nécessitant de l'aide ; Niveau 2 : nécessitant une aide importante ; Niveau 3 : Nécessitant une aide très importante).

On parle alors de **spectre de l'autisme, regroupant un ensemble de troubles, aussi pluriels que divers. La notion de spectre n'est pas une échelle, mais permet d'englober l'hétérogénéité des troubles.**

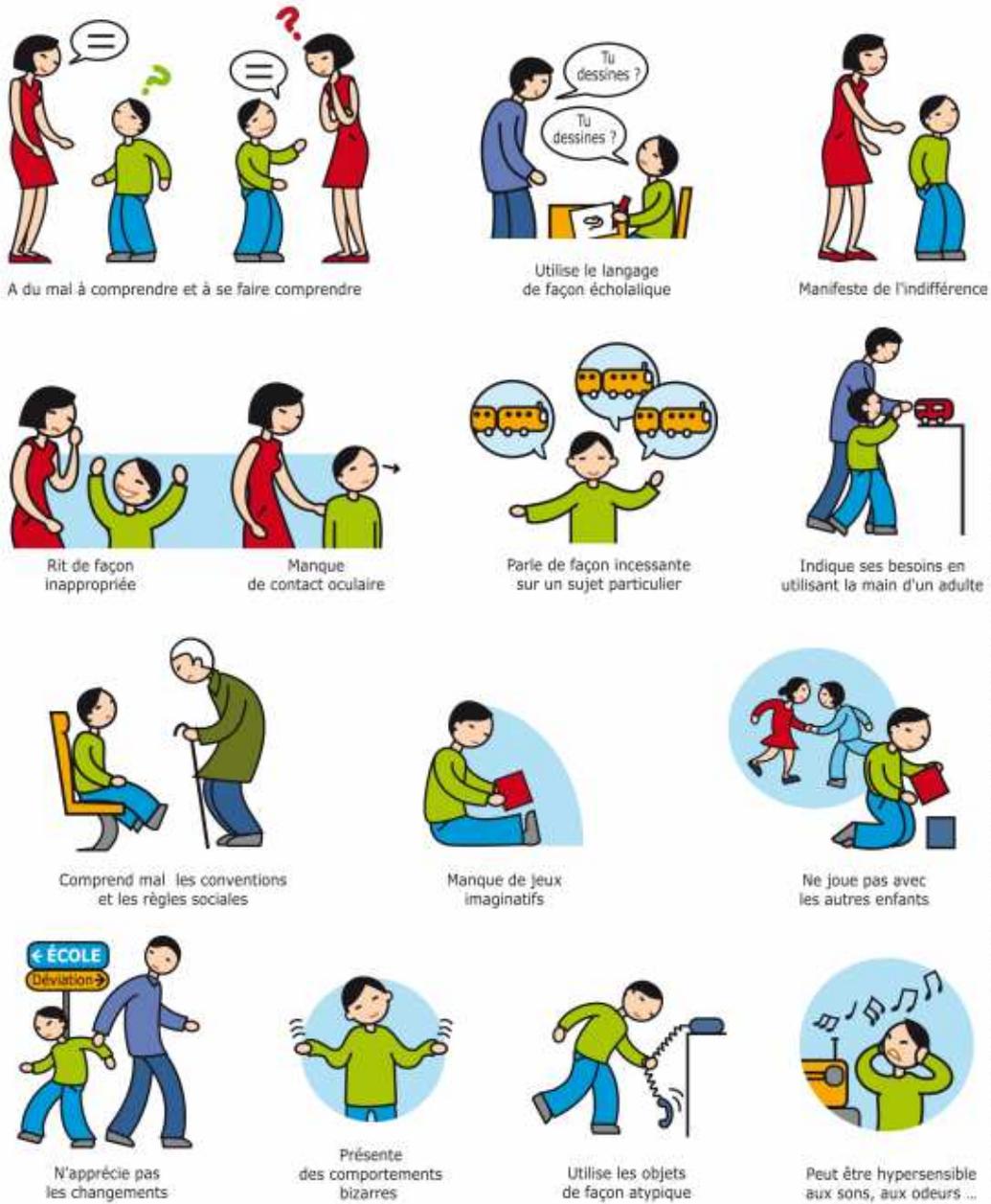
2.2 Symptômes

Une personne atteinte de troubles du spectre de l'autisme, qu'elle soit jeune ou moins jeune, présente un tableau clinique composé de la totalité ou d'une partie des symptômes les plus fréquents.

On y retrouve entre autres les manifestations cliniques suivantes :

- **Des troubles de la communication verbale** : La personne atteinte d'autisme peut être aphasique, très peu parler ou répéter des mots, syllabes ou phrases qu'il perçoit (écholalie)
- **Des troubles de la communication non verbale** : l'absence ou quasi-absence de contact visuel
- **Une difficulté à exprimer ses émotions** de manière **adaptée** et une **difficulté à comprendre** les **émotions** de l'autre
- **Des difficultés d'adaptation aux changements** (environnement, nourriture...). L'individu a besoin d'une routine, est intolérant au changement, se manifestant par des réactions de grande ampleur (crise autistique).
- **Des difficultés à s'intégrer** : isolement, retrait
- **Des intérêts précis**
- **Une hypersensorialité ou hyposensorialité** : 5 sens (lumières, sons, odeurs, textures, couleurs, visuel)
- **Des comportements répétitifs, des stéréotypies** : L'enfant autiste présente aussi des rituels de comportement et va alors répéter de nombreuses fois un même geste ou un même mouvement. Par exemple il réalisera un mouvement de balancier avec son tronc incessant ou secouera ses mains. On emploie alors le terme de **flapping**. Le fait d'intervenir dans leurs stéréotypies peut, tout comme les perturbations liées à leur environnement, entraîner chez les enfants de violentes angoisses.

L'AUTISME en images



Mise en page AP-HP - DRH - Communication interne - Illustration - Bou/wwww.fliplk.com - Tous droits réservés au Cnaf - www.cnaf.org

Figure 2 : Exemple de manifestations cliniques de l'autisme

2.3 Épidémiologie

D'après l'INSERM, environ **700 000 personnes en France** sont concernées dont près de 100 000 ont moins de 20 ans.

Chaque année, environ 7500 bébés naîtraient atteints de ce trouble représentant entre **0,9 et 1,2% des naissances** [12].

Une étude de 2017 établissait un sex-ratio de 3 garçons pour 1 fille. [13]

En France, deux études conduites en Haute-Garonne et en Haute-Savoie permettent d'obtenir une estimation plus précise de la prévalence chez les enfants. Ces travaux s'appuient sur des cohortes de naissances survenues durant deux périodes distinctes : 1995-1997 et 2007-2009, fournissant ainsi des données comparatives sur plusieurs années.

En Haute-Savoie, la prévalence a triplé au cours de la dernière décennie, passant de 2,3 à 7,7 pour 1 000 enfants. En Haute-Garonne, pour les enfants nés entre 2007 et 2009, la prévalence atteint 12,3 pour 1 000 [14].

L'augmentation de la prévalence de l'autisme pourrait s'expliquer à la fois par l'élargissement des critères diagnostiques et par une meilleure détection des personnes avec autisme.

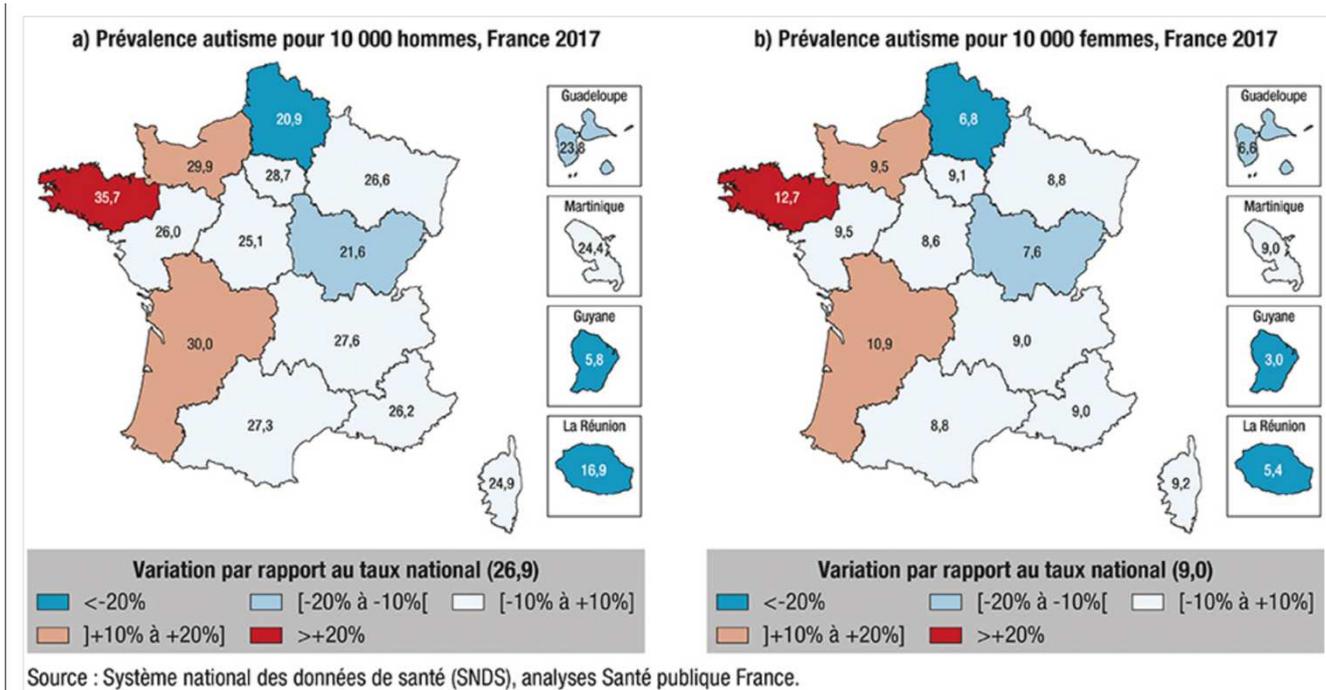


Figure 3: « Prévalence estimée à partir du recours aux soins pour troubles envahissants du développement, standardisée sur l'âge (pour 10 000 habitants) selon la région, France, 2017 [15]

2.4 Troubles associés

Il existe de nombreux troubles pouvant être associés aux TSA. Nous verrons ici quelques exemples de troubles les plus fréquents.

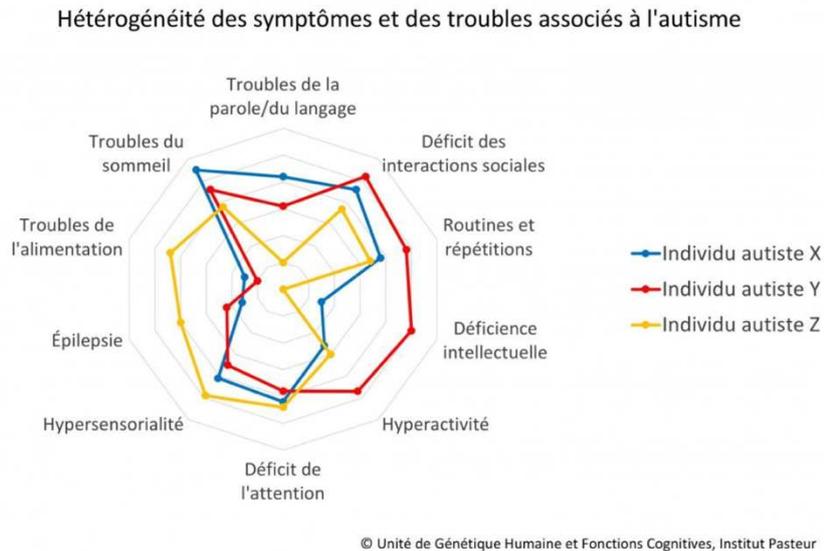


Figure 4 : « Hétérogénéité des symptômes et des troubles associés à l'autisme » [16]

- **Les troubles du sommeil**

L'insomnie est un trouble du sommeil caractérisé par une mauvaise quantité ou qualité de sommeil, traduit par des difficultés d'endormissement, un ou plusieurs réveils nocturnes et un réveil trop précoce le matin.

Les troubles du sommeil font partie des troubles associés les plus fréquents chez les personnes atteintes de troubles du spectre de l'autisme. On rapporte chez environ **30 à 80%** [17] des enfants autistes des **troubles d'initiation** et de **maintien du sommeil**. [18].

Ceci pourrait s'expliquer par des **anomalies de sécrétion de la mélatonine** [19]. Il s'agit d'une hormone biologique sécrétée par la glande pinéale qui règle le cycle éveil-sommeil. La mélatonine serait excrétée en quantité plus faible chez les individus atteints de TSA, entraînant les difficultés d'endormissement.

Ces troubles auraient alors un retentissement à la fois sur l'individu en lui-même et sur son entourage.

- **Troubles anxieux**

Des études montrent que près de 30% des personnes atteintes de TSA présentent des troubles anxieux [20].

Chez une personne autiste, la survenue d'une crise d'angoisse peut être plus fréquente en raison des difficultés à gérer ses émotions et par son hypersensorialité. Elles se manifestent en cas de situation différente de ses habitudes ou d'évènement imprévu, ainsi que lors des interactions sociales avec autrui. [21]

D'une part, en raison de leurs difficultés à gérer l'information sociale, ils doivent rester vigilants et concentrés pour faire face aux comportements et aux sollicitations des autres, et d'autre part, les difficultés des fonctions exécutives leur demandent une grande énergie et engendrent chez eux des inquiétudes, voire une pensée obsessionnelle. [22]

○ Troubles dépressifs

La **dépression** semble le trouble psychiatrique le plus fréquent chez les personnes ayant un TSA. [23]

Elle est plus fréquente chez les adolescents et les adultes que chez les enfants.

La transition vers l'adolescence est une phase particulièrement compliquée pour les individus atteints de troubles du spectre de l'autisme. C'est le plus souvent durant cette période qu'elles prennent conscience de leur différence par rapport aux autres. Chez les jeunes atteints de TSA, la dépression est principalement due à leurs difficultés à développer des relations sociales, à comprendre et à exprimer leurs émotions.

Chez les adultes autistes, la prise de conscience de leurs difficultés à s'intégrer en société et dans le monde professionnel peut entraîner des troubles dépressifs.

En l'absence d'un accompagnement approprié, les personnes atteintes de troubles du spectre de l'autisme pourraient se sentir dépassées et isolées.

Il peut fréquemment s'avérer compliqué d'établir un diagnostic de troubles dépressifs chez une personne atteinte de TSA, puisque certaines caractéristiques de l'autisme se rapprochent des symptômes de la dépression.

Une personne atteinte de TSA est considérée comme dépressive lorsqu'elle présente **au moins cinq symptômes** de dépression parmi les suivants depuis plus de deux semaines [24]:

- Des changements d'humeur accompagnés de périodes de colère ou de tristesse
- Un sentiment de dévalorisation
- Un désintérêt et une perte de plaisir (surtout pour leurs activités favorites et leurs intérêts restreints)
- Une perte d'énergie
- Un comportement agressif
- Des troubles alimentaires (anorexie, boulimie)
- Des troubles du sommeil (insomnie, hypersomnie)
- Une hygiène personnelle négligée
- Des difficultés de concentration et de prise de décision
- Des idées suicidaires

- **Troubles psychiatriques et psychoses : Exemple de la Schizophrénie**

L'autisme a longtemps été décrit comme une forme de schizophrénie, notamment via les descriptions de Kanner et Asperger.

L'autisme et la schizophrénie présentent de nombreuses similarités cliniques notamment au niveau des relations sociales et les fonctions exécutives. [25]

Les études montrent une co-occurrence de la schizophrénie et de l'autisme allant de 6% [26] jusqu'à presque 13% [27].

- **Épilepsie**

L'épilepsie est une maladie chronique caractérisée par la survenue de crises épileptiques. Ces crises traduisent un dérèglement soudain et transitoire de l'activité électrique du cerveau.

On estime que la prévalence de l'épilepsie est plus élevée (entre 5 et 40%) [22] chez les personnes atteintes de TSA que chez la population générale (0,5 à 1%) [28].

Ce lien est particulièrement prononcé chez celles ayant des formes plus sévères d'autisme, ainsi que chez les individus présentant un retard mental associé [22].

Bien que les mécanismes sous-jacents à la co-occurrence de l'épilepsie et de l'autisme ne soient pas encore totalement élucidés, plusieurs pistes ont été explorées [29]:

- **Facteurs génétiques** : Certains syndromes génétiques associés au trouble du spectre autistique (TSA), tels que le syndrome de Rett, le syndrome de l'X fragile et la sclérose tubéreuse de Bourneville comportent des symptômes épileptiques.
- **Anomalies neurodéveloppementales** : Les deux conditions pourraient résulter de perturbations dans le développement du cerveau, entraînant des dysfonctionnements dans la connectivité neuronale et l'excitabilité neuronale.
- **Facteurs environnementaux** : Des événements survenant pendant la période prénatale ou périnatale pourraient jouer un rôle.

- **Autres troubles du neurodéveloppement : Exemple du TDAH**

Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est défini par des symptômes d'inattention associés ou non à des symptômes d'hyperactivité motrice et d'impulsivité. Il est possible qu'une personne atteinte de TDAH soit également atteinte de TSA, et inversement. Selon plusieurs études, la prévalence de la comorbidité TDAH-TSA varie entre environ 28 et 86%. [25]

Bien qu'étant deux troubles distincts, le TDAH et les TSA ont néanmoins des symptômes similaires, notamment au niveau des interactions sociales et des difficultés d'attention. Certaines personnes atteintes de TSA peuvent présenter une agitation et/ou des comportements d'auto ou hétéro-agressivité.

- **Trouble développemental de la coordination ou dyspraxie**

La « dyspraxie » est un trouble spécifique du langage et des apprentissages (« dys ») qui a un impact sur la coordination motrice et la planification des gestes, ce qui rend

compliqué des tâches telles que l'écriture, l'exécution de mouvements précis, l'habillement et la manipulation d'objets.

Les troubles développementaux de la coordination et l'autisme sont alors deux troubles du neurodéveloppement où plusieurs manifestations cliniques se rejoignent notamment au niveau des difficultés de coordination motrice, des problèmes de communication et interactions sociales, et des sensibilités sensorielles.

On note que de nombreuses personnes (plus de 40%) souffrant de TSA souffrent de dyspraxie [12].

- **Retard mental/ Déficience intellectuelle**

Le retard mental, également connu sous le nom de déficit intellectuel, est un trouble se manifestant par un fonctionnement cognitif global inférieur à la moyenne, survenant dès l'enfance.

L'autisme et le retard mental sont deux syndromes différents, mais souvent liés.

Environ 70 % des individus atteints d'un trouble du spectre autistique présentent un retard mental (**40 % sous une forme sévère, 30 % sous une forme légère**), tandis que 20 % de ceux qui présentent un retard mental ont également un trouble du spectre autistique. [30]

Plus la gravité du retard mental augmente, plus la probabilité que le patient présente simultanément un syndrome autistique est élevée.

- **Troubles du système digestif**

Les troubles du système digestif (douleurs abdominales, diarrhées chroniques, constipation, nausées et vomissements, reflux gastro-intestinaux, ballonnements, côlon irritable, gaz...) sont fréquemment rencontrés chez les personnes souffrant de TSA. L'autisme infantile décrit par Léo Kanner mettait déjà en avant ces caractéristiques.

En 2017, une étude d'Hollingue regroupant les résultats de nombreuses études précédentes a estimé que près de 47% des personnes atteintes de TSA présentaient des troubles digestifs, 22% souffraient de constipation, près de 17% présentent des diarrhées chroniques, 14% des douleurs abdominales et 6% souffrent de nausées et vomissements. [31]

Selon Bjørklund G, Pivina L, Dadar M, *et al.*, plusieurs théories expliqueraient cela [32] :

- **Les patients atteints de TSA présenteraient souvent une **dysbiose****

Il s'agit d'une altération du microbiote (ensemble des bactéries constituant la flore intestinale), d'une rupture de l'équilibre entre les « bons » et « mauvais » micro-organismes. Cela se traduit par une baisse du nombre de bactéries présentes dans l'organisme et une augmentation des mauvaises bactéries au détriment des bonnes bactéries. [33]

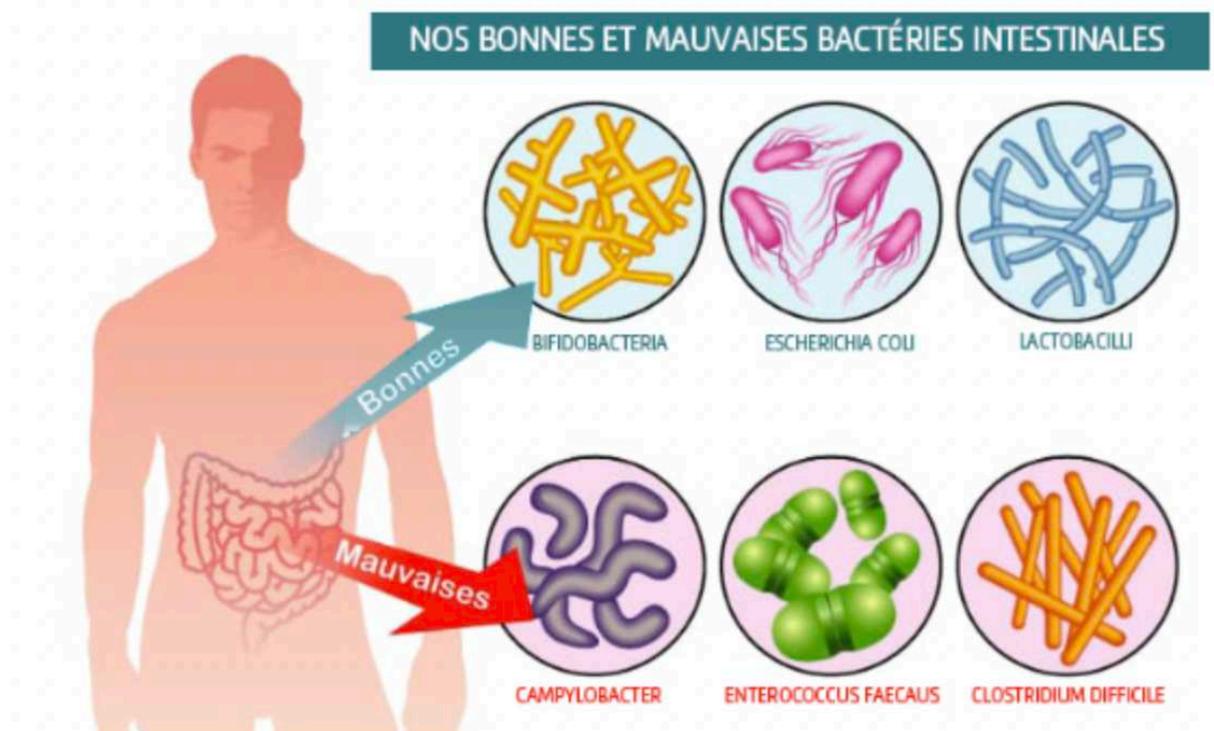


Figure 5 : Bactéries présentes dans les intestins

Dans le cas de personnes autistes, la flore intestinale serait pauvre en bactéries bénéfiques et plus riche en micro-organismes impliqués dans les troubles gastro-intestinaux. Ces derniers généreraient des molécules appelées "signales" utilisées par l'intestin et le cerveau pour communiquer (notion d'axe intestin-cerveau).

Dans le cas d'une production excessive, ces molécules pourraient perturber la communication au sein de cet axe et entraîner des troubles du comportement observés chez les personnes atteintes de TSA.

- **Perte de perméabilité intestinale** : Les personnes atteintes de TSA présenteraient une perte de la perméabilité intestinale entraînant une facilité aux micro-organismes, allergènes et autres molécules étrangères de pénétrer l'organisme. Leur entrée dans celui-ci entraîne une activation du système immunitaire et par conséquent une inflammation intestinale et tous les troubles y étant associés.
- **Inflammation intestinale** : En lien avec la perte de perméabilité intestinale, les jonctions entre les entérocytes sont relâchées, ce qui compromet leur capacité à filtrer efficacement les molécules alimentaires. En conséquence, des substances trop volumineuses et partiellement digérées peuvent traverser la barrière hémato-intestinale et atteindre la circulation.

Lorsque ces molécules alimentaires sont perçues comme des agresseurs par le système immunitaire, celui-ci réagit en mobilisant des lymphocytes T pour contrer cette menace. Ces cellules immunitaires synthétisent des cytokines, des substances pro-inflammatoires, et produisent des anticorps qui ciblent les agresseurs.

Il en résulte alors une inflammation chronique, contribuant à pérenniser la dysbiose déjà présente.

- **Le gluten et le lait**

L'une des théories est celle des "peptides opioïdes". Elle stipule que chez certaines personnes atteintes de TSA, la digestion incomplète du gluten (présent dans des céréales comme le blé) et de la caséine (protéine du lait et des produits laitiers) produit des peptides qui pourraient avoir un effet semblable à celui des opiacés. Ces peptides, incorrectement digérés, traverseraient la barrière intestinale rendue perméable, atteindrait le cerveau et perturbant les neurotransmetteurs, ce qui pourrait intensifier les comportements autistiques. [34]

Certains parents et cliniciens ont observé que des régimes sans gluten et sans caséine pourraient améliorer les symptômes comportementaux chez certains enfants autistes. Cependant, les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de conclure de manière définitive à un effet bénéfique du régime sans gluten et sans caséine. [34]

La HAS affirme en ce sens « *les données scientifiques actuelles ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique du régime sans gluten et sans caséine sur l'évolution de l'autisme* ».

- **Atteintes sensorielles**

Parallèlement aux problèmes de communication et de socialisation, les personnes avec TSA manifestent également des troubles sensoriels et perceptifs.

Depuis 2013, le DSM-5 reconnaît les particularités sensorielles comme un critère essentiel dans le diagnostic des TSA. Les personnes souffrant de TSA ne présentent pas de déficience sensorielle à proprement parler mais plutôt de différences dans la manière de traiter les informations sensorielles. Ces spécificités se manifestent souvent par des réponses ou des comportements inhabituels face à certaines stimulations, telles que les hypersensibilités ou des hyposensibilités à des sons, lumières ou textures.

On identifie chez l'Homme des systèmes sensoriels, chacun jouant un rôle unique dans la réception et le traitement des informations provenant de l'environnement. Ces systèmes permettent à l'individu de percevoir et de réagir de manière adaptée à une grande variété de stimuli extérieurs (lumière, bruit, odeurs, etc...). [35]

Les organes sensoriels ont pour mission de transformer les informations externes (stimuli sensoriels) en messages nerveux traités par le cerveau.

Le processus de perception est composé de plusieurs phases. Les travaux de Bogdashina, docteur en sciences, permettent de schématiser le processus de perception de la manière suivante :

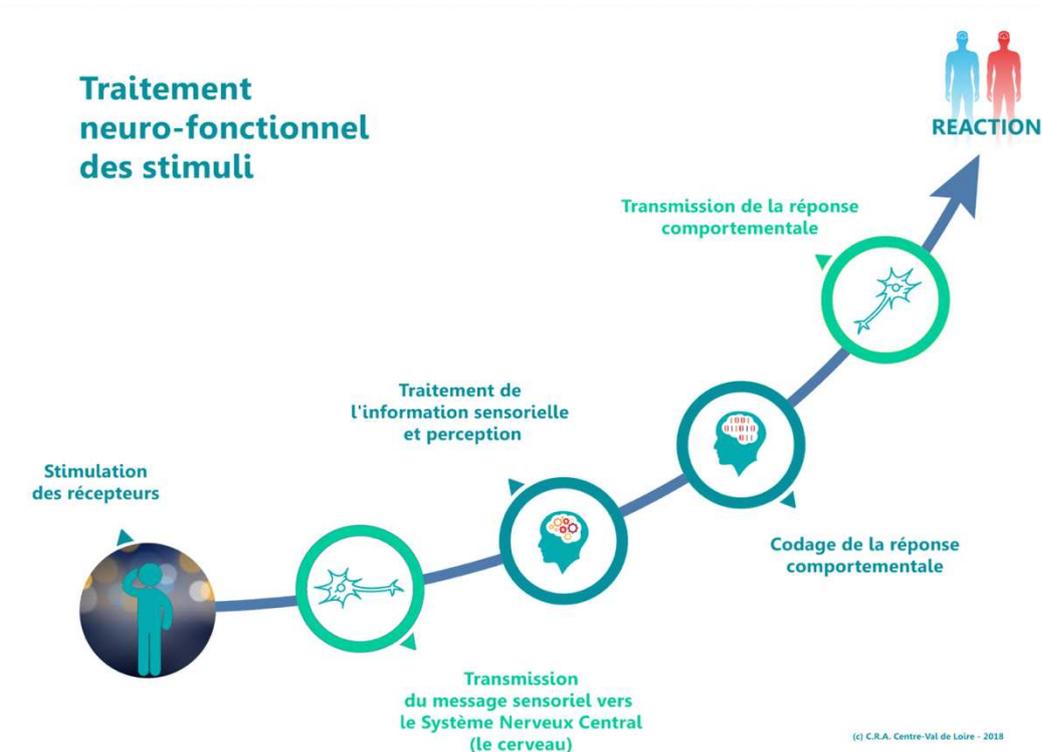


Figure 6 : Traitement neurofonctionnel des stimuli [36]

Les personnes atteintes de TSA présentent souvent des altérations dans la manière de traiter les informations sensorielles, ce qui peut influencer leur qualité de vie. Ces particularités varient d'un individu à l'autre et sont souvent uniques à chacun. La variabilité des altérations sensorielles chez les personnes atteintes de troubles du spectre autistique semble être liée à **des instabilités dans le traitement neurosensoriel**. Ces fluctuations peuvent provoquer une perception excessive des stimuli à certains moments et insuffisante à d'autres, compromettant ainsi la capacité de l'individu à filtrer, hiérarchiser et réguler ces informations. Cela entraîne souvent une gêne importante, une confusion, et peut même mener à des états de détresse ou d'anxiété sévères chez les personnes autistes. Ces spécificités doivent être prises en compte dans l'élaboration des stratégies d'intervention et de soutien adaptées à chaque individu.

Il est ainsi possible de rencontrer :

- ◆ **Une hyposensorialité**

L'hyposensorialité correspond à une diminution de la réactivité aux stimuli sensoriels provenant de l'environnement

- ◆ **Une hypersensorialité**

L'augmentation de la réactivité aux stimuli sensoriels provenant de l'environnement est appelée hypersensorialité. La perception des stimuli externes est plus importante.

- ◆ **Un traitement monosensoriel**

Ici, la personne autiste ne peut gérer les informations qu'à travers une seule modalité sensorielle.

On peut comprendre qu'une personne concernée utilise cette technique pour se focaliser sur un seul type de stimulus à la fois pour éviter une surcharge sensorielle et faciliter la concentration sur une tâche à la fois.

Exemple typique : ne pas pouvoir parler et regarder la personne en même temps

Sens	Hypersensible	Hyposensible
Vue	Ne supporter aucune lumière vive	Être très attiré par les objets brillants
Ouïe	Se couvrir les oreilles quand les gens parlent entre eux	Aimer le bruit des sirènes
Toucher	Ne pas aimer être touché	Être ou paraître insensible à la douleur
Odorat	Ne pas vouloir manger un aliment parce que l'odeur est ressentie comme insupportable	Aimer les odeurs fortes et désagréables
Goût	Sélectionner la nourriture	Ingurgiter des choses non comestibles ou au goût très prononcé
Sens de l'équilibre	Assis en hauteur, être angoissé de ne pas sentir ses pieds toucher le sol	Tournoyer longtemps sans être pris de vertige
Proprioception	Adopter des postures corporelles étranges	Ne pas être conscient de certains signes corporels comme la soif

Figure 7 : Exemples de comportements hyposensibles et hypersensibles [37]

○ **Troubles alimentaires**

On estime que plus de 80% des enfants autistes possèdent des difficultés avec l'alimentation. [38]

Les troubles sont souvent liés à des particularités sensorielles amplifiées. Ces difficultés seront propices aux carences nutritionnelles mais réduisent également la diversité du répertoire alimentaire.

Les comportements prédominants sont les suivants [38] :

- **Une hypersélectivité alimentaire** : liée à la texture, aux odeurs, à la couleur, à la présentation des aliments

L'enfant refuse d'ingérer certains aliments, plus particulièrement les nouveaux aliments. On parle alors de néophobie alimentaire.

- **Un refus alimentaire** : Dans certaines situations plus sévères, l'enfant exprime des refus alimentaires, qui sont plus graves que la néophobie alimentaire. Il s'agit de **troubles de restriction ou d'évitement d'ingestion des aliments** (ARFID : Discours d'évitement et de restriction de l'ingestion des aliments).

Il s'agit de troubles se traduisant par un rejet d'aliments auparavant tolérés et s'accompagnent d'un répertoire alimentaire fortement limité, réduisant l'apport nutritionnel adéquat, entraînant potentiellement des répercussions sur la qualité de vie de l'enfant.

De plus, ces enfants peuvent présenter des difficultés de **mastication** ainsi qu'une **altération de la perception des signaux physiologiques** liés à la **faim** et à la **satiété**, rendant la régulation de leur alimentation encore plus complexe. Ce type de comportement peut continuer à l'âge adulte.

○ Les troubles génétiques associés à l'autisme

De nombreux troubles génétiques sont associés à l'autisme. Les études estiment que l'autisme est associé à un trouble génétique dans 15% des cas. [39]

Le syndrome de l'X fragile

Le syndrome de l'X fragile est la conséquence d'une anomalie du gène FMR1 situé sur le chromosome X. [40] Ce gène permet de produire la protéine FMRP (**fragile X mental retardation protein**), importante pour le bon fonctionnement des connexions synaptiques, impliquées dans le bon fonctionnement cérébral et de l'apprentissage.

Devant le gène, il existe une **séquence répétée du triplet CGG** (cytosine-guanine-guanine), située dans une zone de contrôle de l'expression du gène FMR1.

Chez l'individu sain, il existe moins de 54 séquences répétées du triplet CGG.

Dans le cas où le nombre de répétitions du triplet CGG est compris entre 50 et 200, on parle de prémutation du gène car l'augmentation du nombre de répétitions accroît la probabilité que les mutations continuent à produire plus de 200 répétitions lors de la génération suivante.

Le syndrome du X fragile est dû à une expansion **supérieure à 200 répétitions du triplet CGG**.

On parle alors de mutation complète du gène. L'augmentation du triplet CGG bloque alors l'expression du gène FMR1, donc pas de production de la protéine FMRP, induisant les troubles du développement caractéristiques.

Le syndrome est plus présent chez le garçon que chez la fille. En effet, on estime que la prévalence est estimée à 1 garçon sur 5000 et 1 fille sur 9000 [40].

Il s'agit de la première cause héréditaire de retard mental chez l'enfant.

Les symptômes sont plus marqués chez l'homme que chez la femme.

On retrouve le plus souvent les anomalies suivantes [41] :

- **Physiques** : développement physique retardé, menton et front proéminent, grandes oreilles protubérantes, macro-orchidisme (testicules de grande taille) chez les garçons
- **Cognitives et comportementales** : déficience intellectuelle (QI<70), Autisme (comportements répétitifs, mauvais contact visuel), anxiété

Il existe bien d'autres symptômes mais l'important ici est de souligner qu'il existe de grands liens entre le syndrome de l'X fragile et l'autisme. Le syndrome de l'X fragile est la première maladie héréditaire monogénique connue causant l'autisme. On estime qu'elle représente jusqu'à environ 6% [42,43] des cas et que selon les études menées 30 à 54% de personnes souffrant du syndrome de l'X fragile souffraient également d'autisme. [44]

Le syndrome de Rett

Le syndrome de Rett est une maladie d'origine génétique caractérisée par un trouble du développement du système nerveux central chez les filles. Elle débute chez les enfants entre 1 et 2 ans mais les premiers signes peuvent être observés dès 6 mois.

En Europe, la prévalence du syndrome de Rett est comprise entre 1 cas sur 10 000 et 15 000. On dénombrerait 25 à 40 cas par an en France. [45]

Dans la plupart des cas, la pathologie est liée à des **mutations du gène MECP2** situé sur le **chromosome X en position Xq28**, qui code pour la protéine MECP2 ayant pour rôle de réprimer des protéines perturbant le développement cérébral. Donc en cas de mutation du gène, les protéines restent actives et provoquent ainsi les anomalies du développement.

Lors des premiers mois de vie, le développement psychomoteur de l'enfant est normal mais on observe les premières régressions entre l'âge de 1 et à 4 ans. C'est souvent à cet âge-là que survient le diagnostic d'autisme. C'est entre 10 et 15 ans que survient la phase d'évolution tardive avec une augmentation du handicap moteur. L'enfant présente alors un polyhandicap important avec une déficience intellectuelle sévère, s'accompagnant de mouvements stéréotypés et répétitifs des mains, de troubles respiratoires avec hyperventilation ou apnée, une épilepsie, des troubles de la déglutition, une spasticité et éventuellement une scoliose. [46]

Il entraîne une altération des relations sociales, une diminution des compétences langagières et des mouvements de mains répétitifs. Même si plusieurs signes sont similaires à ceux d'un trouble du spectre de l'autisme, en particulier les problèmes de relation sociale et de communication, le syndrome de Rett est **un trouble différent**.

3. Étiologie

Bien que l'étiologie de l'autisme soit en majorité inconnue, les recherches passées et actuelles permettent mettre en évidence une origine **multifactorielle**.

3.1 Origine génétique

C'est en 1964 que le psychologue et chercheur en psychologie américain Bernard Rimland, père d'un enfant autiste publie le livre « *Infantile Autism: The Syndrome and Its implications for a Neural Theory of Behavior* » traduit par « Autisme infantile : le syndrome et ses implications pour une théorie neurone du comportement ». Il émet l'hypothèse d'une **origine biogénétique** à l'autisme. [47]

Des investigations concernant l'hypothèse d'une origine génétique à ces troubles ont eu lieu dans la fin des années 1970 en Grande Bretagne. En 1977, Susan Folstein et Michael Rutter (London's Institute of Psychiatry) ont mené une étude épidémiologique sur 21 paires de jumeaux de même sexe âgés de 5 à 23 ans, dont l'un des deux souffrait d'autisme. L'étude a mis en évidence que la concordance pour l'autisme dans la paire homozygote était de 36% et nulle chez les jumeaux hétérozygotes [48].

D'autres études menées sur des jumeaux monozygotes (MZ) et dizygotes (DZ) révèlent **que lorsque l'un des jumeaux MZ est atteint d'autisme, le second a plus de 70 à 80% de probabilité de l'être également**, tandis que ce risque est considérablement réduit voire nul chez les jumeaux DZ. [49,50]

Dans le début des années 2000, Thomas Bourgeron et son équipe du laboratoire de génétique humaine et fonctions cognitives de l'institut Pasteur à Paris ont permis de mettre en évidence des gènes impliqués dans la prédisposition à l'autisme.

C'est en 2003 qu'ont été découvertes pour la première fois des mutations de gènes du chromosome X chez des frères atteints d'autisme (l'un autisme et l'un syndrome d'Asperger).

Cela s'explique par des anomalies au niveau de la **voie synaptique** et notamment les gènes codant pour les protéines post-synaptiques **neuroligine3** (NLGN3) et **neuroligine4** (NLGN4) impliquées dans le bon fonctionnement des synapses grâce à leur liaison aux protéines **neurexines** pré-synaptiques. Ce dysfonctionnement prédisposerait à l'autisme. [51]

En 2007, c'est l'altération du **gène SHANK3** qui a été découverte. [51]

Ce gène, situé sur le chromosome 22, code une protéine importante au bon fonctionnement synaptique. Selon le type d'altération du gène SHANK (mutation, perte de copie du gène, duplication du gène), les symptômes seront plus ou moins sévères (retard mental et de langage, difficultés de communication...)

En 2008, les chercheurs identifieront chez des personnes atteintes d'autisme des mutations du **gène ASMT** codant une enzyme de synthèse de la mélatonine (un haut pourcentage de personnes atteintes du trouble de l'autisme présentent des troubles du sommeil) [51]. Il ne s'agirait ici non pas d'une prédisposition à l'autisme mais un facteur de risque.

D'après l'institut Pasteur, il existerait plus de 200 gènes de vulnérabilité à l'autisme dans le génome entier. [52]

3.2 Origine environnementale des troubles du spectre autistique et facteurs de risque

Comme cité précédemment, des études de jumeaux ont par montré que lorsqu'un des deux jumeaux (monozygotes) est atteint de TSA, la prévalence de diagnostic de TSA chez l'autre jumeau est plus élevée que dans la normale.

Cependant, les hypothèses environnementales sont multiples. L'environnement précoce avant et pendant la grossesse joue un rôle important.

▪ **Facteurs prénataux et périnataux**

- **L'âge parental avancé** : Selon une étude islandaise, risque de trouble du spectre autistique chez l'enfant croît avec l'âge des parents en particulier surtout celui du père [53].

Il est possible que ces troubles soient en partie dus à des modifications génétiques, appelées mutations spontanées. Celles-ci apparaissent lors de la formation des ovules et des spermatozoïdes, et se transmettent des parents aux enfants. Le génome d'un nourrisson est riche en mutations spontanées et la plupart de celles-ci proviennent des spermatozoïdes du père. Cette étude montre que le nombre de mutations spontanées

transmises augmente en fonction de l'âge du père au moment de la conception, mais reste constant indépendamment de l'âge de la mère.

- **L'exposition prénatale à certains médicaments :**

L'exposition de la mère aux médicaments comme le **valproate de sodium** durant la grossesse peut accroître le risque d'autisme chez son enfant. [54]

Il a également été démontré que l'exposition de la mère gestante au cours des seconds et troisième trimestre aux antidépresseurs et plus particulièrement aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine expose à un risque accru que l'enfant naisse avec des TSA. [55]

- **La prématurité et le faible poids à la naissance :** La naissance prématurée (avant 34 semaines) et le faible poids de naissance semblent être des facteurs de risque de survenue d'autisme. [56]

- **Les complications néonatales :** Des liens significatifs ont été établis entre le développement du TSA et diverses complications néonatales, telles qu'une hypoxie à la naissance, des épisodes d'apnée, un cri retardé, un score Apgar différent de la norme ou encore l'utilisation de la ventilation et de l'oxygénothérapie en salle de naissance. [57]

- **Les infections maternelles au cours de la grossesse :** Les infections ou conditions auto-immunes pendant la grossesse peuvent augmenter le risque d'autisme en provoquant des réponses inflammatoires pouvant affecter le développement cérébral de l'enfant. [58]

- **Les carences maternelles en vitamine D et en acide folique :** Des carences en vitamine D chez la mère sont susceptibles d'accroître le risque de TSA chez l'enfant. En revanche, une supplémentation en acide folique pendant la période pré conceptionnelle et les deux premiers mois de la grossesse pourrait contribuer à réduire ce risque. [58] L'acide folique est crucial pour le développement neurologique fœtal.

▪ **Les facteurs environnementaux**

- **La pollution de l'air :** Des recherches suggèrent que les femmes enceintes exposées à la pollution de l'air ont un risque plus important d'avoir un enfant atteint de TSA. [58]

- **L'exposition aux pesticides :** L'exposition aux pesticides lors de la grossesse augmenterait le risque de survenue de TSA. [59]

- **L'exposition aux perturbateurs endocriniens (phtalates, bisphénol) :** Des études suggèrent que des composés chimiques perturbant le système endocrinien, comme les phtalates et les bisphénols, peuvent nuire aux hormones et au développement cérébral du fœtus. [60,61]

- **L'exposition au mercure** : De nombreuses études suggèrent que l'exposition aux métaux lourds comme le mercure pendant la grossesse pourrait nuire au développement cérébral du fœtus, augmentant ainsi le risque de TSA. [62]

Une nouvelle cohorte nationale MARIANNE, lancée en 2022 pour une durée de 10 ans, suivant 2300 familles, va permettre de mettre en évidence le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue de troubles de spectre de l'autisme. Les recherches futures permettront d'éclairer les nombreuses interrogations et de confirmer ou non les nombreuses hypothèses sur l'étiologie de l'autisme. [63]

- **Le vaccin ROR**

Une des idées reçues concernant le risque de survenue de l'autisme est le vaccin ROR (rougeole-oreillons-rubéole).

C'est en 1998 qu'une étude est publiée dans la revue médicale britannique The Lancet, expliquant un potentiel lien entre la vaccination ROR, des symptômes autistiques et des états inflammatoires digestifs [64]. Ceci entraînera une baisse de la couverture vaccinale et de nombreuses controverses.

Cependant, de nombreuses études menées dans le temps sur une multitude d'enfants ont démenti lien causal entre le vaccin ROR et l'autisme, et l'article écrit par Wakefield a été rétracté.

3.3 Mécanismes neurobiologiques de l'autisme

Chez les autistes, l'organisation cérébrale, de la cellule jusqu'à la communication des régions entre elles, et surtout l'activité des aires de la perception diffèrent.

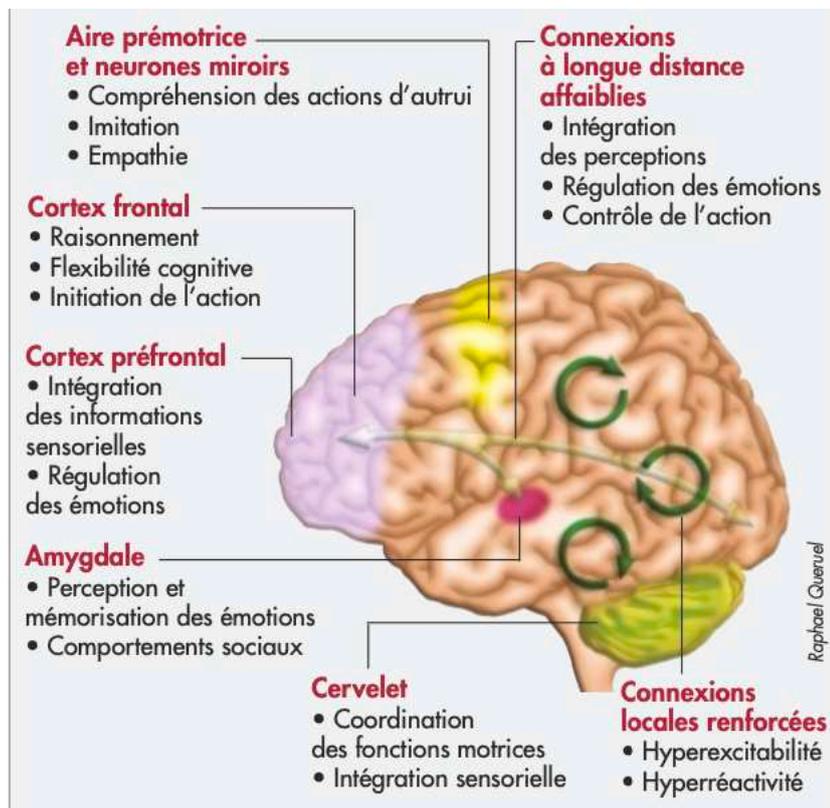


Figure 8 : Aires cérébrales et fonctions associées [65]

- **Le volume cérébral**

Il a été démontré que certains enfants autistes présentent une augmentation de leur taille cérébrale pendant les premières années de vie. Cette augmentation est notamment observée dans des zones telles que le **cortex préfrontal**, qui joue un rôle essentiel dans la planification, la prise de décision et la régulation des émotions.

On peut expliquer la surcroissance par un surplus de neurones ou de synapses, ou par des anomalies dans l'élimination synaptique pendant le développement.

Cette particularité n'est pas spécifique à l'autisme et est retrouvée dans d'autres pathologies du neurodéveloppement. [66]

- **Anomalies régionales**

- Le cervelet

Le cervelet est une région du cerveau située à l'arrière du crâne, sous les hémisphères cérébraux, impliquée dans le **contrôle de la fonction motrice et aux fonctions cognitives supérieures**, notamment aux **comportements sociaux**. Plusieurs anomalies ont été détectées au niveau du cervelet. [67]

Les recherches font état d'anomalies structurales du cervelet, comme une **hypoplasie cérébelleuse**, particulièrement au niveau du **vermis**, zone impliquée dans les processus attentionnels et dans l'intégration des perceptions sensorielles. [67,68]

Aussi, il a été remarqué une **diminution des cellules de Purkinje**, éléments centraux du réseau synaptique du cortex cérébelleux. Elles jouent un rôle clé dans la transmission des signaux neuronaux. Cellules Gabaergiques inhibitrices, leur diminution contribuerait à un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition neuronale et affecterait ainsi les compétences motrices, mais aussi les fonctions exécutives et les comportements sociaux. [68]

- L'amygdale

L'amygdale est une petite structure du lobe temporal impliquée dans **le traitement et la régulation des émotions**, en particulier celles liées à la peur, à l'anxiété et aux réactions de survie. Elle participe également à l'interprétation des signaux sociaux, tels que les expressions faciales, et influence les réponses comportementales face à des situations émotionnellement importantes.

Les études montrent que chez les jeunes enfants atteints de TSA, l'amygdale possède un **volume supérieur** à celle des enfants neurotypiques. [66]

Cette phase de surcroissance lors de l'enfance entraînerait des altérations dans les zones impliquées dans le traitement social et émotionnel dès le début du développement. Parallèlement, la diminution de la taille de l'amygdale à l'âge adulte indiquerait une réduction des connexions neuronales et même une perte neuronale dans cette région, contribuant ainsi aux difficultés d'interaction sociale et de régulation émotionnelle caractéristiques des personnes atteintes de TSA.

- Les neurones miroirs

Les neurones miroirs correspondent à un type de neurones qui s'activent lorsque l'individu réalise une action, mais aussi lorsqu'il observe un autre individu accomplir la même action. Ils sont considérés comme importants dans les processus cognitifs liés à l'interaction sociale. La découverte des neurones miroirs dans les années 1990 est attribuée à l'équipe de recherche dirigée par Rizzolatti. [69]

Les études ont permis de localiser les aires impliquées dans ce système de neurones miroirs. Il s'agirait du **cortex pariétal inférieur**, et de **l'aire de Broca**. [69]

Dans le cadre des TSA, la recherche suggère une perturbation de ce système.

Cela pourrait expliquer certains comportements rencontrés chez les personnes autistes tels que la quasi-absence d'empathie, les problématiques de communication non verbale, ainsi qu'une difficulté dans l'acte "d'imitation". [70]

- Le corps calleux

Le corps calleux est une structure communicante cérébrale les deux hémisphères cérébraux.

De nombreuses études [71] montrent que le volume du corps calleux est souvent **réduit** chez les personnes atteintes de TSA. Cela semble diminuer la communication entre ces hémisphères cérébraux, compromettant la qualité des échanges d'informations qui influencent entre autres les capacités cognitives et les interactions sociales.

- Le cortex préfrontal

Le cortex préfrontal joue un rôle dans les **fonctions cognitives supérieures** (tels que le langage, la mémoire de travail, le raisonnement), les **fonctions motrices**, **l'intégration des informations sensorielles** et la **régulation des émotions**. L'imagerie cérébrale a confirmé la présence de différentes anomalies anatomiques ou fonctionnelles entre les régions frontales et les régions postérieures du cerveau.

L'équipe de Courchesne a trouvé un nombre de cellules neuronales supérieur (d'en moyenne 67%) à la normale dans le cortex préfrontal de sept garçons autistes en menant des analyses post-mortem. [72]

Selon l'étude, on remarque souvent chez les autistes un petit périmètre crânien à la naissance, suivi d'une augmentation de ce périmètre pendant la première année de la vie. Ces neurones sont fabriqués pendant la vie prénatale, suggérant que les troubles autistiques se développent in utero.

En cas d'anomalies anatomiques ou de connexions défailtantes entre les régions frontales et les autres aires du cerveau, on peut observer des dysfonctionnements de l'activité du réseau cérébral, entraînant des altérations des fonctions cognitives, du traitement des émotions et de la communication, caractéristiques des TSA.

▪ La connectivité cérébrale

La connectivité cérébrale est la capacité des différentes aires cérébrales à communiquer entre elles.

Les études sur la connectivité cérébrale chez les personnes atteintes de troubles du spectre de l'autisme (TSA) ont mis en évidence un **affaiblissement des connexions neuronales** de « **longue distance** » entre des aires cérébrales situées à distance.

On retrouve parallèlement à un **renforcement des connexions de « courte distance »**. [73] Ces dysfonctionnements pourraient expliquer les différentes manifestations et les différents symptômes des TSA tels que les troubles des interactions sociales, du traitement des émotions, de l'empathie, de la communication et des intérêts restreints et stéréotypés. [74]

Cependant, d'autres recherches réfutent cette théorie et expliquent que les connexions à courte distance sont à contrario hyperconnectées. [73]

3.4 Les neurotransmetteurs impliqués dans l'autisme

▪ La sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans la régulation du rythme circadien, de nombreuses fonctions physiologiques mais aussi du comportement. De nombreuses études ont pu mettre en avant que plusieurs patients avec TSA présentent une concentration sanguine en sérotonine élevée. [75]

▪ La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur jouant un rôle dans le contrôle moteur, le contrôle des émotions, l'apprentissage et la mémoire, les processus cognitifs (attention par exemple), et la régulation de la motivation et de la récompense.

Les études sur l'autisme ont montré que des taux plus élevés que la norme ont été trouvés dans le liquide céphalorachidien et les urines d'enfants autistes. [75]

▪ Le GABA

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteur qui joue un rôle dans la régulation de l'excitabilité neuronale et le maintien de l'équilibre entre excitation et inhibition dans le cerveau. Son action dépend des ions Chlorure.

Les chercheurs français Yehzekel Ben Ari et Eric Lemonnier ont mené des études montrant que les **niveaux de chlore sont anormalement élevés** dans les cellules nerveuses immatures et celles ayant été affectées par des lésions cérébrales. À partir de cette observation, ils ont prouvé le rôle du GABA dans les différents mécanismes qui peuvent être à l'origine de l'autisme. Le Chlore en grande quantité entraîne un rôle excitateur du GABA, et en faible quantité, maintient le rôle inhibiteur de celui-ci.

Leur conclusion était que la diminution de la concentration de chlore intracellulaire par l'utilisation du diurétique bumétanide pourrait réduire la gravité des troubles autistiques. [76]

- **Les peptides opioïdes (bêta-endorphines)**

Des études ont montré des taux de β -endorphine plus élevés dans le sang et le liquide céphalorachidien des enfants avec autisme que dans celui des enfants neurotypiques. [77]

Selon de nombreuses études, cela pourrait expliquer de nombreux symptômes autistiques tels que **l'insensibilité à la douleur**. C'est ainsi que l'utilisation de traitements comme la Naltrexone, un antagoniste des opiacés a permis une diminution des symptômes, confortant cette hypothèse. [78]

3. Diagnostic

Le diagnostic de l'autisme peut se faire à tout stade de la vie, mais il est important de le poser au plus vite, afin d'améliorer la vie future et limiter le handicap du malade. Il est important de souligner que le diagnostic aura une dimension **pluridisciplinaire** et ne repose pas sur l'avis que d'un seul professionnel.

Le diagnostic sera essentiellement clinique, le rendant ainsi parfois difficile notamment chez les enfants en bas âge.

La société française de psychiatrie s'associe à la **HAS** en 2005 afin de publier des **recommandations de bonne pratique** pour poser le diagnostic d'autisme.

Ce guide, réactualisé en **2018**, formule, étape par étape, le parcours à suivre pour poser le diagnostic et optimiser au mieux la vie de l'enfant. [79]

La première approche va se faire par le repérage par **les parents ou proches de signes d'alerte**.

Cette partie s'appuiera en intégralité sur les documents et guides de la HAS. [79] (Annexe 2)

3.1 Étape 1 : La première ligne

Cette étape est primordiale. Le repérage de premiers signes va permettre d'amorcer la démarche diagnostique.

Cette initiative peut être lancée par n'importe quel acteur : les parents, le personnel enseignant et périscolaire, les professionnels de la petite enfance, ou n'importe quel professionnel de santé qui suit habituellement l'enfant (médecin traitant par exemple). Les parents, en contact constant avec leur enfant, jouent un rôle essentiel et il est important de légitimer leurs interrogations.

Il existe différents livrets disponibles gratuitement sur internet, à la fois destinés aux parents et aux professionnels, afin de répertorier toutes les anomalies détectées en cas de doute vis-à-vis de leur enfant. [80]

Il s'agit d'identifier, d'observer, de détecter un ou plusieurs signe(s) inhabituel(s) qui pourraient suspecter une anomalie de développement.

Il est conseillé aux professionnels (médecin traitant, médecin de PMI, pédiatre, médecin scolaire) de rechercher **les signes d'alerte de troubles du spectre de l'autisme** lors des multiples examens médicaux obligatoires pour le suivi de la santé de l'enfant lors de ses premières années de vie.

Il est primordial qu'à chaque rencontre avec l'enfant, le médecin s'intéresse à la **motricité** et à la **communication** avec des outils de suivi comme le carnet de santé.

Les signes d'alerte sont des troubles dans les sphères de la **communication**, du **comportement** et dans les **relations sociales**.

Les **signes d'alerte majeurs** sont selon la HAS :

<u>Quel que soit l'âge</u>	Une inquiétude des parents concernant le développement de leur enfant, surtout dans les domaines de la communication et du langage type régression des compétences en langage et/ou en relations
<u>Chez le jeune enfant</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Une absence de babillage, de sourire et de gestes sociaux pour communiquer à 12 mois et au-delà (faire coucou, au revoir, pointer du doigt etc.) - Une tendance à l'isolement et à la solitude - Une absence de mots à 18 mois et au-delà - Une absence d'association de mots à 24 mois et au-delà
<u>Avant 18 mois</u>	<p>Il est possible d'observer des particularités spécifiques dans les domaines suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveau de vigilance : enfant trop calme/ trop agité - Sommeil : Troubles du sommeil - Diversification alimentaire : Refus de nouveaux aliments et de nouvelles textures - Régulation des émotions : colère excessive avec survenue potentielle de « crises » - Dans le développement de son répertoire moteur - L'exploration inhabituelle des objets de l'environnement
<u>Autour de 18 mois</u>	<p>Les signes d'alerte seront à cette tranche d'âge plus facilement repérables. On retrouvera des déficits dans les domaines suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Difficultés d'établissement de relations avec les parents, les membres de la famille, les proches et camarades - Manque d'attention et de réciprocité sociale : absence ou faible attention conjointe, difficultés de regard adressé (pas de regard dans les yeux), de sourire partagé, de pointage à distance. L'enfant ne répond pas à son prénom quand on l'appelle et ne montre pas de réaction. Il présente peu de réactions lors de séparations ou de retrouvailles avec ses parents - Langage expressif (syllabes répétées, puis utilisation régulière et adaptée de plusieurs mots) et réceptif (compréhension de consignes simples) - Difficultés dans le jeu socio-imitatif : absence de jeu « faire semblant », pas de contact avec les autres pour jouer - Réponses sensorielles : recherche ou évitements de sensations <p>Cependant, l'association d'au moins 2 signes parmi les signes précédents est nécessaire pour suspecter des TSA.</p>
<u>Au-delà de 18 mois et jusqu'à l'adolescence</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Signes précédents ou difficultés relationnelles : difficultés à créer des liens amicaux, tendance à l'isolement social, à engager, suivre ou participer à

<p><u>Au-delà de 18 mois et jusqu'à l'adolescence</u></p>	<p>une conversation, à prendre des initiatives sociales (sorties, invitations), à comprendre ou interpréter des intentions, des expressions langagières, le second degré, etc</p> <ul style="list-style-type: none"> - Combinées à des particularités dans le comportement, les routines, l'intolérance au changement et les intérêts devenant anormalement répétitifs, restreints et stéréotypés [81] ⇒ Mouvements répétitifs stéréotypés (stéréotypies) : mouvements répétitifs de la tête, des bras, du buste, discours répétitifs, utilisation d'objets de façon répétitive (ranger, aligner) ⇒ Répétition de sons ou de mots : écholalie (répétition automatique de sons ou de paroles) ⇒ Attachement à une routine et à des rituels : routine journalière, repas habituels, activités habituelles, etc... ⇒ Peurs inhabituelles ⇒ Intérêts excessifs, spécifiques et insolites : collections d'objets, savoirs et expertises (chiffres, lettres, périodes historiques, animaux, trains, voitures, métros, etc....) ⇒ Attachement à des objets
--	---

Tableau 1 : Signes d'alerte majeurs selon la HAS

Après repérage de signes par les parents ou n'importe quel professionnel, il est recommandé de programmer une consultation dans les **3 semaines** par le médecin chargé habituellement du suivi médical de l'enfant. Il y aura alors la mise en place d'une consultation spécialisée approfondie afin de repérer les signes de troubles du spectre de l'autisme.

Cette rencontre médicale est d'autant plus recommandée chez les enfants à risque de TSA, dans les cas suivants :

- En cas de signes d'alerte repéré par tout professionnel et d'inquiétude des parents concernant des difficultés de développement, de langage et de communication sociale
- Enfants nés prématurément
- Enfants exposés à des facteurs de risques pendant la grossesse
- Fratries d'enfants avec troubles du spectre de l'autisme

Les 3 cas précédents exposent des enfants présentant un **risque plus élevé de TSA.**

Selon l'âge de l'enfant, il existe des outils à disposition du professionnel pour évaluer le risque autistique et les symptômes autistiques. Nous verrons brièvement quelques-uns des plus fréquents :

- **M-CHAT-R Modified Checklist Autism for Toddlers (2009)**

Il s'agit d'une version améliorée du test M-CHAT. [82]

Il s'agit d'un test d'outil diagnostique mis au point utilisable pour les enfants de 16 à 30 mois, destiné aux parents. (Annexe 3)

Les interrogations portent sur le comportement de l'enfant et son attention envers autrui, ses marques d'intérêt. Il comporte 20 items, à réponse positive ou négative. [83]

Lorsque l'enfant ne donne pas les mêmes réponses que sur la grille de cotation, il est nécessaire de suspecter des signes d'autisme :

- Soit à **deux des items considérés comme critiques**
- Soit à **trois items** en général.

Dans la plupart des cas, OUI est une réponse habituelle, tandis que NON est une réponse à risque. Cependant, les éléments 2, 5, et 12 sont évalués de manière inverse, ce qui signifie que NON est une réponse normale et OUI est une réponse à risque.

Élément 2 : *Vous êtes-vous déjà demandé si votre enfant pourrait être sourd ?*

Élément 5 : *Est-ce que votre enfant fait des gestes inhabituels avec ses doigts près de ses yeux ? (PAR EXEMPLE : est-ce que votre enfant agite ses doigts près de ses yeux ?)*

Élément 12 : *Est-ce que les bruits du quotidien perturbent votre enfant ? (PAR EXEMPLE : Est-ce que votre enfant crie ou pleure en entendant l'aspirateur ou de la musique forte ?)*

L'algorithme de cotation du test permet d'arriver aux conclusions suivantes [83]:

RISQUE FAIBLE : *Score total entre 0-2 ; si l'enfant a moins de 24 mois, repasser le test après le deuxième anniversaire. Aucune autre action n'est requise à moins qu'une surveillance indique un risque de TSA.*

RISQUE MOYEN : *Score total entre 3-7 ; Faire passer le test de suivi (deuxième étape du M-CHAT-R/F) afin d'obtenir des informations complémentaires sur les réponses à risque. Si le score du M-CHAT-R/F reste de **2 ou plus**, le résultat est **positif**.*

Action requise : orienter l'enfant pour une évaluation diagnostic ainsi qu'une évaluation d'éligibilité pour une prise en charge précoce.

Si le score du test de suivi est de 0-1, le résultat est négatif. Aucune autre action n'est requise à moins qu'une surveillance indique un risque de TSA. L'enfant devra être réévalué lors des visites médicales suivantes.

RISQUE ELEVE : *Score total entre 8-20 ; Il est possible de contourner le test de suivi et de procéder directement à une évaluation de diagnostic ainsi qu'une évaluation d'éligibilité pour une prise en charge précoce.*

Le test ayant un fort taux de faux-positifs, en cas de résultat confirmant un risque de TSA, il est nécessaire de le compléter avec le M-CHAT-R/F (Follow-up).

Les réponses « OUI » et « NON » sont remplacées par « RÉUSSITE » et « ÉCHEC ». Il est nécessaire d'adresser uniquement les items auxquels l'enfant a échoué en premier lieu lors du test de suivi.

Si l'enfant échoue à deux éléments du test de suivi, l'entretien est considéré comme un dépistage positif. En cas de dépistage positif lors du M-CHAT R/F, il est conseillé de prendre en charge l'enfant pour établir un diagnostic le plus tôt possible

- **Q-CHAT (Quantitative Checklist for Autism in Toddlers)**

Il s'agit d'un test développé en 2012 par l'équipe de Carie Allison et est utilisable chez les enfants de 18 à 24 mois.

- **ASSQ**

Le ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire) est un outil développé en 1999 par Ehlers, Gillberg et Wing. [85] Il est utilisé chez les enfants et les adolescents sans trouble de développement associé et est rempli par les parents, un enseignant, ou toute autre personne proche de l'enfant.

Il s'agit d'un test composé de 27 items, et est évalué sur une échelle de 3 points (0-2), avec un maximum possible de 54.

0 point correspond à la réponse « pas vrai », 1 point pour « un peu vrai » et 2 points pour « très vrai ». [86]

Plus le score sera élevé, plus la probabilité de TSA sera élevée.

- **AQ**

Le AQ (Autism-spectrum Quotient) est un auto-questionnaire mis à disposition en 2001 par Simon Baron-Cohen et son équipe du Autism Research Centre de Cambridge. [87]

Ce test est adapté pour les adolescents de 12 à 15 ans, et comporte 50 questions divisées en 5 sous-groupes selon les thèmes suivants :

- Compétences sociales
- Attention aux détails
- Communication
- Imagination
- « Attention switching » : déficit d'attention

Quatre choix de réponses sont possibles : « Tout à fait d'accord », « plutôt d'accord », « plutôt pas d'accord » et « Pas du tout d'accord ».

Chaque réponse vaut 1 point si elle correspond à un trait autistique, et 0 si ce n'est pas le cas.

Un score supérieur à 32 suggère une forte probabilité de troubles du spectre autistique.

- **SRS-2**

Le SRS-2 (Social Responsiveness Scale, second edition) est utilisable de l'âge de 2 ans et demi jusqu'à l'âge adulte. Il peut être traduit en français par « l'échelle de réciprocité sociale ». Cet outil a été développé et publié par John N Constantino et Christian P Gruber en 2005 et réactualisé en 2012.

Ce test est composé de 65 items et utilise une échelle de Likert pour répondre aux questions, allant de 1 (pas du tout vrai) à 4 (presque toujours vrai). [88]

Il permet d'évaluer les symptômes d'autisme et leur sévérité. Là aussi, le questionnaire est rempli par un parent, un adulte, un professeur connaissant bien l'enfant (ou l'adulte) à la suite de l'observation de celui-ci dans son environnement habituel.

Le SRS-2 évalue les domaines suivants : [89]

- Conscience sociale
- Cognition sociale

- Communication sociale
- Motivation sociale
- Intérêts restreints et comportements répétitifs

L'interprétation du score se fait de manière globale en prenant en compte le score total et les scores des 5 sous parties. [90]

Pour résumer, le score total, allant de 32 points à 114 points oriente vers un risque ou non d'autisme de la manière suivante :

- Un score inférieur ou égal à 59 : Risque dans les limites normales, généralement non associé à un risque de TSA
- Un score compris entre 60 et 65 : Risque léger
- Un score compris entre 66 et 75 : Risque modéré
- Un score supérieur ou égal à 76 : Risque sévère, probabilité élevée de TSA

En cas de doute concernant le résultat de risque autistique, il sera recommandé de renouveler l'examen dans un délai de 1 mois, en soins primaires, toujours selon le même principe, avec le même acteur (médecin assurant son suivi).

Dans le cas où à l'issue de la consultation le risque de troubles du spectre de l'autisme est avéré, il va être nécessaire d'orienter les parents et l'enfant vers une consultation spécialisée réalisée par les professionnels de seconde ligne.

Il s'agira d'une **consultation à visée diagnostique spécialisée dans les troubles du neurodéveloppement auprès d'un pédopsychiatre et/ou d'un pédiatre.**

Compte tenu de l'urgence de la poursuite des investigations et dans l'attente d'un diagnostic final, il est recommandé d'orienter l'enfant vers d'autres spécialistes le plus rapidement possible, afin de commencer une première prise en charge.

La HAS recommande un délai **inférieur à 3 mois** entre la première consultation et cette prise en charge.

On peut retrouver l'implication des professionnels suivants :

- Un **médecin ORL** pour un examen de l'audition et un **ophtalmologue ou orthoptiste** pour un examen de la vision
- Un **orthophoniste** pour un bilan orthophonique de la communication et du langage oral

Si nécessaire, une prise en charge (visuelle, auditive, orthophonique) s'en suivra immédiatement par les professionnels adaptés :

- Un **psychomotricien, kinésithérapeute ou ergothérapeute** pour un bilan du développement moteur : examen de la motricité globale et fine, des mouvements coordonnés et des spécificités sensorielles
- Un **pédiatre** pour un examen complet de l'enfant

À l'issue de tous ces examens et de la prise en charge éventuelle, une consultation sera organisée afin d'assurer la suite du parcours en vue du diagnostic. Elle permet d'organiser une **synthèse** des premiers résultats à transmettre à l'équipe de seconde ligne, qui travaillera en étroite collaboration avec le médecin assurant le suivi habituel. Lorsque celui-ci confirmera le risque d'écart de développement, il sera nécessaire de déterminer et planifier les accompagnements et les bilans de l'enfant jusqu'à ce que le diagnostic soit possible. Un groupe de professionnels, désigné sous le terme de **plateforme de coordination et d'orientation (PCO)** assure ce rôle. Sur prescription, c'est le médecin qui adresse l'enfant à la PCO.

3.2 Étape 2 : La seconde ligne, pose du diagnostic

L'intervention de professionnels de seconde ligne est nécessaire à la pose du diagnostic ou non de TSA. Il s'agit d'équipes pluridisciplinaires spécialisées et formées aux TND (troubles neurodéveloppementaux).

On dénombre :

- Les services de pédopsychiatrie infante-juvénile dont CMP (centres médico-psychologiques)
- Les services de pédiatrie
- Les CAMSP : Centres d'action médico-sociale précoce
- Les CMPP : centres médico-psycho-pédagogiques
- Les réseaux de soins spécialisés sur le diagnostic et l'évaluation de l'autisme
- Les praticiens libéraux coordonnés entre eux par un médecin

▪ Les PCO

En 2019, la création de Plateformes de coordination et d'orientation (PCO) permet de faciliter le processus menant jusqu'au diagnostic, à destination des enfants de 0 à 6 ans et 6 à 12 ans, présentant un écart de développement repéré par un professionnel de première ligne. [91]

Il s'agit d'un regroupement de professionnels et de ressources d'un département se chargeant d'organiser le parcours diagnostique de l'enfant et la prise en charge financière en cas de recours à des professionnels non conventionnés par l'Assurance maladie (psychologues, psychomotriciens, ergothérapeutes, CAMSP, CMPP, CMP).

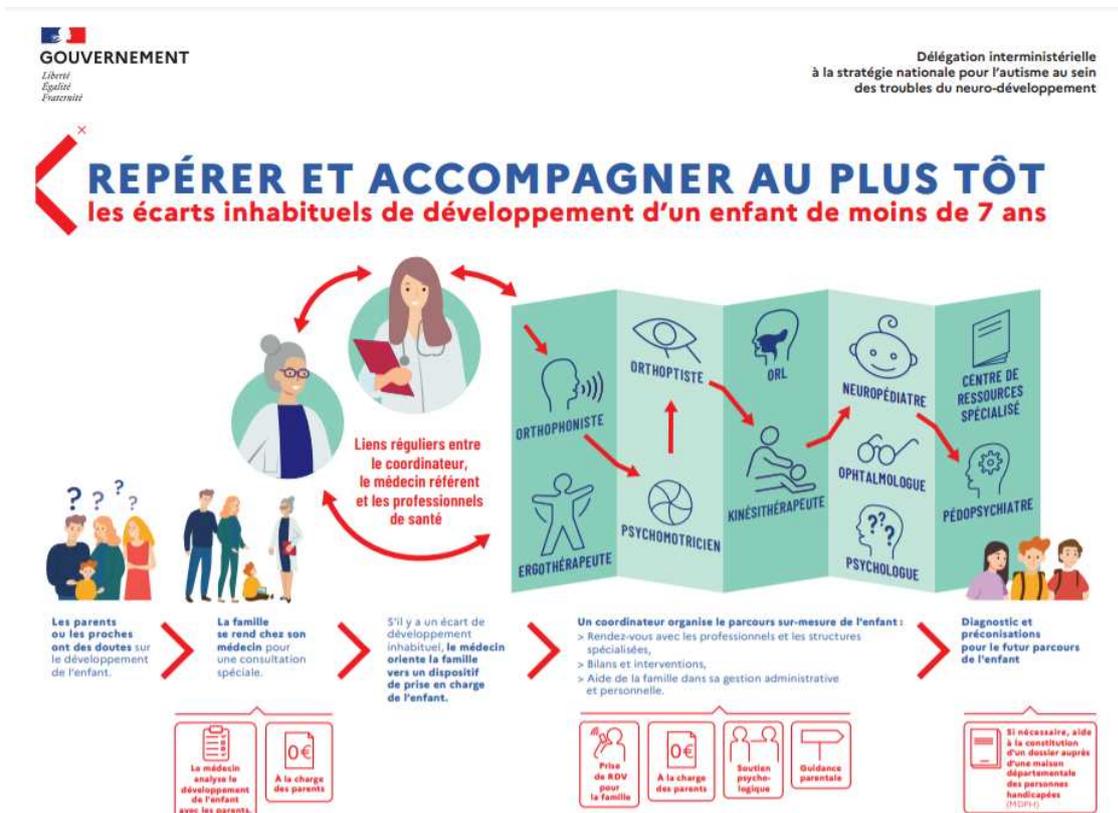


Figure 9 : Parcours diagnostique avec l'aide des PCO

Les plateformes assurent des prises de rendez-vous rapides auprès des spécialistes impliqués, pour agir au plus vite dans l'intérêt de l'enfant. On compte à ce jour 97 PCO en France, dans plusieurs départements, dont 5 dans le Nord pas de Calais.

La PCO offre également un soutien dans les diverses démarches scolaire ou au niveau des autorités.

Cette assistance est garantie pendant une **période de 12 mois**. Elle peut être renouvelée pour une seconde période de 12 mois (soit un total de 2 ans).

▪ **Intervention des professionnels de seconde ligne et pose du diagnostic**

Le diagnostic de TSA est un diagnostic clinique. Il est animé par l'intervention d'une équipe multidisciplinaire et porte sur les différentes sphères du développement et du comportement de l'individu. Chaque acteur impliqué échangera les informations recueillies dans le cadre de l'examen et des observations menées auprès de l'enfant avec les autres professionnels.

Il est recommandé de réaliser une **évaluation initiale du fonctionnement de l'enfant**, qui porte sur les différents aspects du développement de l'enfant, de son fonctionnement et de son environnement. À son issue, il sera possible de conclure à un potentiel diagnostic, de cibler les spécificités et besoin de la personne et les interventions à mettre en place afin de lui faciliter son handicap.

Selon les recommandations de la HAS, l'évaluation initiale du fonctionnement de l'enfant reposera sur [11]:

- Les observations directes et indirectes recueillies auprès des proches de l'enfant
- Des tests standardisés appropriés à l'âge de l'enfant, à son profil de développement, à son comportement en privilégiant les **tests et échelles validés disponibles**.
- Les domaines et activités décrits dans la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé.

Parmi les outils, tests et échelles, nous aborderons brièvement les plus largement utilisés.

▪ **Les outils diagnostiques**

Il est judicieux d'utiliser en premier lieu les classifications de référence : **DSM-5** (APA) et **CIM-11** (OMS) pour aider au diagnostic. Mais il existe d'autres outils à la disposition des professionnels, que nous verrons brièvement ici.

- **ADI-R** (Autism Diagnostic Interview - revised) - Entretien pour le diagnostic de l'autisme [92].

Il est proposé de l'enfance à l'âge adulte, à condition que l'âge mental soit supérieur à 2 ans. Cet entretien est centré sur les antécédents de développement de l'individu. Il permet de distinguer les enfants souffrant de TSA des enfants ayant un trouble spécifique du développement du langage ou un retard global du développement.

L'ADI-R a pour objectif est de détecter des comportements qui diffèrent de la norme dans les domaines suivants :

- Les interactions sociales réciproques
- La communication et le langage
- Les comportements stéréotypés et répétitifs

Il est souvent utilisé de manière concomitante au test ADOS-2.

- **ADOS-2** (Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition)

Lord et al., 1989, 1998, 2015

L'ADOS-2 est un test sous la forme de différentes mises en scènes proposées à l'enfant. [93]

- **CARS-2** (Childhood Autism Rating Scale-Second Edition) - Échelles d'évaluation de l'autisme chez l'enfant. [94]

Il s'agit d'une échelle s'adressant aux enfants de 2 ans et plus, permettant d'évaluer la sévérité de l'autisme.

- **ECA-R** (Échelle d'Evaluation du Comportement Autistique)

C'est une échelle créée par l'équipe du Professeur Gilbert Lelord du CHU de Tours en 1989. [95] Elle s'adresse aux enfants âgés d'au moins 3 ans.

- L'évaluation initiale du fonctionnement de l'enfant

Selon les BP l'évaluation initiale du fonctionnement de l'enfant, possédant une dimension pluridisciplinaire doit comporter une multitude d'éléments différents [96]:

- **Une anamnèse développementale détaillée** : là encore le rôle des parents sera primordial.

Il leur sera demandé de restituer avec précision, chronologiquement, toute observation ou information collectée au cours du développement de l'enfant pouvant alerter sur un risque de TSA (comportement, intérêts spécifiques de l'enfant)

Les parents seront interrogés sur le déroulé de la vie prénatale et post-natale de l'enfant, pouvant évoquer pour les professionnels des facteurs de risque de survenue des troubles

- **La vérification de la réalisation des tests de repérage standard** : audition, vision (ophtalmologique et orthoptique) car la sensorialité chez les personnes atteintes de trouble de l'autisme est altérée(81)
- **Un examen pédiatrique complet** : poids, taille, périmètre crânien, examens neurologiques
- **Une observation clinique de l'enfant, de des capacités de communication sociale et des comportements sociaux** afin de repérer les signes alertant et orientant vers un diagnostic d'autisme : utilisation des outils cités précédemment
- **Un examen des différentes dimensions du langage et de la communication non verbale et pragmatique** : attention conjointe, habiletés
- **Un examen du niveau de fonctionnement intellectuel et du profil cognitif** : détermination des points forts et difficultés
- **Un examen des capacités adaptatives de l'enfant** dans des situations de vie quotidienne sur la base des observations parentales
- **Un examen des fonctions psychomotrices** : habiletés motrices globales et fines
- **Un examen des processus d'intégration sensorielle**

L'évaluation devra faire l'objet d'une réévaluation constante en raison des évolutions potentielles et défaut de repérage pouvant être observés.

Dans le cas de diagnostic complexes, l'intervention de professionnels de 3e ligne (professionnels exerçant en centre de ressource autisme (CRA) ou en centre hospitalier pour avis médicaux spécialisés complémentaires : neuropédiatrie, génétique clinique, imagerie médicale) sera nécessaire.

- **Pose du diagnostic**

À la fin du parcours, l'ensemble des professionnels ayant participé à l'élaboration du processus s'entretiennent afin de partager leurs conclusions.

Il est recommandé que l'annonce du diagnostic soit réalisée à l'issue des bilans pluriprofessionnels par le médecin qui coordonne la démarche diagnostique (pédopsychiatre, pédiatre ou neuropédiatre, compétent dans le domaine des TSA) dans une **consultation dédiée**. [97]

L'annonce du diagnostic devrait comporter selon la HAS [97]:

- **L'annonce du diagnostic de TSA et des éventuels troubles associés**
- *Un éclairage précis sur la manière dont l'enfant se comporte en mettant en évidence ses compétences, ses potentialités et ses difficultés dans les différents domaines de son développement.*
- *Un temps d'échange permettant aux parents de poser d'éventuelles questions et les informer sur ce qu'est l'autisme, sa manière d'affecter le développement et le fonctionnement de l'enfant ; sur le risque de récurrence dans la fratrie.*
- *Des indications pour l'élaboration à venir d'un **projet personnalisé d'interventions** éducatives et thérapeutiques, et pour des aménagements pédagogiques adaptés aux besoins et aux demandes de l'enfant et de sa famille ainsi qu'à leurs priorités et leurs choix*
- *Un moment pour fournir des outils (brochures d'informations par exemple) permettant de guider les parents dans leur démarche d'annonce du diagnostic aux autres membres de leur famille et à leurs proches*
- *Un rapport médical écrit doit être remis, comprenant la synthèse des observations cliniques, les principaux résultats des bilans et les recommandations d'interventions éducatives, d'aménagements pédagogiques et thérapeutiques adaptés*

Ce compte rendu devra être adressé sous réserve d'accord des parents ou aidants aux médecins et professionnels concernés.

À l'issue d'une annonce diagnostique, il doit être proposé :

- La réalisation d'un **Certificat Médical (CERFA 15695*01)**, ainsi qu'un accompagnement pour la constitution du **dossier MDPH**. [98]

Les parents ou aidants d'enfants autistes, ou le patient lui-même doivent d'abord contacter la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) afin de formuler l'accompagnement et les interventions nécessaires. La mise en place du projet de vie de chaque personne en situation de handicap est assurée par la MDPH. La maison départementale des personnes handicapées (MDPH) est l'organisme qui accueille, informe et accompagne toute personne concernée par de telles démarches. [98]

Après l'identification de TSA par un professionnel de santé spécialisé, il sera possible d'évaluer les nécessités de compensation et d'adaptation pour mener à bien ce projet qui présentera une progression tout au long de la vie de la personne concernée. La MDPH déterminera les aides nécessaires (financières, matérielles ou humaines) en tenant compte de la situation du patient et de ses aidants. Ceci simplifiera la reconnaissance du handicap et permettra l'obtention d'aides pour la vie quotidienne, scolaire ou professionnelle

- La rédaction par le médecin d'un **protocole d'Affection Longue durée (ALD)** Certaines pathologies ouvrent droit, auprès de l'assurance maladie, à la reconnaissance d'affection longue durée (ALD). Les troubles du spectre de l'autisme en font partie. [99] L'ALD permet la prise en charge à 100% par l'assurance maladie des soins liés à cette pathologie :

- ◆ Les traitements
- ◆ Les examens biologiques
- ◆ Les consultations de professionnels de santé médicaux et paramédicaux ;
- ◆ Les transports en lien avec la maladie.

Une fois le diagnostic d'autisme posé, le médecin traitant va faire la demande de prise en charge ALD pour les soins liés aux TSA. Il remplit alors un document appelé protocole de soins qu'il envoie à l'assurance maladie. Ce document sera retourné une fois l'ALD validée par l'assurance maladie.

- L'identification d'un **médecin référent** et potentiellement **d'une équipe d'intervention**

L'étape primordiale ici est la rédaction du projet personnalisé d'interventions, qui orientera la suite de la prise en charge.

III) Prise en charge des troubles autistiques

1. Prise en charge multidisciplinaire

Comme vu lors de l'étape précédente, la prise en charge d'une personne atteinte de troubles du spectre de l'autisme est **multidisciplinaire**. L'intervention de divers professionnels de santé ou d'autres domaines est primordiale pour un accompagnement et des soins adaptés. Les parents et/ou aidants sont les premiers acteurs d'une bonne prise en charge.

La HAS informe que « *L'éducation et les soins visent à favoriser son épanouissement personnel, sa participation à la vie sociale et son autonomie, ainsi que sa qualité de vie* ».

1.1 Élaboration du projet personnalisé d'interventions ou projet de vie

La Haute Autorité de Santé (HAS) a élaboré des recommandations de bonnes pratiques professionnelles qui orientent les individus autistes, leur famille et leurs professionnels de santé dans la recherche de la meilleure prise en charge.

Après l'annonce du diagnostic, les parents et l'enfant (s'il est suffisamment grand) élaborent un projet personnalisé d'interventions éducatives et thérapeutiques. [100] Il est essentiel que les parents soient accompagnés pendant cette période de transition entre la fin de la démarche diagnostique et la mise en place du projet d'interventions.

La loi de 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes en situation de handicap a mis en place le droit à la compensation [101] qui concerne donc les individus atteints de TSA car l'autisme est reconnu comme un handicap.

Pour bénéficier de l'accompagnement et les interventions nécessaires, les parents d'enfants autistes doivent tout d'abord s'adresser à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Une **demande de reconnaissance du handicap devra être déposée**. Pour avoir accès à des interventions et accompagnements dédiés à l'autisme, la rédaction du **projet de vie** est importante. Si la personne autiste ne se trouve pas en capacité de le faire, c'est alors son représentant légal qui s'en chargera (enfant, incapacités).

Il est essentiel que chaque projet d'accompagnement soit **individualisé** et **multidimensionnel**. En effet, il intervient sur l'ensemble de manifestations des troubles du spectre de l'autisme (communication, langage, comportements répétitifs, relations...). La famille et les proches, les professionnels libéraux, les structures ou les établissements médico-sociaux, ainsi que l'environnement éducatif et professionnel sont tous des acteurs impliqués.

Il est recommandé de le structurer ainsi :

- La situation globale ;
- Les difficultés rencontrées ;
- Les attentes ;
- Un résumé des éléments-clés relatifs aux troubles et les objectifs.

Il devra comporter de nombreux éléments concernant :

- **Le diagnostic et le dépistage** : nom, prénom, âge, informations familiales et diagnostic établi par un médecin. Il est important de détailler les premiers signes de manifestation de l'autisme et l'évolution des troubles depuis leur dépistage
- **Les besoins et les attentes** concernant l'éducation, parcours scolaire et professionnel, la modalité des transports, le parcours médical, la vie sociale, loisirs, etc...

Il est important de mettre en avant les sujets importants, les difficultés que l'autisme implique dans sa vie. [102]

Le plus d'informations possible sur l'avenir souhaité devront être détaillées afin que la MDPH puisse proposer des prestations pour un accompagnement adapté et améliorer la qualité de vie de la personne concernée.

Dans le cas d'un enfant autiste, il peut être compliqué pour les parents de décider des souhaits et la trajectoire d'avenir. Dans ce cas, il sera intelligent d'insister sur les problématiques quotidiennes rencontrées : sensibilité aux bruits, accès de colère, difficultés d'alimentation, de socialisation, de sommeil, etc.

Ainsi, l'équipe pluridisciplinaire chargée de l'étude du dossier pourra observer ses conditions de vie ainsi que celles de ses proches. La MDPH sera alors en mesure d'offrir un plan de compensation sur mesure en fonction de la situation et des attentes. Ce document permet d'exprimer précisément ses **besoins du court au moyen terme**.

Après examen des documents, la MDPH proposera ce que l'on appelle un plan **personnalisé de compensation (PPC)**, et pour les enfants un **PPS (projet personnalisé de scolarisation)**. [103]

Il comprend des conseils de prise en charge, des recommandations concernant la scolarité et les prestations médico-sociales adaptées. En cas de validation par la CDAPH (Commissions des droits et de l'autonomie des personnes handicapées) du PPC ou PPS, la MDPH enverra la notification d'acceptation et il sera possible de profiter d'aides financières, matérielles et humaines proposées par les organismes compétents afin de soutenir la personne autiste.

La personne souffrant de TSA pourra être orientée vers des thérapies psychoéducatives et développementales. Elles apprendront à maîtriser les symptômes de l'autisme et aideront à mieux gérer sa vie sociale et ses relations avec autrui.

1.2 Les différents types d'intervention

La prise en charge doit être précoce et individualisée. Elle sera réévaluée et adaptée selon les besoins du sujet autiste. Les interventions recommandées par la HAS ont un effet sur le développement psychomoteur, cognitif et social.

Nous aborderons brièvement les différents types d'intervention existantes à ce jour en se basant essentiellement sur les recommandations de la HAS. [104]

▪ La méthode ABA

La méthode d'intervention précoce ABA (Applied Behaviour Analysis, ou analyse comportementale fait partie des **recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)** pour l'accompagnement des enfants autistes.

L'ABA permet de développer tout apprentissage comme l'habileté sociale, la propreté, l'autonomie, les jeux autonomes, le langage et la communication.

Ce type d'enseignement est individualisé en fonction du niveau d'attention de l'enfant, de sa vitesse d'apprentissage, de sa capacité à généraliser les nouveaux apprentissages.

▪ La méthode Denver

La méthode de Denver ou ESDM (Early Start Denver Model) est une méthode d'intervention précoce développementale, éducative et comportementale adaptée aux enfants âgés de 1 à 5 ans souffrant de troubles de l'autisme, assurée par une équipe pluridisciplinaire de professionnels spécialisés dans l'autisme.

Elle vise à accroître la communication verbale et non verbale, l'attention, le partage et l'envie de se joindre aux autres et jouer. La méthode utilise la stimulation et l'affect.

Elle est caractérisée par des séances intensives, individualisées pour chaque enfant en centralisant et se basant sur le jeu. Les parents sont impliqués dans ce processus.

▪ Le programme TEACCH

La méthode TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicaped Children*) est un élément d'accompagnement éducatif précoce des enfants autistes. Cet accompagnement cognitif peut être utilisée tout au long de leur vie, même à l'âge adulte.

Cette méthode vise à développer l'autonomie de l'enfant lors de séances de travail individuelles. Elle encourage les enfants autistes à apprendre à réaliser des tâches par eux-mêmes en utilisant les supports adaptés.

Le programme TEACCH consiste en une organisation de l'environnement des enfants. Des supports visuels lui permettent d'organiser ses comportements et d'approfondir sa compréhension de son mode de vie. Cette méthode est élaborée en partenariat avec la famille.

▪ La thérapie d'échange et de développement (TED)

Il s'agit d'une thérapie mise en place très tôt dans l'enfance afin d'améliorer la communication, les échanges, les capacités à imiter et être attentif à l'environnement. [105]

Elle est destinée aux enfants souffrant de troubles du spectre de l'autisme et est fondée sur l'interaction ludique entre l'enfant et le thérapeute où celui-ci inclue des activités favorisant le contact visuel, le contrôle des émotions et l'engagement dans des relations avec autrui.

On recommande de la mettre en place avant l'âge de 4 ans car c'est à ce moment que la plasticité neuronale est importante, favorisant ainsi la rééducation des fonctions cérébrales.

▪ Les interventions focalisées/spécifiques

Il s'agit d'interventions dites focalisées ou spécifiques, concentrées sur un faible nombre de domaines particuliers, essentiellement après l'âge de 4 ans. D'après la HAS, ce type d'intervention est soit mis en place en complément des autres types de méthodes d'intervention si l'enfant montre un niveau de développement de la communication, des interactions sociales et du fonctionnement cognitif, soit de manière indépendante si la personne autiste ne possède pas de retard mental associé. [106]

Elles se concentrent ainsi simplement sur un symptôme, une spécificité particulière et non sur le fonctionnement global de l'individu, en visant une amélioration précise d'un seul domaine particulier.

On parle ici par exemple d'interventions dans les domaines suivants [107] :

- L'orthophonie : Séances d'orthophonie à but d'amélioration de la communication et du langage
- Le domaine psychomoteur : bilan et accompagnement par des psychomotriciens et ergothérapeutes pour le développement sensoriel moteur
- Le domaine psychologique : interventions en groupe ou individuelle avec par exemple les thérapies cognitivo-comportementales pour la régulation émotionnelle

▪ La scolarisation des enfants avec TSA

Il existe différents parcours de scolarisation pour les enfants avec TSA [108].

Il s'agit de :

- **La classe ordinaire** : Il s'agit d'une scolarisation dite classique dans une classe avec d'autres enfants.

L'enfant peut être accompagné en classe par un **AESH** (Accompagnant d'élève en situation de handicap) pour répondre à ses différents besoins.

Il existe également le dispositif **ULIS** (Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire) qui permet à l'enfant de bénéficier d'une aide adaptée.

- **La classe spécifique** : On appelle ce dispositif Unité d'enseignement maternelle (UEMA) ou élémentaire autisme (UEEA).

Une équipe formée à l'autisme et aux bonnes pratiques recommandées par la Haute autorité de santé anime la classe. De manière générale, l'équipe comprend un professeur spécialisé, des éducateurs, des psychologues, des psychomotriciens et

aussi des orthophonistes. Ainsi, les enfants profitent de l'environnement éducatif classique d'une école, ainsi que de programmes d'éducation et de rééducation spécialisés. Ils bénéficient aussi d'un temps d'inclusion en classe ordinaire.

- **Le dispositif d'autorégulation** : Le « dispositif d'autorégulation » représente une nouvelle approche de l'éducation inclusive : les enfants continuent à fréquenter l'école, dans leur classe habituelle, avec leurs camarades de même âge, mais bénéficient selon un programme personnalisé d'un enseignement « d'autorégulation ». Dans l'école, une salle leur est consacrée. Dans celle-ci, une équipe spécialisée leur enseigne un ensemble de méthodes visant à améliorer leur attention, leur comportement et leurs émotions tout au long de la journée. Ils rejoignent ensuite leur salle de classe dès qu'ils se sentent capables.
- **L'institut médicoéducatif (IME)**, que nous aborderons par la suite.

1.3 Les structures d'accueil

En fonction de ses besoins, la personne souffrant de TSA peut être accueillie au sein d'un établissement médico-social. [109] Cette prise en charge peut être complémentaire à la scolarisation chez les enfants et les adolescents. [110]

▪ Centre médico-psycho pédagogique (CMPP)

Ce centre met à disposition des consultations en vue d'établir un diagnostic et une prise en charge ambulatoire.

Il s'adresse aux enfants et adolescents, du plus jeune âge jusqu'à 20 ans, en proposant un lieu d'écoute, de prévention et de soins. Son but est d'encourager l'adaptation, le développement et la progression des compétences de l'individu dans son quotidien.

▪ Institut médicoéducatif (IME)

Il offre grâce à une équipe pluridisciplinaire, des interventions pédagogiques, médicales et paramédicales pour permettre aux enfants et adolescents en situation de handicap de gagner en autonomie dans les tâches quotidiennes.

Ce type d'établissement est souvent sollicité par les parents d'un enfant souffrant de troubles qui ne lui permettent pas de suivre des cours en classe ordinaire.

L'IME est ouvert aux enfants et adolescents âgés de 6 à 20 ans atteints de déficience intellectuelle.

▪ Institut médico-pédagogique (IMP)

Ce type de structure est rattaché aux IME et accueille spécifiquement des personnes autistes. Il propose une éducation et une scolarisation adaptées aux difficultés et aux besoins de l'enfant de 3 à 14 ans.

Il existe également des structures destinées aux adultes :

- **Établissement et services d'aide par le travail (ESAT)**

Cette institution accueille des adultes handicapés de 20 à 60 ans, qui ne possèdent pas les aptitudes nécessaires pour travailler dans une entreprise adaptée ou conventionnelle, ni pour mener une carrière autonome.

Ils offrent à des adultes en situation de handicap une opportunité d'activité professionnelle dans un milieu de travail protégé et sécurisé, en plus d'un accompagnement médico-social. Certains des établissements sont spécialisés dans l'accueil d'adultes autistes.

- **Section d'apprentissage spécialisé (SAS)**

Cet établissement médico-social protégé est conçu pour recevoir et soutenir des adultes en situation de handicap psychique dont le projet d'insertion professionnelle ne correspond pas à leurs compétences actuelles (par exemple, en raison d'un manque de maturité et/ou d'autonomie). La SAS est aussi un lieu d'apprentissage de la vie sociale.

- **Foyer d'hébergement**

Cette institution propose des logements collectifs ou individuels pour des adultes en activité professionnelle, du lundi au vendredi et/ou le week-end. Des établissements d'hébergement spécialisés dans l'accueil d'adultes atteints d'autisme existent.

Elle est destinée aux individus en situation de handicap qui travaillent dans un environnement ordinaire, dans une entreprise adaptée ou dans un établissement et services d'aide par le travail (ESAT).

- **Foyer d'accueil médicalisé (FAM)**

Cette structure offre aux adultes un lieu d'accueil et de vie. Les professionnels offrent une assistance pour les tâches quotidiennes essentielles, un soutien et un suivi médical réguliers. Les activités proposées jouent un rôle essentiel dans le développement et le maintien des compétences cognitives, ainsi que dans l'épanouissement personnel des adultes. Des centres d'accueil spécialisés dans l'accueil d'adultes autistes existent. Les adultes hébergés en FAM sont généralement un peu moins dépendants que ceux hébergés en MAS mais dans la réalité les publics sont similaires.

Elle s'adresse aux adultes lourdement handicapés dont la dépendance est partielle ou totale, ayant besoin d'une aide pour la plupart des gestes du quotidien (se laver, s'habiller, se nourrir, se déplacer) et de soins de santé réguliers.

- **Maison d'accueil spécialisée (MAS)**

La MAS offre quasiment les mêmes services qu'un FAM.

Cependant, elle s'adresse aux adultes lourdement handicapés dont la faible autonomie nécessite le recours à une tierce personne de façon constante ou dont l'état

de santé nécessite une surveillance médicale importante et des soins médicaux constants.

- **Foyer de vie, foyer occupationnel ou foyer de jour**

Ces institutions offrent aux adultes des activités de détente et un accompagnement médico-social afin d'encourager leur épanouissement personnel. Selon les établissements, il est possible d'accueillir en internat, semi-internat ou uniquement de jour. Il existe des établissements dédiés à l'accueil des adultes autistes.

Ce type de structure est adapté aux personnes en situation de handicap disposant d'une autonomie réduite mais suffisante pour participer à des activités de groupe, ne pouvant pas travailler en milieu protégé et ne relevant pas d'une structure médicalisée.

C'est la MPDH qui oriente vers ces derniers types d'hébergements.

2. Prise en charge pharmacologique des comorbidités

La prise en charge pharmacologique des troubles du spectre de l'autisme en eux même n'existe pas. L'autisme ne se « guérit » pas, il n'existe pas de traitement.

Il accompagne **le traitement psycho-éducatif**.

Elle a pour objectif de prendre en charge les comorbidités/ troubles associés et à faciliter la vie des personnes atteintes en gérant les symptômes fréquemment associés.

La HAS recommande une prise en charge pharmacologique dans les domaines suivants [111] :

- La douleur
- L'épilepsie
- Les comorbidités somatiques

Les traitements médicamenteux sont envisagés en seconde intention dans les cas suivants :

- La dépression ou l'anxiété associée aux TED
- Les troubles sévères du comportement à type d'auto ou hétéro-agressivité
- Les troubles du comportement ou troubles du sommeil

Nous aborderons ici brièvement certaines classes médicamenteuses pouvant être utilisées.

2.1 Les antiépileptiques ou anti convulsivants

La prévalence de l'épilepsie est plus élevée chez les sujets avec autisme que dans la population générale. Les anticonvulsivants seront donc ici utilisés pour les troubles épileptiques mais possèdent également d'autres indications psychiatriques comme le Valproate de sodium utilisé pour les troubles du comportement liés à l'épilepsie, le Diazépam pour les crises d'angoisse aiguës, les états d'agitation et d'anxiété, le Tegretol pour les troubles bipolaires. Il existe les anti-épileptiques à large spectre et les anti-épileptiques à spectre étroit.

Antiépileptiques à large spectre	Anti-épileptiques à spectre étroit
Brivaracétam (BRIVIACT®) Lamotrigine (LAMICTAL®) Lévétiracétam (KEPPRA®) Pérampanel (FYCOMPA®) Topiramate (ÉPITOMAX®) Valproate de sodium (DEPAKINE®/DEPAKINE CHRONO®/MICROPAKINE®) Zonisamide (ZONEGRAN®)	Carbamazépine (TEGRETOL®) Gabapentine (NEURONTIN®) Lacosamide (VIMPAT®) Oxcarbazépine (TRILEPTAL®) Prégabaline (LYRICA®) Phénobarbital (GARDENAL®) Phénytoïne (DI-HYDAN®) Tiagabine (GABITRIL®) Eslicarbazépine (ZEBINIX®)

Antiépileptiques à usage limité	Ethosuximide (ZARONTIN®) Felbamate (TALOXIA®) Rufinamide (INOVELON®) Stiripentol (DIACOMIT®) Vigabatrine (SABRIL®)
--	---

Tableau 2 : Classement des antiépileptiques selon leur spectre d'usage

Les médicaments antiépileptiques peuvent également être classés en générations, selon leur date de mise sur le marché :

Antiépileptiques de première génération	Antiépileptiques de deuxième génération
Valproate Benzodiazépines : Diazépam, Clobazam, Clonazépam, Midazolam Barbituriques : Phénobarbital, Primidone Carbamazépine Hydantoïnes : Phénytoïne, Ethosuximide	Lamotrigine Topiramate Lévétiracétam Gabapentine Tiagabine Vigabatrine Prégabaline Felbamate Lacosamide Zonisamide Perampanel Cannabinoïdes

Tableau 3 : Générations d'antiépileptiques

Mécanisme d'action :

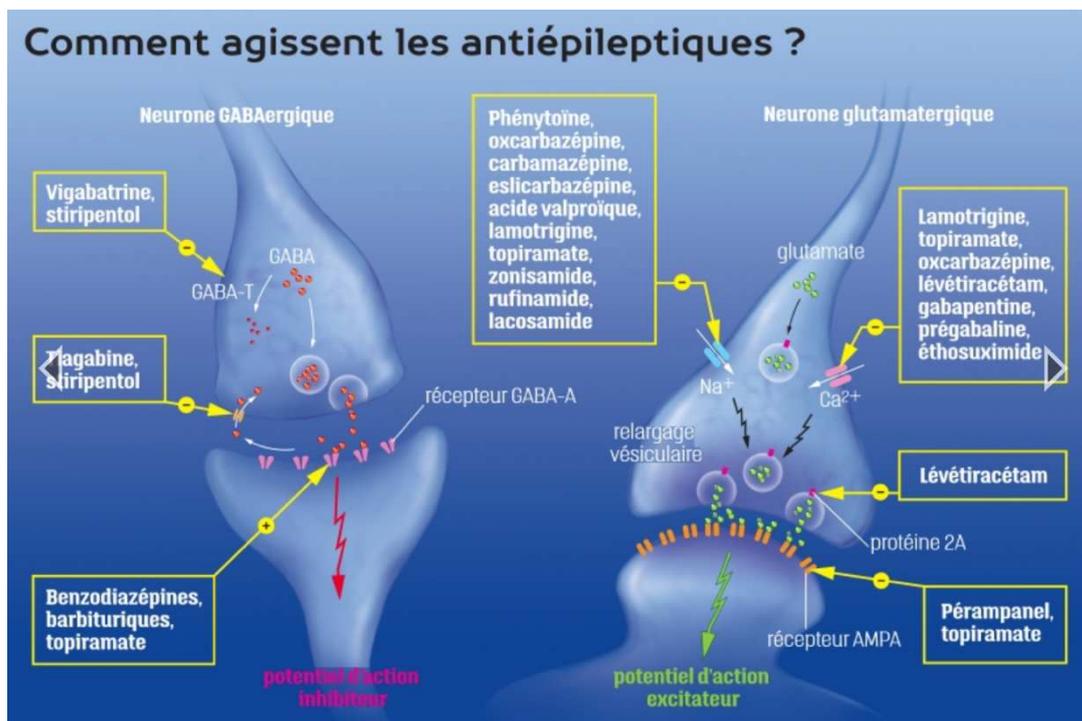


Figure 10 : Mode d'action des antiépileptiques [112]

Les antiépileptiques n'agissent pas tous au même niveau. Ils fonctionnent selon les mécanismes d'action suivants, que l'on trouve schématisés ci-dessus.

Antiépileptiques de première génération	
Acide valproïque	<ul style="list-style-type: none"> - Stimule la glutamate déshydrogénase - Inhibition de la GABA transaminase responsable de la dégradation du GABA : Action glutamatergique - Inhibition des canaux sodiques et calciques voltage dépendants
Benzodiazépines	Potentialisation du GABA : Fixation sur le récepteur GABA A, augmentation de la fréquence d'ouverture des canaux chlore entraînant une hyperpolarisation et la génération d'un potentiel postsynaptique inhibiteur
Barbituriques	Potentialisation du GABA : Fixation sur le récepteur GABA A, augmentation de la fréquence d'ouverture des canaux chlore entraînant une hyperpolarisation et la génération d'un potentiel postsynaptique inhibiteur
Carbamazépine Oxcarbazépine	Blocage des canaux sodiques voltage dépendants
Phénytoïne	<ul style="list-style-type: none"> - Blocage des canaux sodiques voltage dépendants - Stimulation de la glutamate déshydrogénase - Inhibition de la recapture du GABA
Antiépileptiques de deuxième génération	
Lamotrigine	Blocage des canaux sodiques voltage dépendants
Topiramate	<ul style="list-style-type: none"> - Blocage des canaux sodiques voltage dépendants - Inhibition des récepteurs au glutamate - Augmentation de la sensibilité des récepteurs GABA A pour le GABA
Gabapentine Prégabaline	Analogues structuraux du GABA : inhibition des canaux calciques voltage dépendants
Tiagabine	Analogue structural du GABA : Inhibiteur de la recapture du GABA
Vigabatrine	Inhibition spécifique et irréversible de la GABA transaminase : augmentation de la concentration en GABA
Felbamate	Antagoniste du récepteur NMDA au glutamate
Pérampanel	Antagoniste sélectif et non compétitif du récepteur AMPA au glutamate
Lévétiracétam	Pas complètement élucidé ; Fixation à la SV2A (au niveau des vésicules du bouton synaptique) inhibant l'exocytose de glutamate dans la synapse et l'influx calcique

Tableau 4 : Mécanismes d'action des antiépileptiques

De manière globale, on retrouve :

- Un blocage de la transmission glutamatergique
- Une potentialisation de l'action inhibitrice GABAergique
- Un blocage des canaux calciques
- Un blocage des canaux sodiques voltages dépendants

Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques et les autres médicaments doivent être surveillées.

Parmi les interactions les plus communes nous pouvons noter :

- *Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Oxcarbazépine*: **inducteurs enzymatiques**

En augmentant l'activité des enzymes hépatiques CYP3A4 et CYP2C9, le métabolisme d'autres médicaments est accéléré rendant leur efficacité moins importante.

Ainsi ces antiépileptiques sont impliqués dans la diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux, des anticoagulants (warfarine), les antirétroviraux, les psychotropes, le fentanyl, l'érythromycine, le lithium et autres antiépileptiques (notamment le valproate ou la lamotrigine)

La carbamazépine est un **puissant inducteur enzymatique**.

- *Valproate de sodium* : **inhibiteur enzymatique**

En diminuant l'activité des enzymes hépatiques, le métabolisme d'autres molécules est augmenté rendant leur concentration élevée, induisant des effets indésirables graves (augmentation des concentrations de lamotrigine entraînant des effets cutanés sévères).

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables les plus fréquents on retrouve :

Effets indésirables	
Troubles neuropsychiatriques	Fatigue, troubles de la vigilance, de la mémoire ou de la concentration, céphalées, tremblements (<i>oxcarbazépine, lamotrigine, gabapentine, lacosamide, vigabatrine, brivacétam</i>) Troubles de l'humeur et du comportement (<i>brivacétam, lévétiracétam, pérampanel, topiramate, éthosuximide</i>)
Troubles cutanés	Urticaire (<i>éthosuximide</i>), syndrome de Stevens-Johnson ou Lyell ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) avec éosinophilie et symptômes systémiques (<i>carbamazépine, oxcarbazépine, felbamate, lévétiracétam, pérampanel, lamotrigine</i>)

Troubles digestifs	Nausées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit avec perte de poids (<i>felbamate, topiramate, stiripentol, lévétiracétam, éthosuximide</i>) ou stimulation d'appétit avec prise de poids (<i>vigabatrine, valproate, carbamazépine, gabapentine</i>), atteintes hépatiques (<i>felbamate</i>)
Atteintes hématologiques	Risque d'aplasie médullaire (<i>felbamate</i>), leucopénie (<i>carbamazépine, brivacétam, éthosuximide</i>), thrombopénie (<i>valproate, stiripentol</i>)
Troubles métaboliques	Acidose métabolique (<i>topiramate</i>), risque d'hyponatrémie (<i>carbamazépine, oxcarbazépine</i>), troubles du métabolisme phosphocalcique, augmentation des transaminases (<i>valproate</i>)
Troubles oculaires	Risque d'amputation du champ visuel (<i>vigabatrine</i>), troubles visuels type vision floue, diplopie, nystagmus (<i>carbamazépine, gabapentine, topiramate, rufinamide, lévétiracétam</i>), myopie (<i>topiramate</i>)
Troubles cardiaques	Allongement du QT à l'ECG (<i>lévétiracétam</i>), troubles du rythme et de la conduction cardiaque (<i>lacosamide</i>)
Effets tératogènes	Valproate, topiramate, carbamazépine

Tableau 5 : Effets indésirables les plus fréquents des antiépileptiques

Conseils du pharmacien au comptoir :

Le pharmacien doit accompagner le patient dans la bonne prise de son traitement antiépileptique et son observance : rappeler les posologies, les moments de prises, la durée du traitement. Il doit informer sur les effets secondaires les plus communs ainsi que les interactions médicamenteuses éventuelles.

Il est aussi judicieux de rappeler les règles hygiéno-diététiques suivantes :

- ◆ Adopter une alimentation équilibrée et riche en calcium et vitamine D palliant la déminéralisation osseuse
- ◆ Pratiquer une activité physique régulière adaptée si possible
- ◆ Conserver des horaires de sommeil réguliers et avoir un bon sommeil
- ◆ Adopter des horaires réguliers pour le repas
- ◆ Limiter voire supprimer les substances excitantes : alcool, tabac, café, thé, toxiques
- ◆ Rester vigilant sur l'exposition aux lumières excessives, les lumières clignotantes

Pertinence dans les TSA

Les médicaments anticonvulsivants sont utilisés chez des personnes avec TSA qui ont une épilepsie de la même façon que chez toute autre personne affectée. [113]

2.2 Les stimulants

Les psychostimulants sont envisagés comme traitement pour les enfants ayant un TSA associé au TDAH. [114]

La molécule utilisée est le **Méthylphénidate**. Elle est indiquée dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant âgé de 6 ans et plus et chez l'adulte lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un spécialiste en pédiatrie ou un psychiatre pour enfants et adolescents.

Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate en France :

- Ritaline[®] : libération immédiate (10mg) et libération prolongée (10, 20, 30 et 40mg en gélules)
- Quasym[®] : Libération prolongée (10,20 et 30mg en gélules)
- Concerta[®] : Libération prolongée (18, 36 et 54 mg en comprimés)
- Medikinet[®] : Libération modifiée (5,10,20, 30 et 40mg en gélules)

Il s'agit de médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants, à prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours.



Figure 11 : Boîtes de Ritaline[®], Quasym[®], Medikinet[®] et Concerta[®]

Mécanisme d'action

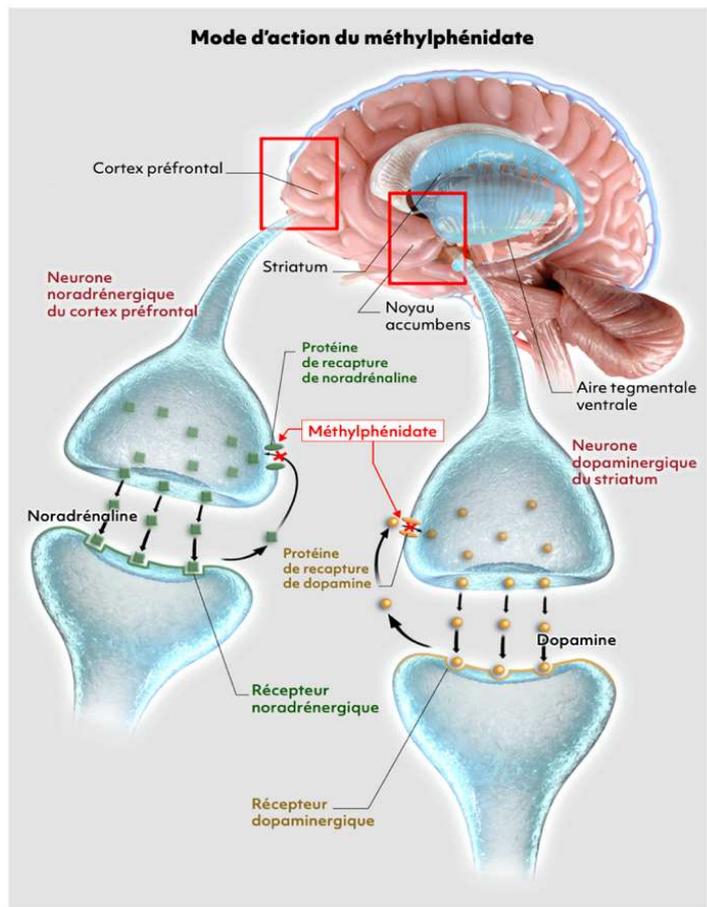


Figure 12 : Mode d'action du Méthylphénidate [115]

Le méthylphénidate est un **stimulant modéré du système nerveux central (SNC)** dont le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé.

Il s'agit d'un **sympathomimétique indirect** qui **augmente la concentration en monoamines dans les fentes synaptiques**. Il agirait en **inhibant la recapture présynaptique** de la **dopamine** et de la **noradrénaline**.

Interactions médicamenteuses et contre-indications

Le méthylphénidate ne doit **pas être associé aux IMAO non sélectifs**, un délai de deux semaines doit être respecté entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement sous méthylphénidate.

Aussi, **l'association du méthylphénidate aux sympathomimétiques indirects** (bupropion, éphédrine, pseudoéphédrine) et aux sympathomimétiques alpha (étilefrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, tuaminoheptane) est **contre-indiquée**.

L'association à ces molécules augmente le risque de **poussée hypertensive**.

Effets indésirables

Les effets indésirables pouvant être le plus fréquemment rencontrés sont les suivants :

	Effets indésirables
Troubles de la sphère ORL	Sécheresse buccale ; Vertiges ; Rhinopharyngite ; Douleurs oropharyngée ; Sinusite ; Bruxisme ; Douleurs dentaires
Troubles dermatologiques	Alopécie ; Prurit ; Éruption cutanée ; Urticaire ; Hyperhidrose
Troubles ophtalmiques	Trouble de l'accommodation
Troubles psychiatriques	Irritabilité ; Insomnie ; Attaque de panique ; Sensation de nervosité ; Stress ; Diminution de la libido ; Labilité affective ; Anomalies du comportement ; Nervosité ; Dépression ; Anxiété ; Agressivité ; Agitation
Troubles métaboliques	Prise de poids ; Anorexie ; diminution de l'appétit
Troubles cardiovasculaires	Tachycardie ; hypertension artérielle ; Augmentation de la fréquence cardiaque ; Palpitations ; Modification de la tension ; Arythmie
Troubles digestifs	Gêne gastrique ; douleurs abdominales ; dyspepsie ; nausées ; vomissements ; diarrhée ; soif
Troubles du système musculosquelettique	Contractures musculaires ; Tensions musculaires ; Douleurs articulaires ; contractions fasciculaires ; retard de croissance
Troubles du système nerveux	Paresthésie ; Somnolence ; céphalées ; céphalées de tension ; Tics ; Dyskinésie ; Hyperactivité psychomotrice ; diminution du seuil épileptogène
Troubles du système respiratoire	Infection des voies respiratoires supérieures ; toux
Les autres effets	Fièvre ; Asthénie ; Fatigue ; Priapisme

Tableau 6: Effets indésirables les plus fréquents du méthylphénidate

Particularités du traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, est nécessaire.

Le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance. Ceux-ci ainsi que l'appétit chez les enfants doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance.

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu, et la pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois.

L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il est nécessaire de surveiller les patients en raison du risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

L'augmentation de posologie sera réalisée progressivement au début du traitement. L'adaptation posologique débutera à la dose la plus faible possible, et sera progressive par paliers de 18 mg environ chaque semaine.

Conseils du pharmacien au comptoir

Le pharmacien doit accompagner le patient dans la bonne prise de son traitement et son observance : rappeler les posologies, les moments de prises, la durée du traitement

Il est important de rappeler de prendre le méthylphénidate le matin ou le midi, afin d'éviter la survenue d'une insomnie, connue comme effet indésirable du traitement.

Il est important aussi de rappeler les règles hygiéno-diététiques nécessaires pour améliorer la qualité de vie du patient :

- ◆ Adopter une bonne hygiène de sommeil
- ◆ Pratiquer une activité physique régulière et adaptée dans la mesure du possible
- ◆ Adopter une alimentation équilibrée

Pertinence dans les TSA

Les médicaments stimulants sont utilisés chez des personnes avec TSA de la même façon que chez toute autre personne affectée mais la HAS met tout de même en garde pour leur utilisation en raison de la sensibilité des enfants avec TED aux stimulants, pouvant avoir comme effet une augmentation des stéréotypies. [113]

2.3 Les anxiolytiques

Les médicaments anxiolytiques visent à soulager les symptômes psychologiques et/ou somatiques de l'anxiété, en complément d'une thérapie psychothérapeutique. Il existe plusieurs classes de médicaments utilisés pour traiter l'anxiété : les anxiolytiques benzodiazépiniques et les anxiolytiques non benzodiazépiniques.

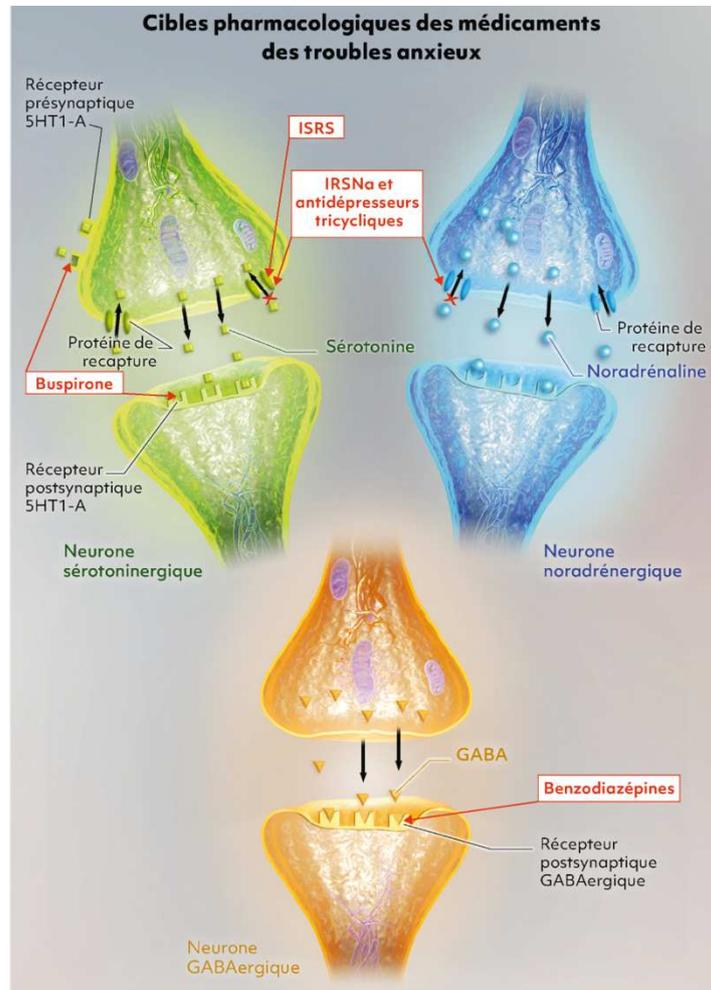


Figure 13 : Mode d'action des anxiolytiques [116]

a) Les anxiolytiques benzodiazépiniques

On retrouve dans cette classe l'**Alprazolam** (XANAX®), le **bromazépam** (LEXOMIL®), le **diazépam** (VALIUM®), le **prazépam** (LYSANXIA®), l'**oxazépam** (SERESTA®), le **lorazépam** (TEMESTA®), le **clorazépate dipotassique** (TRANXENE®), le **clobazam** (URBANYL®) et le **clotiazépam** (VERATRAN®)

Mécanisme d'action

Les benzodiazépines sont des **agonistes GABAergiques** (récepteurs BZ1 et BZ2) qui **diminuent l'excitabilité neuronale en modulant l'ouverture du canal chlore**.

Ils possèdent des propriétés myorelaxantes, anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, anticonvulsivantes et amnésiantes.

Interactions médicamenteuses

La consommation d'alcool est déconseillée car majeure l'effet sédatif des benzodiazépines.

L'association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (antihistaminiques, autres anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques, morphiniques) doit prendre en compte le risque majoré de diminution de la vigilance, et pour les opiacés, de détresse respiratoire. L'association de deux benzodiazépines n'est pas recommandée. Les benzodiazépines sont **contre-indiqués** chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë, de myasthénie, d'apnée du sommeil, d'insuffisance hépatique sévère et doivent être utilisés avec précaution dans le cas d'autres pathologies respiratoires.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont la baisse de la vigilance, la somnolence, des sensations vertigineuses, des troubles de l'équilibre et faiblesse musculaire qui aggravent le risque de chutes chez la personne âgée ; amnésie rétrograde et altération des fonctions psychomotrices.

b) Les anxiolytiques non benzodiazépiniques

Certains antidépresseurs (ISRS et IRSNa comme respectivement l'escitalopram, paroxétine et venlafaxine, duloxétine) peuvent être utilisés pour traiter les troubles anxieux. Cependant nous parlerons ici simplement d'autres médicaments : la buspirone, l'hydroxyzine et la prégabaline

Mécanismes d'action

- **La buspirone**

Le mécanisme d'action de la buspirone n'est pas entièrement connu. À l'heure actuelle, il semble que son activité soit principalement liée à ses effets sur les récepteurs de la sérotonine. Elle est principalement un agoniste des récepteurs 5 HT1A présynaptiques et un agoniste partiel des récepteurs 5 HT1A post-synaptiques. Les doses recommandées pour les troubles anxieux sont également antagonistes des récepteurs D2, principalement présynaptiques.

- **L'hydroxyzine**

L'hydroxyzine est un **antihistaminique antagoniste des récepteurs H₁** centraux et périphériques aux propriétés anticholinergiques.

- **La prégabaline**

La prégabaline est un **analogue du GABA**. Elle se lie également à des canaux calciques voltage-dépendants, sur une sous unité spécifique $\alpha 2-\delta$. Cette fixation activerait les voies noradrénergiques descendantes et conduit à ses effets.

Les interactions médicamenteuses

- **La buspirone**

L'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (érythromycine, itraconazole) est déconseillée. La consommation de jus de pamplemousse est à éviter.

- **L'hydroxyzine**

L'association avec des médicaments allongeant l'intervalle QT (dont le citalopram et l'escitalopram) est contre-indiquée, celles avec les autres déprimeurs du système nerveux central ou anticholinergiques doivent prendre en compte une addition d'effets indésirables de même nature.

- **La prégabaline**

La prise concomitante avec d'autres médicaments sédatifs est à éviter.

Effets indésirables

Les effets indésirables pouvant être le plus fréquemment rencontrés sont les suivants :

Molécules	Effets indésirables
Buspirone (BUSPAR®)	<ul style="list-style-type: none"> - Nervosité - Insomnie - Vertiges - Céphalées - Somnolence - Nausées - Gastralgies - Sueurs froides - Douleurs musculo-squelettiques - Fatigue
Hydroxyzine (ATARAX®)	<ul style="list-style-type: none"> - Somnolence - Céphalées - Fatigue - Sécheresse buccale <p><i>Effets indésirables moins fréquents : tachycardie, troubles de l'accommodation, réactions cutanées</i></p>
Prégabaline (LYRICA®)	<ul style="list-style-type: none"> - Etourdissements - Somnolence - Confusion - Prise de poids - Fatigue

	<i>Effets indésirables plus rares : Réactions d'hypersensibilité, vision trouble</i>
--	--

Tableau 7 : Effets indésirables les plus fréquents des anxiolytiques non benzodiazépiniques

Conseils du pharmacien au comptoir

Le pharmacien doit accompagner le patient dans la bonne prise de son traitement anxiolytique et son observance. Il faudra rappeler les posologies, les moments de prises et la durée du traitement. Là aussi, certaines règles hygiéno-diététiques sont à rappeler :

- ◆ Adopter une alimentation équilibrée
- ◆ Favoriser les activités de détente et de relaxation
- ◆ Pratiquer une activité physique régulière adaptée
- ◆ Adopter une bonne hygiène de sommeil avec des horaires
- ◆ Éviter les excitants : alcool, café, thé, tabac
- ◆ Lutter contre l'isolement et ne pas hésiter à parler avec son entourage ou aux professionnels de santé

Pertinence dans les TSA

Les anxiolytiques sont utilisés de la même manière que pour une personne neurotypique pour les indications connues.

2.4 Les anti-dépresseurs

Il existe différentes familles d'antidépresseurs. Ils se classifient de la manière suivante :

Imipraminiques/ Tricycliques	ISRS	IRSNA	IMAO
Imipramine (TOFRANIL®) Amitriptyline (LAROXYL®) Clomipramine (ANAFRANIL®) Doxépine (QUITAXON®)	Citalopram (SEROPRAM®) Escitalopram (SEROPLEX®) Fluoxétine (PROZAC®) Paroxétine (DEROXAT®) Sertraline (ZOLOFT®)	Milnacipran Venlafaxine (EFFEXOR®) Duloxétine (CYMBALTA®)	Iproniazide Moclobémide (MOCLAMINE®)
Autres antidépresseurs			
Miansérine (ATHYMIL®) Mirtazapine (NORSET®) Agomélatine (VALDOXAN®)		Tianeptine (SABLON®)	

Tableau 8 : Familles d'antidépresseurs

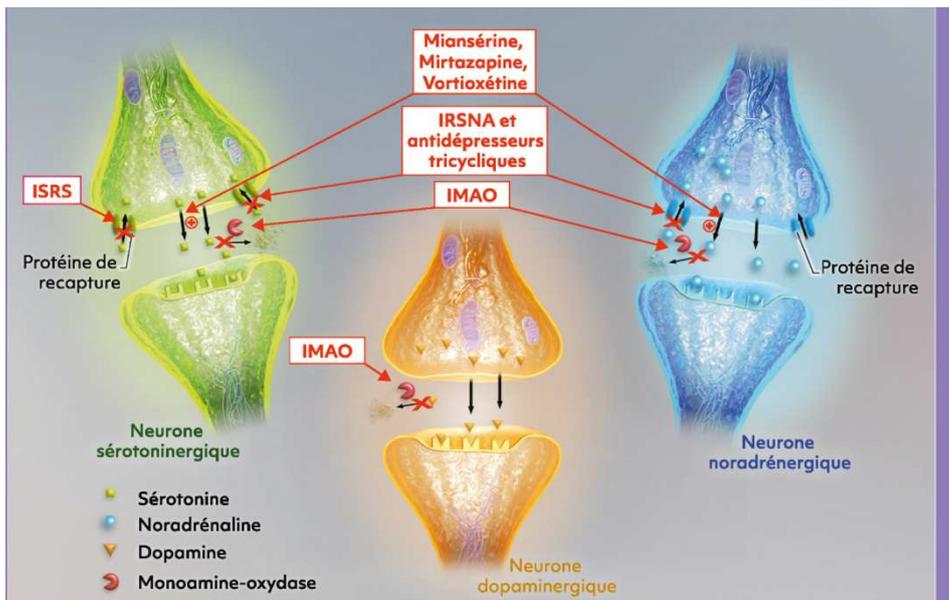


Figure 14 : Mode d'action des antidépresseurs [117]

Mécanisme d'action

- **Les antidépresseurs imipraminiques/tricycliques**

Ils agissent comme des **inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine, noradrénaline et/ou dopamine** provoquant une hausse de la biodisponibilité des amines.

Il existe également un **blocage des récepteurs muscariniques, des récepteurs histaminiques H1 et adrénergiques.**

- **Les ISRS**

Ce sont des **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**. Elle bloque la protéine de transport de la sérotonine (SERT) qui transporte le neurotransmetteur sérotonine de l'espace synaptique à l'espace présynaptique, ce qui a pour conséquence une augmentation des concentrations en sérotonine au niveau de la fente synaptique.

- **Les IRSNA**

Il s'agit d'**inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline** entraînant une augmentation de la biodisponibilité de ces amines.

- **Les IMAO**

Ils agissent comme des **inhibiteurs de la monoamine oxydase** :

- De manière non sélective et irréversible par **inhibition des monoamines oxydase A et B** (Iproniazide)

- De manière sélective et réversible par **inhibition de la monoamine oxydase A** (Moclobémide)

- **Les autres anti-dépresseurs**

La **miansérine** et la **mirtazapine** sont des **antagonistes des récepteurs 5HT2**. Cette dernière est également un **antagoniste α -présynaptique**. L'**agomélatine** est un **agoniste mélatoninergique MT1 et MT2** et un **antagoniste des récepteurs 5HT2c** et la **tianeptine** agit quant à elle par **stimulation de la recapture de la sérotonine** et par **antagonisme glutamatergique NMDA**.

Interactions médicamenteuses

Attention au syndrome sérotoninergique : Cela concerne l'association de médicaments ou de drogues pro-sérotoninergiques (antidépresseurs, antimigraineux, tramadol) entraînant un **excès de sérotonine** au niveau du système nerveux central. Il se caractérise par une triade symptomatique de **modification de l'état mental** (confusion, désorientation, coma), de **symptômes neuromusculaires** (rigidité, hypertonie, tremblements) et de **troubles du système nerveux autonome** (hyperthermie, sueurs, diarrhées, mydriase, tachycardie, tachypnée) imposant l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus rencontrés sont les suivants :

Classe d'ATD	Effets indésirables
ATD imipraminiques/tricycliques	<ul style="list-style-type: none"> - Levée d'inhibition suicidaire - Inversion de l'humeur - Sédation, prise de poids liée au blocage des récepteurs H1 - Hypotension artérielle et orthostatique due au blocage des récepteurs adrénergiques - État de confusion, états agressifs - Fatigue - Dysgueusie - Nez bouché - Troubles digestifs : nausées, constipation, sécheresse buccale - Hyperhidrose - Effets anticholinergiques périphériques : Rétention urinaire, tachycardie, constipation, mydriase, sécheresse buccale - Effets anticholinergiques centraux : confusion, hallucination
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> - La levée d'inhibition suicidaire - L'inversion de l'humeur - Troubles digestifs : nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale

ISRS	<ul style="list-style-type: none"> - Somnolence, insomnie, céphalées, vertiges, tremblements, fatigue - Perte ou augmentation de l'appétit, prise de poids - Anxiété, impatiences - Rêves anormaux - Baisse de la libido, dysfonction sexuelle - Hypersudation - Palpitations 	
IRSNA	<ul style="list-style-type: none"> - La levée d'inhibition suicidaire - L'hypertension artérielle, tachycardie, palpitations - Baisse de l'appétit - Troubles digestifs : nausées, vomissements, dyspepsie, sécheresse buccale - Hyperhidrose avec sueurs nocturnes - Somnolence, insomnie, céphalées - Sédation 	
IMAO	<ul style="list-style-type: none"> - Levée d'inhibition suicidaire - Effets anticholinergiques - Hypertension - Hépatites cytolytiques - Insomnie, délires 	
Autres ATD	Miansérine	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de poids - Troubles digestifs - Levée d'inhibition suicidaire
	Mirtazapine	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'appétit - Prise de poids - Somnolence - Sédation - Céphalées - Sécheresse buccale - Troubles digestifs - Rêves anormaux - Confusion - Anxiété - Insomnie, fatigue - Arthralgies, myalgies
	Agomélatine	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées, vertiges, anxiété, fatigue - Atteinte hépatique - Troubles digestifs
	Tianeptine	<ul style="list-style-type: none"> - Sécheresse buccale - Constipation - Vertiges - Somnolence, - Insomnie et cauchemars

Tableau 9 : Effets indésirables les plus fréquents des antidépresseurs

Conseils du pharmacien au comptoir

Le pharmacien doit accompagner le patient dans la bonne prise de son traitement antidépresseur et son observance : rappeler les posologies, les moments de prises, la durée du traitement.

Il est important de rappeler au patient le délai d'action des antidépresseurs, allant de deux à quatre semaines. Il est nécessaire d'aborder les effets indésirables les plus communs dès les premières délivrances ainsi que les interactions médicamenteuses éventuelles. Le traitement ne doit pas être arrêté brusquement, et pas sans l'avis du médecin.

Le pharmacien doit penser à rappeler les règles hygiéno-diététiques liées aux troubles dépressifs :

- ◆ Conseiller une pratique régulière et adaptée de l'exercice physique
- ◆ Adopter une alimentation équilibrée
- ◆ Déconseiller la consommation d'alcool, tabac, café et toxiques
- ◆ Respecter un temps de sommeil adapté dans la mesure du possible
- ◆ Lutter contre l'isolement

Pertinence dans les TSA

Les antidépresseurs sont utilisés chez les personnes avec TSA pour les mêmes indications que les personnes neurotypiques.

Cependant il semble pertinent de mentionner que la HAS a émis une recommandation d'utilisation des ISRS chez certains adolescents et adultes avec TED pour réduire les pensées obsessionnelles, les comportements répétitifs, l'anxiété et l'agressivité. [113]

2.5 Les médicaments contre l'insomnie : La mélatonine

La spécialité Slenyto® à base de **mélatonine** possède une AMM dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme.

Il s'agit d'un traitement à utiliser en deuxième intention lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ne sont pas suffisantes.

La pertinence de l'utilisation du Slenyto est à réévaluer tous les 6 mois.



Figure 15 : Slenyto®

Mécanisme d'action

La mélatonine (*N-acetyl 5-methoxytryptamine*) est une hormone biologique qui participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit.

L'activité **agoniste de la mélatonine sur les récepteurs de la mélatonine** (MT1, MT2 et MT3) contribuerait à faciliter le sommeil, puisque ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) sont impliqués dans **la régulation des rythmes circadiens et du sommeil**.

Interactions médicamenteuses

La mélatonine est principalement métabolisée par les enzymes CYP1A. Des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) sont possibles.

Des précautions sont à prendre lors de la prise concomitante de mélatonine et de :

- **Benzodiazépines hypnotiques** : La mélatonine peut amplifier les propriétés sédatives des benzodiazépines hypnotiques
- **Quinolones** (ciprofloxacine et norfloxacine) : Puissants inhibiteurs de CYP1A2 qui augmente ainsi les concentrations plasmatiques de mélatonine
- **Fluvoxamine** : Puissant inhibiteur de CYP1A2 et CYP2C19 qui augmente ainsi les concentrations plasmatiques de mélatonine
- **Cimétidine** : Puissant inhibiteur de CYP1A2 qui augmente ainsi les concentrations plasmatiques de mélatonine
- **Oestrogènes** : inhibiteurs du CYP1A1 et CYP1A2 augmentant les concentrations plasmatiques de mélatonine
- **Carbamazépine** : Inducteur du CYP1A2 qui réduit les concentrations plasmatiques de mélatonine
- **Rifampicine** : Inducteur du CYP1A2 qui réduit les concentrations plasmatiques de mélatonine
- **Imipramine et Thioridazine**: accroît la sensation de somnolence entraîne des difficultés à accomplir certaines tâches
- **AINS** (anti inflammatoire non stéroïdien) : Administrés le soir, ils peuvent réduire jusqu'à 75% les concentrations endogènes de mélatonine au début de la nuit. L'administration d'AINS doit ainsi être évitée la nuit

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

- **Affections psychiatriques** : Sautes d'humeur, agressivité, irritabilité
- **Affections du système nerveux** : Somnolence, céphalées, endormissement soudain
- **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Sinusite
- **Troubles généraux** : Fatigue, obnubilation

Conseils apportés par le pharmacien au comptoir :

Nous pouvons rappeler au patient que le Slenyto® doit être pris une fois par jour, **30 minutes à 1 heure avant le coucher.**

Afin d'améliorer la qualité de vie du patient, il est important de rappeler les règles d'hygiène hygiéno-diététiques les plus communes :

- ◆ Pas de consommation de boissons caféinées quatre à six heures avant le coucher (café, thé, sodas)
- ◆ Privilégier un diner léger et éviter les repas copieux
- ◆ Adopter un horaire régulier de lever et de coucher
- ◆ Pratiquer une activité physique adaptée dans la journée
- ◆ Limiter le bruit, la lumière et les températures extrêmes dans la chambre à coucher

Dans ce cas précis d'un enfant atteint de TSA il est possible par exemple d'instaurer [118]:

- ◆ La mise en place d'un agenda veille-sommeil
- ◆ Adopter « musiques du coucher » par utilisation de la musicothérapie
- ◆ Créer avec l'enfant un rituel du coucher

Pertinence dans les TSA

La mélatonine est envisagée comme traitement des troubles du sommeil chez les personnes souffrant de TSA.

Le comprimé de Slenyto®, de petite taille, inodore et incolore, facilitant son administration chez l'enfant atteint de TSA pouvant présenter une hypersensorialité.

2.6 Les neuroleptiques

Les neuroleptiques, ou antipsychotiques, sont administrés pour réduire ou atténuer certaines psychoses. La psychose est une maladie mentale dans laquelle le patient est en décalage par rapport à la réalité. Il existe différentes formes : paranoïdes, agitée, dépressive, schizophrénie.

La psychose comprend 2 composantes : le syndrome délirant et plus ou moins un syndrome dissociatif (pathognomonique de la schizophrénie).

On parle de symptômes positifs (hallucinations, idées délirantes, idées de grandeur, agitation, angoisse, hostilité), symptômes négatifs (émoussement affectif, anhédonie, repli social) et symptômes cognitifs (troubles de l'attention, troubles du cours de la pensée, désorganisation, affaiblissement de la mémoire)

Les neuroleptiques agissent sur les voies dopaminergiques :

- **Voie mésolimbique** : gestion des comportements, perception du plaisir (Symptômes positifs)
- **Voie méso-corticale** : émotions, humeurs, aspects cognitifs (symptômes négatifs)
- **Voie nigro-striée** : contrôle de la motricité
- **Voie tubéro-infundibulaire** : libération de la prolactine

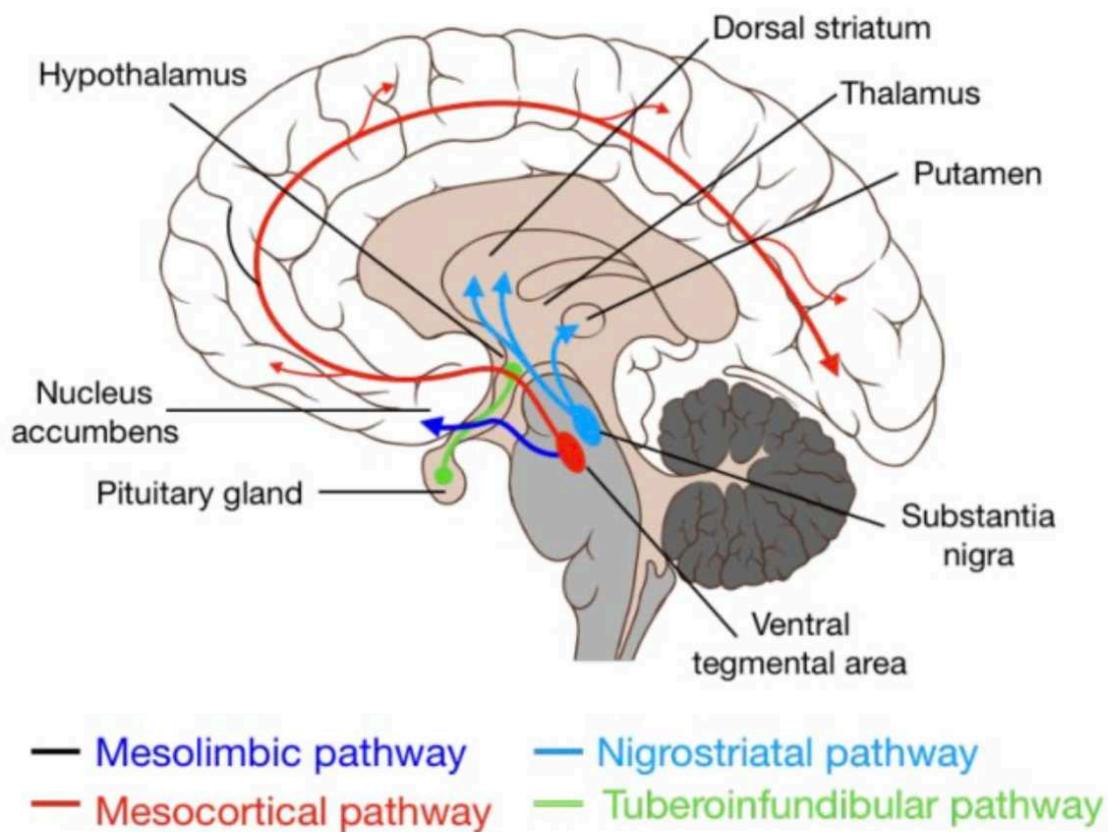


Figure 16 : Les voies dopaminergiques [119]

Ils sont séparés en 2 catégories : les neuroleptiques classiques et les neuroleptiques atypiques.

Neuroleptiques classiques	Neuroleptiques atypiques
<ul style="list-style-type: none"> • Phénothiazines Chlorpromazine (LARGACTIL®) Fluphénazine (MODECATE®) Lévopromazine (NOZINAN®) Cyamémazine (TERCIAN®) Propréciazine (NEULEPTIL®) Pipothiazine (PIPORTIL®) • Thioxanthène Zuclopendixol (CLOPIXOL®) Flupenthixol (FLUANXOL®) • Butyrophénones Halopéridol (HALDOL®) Dropéridol (DROLEPTAN®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Autres tricycliques Clozapine (LEPONEX®) Quétiapine (XEROQUEL®) Olanzapine (ZYPREXA®) Loxapine (LOXAPAC®) • Autres neuroleptiques Aripiprazole (ABILIFY®) Risperidone (RISPERDAL®) Palipéridone (INVEGA®)

<ul style="list-style-type: none"> • Diphénylbutylpipéridines Pipampérone (DIPIPERON®) Pimozide (ORAP®) Penfluridol (SEMAP®) • Benzamides Amisulpride (SOLIAN®) Sulpiride (DOGMATIL®) Tiapride (TIAPRIDAL®) 	
---	--

Tableau 10 : Familles de neuroleptiques

Mécanisme d'action

- **Les neuroleptiques classiques ou antipsychotiques de première génération**

Ce sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 pré et post synaptiques. Ils agissent au niveau de :

- La voie **mésolimbique** avec un effet anti délirant
- La voie méso-corticale avec un effet anti productif

Ils agissent aussi par :

- Blocage des récepteurs adrénergiques α_1
- Blocage des récepteurs muscariniques M1
- Blocage des récepteurs histaminiques H1

- **Les neuroleptiques de deuxième génération ou antipsychotiques atypiques**

Ce sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A permettant le maintien de la libération de dopamine dans la voie nigro-striée. Ils agissent de manière privilégiée sur les symptômes négatifs.

Ils agissent aussi par :

- Antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2 pré et post synaptiques
- Blocage des récepteurs adrénergiques α_1
- Blocage des récepteurs muscariniques M1
- Blocage des récepteurs histaminiques H1

Dans la voie mésolimbique, l'effet 5HT2A est faible, entraînant une prédominance du blocage des récepteurs dopaminergiques D2 ayant pour conséquence un effet antidélirant.

Dans les autres voies, l'effet 5HT2A est puissant, entraînant une stimulation dopaminergique ayant pour conséquence un effet anti-déficitaire et une diminution des effets indésirables liés aux voies nigrostriées (diminution des effets extra-pyramidaux) et tubéro-infundibulaire.

- **L'aripiprazole**

Il s'agit d'un agoniste D2 partiel. Ses effets indésirables sont ainsi moins marqués.

Interactions médicamenteuses et contre-indications

Des interactions médicamenteuses sont possibles avec les dopaminergiques parkinsoniens par antagonisme d'action, avec les médicaments torsadogènes et le lithium.

L'utilisation de neuroleptiques est **contre-indiquée** dans les cas suivants :

- Épilepsie ou antécédent d'épilepsie : certains neuroleptiques sont épiléptogènes (clozapine, olanzapine...)
- Glaucome à angle fermé
- Adénome prostatique
- Troubles du rythme (torsades de pointe, arythmies)
- 1^{er} trimestre de grossesse

Effets indésirables

- Communs

Liés au mécanisme d'action	Non liés au mécanisme d'action
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets anti D2 - Effets extrapyramidaux : parkinson iatrogène - Dyskinésie, dystonie, akinésie, tremblements - Hyperprolactinémie liée à la voie tubéro-infundibulaire : gynécomastie, galactorrhée, trouble du cycle menstruel, impuissance ▪ Effets anti H1 - Somnolence diurne - Sédation ▪ Effets anti adrénergiques α_1 - Tachycardie - Hypotension orthostatique ▪ Effets anti muscariniques : effets atropiniques - Périphériques : constipation, mydriase, sécheresse buccale, rétention urinaire - Centraux : confusion, hallucinations ▪ Effets anti-GABA Diminution du seuil épiléptogène 	<ul style="list-style-type: none"> - Allongement de l'espace QT, torsade de pointe - Hématotoxicité - Syndrome métabolique - Syndrome malin des neuroleptiques <p><i>Il s'agit d'un phénomène qui concerne tous les neuroleptiques et est indépendant des propriétés pharmacologiques (apparition non corrélée avec la durée du traitement et l'existence d'un surdosage)</i></p> <p><i>Il se caractérise par la survenue d'une hyperthermie maligne avec une altération de la conscience, une rigidité musculaire et une dysautonomie. Il impose l'arrêt du traitement</i></p>

Tableau 11 : Effets indésirables les plus fréquents des neuroleptiques

- Phénothiazines : Photosensibilisation
- Clozapine : Toxicité hématologique avec risque d'agranulocytose
- Atypiques (clozapine, quétiapine, etc) : Syndrome métabolique (hyperlipidémie, hyperglycémie, prise de poids importante)

Pour certaines spécialités, la galénique « injectable » existe et favorise l'observance et la coopération thérapeutique entre le patient et l'équipe médicale.

Particularités du traitement

L'ANSM recommande (102):

- **Avant le traitement**
 - « Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque du patient (antécédents médicaux, traitements actuels, hygiène de vie)
 - Effectuer les bilans cliniques et biologiques nécessaires : calcul de l'IMC (puis à 1 mois, 3 mois puis trimestriellement), mesure du périmètre ombilical, mesure de la pression artérielle, bilan lipidique et glycémique (puis à 3 mois puis annuellement)
 - Informer les patients et leur entourage de la nécessité de consulter rapidement en cas de symptômes évocateurs d'un diabète (polyurie, polydypsie, perte de poids)
- **Pendant le traitement**
 - Une surveillance étroite du poids, de la glycémie, du bilan lipidique et de la pression artérielle »

Conseils du pharmacien au comptoir

Le pharmacien doit accompagner le patient dans la bonne prise de son traitement antipsychotique et son observance : rappeler les posologies, les moments de prises, la durée du traitement. Il faut notamment rappeler la surveillance de la NFS dans le cadre d'un traitement sous clozapine, qui est à contrôler à chaque délivrance.

Il peut être important de rappeler les effets indésirables les plus communs, et repérer les éventuelles interactions médicamenteuses.

Là aussi, dans l'intérêt du patient, il est important de rappeler les règles hygiéno-diététiques à mettre en place lors de la prise de neuroleptiques, afin

- ◆ En cas de prise de poids : adopter un régime alimentaire équilibré et pratiquer une activité physique régulière
- ◆ Éviter les excitants : thé, café, alcool, toxiques
- ◆ Adopter une bonne hygiène de sommeil

Pertinence dans les TSA

Il a été démontré qu'une forte concentration en dopamine ou sérotonine est parfois observée chez les patients atteints de troubles du spectre de l'autisme. Or les neuroleptiques ont une action antagoniste sur les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.

D'après la HAS, l'halopéridol pourrait être envisagé dans le cadre de l'autisme pour améliorer les anomalies relationnelles et les anomalies dans le rapport aux objets (irritabilité, agitation, dysrégulation de l'humeur et stéréotypies). [120]

Là aussi, la rispéridone semble efficace dans l'amélioration des troubles du comportement associés à l'autisme (irritabilité, agressivité, hyperactivité, stéréotypies). [120]

Ainsi, il existe une multitude de traitements utilisés pour traiter les troubles associés aux TSA, ainsi que certains symptômes caractéristiques.

Le traitement médicamenteux est à envisager en second choix et il est important de mesurer la balance bénéfice risque, en privilégiant le bien être du patient concerné.

IV) Le rôle du pharmacien d'officine

Bien que la prise en charge médicamenteuse ne soit pas utilisée dans la majorité des cas, le rôle du pharmacien reste tout de même primordial car il est avant tout un professionnel de santé, un acteur impliqué dans la collaboration interprofessionnelle et se révèle important par ses différentes compétences.

Les grandes missions du pharmacien sont les suivantes [121]:

- Assurer la dispensation et le bon usage du médicament
- Vérifier la bonne compréhension du traitement par le patient
- Participer aux actions de santé publique, de prévention et de dépistage
- Coopérer avec les autres professionnels de santé
- Contribuer aux soins de premier recours
- Participer à la mission de service public de la permanence de soins
- Concourir aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé

Le pharmacien est le seul professionnel de santé expert de la chaîne du médicament. Il jouera un rôle clé pour optimiser la prise en charge du patient et améliorer son quotidien. Il doit s'assurer de la qualité de la dispensation des traitements, assurer la sécurité du patient et de la bonne utilisation du médicament en se basant sur les Bonnes Pratiques de Dispensation des médicaments (BPD).

1. Le pharmacien d'officine, un acteur de santé publique

En matière de santé publique en France, de nombreuses actions ont été menées concernant l'autisme comme la création des « Plan autisme » s'enchaînant depuis 2005. La dernière stratégie « Stratégie TND 2023-2027 » marque un tournant et s'adresse à un public plus large en englobant les TSA dans le terme de **troubles neurodéveloppementaux**. [6]

L'objectif de cette nouvelle stratégie est de renforcer la coordination des soins et d'accroître l'inclusion sociale et de répondre aux besoins cumulés des personnes ayant plusieurs troubles du comportement, de l'enfance à l'âge adulte. Elle propose six nouveaux engagements. [122]

Elle entrainera la création de la **maison de l'autisme** en avril 2023 à Aubervilliers en Seine-Saint-Denis, qui permet de mieux informer et orienter les personnes atteintes de TSA et leurs familles, ainsi que les professionnels.

Diverses campagnes ont été menées pour sensibiliser la population aux TSA. La Journée mondiale de sensibilisation à l'autisme, célébrée chaque année le 2 avril, est un moment opportun pour attirer l'attention sur ces enjeux. Elle met en lumière les défis auxquels font face les personnes autistes et leurs familles, tout en valorisant les avancées scientifiques et les initiatives favorisant l'inclusion des personnes concernées.



Figure 17 : Ruban bleu, symbole de la Journée Mondiale de l'Autisme le 2 avril

Les associations contribuent également à la sensibilisation aux TSA. Nous pouvons citer les associations « Autisme France » [123], « Vaincre l'Autisme » [124] ou encore l'association « Autisme Ressources Hauts-de-France » au niveau régional.

L'un des rôles du pharmacien d'officine est de participer aux actions de sensibilisation et d'information sur les sujets de santé publique.

Ainsi, il joue un rôle clé dans la sensibilisation des familles, des aidants et de la population générale concernant les troubles du spectre de l'autisme, par exemple à l'aide de brochures et affiches (Annexe 1) à la pharmacie, directement à la portée des patients.

Le pharmacien peut mettre à disposition des patients de la documentation, une liste d'associations et de sites internet utiles. Il accompagne et soutient le patient et ses aidants du repérage des premiers signes jusqu'au diagnostic, jusqu'à l'éventuelle prise en charge médicamenteuse.

Professionnel de santé de proximité, le pharmacien joue un rôle pivot dans la coordination des soins par le partage d'informations avec les autres professionnels de santé, et par l'orientation vers des structures spécialisées (associations, centres spécialisés) dans la prise en charge des TSA.

2. Le pharmacien d'officine et la dispensation

2.1 La dispensation

Le code de santé publique définit l'acte de dispensation de la manière suivante :
« La dispensation est l'acte pharmaceutique qui associe à la **délivrance des médicaments l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale** si elle existe, la **préparation éventuelle des doses à administrer** et la **mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments**. Le pharmacien a un devoir particulier de **conseil** lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par ses **conseils appropriés** et dans le **domaine de ses compétences**, participer au **soutien** apporté au **patient**. » (article R. 4235-48 du code de la santé publique) [125].
« Une dispensation de qualité constitue un enjeu de santé publique important puisqu'elle doit contribuer à une efficacité optimale des traitements et à une diminution des risques d'iatrogénie médicamenteuse. » [125]

Au sein de sa responsabilité en matière de santé publique et par son acte de dispensation, le pharmacien d'officine assumera la responsabilité totale de sa décision (responsabilité pénale, civile et disciplinaire), pouvant même entraîner un refus de délivrance conformément à l'article R.4235-61 du Code de santé publique.

Il est important de rappeler les différentes étapes du processus de dispensation définies par les BPD :

- 1- Analyse de l'ordonnance ou d'une demande à prescription facultative
- 2- Conseil pharmaceutique
- 3- Délivrance des médicaments
- 4- Contribution aux vigilances des alertes sanitaires

Le pharmacien peut s'appuyer sur le système **RAPPORT** basé sur les BPD pour délivrer les ordonnances, que nous allons détailler ici.

Il est nécessaire de rappeler le rôle primordial du pharmacien en matière de conseils, aussi bien en matière d'hygiène de vie et dans la prévention des éventuels effets secondaires.

2.2 Le système RAPPORT

Le système RAPPORT est un outil basé sur les bonnes pratiques de dispensation pour analyser correctement une prescription et effectuer une dispensation adaptée. Il est organisé de la manière suivante :

R₁ Recevabilité : Administrative et pharmaceutique

A Points d'Attention : fonction du poids, âge, sexe...

Interactions médicamenteuses pertinentes, posologie, spécialités à marge thérapeutique étroite...

P₁ Pathologie(s) : objectifs thérapeutiques

P₂ Particularité(s) : Description des spécialités une à une ou regroupées en tenant compte de leurs spécificités (mode d'action, EI majeurs, conservation...)

O Optimisation et Observance : Bon usage, plan de prise, ...

R₂ Renseignements aux patients : Signes d'alerte, conseils hygiéno-diététiques et de vie, vaccinations, précaution avec l'automédication, entretien pharmaceutique, bilan de médication...

T Témoins de suivi

1) *Recevabilité*

- **Recevabilité administrative**

Le pharmacien doit vérifier la recevabilité administrative de l'ordonnance.

Pour cela, plusieurs éléments sont à analyser :

- **L'identification du prescripteur** : Vérification du nom du prescripteur, du numéro RPPS (répertoire partagé des professionnels de santé), numéro FINESS si ordonnance au nom d'un établissement de santé

La spécialité du prescripteur et son lieu d'exercice sont à analyser (Médecin généraliste, médecin spécialiste, médecin hospitalier...). Certains médicaments sont à **prescription restreinte** : il s'agit de médicaments dont la prescription doit respecter des contraintes particulières (prescrits par des spécialistes, nécessité d'ordonnance particulière, ordonnance sécurisée etc...)

- **L'identification du patient** : À qui est adressée la prescription ?

Nom, prénom, âge, sexe du patient, poids si nécessaire

- **La date de l'ordonnance** : L'ordonnance est à présenter à la pharmacie dans un délai de 3 mois maximum après la rédaction de l'ordonnance

Passé ce délai, la prescription n'est plus valable. Dans le cas d'un renouvellement, l'ordonnance est valable 1 an après l'établissement de celle-ci.

- **La signature du prescripteur**

- **Recevabilité pharmaceutique**

Le pharmacien doit également vérifier la recevabilité pharmaceutique de l'ordonnance. C'est-à-dire vérifier si la prescription ne comporte pas de contre-indications majeures et si elle est adaptée au patient et sa pathologie.

Le code de santé publique prévoit « Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance. (Article R.4235-61 du code de la santé publique).

2) *Points d'attention*

Il est essentiel que le pharmacien d'officine s'assure que le médicament prescrit est adapté au patient.

Il est recommandé de collecter les informations requises dans l'historique du logiciel d'aide à la dispensation, telles que son âge, son poids, sa taille, ses traitements en cours, ses antécédents allergiques, ses contre-indications, ect...

Il est judicieux de compléter le dossier pharmaceutique du patient s'il existe, afin de garantir une analyse pharmaceutique plus complète, en prenant en considération tous les médicaments prescrits ou non, enregistrés dans le dossier pharmaceutique.

Il est également nécessaire de vérifier les interactions médicamenteuses, la posologie recommandée et la durée des traitements, ainsi que la présence ou non de spécialités à marge thérapeutique étroite.

3) Pathologie(s)

Le patient doit identifier la ou les pathologies et/ou le but pathologique de l'ordonnance.

4) Particularités

Le pharmacien doit surveiller les effets indésirables des médicaments.

La pharmacocinétique des médicaments, notamment leur métabolisme, peut différer chez certains patients

5) Optimisation et observance

Ces patients présentent un risque accru de moins bien adhérer au traitement, soit en raison d'une incompréhension du traitement, soit en raison d'oubli de prise.

Le patient est donc plus susceptible d'être en sous dosage ou en sur dosage.

Il est donc essentiel de s'assurer régulièrement que le patient reçoit son traitement de manière adéquate et au bon moment.

La préparation des doses à administrer en officine, que nous verrons par la suite, est une solution pour assurer une bonne optimisation et observance du traitement.

6) Renseignements aux patients

Le pharmacien doit apporter des conseils aux parents ou aidants du patient, ainsi qu'à la personne atteinte de troubles du spectre de l'autisme quant à la prise des médicaments et à leur bon usage. Les conseils sont adaptés en fonction du patient, de la pathologie et du traitement prescrit.

7) Témoins de suivi

Le pharmacien doit vérifier lors d'une dispensation de traitement la mise en place d'une surveillance régulière du patient

3. Obstacles et défis du pharmacien d'officine

Bien qu'étant un professionnel de santé formé tout au long de ses études sur une multitude de pathologies, le pharmacien d'officine n'a pas de formations approfondies sur les TSA et ses spécificités. Il pourrait être judicieux à l'avenir d'intégrer des enseignements spécifiques sur les troubles du neurodéveloppement dans le cursus universitaire, et le pharmacien se doit de s'informer sur le sujet lors de sa formation continue.

Aussi, il est nécessaire d'être apte à communiquer de manière adéquate avec des termes simples et compréhensibles avec les patients TSA et leur entourage. En effet, il est possible que ceux-ci rencontrent des difficultés pour communiquer, ou qu'ils soient hypersensibles face à l'environnement, qui devrait être adapté. L'officine peut rapidement devenir un environnement surstimulant avec les éclairages, les bruits, les odeurs, et des temps d'attente allongés.

4. Le pharmacien d'officine et la sécurisation de la délivrance du médicament, par l'exemple de la PDA

4.1 Généralités sur la Préparation des Doses à Administrer

- Définitions

La **Préparation des Doses à Administrer** (PDA) implique de préparer les traitements des patients **en pilulier** ou en **sachet-dose** conformément à la prescription médicale.

La PDA se concentre principalement sur les soins donnés aux **personnes âgées en perte d'autonomie** restant au domicile, accompagnées d'un aidant ou d'un infirmier. Cependant, un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), ou foyer d'hébergement pour personnes en situation de handicap peut engager un partenariat avec une pharmacie d'officine pour la mise en place de la PDA. Un mauvais usage du médicament impacte **la qualité et l'espérance de vie du malade**. Les patients les plus exposés sont majoritairement les **personnes âgées** et les **personnes en situation de handicap**, pouvant **manquer d'observance médicamenteuse**. L'Académie nationale de Pharmacie définit l'observance comme une « *Observance fidèle, par un patient, des prescriptions concernant, par exemple, un régime ou un traitement. Est conditionnée par différents facteurs d'ordre émotionnel, cognitif, comportemental et social. Improprement désignée sous le nom de compliance.* »

Selon l'Académie de Pharmacie la préparation des doses à administrer est « *l'action qui, après validation de la prescription médicale, consiste en la préparation personnalisée des médicaments selon le schéma posologique du traitement prescrit, dans un conditionnement spécifique (pilulier ou autre), nominatif et tracé. Elle permet de délivrer la quantité nécessaire et suffisante de médicaments à un traitement pour*

une période déterminée selon le schéma posologique prescrit, sous la forme la plus intelligible et praticable pour le patient et son entourage.

La PDA est destinée à faciliter la compréhension, l'administration et l'observance d'un traitement par exemple hebdomadaire, en cas de complexité de ce traitement (polymédication, etc.), ou en cas de défaut d'autonomie ou de dépendance du patient. Elle doit garantir la traçabilité des médicaments prescrits, de leur préparation, et de leur administration. Elle ne peut concerner que les formes éligibles (formes orales sèches essentiellement), selon les besoins du patient. » [126]

Elle considère que la PDA [126] :

*« Vise à renforcer la sécurité, la compréhension, l'administration et l'observance par le patient du traitement tracé ;
Vise à diminuer le risque d'accident médicamenteux et en conséquence concourt à l'emploi efficient des ressources publiques ;
Est une composante de l'acte de dispensation du médicament au sens de l'article R 4235-48-2° du Code de la santé publique ;
Est une mission confortée par la loi qui vise à l'organisation optimale des soins sur l'ensemble du territoire national (art L 1411-11 CSP) ;
Constitue un service que le pharmacien d'officine peut offrir aux patients dont l'état nécessite un accompagnement et suivi spécifiques ;
Constitue pour l'hôpital un moyen supplémentaire de sécuriser le circuit des médicaments dans le cadre de leur dispensation nominative ;
Constitue pour l'industrie pharmaceutique une opportunité de mieux prendre en compte les besoins dans l'offre de présentations et d'informations relatives aux médicaments qu'elle produit ;
Doit impérativement faciliter et sécuriser le recueil des informations pertinentes en vue de la gestion d'éventuels effets indésirables au profit de la pharmacovigilance et de l'adaptation médicale des traitements ;
Qu'il en résulte le besoin d'un encadrement réglementaire approprié. »*

Cette méthode de préparation des traitements nécessite le respect d'un protocole rigoureux dans des conditions d'hygiène strictes pour assurer la sécurisation du circuit du médicament, limiter les erreurs médicamenteuses et améliorer l'observance thérapeutique en respectant la **règle fondamentale des 5B** : administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, par la Bonne voie d'administration, au Bon moment.

Le pharmacien d'officine, acteur clé et de proximité semble en bonne position pour garantir l'organisation et la qualité de celle-ci.

Selon l'article R. 4235-48 du Code de la santé publique [127], la préparation des doses à administrer fait partie du champ d'action de la **dispensation**, qui est un acte pharmaceutique lié à la délivrance d'un médicament. Cela englobe également l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale et la mise à disposition des informations et des conseils indispensables pour une utilisation adéquate du médicament.

D'après le code de santé publique, les membres du personnel habilité et autorisé à effectuer la PDA en pharmacie sont :

- Le pharmacien titulaire ou le pharmacien adjoint [128]
- Le préparateur en pharmacie sous contrôle effectif du pharmacien [129]

- L'étudiant en pharmacie, à partir de la troisième année d'études sous contrôle effectif du pharmacien

Les médicaments éligibles à la PDA sont les formes orales sèches solides sous forme de gélules ou de comprimés à l'exception des stupéfiants, des antibiotiques en traitement aigu, des anticancéreux oraux, des AVK et des spécialités sensibles à la lumière ou à l'humidité (comprimés effervescents ou orodispersibles).

Les recommandations préconisent la préparation de traitement pour 7 jours maximum afin d'éviter tout risque d'altération des médicaments et des éventuels changements de traitements.



Figure 18 : Exemple de rouleau de traitement nominatif hebdomadaire

- Les différents types de PDA

On dénombre trois types de PDA applicables en pharmacie d'officine : la PDA manuelle, la PDA semi-automatisée et la PDA automatisée.

La PDA manuelle

La PDA manuelle correspond à la préparation manuelle hebdomadaire de piluliers, plaquettes ou sachets, sans aide informatique ou de logiciels.

Chaque pilulier porte une identification avec les renseignements du patient et le jour de la semaine.

La PDA semi automatisée

Il s'agit d'un système semi-informatique, guidé par un logiciel qui oriente la répartition des doses dans le pilulier. On remplit manuellement le pilulier grâce à un dispositif lumineux qui sécurise la manœuvre en indiquant l'alvéole à remplir.



Figure 19 : Dispositif de PDA semi-automatisée

La PDA automatisée

La PDA automatisée correspond à la préparation robotisée des traitements sous forme de sachets-doses, par le biais d'un automate relié à un logiciel particulier. Cette technique permet de produire des traitements nominatifs en grande quantité. Chaque médicament, préalablement déconditionné et caractérisé par son code Datamatrix, est placé dans une cassette spécialement conçue pour la forme et le dosage de la spécialité. Il produira chaque prise de médicament pour former un rouleau qui couvre 7 jours de traitement d'un patient.



Figure 20 : Automate PDA Toshio®

- Étapes d'une PDA

Les étapes de réalisation d'une PDA peuvent être schématisées de la manière suivante :

- 1- Analyse de la prescription médicale par le pharmacien et préparation des médicaments**

Le pharmacien effectue l'analyse de la prescription (en pouvant se baser sur le système RAPPORT évoqué auparavant) en détectant d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Comme pour une délivrance classique, le patient disposera d'un traitement à son nom.

- 2- Création d'un plan de prise**

Le pharmacien crée et valide un plan de prise en répartissant l'ensemble des médicaments de la prescription sur une journée, en fonction du moment de prise idéal

de chaque médicament, en tenant compte des éventuelles interactions médicamenteuses. Toutes les posologies seront recontrôlées.

3- Production de la PDA et contrôle du produit fini

Il s'agit de l'étape de fabrication de la PDA et du contrôle des sachets de façon manuelle ou assistée par un automate de contrôle. Chaque sachet doit être identifié avec les informations du patient.



Figure 21 : Automate de contrôle Pouch Inspector®

4- Suivi de l'administration

Le suivi de l'administration du médicament par le professionnel habilité est contrôlé via un logiciel de distribution. Le logiciel utilisé à la Pharmacie le Vilvorde est **D-Dose**®.

Il est lié au logiciel **P-Dose**®, le planificateur des traitements.

Chaque établissement se voit attribuer une tablette numérique qui génère la journée de distribution, avec une synchronisation des traitements chaque matin, avec possibilité de filtrer par étage ou par institution. Chaque résident est identifié par une photo, par son nom, son prénom et sa date de naissance.

L'accès au système nécessite une identification par opérateur (le personnel qui distribuera les médicaments). Celle-ci permettra ainsi de :

- Valider la distribution si tout est conforme : qui distribue, jour et heure de distribution, etc....
- Notifier un potentiel incident

Il existe un archivage informatique analysant par exemple une semaine type de distribution des traitements pour contrôler le bon déroulé de celle-ci.

Le circuit du médicament

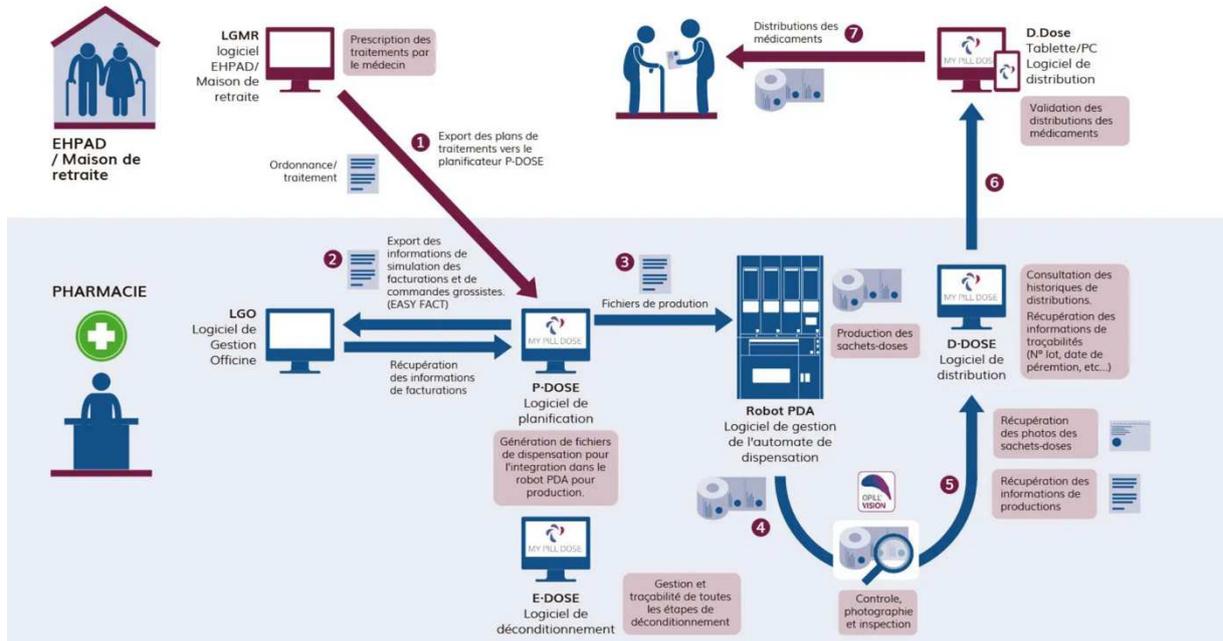


Figure 22 : Le circuit du médicament via les logiciels PDA P-Dose® et D-Dose® [130]

4.2 État des lieux actuel en France et exemple de l'application de la PDA dans une pharmacie française

À la fin de l'année 2021, de manière globale, plus de 13 000 personnes en France étaient accueillies dans des établissements et services médico-sociaux. [131]

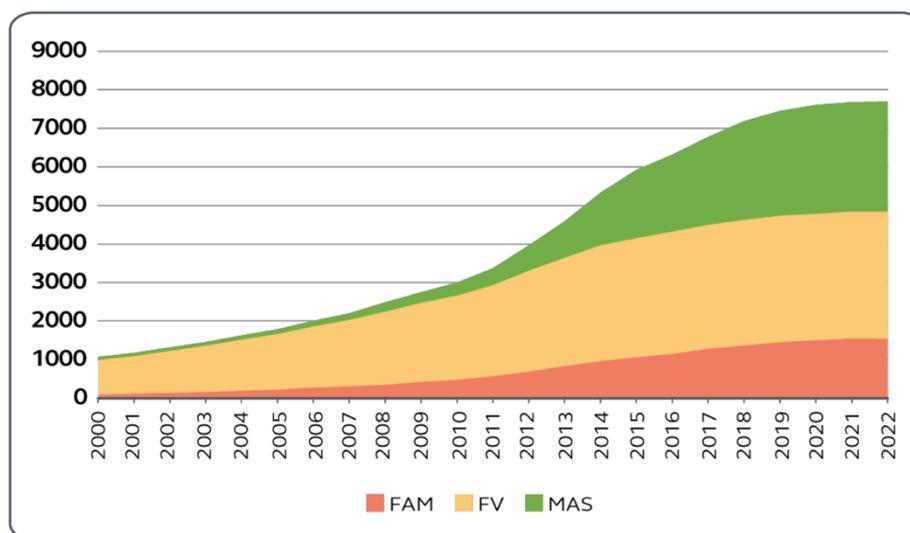
D'après la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES), on estimait en 2021, 728 maisons d'accueils spécialisées (MAS), 1059 foyers d'accueil médicalisés (FAM) et 3171 foyers de vie, d'hébergement ou d'accueil polyvalents. [132]

Faute de solutions adaptées à certains handicaps et du passage à l'âge adulte sans solution de place en France dans les structures d'hébergements contraint les familles à chercher des solutions hors du territoire français. D'après l'ARS d'Île de France, plus de 8000 français en situation de handicap étaient accueillis dans plus de 200 établissements médico-sociaux en Belgique en 2019 et près de 800 nouveaux départs chaque année. [133]

Ces chiffres semblent soulever la problématique d'un manque de place évident dans des structures spécialisées contraignant la prise en charge adaptée des patients en situation de handicap.

Chaque année, le nombre de résidents adultes français en situation de handicap en Wallonie s'accroît de plus en plus. [134]

Graphique n° 1 : évolution du nombre de résidents adultes en Wallonie entre 2000 et 2022 selon leur orientation



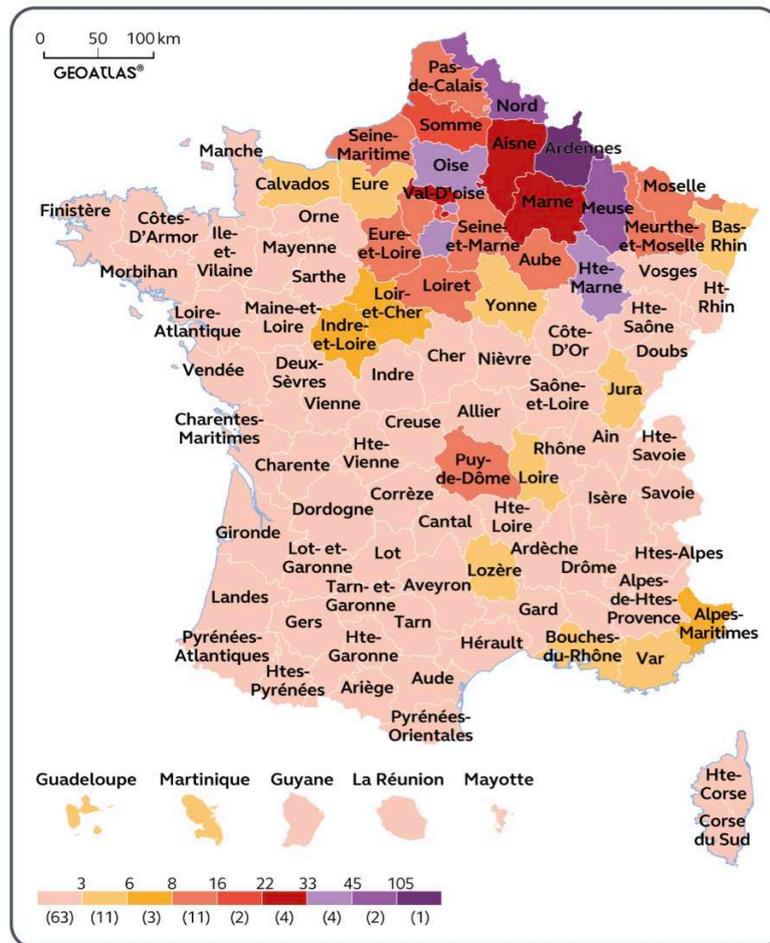
Source : Cour des comptes d'après données de l'ARS Hauts-de-France

Note : Fam : foyers d'accueil médicalisé, FV : foyers de vie, Mas : maisons d'accueil spécialisé.

Figure 23 : « Évolution du nombre de résidents adultes en Wallonie entre 2000 et 2022 selon leur orientation ». [135]

L'accueil en structures belges permet de pallier aux tensions rencontrées en France, particulièrement pour les cas difficilement accueillis en France avec des déficiences importantes, les accueils lors du passage à l'âge adulte, les personnes sortant d'hospitalisation psychiatrique de longue durée, les personnes faisant face à une rupture de parcours (personnes souffrant de troubles du comportement exclues d'établissement français) et les enfants préalablement déjà accueillis dans un établissement wallon. [134]

Carte n° 1 : nombre de ressortissants français accueillis en Belgique rapporté à la population départementale (sur 100 000 habitants)



Source : Cour des comptes d'après données de l'ARS Hauts-de-France

Figure 24 : « Nombre de ressortissants français accueillis en Belgique rapporté à la population départementale (sur 100 000 habitants) ». [134]

Ce choix semble malheureusement obliger de plus en plus de familles et aidants faute de solutions adaptées dans notre pays.

Cependant, il existe depuis janvier 2021 un moratoire [133], se présentant comme une volonté de contenir les départs de patients français vers la Belgique.

Le moratoire consistait principalement à mettre en place l'arrêt progressif de l'admission de nouvelles personnes en Belgique, tout en essayant d'améliorer l'offre

française en développant des solutions locales, par l'augmentation du nombre de places en structures spécialisées dans les régions des Hauts de France, Grand Est et Ile de France. [134]

Les alternatives initialement mises en place dans les trois principales zones touchées (Grand Est, Hauts-de-France et Île-de-France) restent encore trop insuffisantes et ne peuvent pas satisfaire complètement les besoins des personnes en situation de handicap sans solution.

J'ai eu l'occasion d'être imprégnée du domaine de la PDA lors de mon expérience professionnelle à la pharmacie le Vilvorde. Il s'agit d'une pharmacie s'occupant de la préparation de la PDA de plusieurs centaines de patients dans diverses structures spécialisés, essentiellement en Belgique.

4.3 Exemple de profils d'adultes atteints de troubles du spectre de l'autisme en structure

Dans le cadre de cette thèse, nous aborderons le cas de six patients atteints de troubles du spectre de l'autisme, résidents français de la structure de La Sapinière en Belgique.

La Sapinière est un ensemble d'institutions accueillant et hébergeant des adultes en situation de handicap avec déficience mentale, parfois associé à un handicap mental ou physique. Cette résidence a signé une convention de coopération avec l'ARS Hauts de France lui permettant ainsi d'accueillir des adultes en situation de handicap français.

Les institutions sont réparties en quatre sites :

- *Site de Nimy* : Accueille 50 adultes souffrant de déficiences mentales légères à modérées, parfois en association avec des maladies mentales et des troubles autistiques
- *Site de Quaregnon* : Accueille 50 adultes souffrant de déficiences mentales légères à modérées, parfois associées à des troubles mentaux et/ou handicap physiques
- *Site de Masnuy-Saint-Jean* : accueille 40 adultes souffrant de déficiences mentales modérées ou sévères, parfois associées à une maladie mentale psychotique (schizophrénie, troubles bipolaires)
- *Site de Braine-l'Alleud* : accueille 40 adultes âgés de minimum 18 ans, souffrant d'un handicap mental léger ou modéré, parfois associé à une maladie mentale psychotique (schizophrénie) ou de troubles autistiques
- *Site de Seneffe* : Accueille 42 adultes souffrant de troubles psychiques et/ou cognitifs
- *Site de Chapelle-Lez-Herlaimont* : Accueille près de 100 adultes

Nous mentionnons ici les prescriptions chroniques chez six patients hébergés dans cette structure souffrant de troubles autistiques, pour montrer un exemple de traitements retrouvés chez ce type de patient dans ce type de structure, et l'utilisation de la PDA dans leur cas.

○ Patient 1 : Homme, 55 ans

Médicaments	Moment de prise				
	Matin	Midi	Gouter	Soir	Coucher
Amisulpride 400mg	1	1		1	
Clozapine 100mg					3
Duloxetine 60mg	1				
Lamotrigine 200mg	1			1	
Lorazepam 2,5mg			1/2		
Triptoreline (DECAPEPTYL®)11,25mg	1 injection tous les 3 mois				
Acide folique 5 mg	1				
Cholecalciférol 100 000 UI	1 ampoule tous les 2 mois				
Desloratadine 5mg	1			1	

○ Patient 2 : Femme, 26 ans

Médicaments	Moment de prise			
	Matin	Midi	Soir	Coucher
Mélatonine 1mg LP (Slenyto®)				6
Desogestrel 75 mcg	1			
Olanzapine 10mg				1
Huile de paraffine	1 (cuillère)			
Cholecalciferol 100 000 UI	1 ampoule tous les 2 mois			

○ Patient 3 : Femme, 35 ans

Médicaments	Moment de prise			
	Matin	Midi	Soir	Coucher
Paroxétine 20mg	1,5	1,5		
Quetiapine LP 300mg				1
Aripiprazole 15mg				1
Mélatonine LP 4mg				1
Desogestrel 75 mcg			1	
Cholecalciferol 100 000 UI	1 ampoule tous les 2 mois			
Melaxose	1 (cuillère mesure)			

○ Patient 4 : Homme, 46 ans

Médicaments	Moment de prise			
	Matin	Midi	Soir	Coucher
Alimemazine 5mg (Theralene)				6
Aripiprazole 15mg	1			
Mirtazapine 15 mg				1
Valproate 250mg	1		1	
Loxapine 25mg	1	1		2
Anetholtrithione 25mg	2	2	2	
Diazepam 2mg	1,5		1,5	
Artisial	2 (pulvérisations)	2	2	

○ Patient 5 : Homme, 25 ans

Médicaments	Moment de prise				
	Matin	Midi	Gouter	Soir	Coucher
Quetiapine LP 300mg	1	1		1	2
Melatonine LP 2mg					1
Méthylphénidate LP 40mg	1				
Méthylphénidate 20mg			1		
Cholecalciferol 100 000 UI	1 ampoule tous les 2 mois				

○ Patient 6 : Homme, 27 ans

Médicaments	Moment de prise et posologie			
	Matin	Midi	Soir	Coucher
Trimébutine 100mg	1	1	1	
Oméprazole 20mg			2	
Melatonine LP 1,9mg				1
L-Théanine				1
Lactulose 10g	2 (sachets)			
Flutiform 125mcg/5mcg	2 (Inhalations)			2
Mometasone 50mcg	2 (pulvérisations)			2
Cholecalciferol 50 000 UI	1 ampoule tous les 2 mois			
Granions de zinc	1 (ampoule)			

La pluralité des traitements et la condition mentale et/ou physique des patients ne permettrait pas une délivrance et une observance complète. Là encore, la PDA est la meilleure solution pour garantir une bonne prise du traitement au patient

Il s'agit d'un outil prometteur dans la prise en charge pharmacologique des patients atteints de TSA, en particulier pour gérer des prescriptions impliquant des traitements divers et complexes. Elle offre une solution sûre et personnalisée, garantissant la juste administration des doses et favorisant l'observance thérapeutique des patients. Au-delà de ses bénéfices pour les patients, la PDA s'intègre dans une approche pluridisciplinaire, facilitant la coordination entre médecins, infirmiers et pharmaciens. Les dispositifs automatisés assurent une précision et une traçabilité.

V) Conclusion

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) constituent une réalité complexe. Ils imposent aux professionnels de santé, aux familles et à la société un défi constant de comprendre, accompagner et inclure. À travers cette thèse, nous avons exploré les dimensions essentielles des TSA, depuis leurs symptômes et comorbidités jusqu'aux stratégies de diagnostic et de prise en charge avec les différents professionnels impliqués.

La diversité des manifestations des TSA, souvent accompagnées de comorbidités multiples, souligne l'importance d'une approche individualisée et pluridisciplinaire. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine occupe une place stratégique. Par sa proximité avec les patients et leur entourage, il devient un acteur essentiel pour la dispensation sécurisée des médicaments et la gestion des traitements spécifiques tels que la Préparation des Doses à Administrer. Il participe à améliorer la qualité de vie des patients tout en renforçant la coordination des soins, en lien constant avec les professionnels.

Cependant, la prise en charge des TSA ne repose pas uniquement sur les professionnels de santé. Une sensibilisation constante de la société est indispensable pour combattre les préjugés, réduire l'isolement des personnes concernées et encourager leur inclusion. Dans ce cadre, il est crucial de rappeler l'importance de poursuivre les efforts à plusieurs niveaux. Sur le plan scientifique, il est nécessaire d'encourager la recherche sur les mécanismes neurobiologiques de l'autisme et sur les interventions innovantes. Sur le plan éducatif, la formation des professionnels de santé, y compris les pharmaciens, doit intégrer les spécificités des TSA pour répondre de manière adéquate aux besoins des patients. Enfin, sur le plan social, il convient de promouvoir des politiques inclusives et des dispositifs adaptés pour garantir l'épanouissement des personnes autistes à toutes les étapes de leur vie.

En conclusion, la prise en charge des TSA doit s'inscrire dans une démarche centrée sur les besoins de la personne. Le pharmacien d'officine, en tant qu'acteur de proximité et de confiance, est un acteur essentiel de cette chaîne de soins. À travers ses actions, il contribue non seulement à améliorer la santé des patients, mais aussi à changer le regard porté par la société sur l'autisme. À l'heure où les connaissances progressent et où la sensibilisation s'intensifie, nous avons collectivement la responsabilité de transformer ces avancées en opportunités réelles pour les personnes concernées et leurs familles.

VI) Annexes

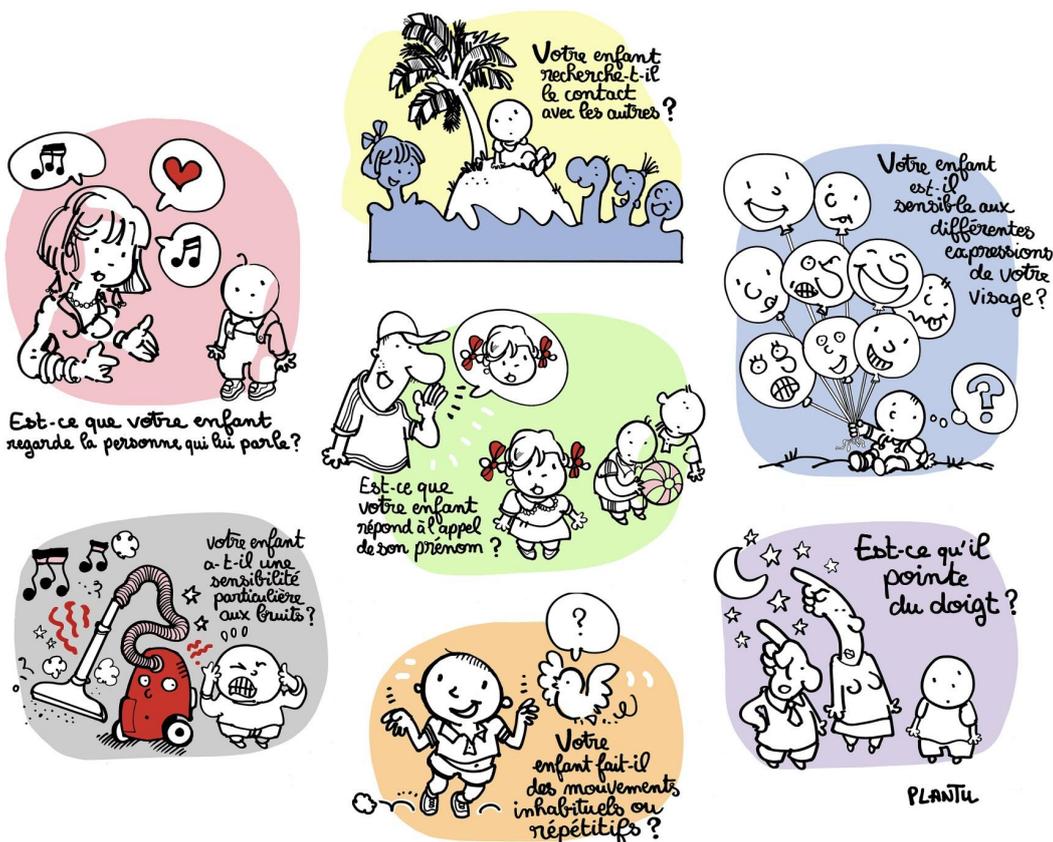
Annexe 1 : Exemple de repérage des signes d'alerte précoces à l'intention des parents

AUTISME

REPÉRONS LES SIGNES AU PLUS TÔT

L'autisme est un trouble neuro développemental. Le dépistage précoce des TSA (troubles du spectre autistique) permet un accompagnement plus efficace.

Parents, des signes peuvent vous alerter
dès le plus jeune âge de votre enfant
Vos observations sont déterminantes



SI CES SIGNES SONT SIMULTANÉS ET PERSISTANTS
PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN



Centre Ressource Autisme CRA Corsica
04.95.58.56.50 / cracorsica@gmail.com

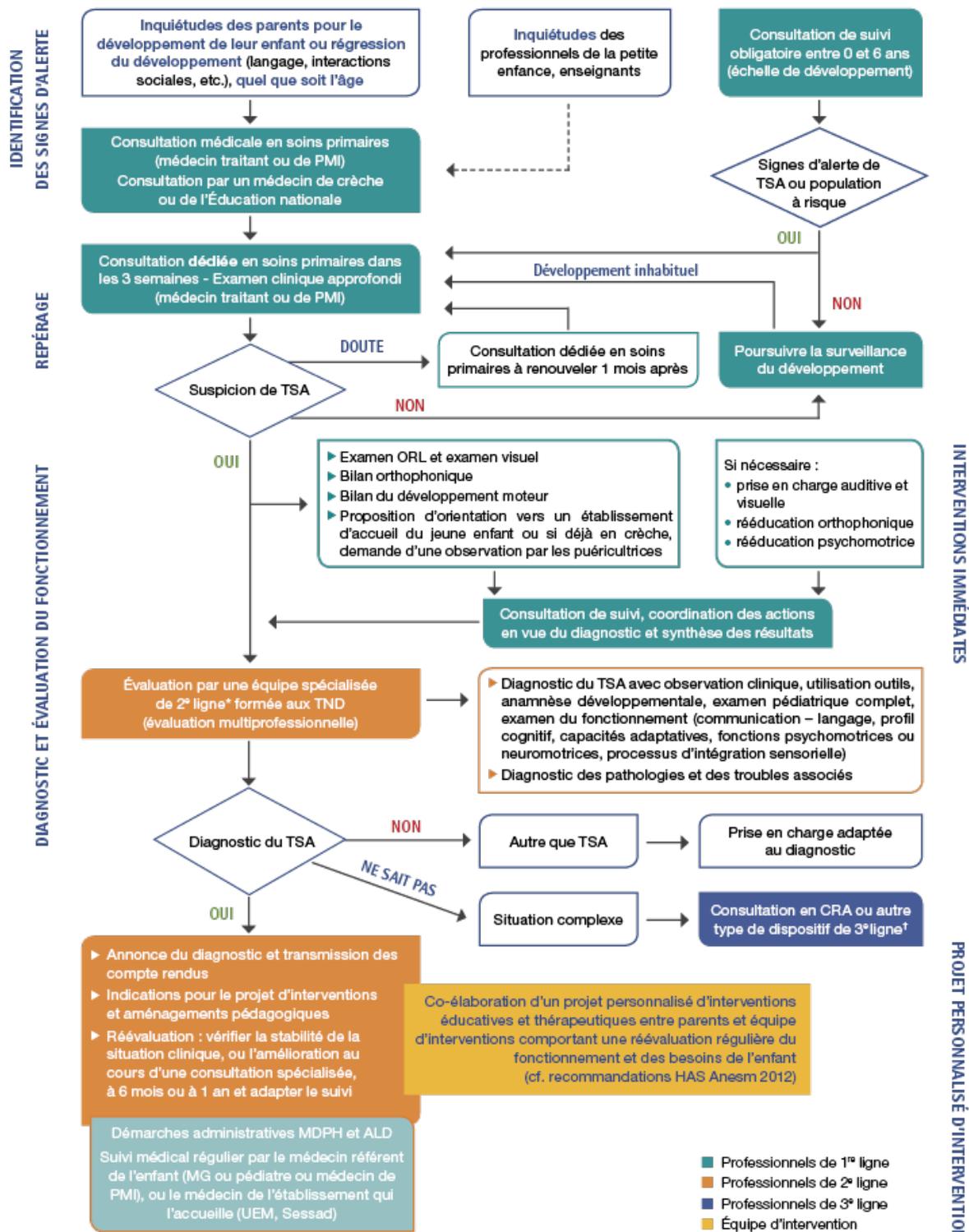


La solidarité en action



© ADPEP2B CRA Corsica - ARS Corse 2017

Annexe 2 : La démarche diagnostique selon la HAS



*Équipes de pédopsychiatrie (services de psychiatrie infanto-juvénile dont centres-médico-psychologiques - CMP), services de pédiatrie, centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP), réseaux de soins spécialisés sur le diagnostic et l'évaluation de l'autisme et praticiens libéraux coordonnés entre eux par un médecin. †Professionnels exerçant en centre ressources autisme (CRA) ou en centre hospitalier pour des avis médicaux spécialisés complémentaires, notamment en neuropédiatrie, génétique clinique et imagerie médicale.

Annexe 3 : Questionnaire M-CHAT-R/F

M-CHAT-R Test de SuiviTM Feuillelet de cotation

Remarque : Oui/Non ont été remplacés par Réussite/Echec

1. Si vous pointez du doigt quelque chose de l'autre côté de la pièce, est-ce que votre enfant le regarde? (PAR EXEMPLE : Si vous pointez du doigt un jouet ou un animal, est-ce que votre enfant regarde le jouet ou l'animal ?)	Réussite	Echec
2. Vous êtes vous déjà demandé si votre enfant pouvait être sourd ?	Réussite	Echec
3. Est-ce que votre enfant joue à faire semblant ? (PAR EXEMPLE : Faire semblant de boire dans une tasse vide, de parler au téléphone, de faire manger une poupée ou un animal en peluche ?)	Réussite	Echec
4. Est-ce que votre enfant aime grimper sur des choses ? (PAR EXEMPLE : meubles, jeux d'extérieur, marches d'escalier)	Réussite	Echec
5. Est-ce que votre enfant fait des gestes inhabituels avec ses doigts près de ses yeux ? (PAR EXEMPLE : est-ce que votre enfant agite ses doigts près de ses yeux ?)	Réussite	Echec
6. Est-ce que votre enfant pointe du doigt pour demander quelque chose, ou pour avoir de l'aide ? (PAR EXEMPLE : Pointer du doigt un gâteau ou un jouet hors de portée)	Réussite	Echec
7. Est-ce que votre enfant pointe du doigt pour montrer quelque chose d'intéressant ? (PAR EXEMPLE : un avion dans le ciel ou un gros camion sur la route)	Réussite	Echec
8. Est-ce que votre enfant s'intéresse aux autres enfants ? (PAR EXEMPLE : Est-ce que votre enfant regarde les autres enfants, leur sourit, va vers eux ?)	Réussite	Echec
9. Est-ce que votre enfant vous montre des choses en vous les amenant ou en les tenant en l'air pour que vous les voyez- pas pour obtenir de l'aide mais juste pour partager ? (PAR EXEMPLE : vous montrer une fleur, une peluche, une petite voiture)	Réussite	Echec
10. Est-ce que votre enfant répond quand vous l'appellez par son nom ? (PAR EXEMPLE : est-ce qu'il regarde, parle ou gazouille, ou arrête ce qu'il est entrain de faire quand vous l'appellez par son nom ?)	Réussite	Echec
11. Quand vous lui souriez, est-ce qu'il vous sourit en retour ?	Réussite	Echec
12. Est-ce que les bruits du quotidien perturbent votre enfant ? (PAR EXEMPLE : Est-ce que votre enfant crie ou pleure en entendant l'aspirateur ou de la musique forte ?)	Réussite	Echec
13. Est-ce que votre enfant marche ?	Réussite	Echec
14. Est-ce que votre enfant vous regarde dans les yeux lorsque vous lui parlez, que vous jouez avec lui ou que vous l'habilitez ?	Réussite	Echec
15. Est-ce que votre enfant essaye d'imiter ce que vous faites ? (PAR EXEMPLE : faire un signe de la main pour dire au revoir, taper dans les mains, ou faire un bruit rigolo quand vous le faites)	Réussite	Echec
16. Si vous tournez votre tête pour regarder quelque chose, est-ce que votre enfant regarde autour de lui pour voir ce que vous regardez ?	Réussite	Echec

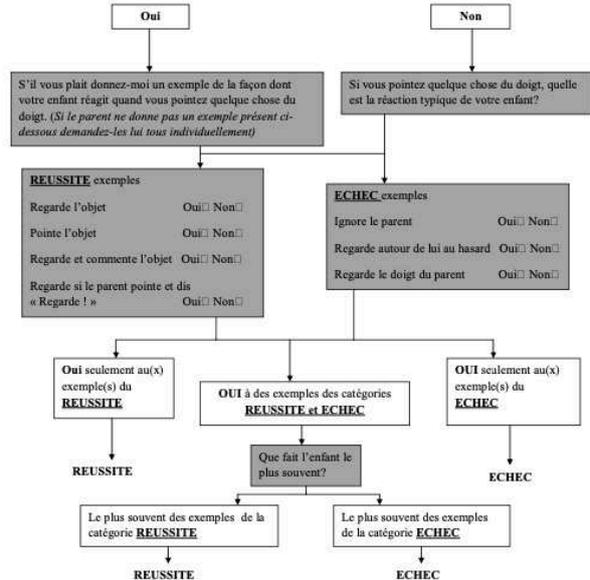
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

17. Est-ce que votre enfant essaye d'attirer votre attention ? (PAR EXEMPLE : Est-ce que votre enfant vous regarde pour avoir une félicitation, ou dit « Regarde » ou « Regarde-moi » ?)	Réussite	Echec
18. Est-ce que votre enfant comprend quand vous lui demandez de faire quelque chose ? (PAR EXEMPLE : sans que vous pointiez du doigt, est-ce que votre enfant comprend « mets le livre sur la chaise » ou « apporte-moi la couverture » ?)	Réussite	Echec
19. Si quelque chose de nouveau arrive, est-ce que votre enfant regarde votre visage pour voir comment vous réagissez ? (PAR EXEMPLE : S'il entend un bruit étrange ou rigolo, ou voit un nouveau jouet, est-ce qu'il regarde votre visage ?)	Réussite	Echec
20. Est-ce que votre enfant aime les activités de mouvement ? (PAR EXEMPLE : Etre balancé ou sauter sur vos genoux)	Réussite	Echec

Score Total : _____

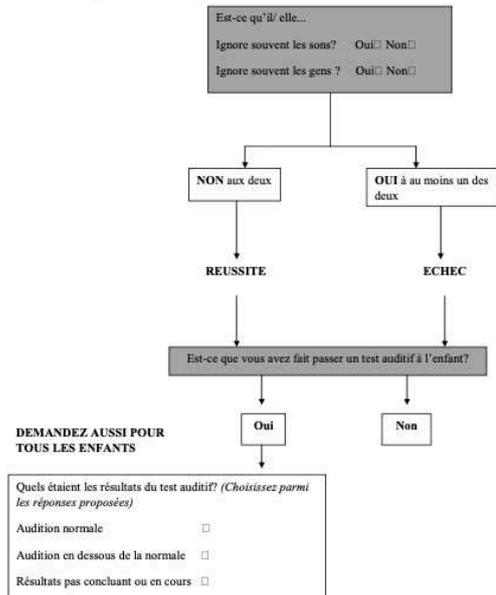
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

1. Si vous pointez du doigt quelque chose de l'autre côté de la pièce, est-ce que _____ le regarde?



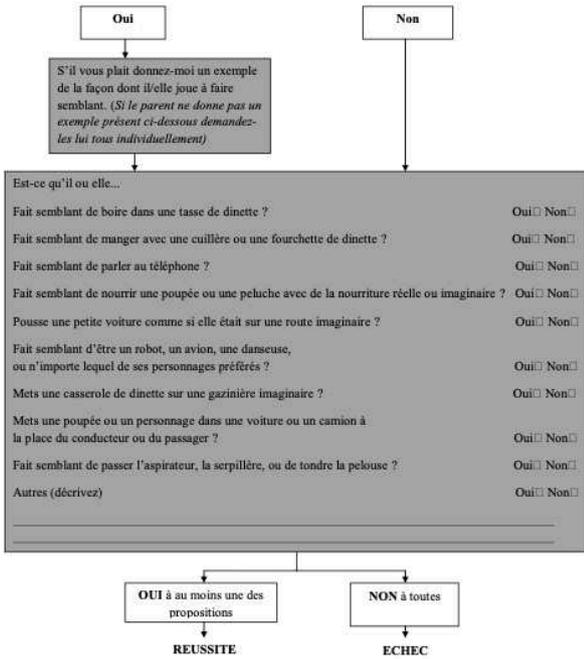
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

2. Vous avez reportez que vous vous étiez déjà demandé si votre enfant est sourd. Qu'est ce qui vous a amené à penser ça ?



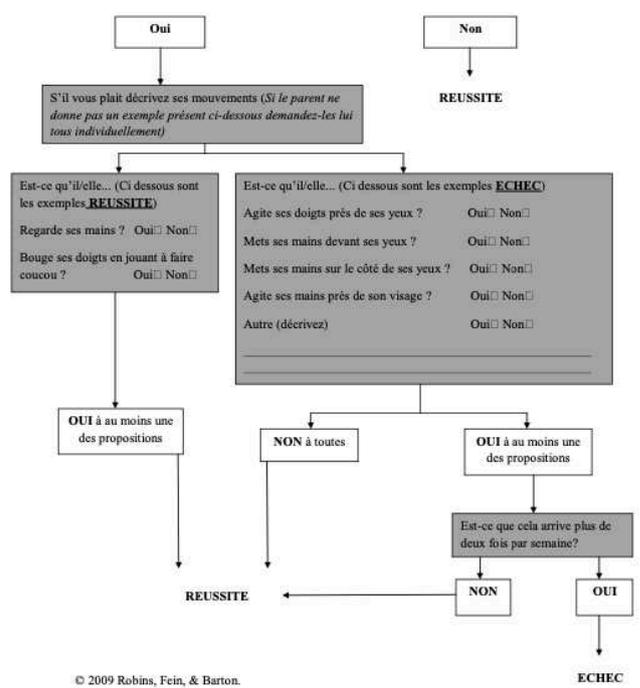
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

3. Est-ce que _____ joue à faire semblant ?



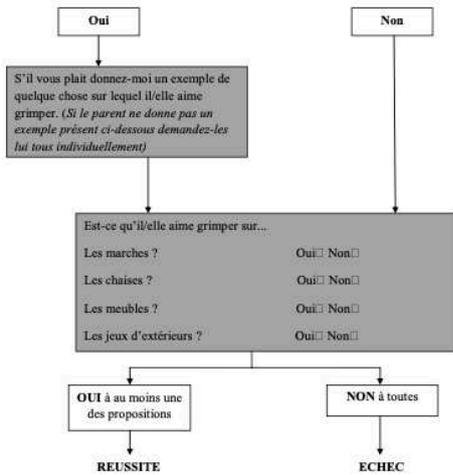
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

5. Est-ce que _____ fait des gestes inhabituels avec ses doigts près de ses yeux ?



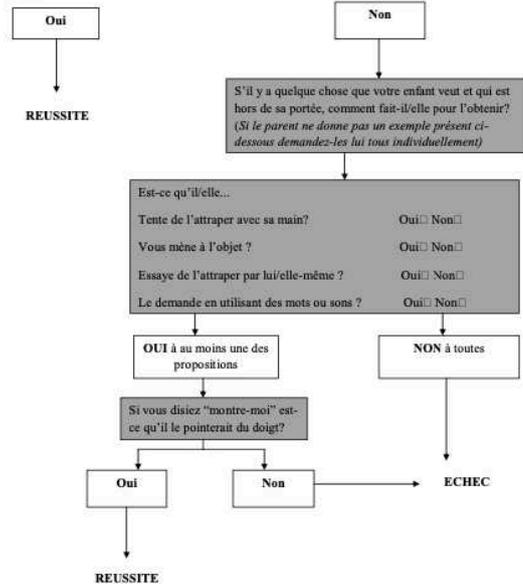
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

4. Est-ce que _____ aime grimper ?



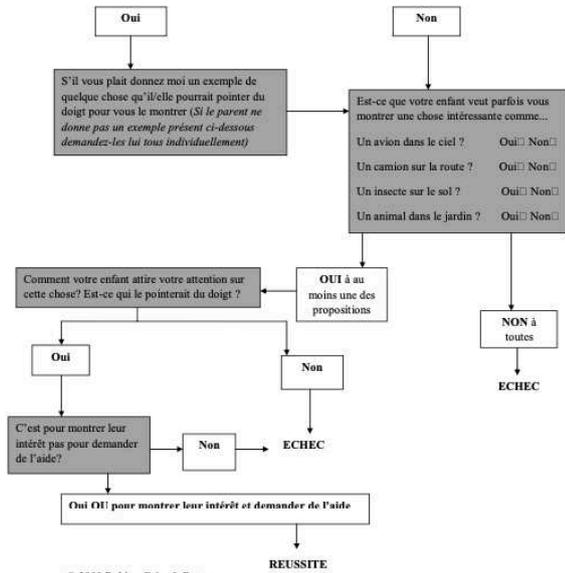
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

6. Est-ce que votre enfant pointe du doigt pour demander quelque chose, ou pour avoir de l'aide ?



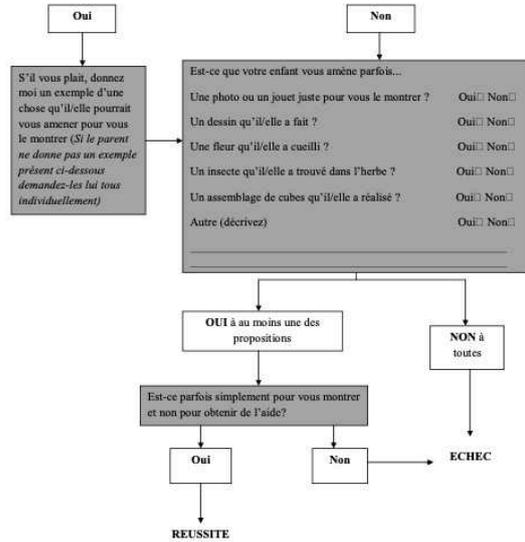
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

7.* Si la personne conduisant l'entretien vient de poser la question #6, commencez par :
 Nous venons de parler de pointer du doigt pour demander quelque chose,
 POUR TOUS → Est-ce que votre enfant pointe avec un seul doigt quelque chose
 d'intéressant juste pour vous le montrer ?



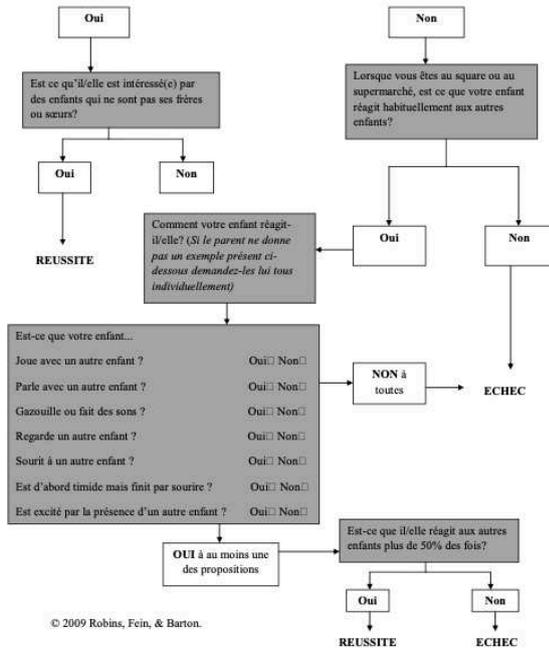
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

9. Est-ce que _____ vous montre des choses en vous les amenant ou en les tenant en l'air pour que vous les voyiez ? Pas pour obtenir de l'aide mais juste pour partager ?



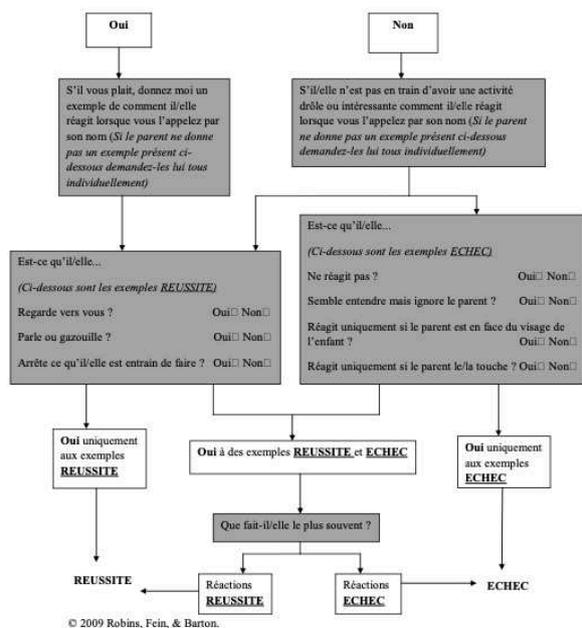
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

8. Est-ce que _____ est intéressé par les autres enfants ?

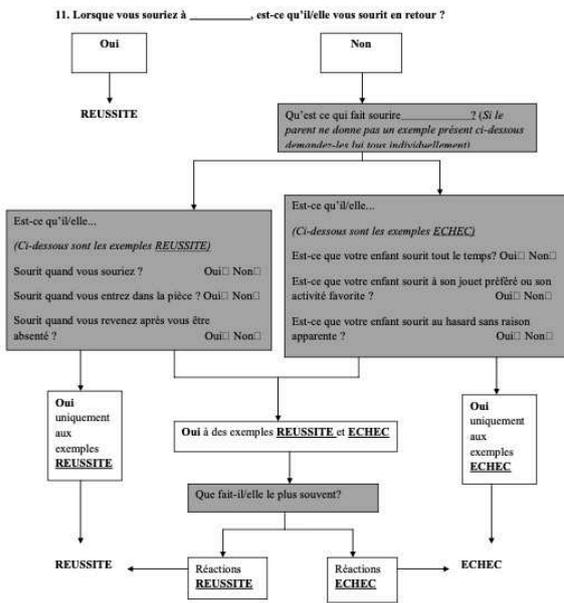


© 2009 Robins, Fein, & Barton.

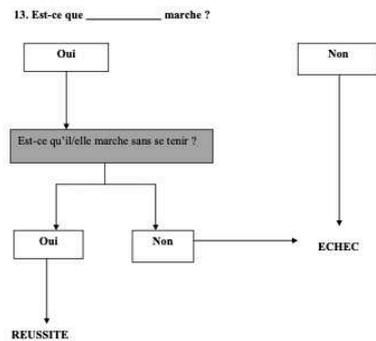
10. Est-ce que _____ réagit lorsque vous l'appeler par son nom ?



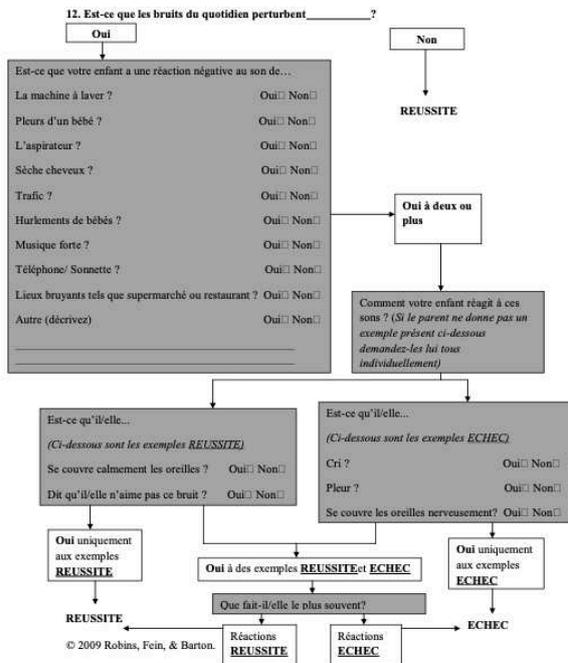
© 2009 Robins, Fein, & Barton.



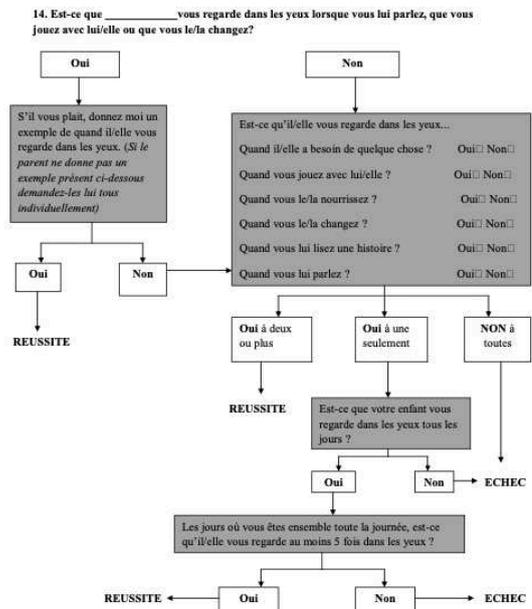
© 2009 Robins, Fein, & Barton.



© 2009 Robins, Fein, & Barton.

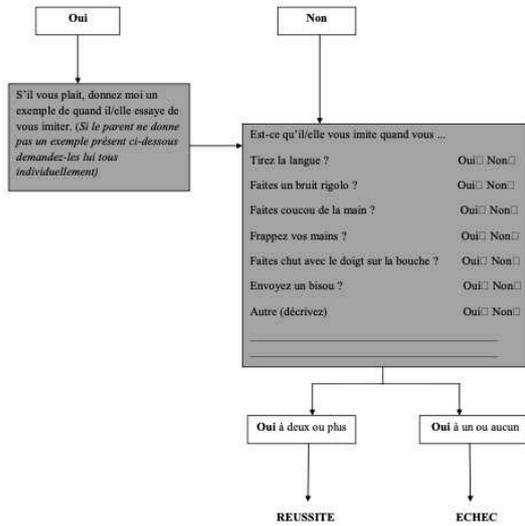


© 2009 Robins, Fein, & Barton.



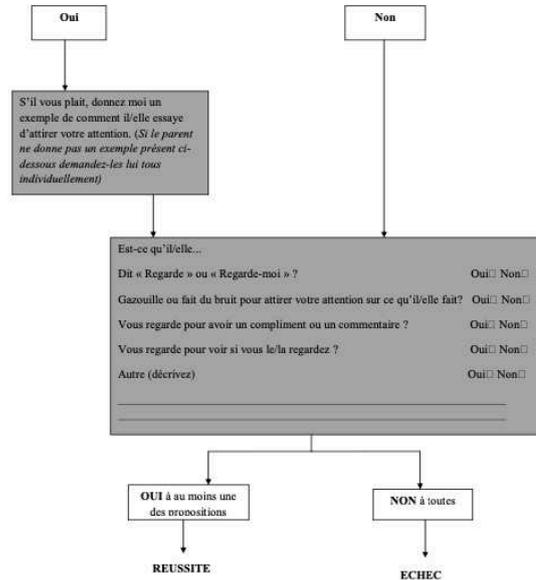
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

15. Est-ce que _____ essaye de vous imiter ?



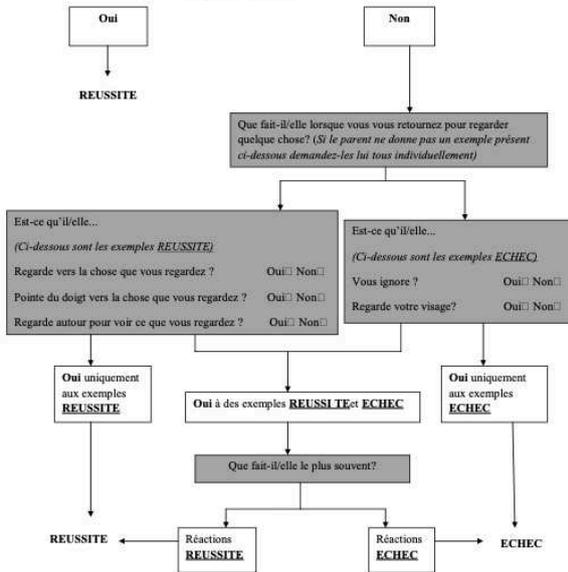
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

17. Est-ce que _____ essaye d'attirer votre attention ?



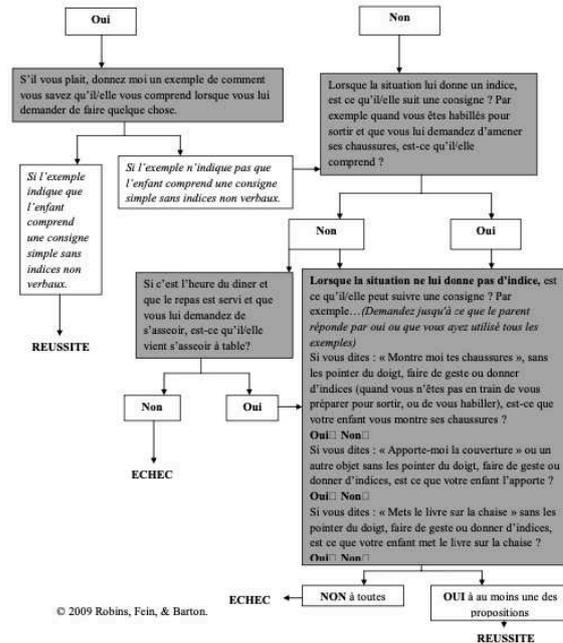
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

16. Si vous tournez votre tête pour regarder quelque chose, est-ce que _____ regarde autour de lui pour voir ce que vous regardez ?



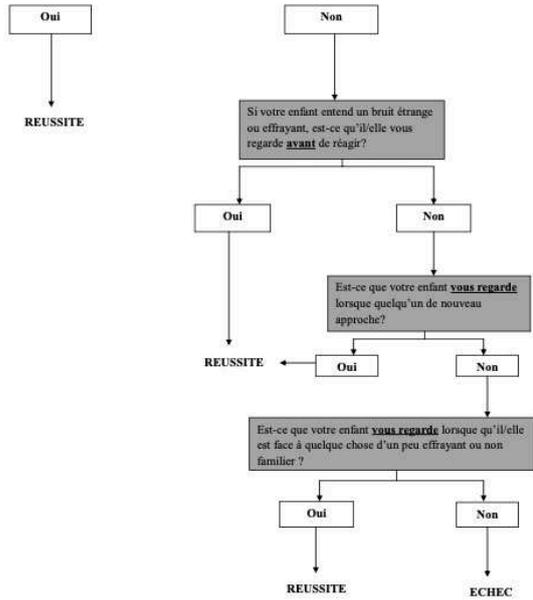
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

18. Est-ce que _____ comprend quand vous lui demandez de faire quelque chose ?



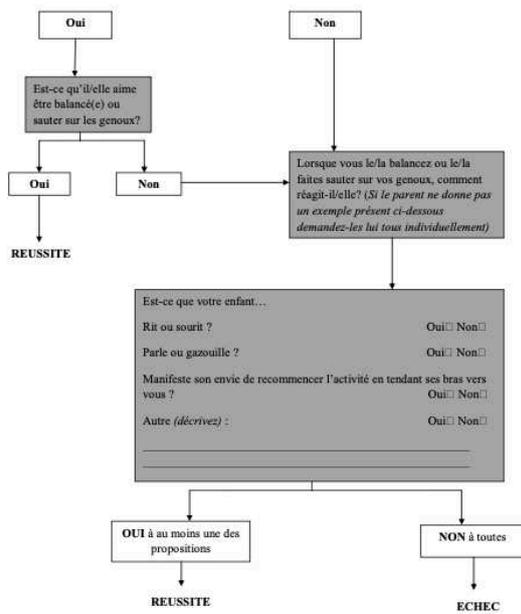
© 2009 Robins, Fein, & Barton.

19. Si quelque chose de nouveau arrive, est-ce que _____ regarde votre visage pour voir comment vous réagissez ?



© 2009 Robins, Fein, & Barton.

20. Est-ce que _____ aime les activités de mouvement ?



© 2009 Robins, Fein, & Barton.

VII) Bibliographie

- [1] Universalis E. « Biographie d'EUGEN BLEULER (1857-1939) ». In : *Encycl. Universalis* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.universalis.fr/encyclopedie/eugen-bleuler/> > (consulté le 20 octobre 2024)
- [2] Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Oxford, England : International Universities Press, 1950. 548 p.(Dementia praecox or the group of schizophrenias).
- [3] Universalis E. « AUTISME ET TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME : Signes cliniques de l'autisme et nosographie ». In : *Encycl. Universalis* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.universalis.fr/encyclopedie/autisme-et-troubles-du-spectre-de-l-autisme/4-signes-cliniques-de-l-autisme-et-nosographie/> > (consulté le 20 octobre 2024)
- [4]. *kanner.1943.pdf* [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <http://www.th-hoffmann.eu/archiv/kanner/kanner.1943.pdf>
- [5] *asperger.1944.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.th-hoffmann.eu/archiv/asperger/asperger.1944.pdf> > (consulté le 20 octobre 2024)
- [6] *DP stratégie nationale TND 2023_2027.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://handicap.gouv.fr/sites/handicap/files/2023-11/DP%20strat%C3%A9gie%20nationale%20TND%202023_2027.pdf > (consulté le 20 octobre 2024)
- [7] « CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/fr#437815624> > (consulté le 20 octobre 2024)
- [8] « CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/fr#437815624> > (consulté le 18 août 2024)
- [9] *Le DSM-5*. [En ligne]. *Compr. Autisme*. Disponible sur : < <https://comprendrelautisme.com/le-diagnostic-de-lautisme/les-criteres/le-dsm-5-dyade-autistique/> > (consulté le 20 octobre 2024)
- [10] « <https://www.cnape.fr/documents/haute-autorite-de-sante-note-de-cadrage-sur-trouble-du-spectre-de-lautisme-tsa-interventions-et-parcours-de-vie-de-lenfant-et-de-ladolescent/> ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.cnape.fr/documents/haute-autorite-de-sante-note-de-cadrage-sur-trouble-du-spectre-de-lautisme-tsa-interventions-et-parcours-de-vie-de-lenfant-et-de-ladolescent/> > (consulté le 20 octobre 2024)
- [11] « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/tsa_-_des_signes_dalerte_a_la_consultation_dediee_en_soins_primaires_1er_ligne_- »

synthese.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/tsa-_des_signes_dalerte_a_la_consultation_dediee_en_soins_primaires_1er_ligne_-_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/tsa_-_des_signes_dalerte_a_la_consultation_dediee_en_soins_primaires_1er_ligne_-_synthese.pdf) > (consulté le 17 novembre 2024)

[12] « La stratégie nationale autisme et troubles du neurodéveloppement (2018-2022) | handicap.gouv.fr ». [s.l.] : [s.n.], 2021. Disponible sur : < <https://handicap.gouv.fr/la-strategie-nationale-autisme-et-troubles-du-neurodeveloppement-2018-2022> > (consulté le 21 octobre 2024)

[13] Loomes R., Hull L., Mandy W. P. L. « What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis ». *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* [En ligne]. juin 2017. Vol. 56, n°6, p. 466-474. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013> >

[14] « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/6-7/2020_6-7_1.html > (consulté le 21 octobre 2024)

[15] « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/6-7/2020_6-7_2.html > (consulté le 5 novembre 2024)

[16] « Autisme : symptômes, traitement, prévention - Institut Pasteur ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/autisme> > (consulté le 5 novembre 2024)

[17] Richdale A. L. « Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention ». *Dev. Med. Child Neurol.* [En ligne]. 1999. Vol. 41, n°1, p. 60-66. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1999.tb00012.x> >

[18] Krakowiak P. et al. « Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study ». *J. Sleep Res.* [En ligne]. juin 2008. Vol. 17, n°2, p. 197. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00650.x> >

[19] Tordjman S. et al. « Advances in the Research of Melatonin in Autism Spectrum Disorders: Literature Review and New Perspectives ». *Int. J. Mol. Sci.* [En ligne]. octobre 2013. Vol. 14, n°10, p. 20508-20542. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3390/ijms141020508> >

[20] Simonoff E. et al. « Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample ». *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* [En ligne]. 1 août 2008. Vol. 47, n°8, p. 921-929. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318179964f> >

[21] « Autism And Anxiety: Understanding The Connection ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.simplypsychology.org/autism-and-anxiety.html> > (consulté le 20 octobre 2024)

[22] Murad A. et al. « L'autisme à l'âge adulte : aspects cliniques ». *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* [En ligne]. 1 septembre 2014. Vol. 172, n°7, p. 577-586.

Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.amp.2014.07.010> >

[23] Ghaziuddin M. *Mental Health Aspects of Autism and Asperger Syndrome*. [s.l.] : Jessica Kingsley Publishers, 2005. 254 p. ISBN : 978-1-84310-727-9.

[24] « Gérer la dépression d'une personne autiste | Autisme Info Service ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.autismeinfoservice.fr/adapter/professionnels-sante/depression> > (consulté le 20 octobre 2024)

[25] *Autisme et psychomotricité*. [s.l.] : De Boeck Supérieur, 2019. 516 p. ISBN : 978-2-8073-2026-0.

[26] Lugo Marín J. et al. « Prevalence of Schizophrenia Spectrum Disorders in Average-IQ Adults with Autism Spectrum Disorders: A Meta-analysis ». *J. Autism Dev. Disord.* [En ligne]. 1 janvier 2018. Vol. 48, n°1, p. 239-250. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3328-5> >

[27] Chisholm K. et al. « The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence ». *Neurosci. Biobehav. Rev.* [En ligne]. 1 août 2015. Vol. 55, p. 173-183. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.012> >

[28] Nathalie P. « Parcours Épilepsie ». 2022.

[29] Lukmanji S. et al. « The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review ». *Epilepsy Behav.* [En ligne]. 1 septembre 2019. Vol. 98, p. 238-248. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.037> >

[30] Fombonne E. « Epidemiology of Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders ». *J Clin Psychiatry*.

[31] Holingue C. et al. « Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Review of the Literature on Ascertainment and Prevalence ». *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* [En ligne]. 30 août 2017. Vol. 11, n°1, p. 24. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/aur.1854> >

[32] Bjørklund G. et al. « Gastrointestinal alterations in autism spectrum disorder: What do we know? ». *Neurosci. Biobehav. Rev.* [En ligne]. 1 novembre 2020. Vol. 118, p. 111-120. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.033> >

[33] « Avez-vous déjà entendu parler de « dysbiose » ? ». In : *Biocodex Microbiota Inst.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/avez-vous-deja-entendu-parler-de-dysbiose> > (consulté le 5 novembre 2024)

[34] *pdf_Efficacite-et-innocuite-des-regimes-sans-gluten-et-sans-caseine-proposes-a-des-enfants-presentant-des-troubles-envahissants-du-developpement.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.cra-rhone-alpes.org/IMG/pdf_Efficacite-et-innocuite-des-regimes-sans-gluten-et-sans-caseine-proposes-a-des-enfants-presentant-des-troubles-envahissants-du-developpement.pdf > (consulté le 20 octobre 2024)

- [35] *Bellusso et al. - L'AMÉNAGEMENT DE L'ESPACE.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://cra-alsace.fr/wp-content/uploads/2018/02/AUTISME_v_interactif_2018.pdf > (consulté le 20 octobre 2024)
- [36] « La sensorialité. Qu'est-ce que c'est ? » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.cra-centre.org/sensorialite/index.php> > (consulté le 5 novembre 2024)
- [37] « Participate! ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.participe-autisme.be/go/fr/comprendre-l-autisme/qu-est-ce-que-l-autisme/caracteristiques-de-l-autisme/les-comportements-restreints-et-repetitifs/hypersensible-ou-hyposensible.cfm> > (consulté le 5 novembre 2024)
- [38] Luisier P. A.-C. « Autisme, des enfants bien dans leur assiette ».
- [39] Jamain S. et al. « La génétique de l'autisme ». *médecine/sciences* [En ligne]. novembre 2003. Vol. 19, n°11, p. 1081-1090. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/200319111081> >
- [40] *XFragile-FRfrPub120.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/XFragile-FRfrPub120.pdf> > (consulté le 20 octobre 2024)
- [41] « Syndrome de l'X fragile - Pédiatrie ». In : *Édition Prof. Man. MSD* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/anomalies-chromosomiques-et-génétiques/syndrome-de-l-x-fragile> > (consulté le 20 octobre 2024)
- [42] Muhle R., Trentacoste S. V., Rapin I. « The Genetics of Autism ». *Pediatrics* [En ligne]. 1 mai 2004. Vol. 113, n°5, p. e472-e486. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e472> >
- [43] Schaefer G. B., Mendelsohn N. J. « Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions ». *Genet. Med.* [En ligne]. 1 mai 2013. Vol. 15, n°5, p. 399-407. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/gim.2013.32> >
- [44] Kaufmann W. E. et al. « Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment ». *Pediatrics* [En ligne]. juin 2017. Vol. 139, n°Suppl 3, p. S194. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1159F> >
- [45] *Rett-FRfrPub91v01.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/Rett-FRfrPub91v01.pdf> > (consulté le 25 octobre 2024)
- [46] « Syndrome de Rett · Inserm, La science pour la santé ». In : *Inserm* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.inserm.fr/dossier/rett-syndrome/> > (consulté le 25 octobre 2024)
- [47] Glock M. *Editorial - Bernard Rimland's « Infantile Autism »: The book that changed autism*. [En ligne]. *Autism Res. Inst.* 13 mars 2014. Disponible sur : <

<https://autism.org/bernard-rimlands-infantile-autism/> > (consulté le 21 octobre 2024)

[48] Folstein S., Rutter M. « Infantile Autism: A Genetic Study of 21 Twin Pairs ». *J. Child Psychol. Psychiatry* [En ligne]. 1977. Vol. 18, n°4, p. 297-321. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1977.tb00443.x> >

[49] Tick B. et al. « Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies ». *J. Child Psychol. Psychiatry* [En ligne]. 27 décembre 2015. Vol. 57, n°5, p. 585. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499> >

[50] Folstein S. E., Rosen-Sheidley B. « Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder ». *Nat. Rev. Genet.* [En ligne]. décembre 2001. Vol. 2, n°12, p. 943-955. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/35103559> >

[51] Bourgeron T., Leboyer M., Delorme R. « Autisme, la piste génétique se confirme ». *Bull. Académie Natl. Médecine* [En ligne]. 1 février 2009. Vol. 193, n°2, p. 299-305. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)32583-X](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)32583-X) >

[52] « Des variants génétiques impliqués dans l'autisme détectés dans la population générale ». In : *Inst. Pasteur* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2023. Disponible sur : < <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/variants-genetiques-impliques-autisme-detectes-population-generale> > (consulté le 21 octobre 2024)

[53] Kong A. et al. « Rate of de novo mutations, father's age, and disease risk ». *Nature* [En ligne]. 23 août 2012. Vol. 488, n°7412, p. 471. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/nature11396> >

[54] Christensen J. et al. « Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism ». *JAMA* [En ligne]. 24 avril 2013. Vol. 309, n°16, p. 1696. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270> >

[55] Boukhris T. et al. « Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children ». *JAMA Pediatr.* [En ligne]. 1 février 2016. Vol. 170, n°2, p. 117-124. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3356> >

[56] Kuzniewicz M. W. et al. « Prevalence and Neonatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders in Preterm Infants ». *J. Pediatr.* [En ligne]. 1 janvier 2014. Vol. 164, n°1, p. 20-25. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.021> >

[57] Modabbernia A. et al. « Impaired Gas Exchange at Birth and Risk of Intellectual Disability and Autism: A Meta-analysis ». *J. Autism Dev. Disord.* [En ligne]. 1 mai 2016. Vol. 46, n°5, p. 1847-1859. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2717-5> >

[58] Ng M. et al. « Facteurs environnementaux associés au trouble du spectre de l'autisme : étude de délimitation portant sur les années 2003 à 2013 ». *Promot. Santé Prév. Mal. Chron. Au Can.* [En ligne]. janvier 2017. Vol. 37, n°1, p. 1-26. Disponible sur : < <https://doi.org/10.24095/hpcdp.37.1.01f> >

[59] Ongono J. S. et al. « Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder

risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? - A systematic review ». *Environ. Res.* [En ligne]. 1 août 2020. Vol. 187, p. 109646. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109646> >

[60] Oulhote Y. et al. « Gestational Exposures to Phthalates and Folic Acid, and Autistic Traits in Canadian Children ». *Environ. Health Perspect.* [En ligne]. février 2020. Vol. 128, n°2, p. 27004. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/EHP5621> >

[61] Stein T. P. et al. « Bisphenol A Exposure in Children With Autism Spectrum Disorders ». *Autism Res.* [En ligne]. 2015. Vol. 8, n°3, p. 272-283. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/aur.1444> >

[62] Kern J. et al. « Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism ». *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.)* [En ligne]. 30 juin 2012. Vol. 72, n°2, p. 113-153. Disponible sur : < <https://doi.org/10.55782/ane-2012-1887> >

[63] « Facteurs environnementaux et Troubles du spectre de l'autisme : démarrage d'une étude sur 10 ans | Craif - Centre de Ressources Autisme Ile-de-France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.craif.org/facteurs-environnementaux-et-troubles-du-spectre-de-lautisme-demarrage-dune-etude-sur-10-ans-2579> > (consulté le 21 octobre 2024)

[64] Wakefield A. J. et al. « Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 28 février 1998. Vol. 351, n°9103, p. 637-641. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)11096-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)11096-0) >

[65] « Cerveau et psycho N°51 - mai 2012 - Autisme | Cerveau & Psycho ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.cerveauetpsycho.fr/sd/psychologie/cerveau-et-psycho-n51-620.php> > (consulté le 6 novembre 2024)

[66] Courchesne E. et al. « Mapping Early Brain Development in Autism ». *Neuron* [En ligne]. 25 octobre 2007. Vol. 56, n°2, p. 399-413. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.016> >

[67] Fatemi S. H. et al. « Consensus Paper: Pathological Role of the Cerebellum in Autism ». *Cerebellum Lond. Engl.* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 11, n°3, p. 777. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0355-9> >

[68] Roux S., Bossu J.-L. « Le cervelet : des troubles moteurs à l'autisme ». *Rev. Neuropsychol.* [En ligne]. 7 octobre 2016. Vol. 8, n°3, p. 182-191. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1684/nrp.2016.0385> >

[69] Mathon B. « Les neurones miroirs : de l'anatomie aux implications physiopathologiques et thérapeutiques ». *Rev. Neurol. (Paris)* [En ligne]. 1 avril 2013. Vol. 169, n°4, p. 285-290. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.10.008> >

[70] Iacoboni M., Dapretto M. « The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction ». *Nat. Rev. Neurosci.* [En ligne]. 1 décembre 2006. Vol. 7, n°12,

p. 942-951. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/nrn2024> >

[71] Barbeau E. B. et al. « A greater involvement of posterior brain areas in interhemispheric transfer in autism: fMRI, DWI and behavioral evidences ». *NeuroImage Clin.* [En ligne]. 30 avril 2015. Vol. 8, p. 267. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.04.019> >

[72] Courchesne E. et al. « Neuron Number and Size in Prefrontal Cortex of Children With Autism ». *JAMA* [En ligne]. 9 novembre 2011. Vol. 306, n°18, p. 2001-2010. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1638> >

[73] Mohammad-Rezazadeh I. et al. « Brain Connectivity in Autism Spectrum Disorder ». *Curr. Opin. Neurol.* [En ligne]. avril 2016. Vol. 29, n°2, p. 137. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000301> >

[74] Desauvay P. et al. « Autisme et connectivité cérébrale : contribution des études de neuroimagerie à la compréhension des signes cliniques ». *Rev. Neuropsychol.* [En ligne]. 13 mai 2014. Vol. 6, n°1, p. 25-35. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1684/nrp.2014.0296> >

[75] Goëb J.-L., Mouren M.-C. « Place des traitements psychotropes dans l'autisme de l'enfant et de l'adolescent ». *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* [En ligne]. 1 novembre 2005. Vol. 163, n°9, p. 791-801. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.amp.2005.09.001> >

[76] Rivière P. *Un essai clinique prometteur pour diminuer la sévérité des troubles autistiques.* [En ligne]. *Salle Presse Inserm.* 11 décembre 2012. Disponible sur : < <https://presse.inserm.fr/un-essai-clinique-prometteur-pour-diminuer-la-severite-des-troubles-autistiques/5743/> > (consulté le 15 décembre 2024)

[77] « Endorphin Activity in Childhood Psychosis: Spinal Fluid Levels in 24 Cases | JAMA Psychiatry | JAMA Network ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/493627> > (consulté le 24 octobre 2024)

[78] Desjardins S. et al. « Traitement d'un enfant autiste par la naltrexone ». *L'Encéphale* [En ligne]. 1 avril 2009. Vol. 35, n°2, p. 168-172. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.01.004> >

[79] « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent__recommandations.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent__recommandations.pdf > (consulté le 23 octobre 2024)

[80] « Je m'interroge sur le développement de mon enfant : autiste ? » In : *Maison Autisme* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://maisondelautisme.gouv.fr/parcours/je-m-interroge-sur-mon-enfant-autiste/> > (consulté le 23 octobre 2024)

[81] « Repérer un trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant ». [s.l.] : [s.n.],

[s.d.]. Disponible sur : < <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/autisme/reperer-un-trouble-du-spectre-de-l-autisme-chez-l-enfant> > (consulté le 23 octobre 2024)

[82] Robins D. L. et al. « The Modified Checklist for Autism in Toddlers: An Initial Study Investigating the Early Detection of Autism and Pervasive Developmental Disorders ».

[83] *M-CHAT-R_F_French.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.mchatscreen.com/wp-content/uploads/2015/05/M-CHAT-R_F_French.pdf > (consulté le 23 octobre 2024)

[84] *QCHAT-10_Fr.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://docs.autismresearchcentre.com/tests/QCHAT-10_Fr.pdf > (consulté le 23 octobre 2024)

[85] Ehlers S., Gillberg C., Wing L. « A Screening Questionnaire for Asperger Syndrome and Other High-Functioning Autism Spectrum Disorders in School Age Children ».

[86] Posserud M.-B., Lundervold A. J., Gillberg C. « Autistic features in a total population of 7–9-year-old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire) ». *J. Child Psychol. Psychiatry* [En ligne]. 2006. Vol. 47, n°2, p. 167-175. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01462.x> >

[87] Baron-Cohen S. et al. « The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians ». *J. Autism Dev. Disord.* [En ligne]. 1 février 2001. Vol. 31, n°1, p. 5-17. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1023/A:1005653411471> >

[88] Constantino J. N. et al. « Validation of a Brief Quantitative Measure of Autistic Traits: Comparison of the Social Responsiveness Scale with the Autism Diagnostic Interview-Revised ». *J. Autism Dev. Disord.* [En ligne]. 1 août 2003. Vol. 33, n°4, p. 427-433. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1023/A:1025014929212> >

[89] Channell M. M. « The Social Responsiveness Scale (SRS-2) in school-age children with Down syndrome at low risk for autism spectrum disorder ». *Autism Dev. Lang. Impair.* [En ligne]. 9 octobre 2020. Vol. 5, p. 2396941520962406. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/2396941520962406> >

[90] « Autism Care Demonstration: Social Responsiveness Scale, Second Edition (SRS-2) ».

[91] « Plateforme de coordination et d'orientation (PCO) ». In : *Maison Autisme* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://maisondelautisme.gouv.fr/fiches-pratiques/plateforme-coordination-et-d-orientation/> > (consulté le 23 octobre 2024)

[92] *L'ADI-R*. [En ligne]. *Compr. Autisme*. Disponible sur : < <https://comprendrelautisme.com/les-tests/ladi-r/> > (consulté le 23 octobre 2024)

[93] Lord C. et al. « Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior ». *J. Autism Dev. Disord.* [En

ligne]. 1 juin 1989. Vol. 19, n°2, p. 185-212. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/BF02211841> >

[94] « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent_-_argumentaire.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent_-_argumentaire.pdf > (consulté le 23 octobre 2024)

[95] *AAP_UEM11_Annexe_C.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.occitanie.ars.sante.fr/system/files/2017-11/AAP_UEM11_Annexe_C.pdf > (consulté le 23 octobre 2024)

[96] *tsa_-_diagnostic_et_evaluation_chez_lenfant_et_ladolescent_2e_ligne_-_synthese.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/tsa_-_diagnostic_et_evaluation_chez_lenfant_et_ladolescent_2e_ligne_-_synthese.pdf > (consulté le 23 octobre 2024)

[97] *tsa_-_annonce_du_diagnostic_et_information_des_familles_-_synthese.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/tsa_-_annonce_du_diagnostic_et_information_des_familles_-_synthese.pdf > (consulté le 23 octobre 2024)

[98] « Dossier MDPH et autisme ». In : *Maison Autisme* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://maisondelautisme.gouv.fr/fiches-pratiques/dossier-mdph/> > (consulté le 23 octobre 2024)

[99] « Se soigner quand on est une personne autiste ». In : *Maison Autisme* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://maisondelautisme.gouv.fr/fiches-pratiques/se-soigner/> > (consulté le 23 octobre 2024)

[100] « Autisme et projet de vie MDPH : informations et conseils ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.autismeinfoservice.fr/informer/aides-droits/projet-vie> > (consulté le 23 octobre 2024)

[101] *Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées (1)*. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].

[102] *RQfinal-projetdevie_03062021.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.craif.org/sites/default/files/2021-07/RQfinal-projetdevie_03062021.pdf > (consulté le 23 octobre 2024)

[103] « Droits et démarches | Craif - Centre de Ressources Autisme Ile-de-France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.craif.org/droits-et-demarches-83> > (consulté le 23 octobre 2024)

[104] « Quels outils et méthodes d'intervention ? | Craif - Centre de Ressources Autisme Ile-de-France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.craif.org/quels-outils-et-methodes-dintervention-81> > (consulté le 22

octobre 2024)

[105] « Autisme et thérapie : les interventions intégratives ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.autismeinfoservice.fr/accompagner/connaître-therapies/interventions-integratives> > (consulté le 22 octobre 2024)

[106] *synthese_autisme_ted_enfant_adolescent_interventions.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/synthese_autisme_ted_enfant_adolescent_interventions.pdf > (consulté le 22 octobre 2024)

[107] *autisme_2012-enf-et-ado.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://comprendrelautisme.com/wp-content/uploads/2017/07/autisme_2012-enf-et-ado.pdf > (consulté le 22 octobre 2024)

[108] « Élèves autistes, DYS, TDAH, TDI : tout savoir sur la rentrée 2024 ! | handicap.gouv.fr ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://handicap.gouv.fr/eleves-autistes-dys-tdah-tdi-tout-savoir-sur-la-rentree-2024#anchor-navigation-137> > (consulté le 18 novembre 2024)

[109] *Muriel - 2023 - Trouble du spectre de l'autisme (TSA) interveni.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/reco463_note_cadrage_tsa_mel.pdf > (consulté le 22 octobre 2024)

[110] « Quels sont les structures et dispositifs ? | Craif - Centre de Ressources Autisme Ile-de-France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.craif.org/quels-sont-les-structures-et-dispositifs-94> > (consulté le 22 octobre 2024)

[111] « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/autisme_enfant_reco2clics_vd.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/autisme_enfant_reco2clics_vd.pdf > (consulté le 23 octobre 2024)

[112] « Les antiépileptiques - Le Moniteur des Pharmacies n° 3204 du 16/12/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3204/les-antiepileptiques> > (consulté le 6 novembre 2024)

[113] *autisme__etat_des_connaissances_argumentaire.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme__etat_des_connaissances_argumentaire.pdf > (consulté le 24 octobre 2024)

[114] Mahajan R. et al. « Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders ». *Pediatrics* [En ligne]. novembre 2012. Vol. 130 Suppl 2, p. S125-138. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0900J> >

[115] Pharmacies.fr L. M. Des. « Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) - Le Moniteur des Pharmacies n° 3433 du 01/10/2022 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr ». In : *Monit. Pharm.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].

Disponible sur : < <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3433/le-trouble-du-deficit-de-l-attention-avec-hyperactivite-tdah.html> > (consulté le 6 novembre 2024)

[116] « Les troubles anxieux de l'adulte - Le Moniteur des Pharmacies n° 3498 du 27/01/2024 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3498/les-troubles-anxieux-de-l-adulte> > (consulté le 6 novembre 2024)

[117] Pharmacies.fr L. M. Des. « Les antidépresseurs - Le Moniteur des Pharmacies n° 3507 du 30/03/2024 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr ». In : *Monit. Pharm.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3507/les-antidepresseurs.html> > (consulté le 6 novembre 2024)

[118] « Autisme et Sommeil - Informations et conseils pratiques ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.autismeetsommeil.fr/> > (consulté le 24 octobre 2024)

[119] Nummenmaa L., Seppälä K., Vesa P. *Molecular imaging of the human emotion circuit*. [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2020. Disponible sur : < <https://doi.org/10.31234/osf.io/5w63q> >

[120] « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme__etat_des_connaissances_argumentaire.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme__etat_des_connaissances_argumentaire.pdf > (consulté le 25 octobre 2024)

[121] « S'informer sur les métiers de la pharmacie ». In : *CNOP* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/etudiant/s-informer-sur-les-metiers-de-la-pharmacie> > (consulté le 25 octobre 2024)

[122] « Premier anniversaire de la stratégie nationale 2023-2027 pour les troubles du neurodéveloppement ».

[123] « Accueil | Autisme France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.autisme-france.fr/> > (consulté le 12 décembre 2024)

[124] « L'association Vaincre l'Autisme ». In : *Vaincre Autisme* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://vaincrelautisme.org/> > (consulté le 12 décembre 2024)

[125] « Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique - Légifrance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033507633> > (consulté le 25 octobre 2024)

[126] *Recommandations - Rapport AnP_PDA_adoptE_Conseil_02.07.2013_et_sEance_du_03.07.2013__V*

F.pdf. [En ligne]. Disponible sur : < https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_-_Rapport_AnP_PDA_adoptE_Conseil_02.07.2013_et_sEance_du_03.07.2013___V_F.pdf > (consulté le 24 octobre 2024)

[127] « Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703 > (consulté le 24 octobre 2024)

[128] « Article L4221-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021503741 > (consulté le 24 octobre 2024)

[129] « Chapitre Ier : Exercice des professions. (Articles L4241-1 à L4241-18) - Légifrance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171302/ > (consulté le 24 octobre 2024)

[130] « Logiciels ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.mypilldose.com/logiciels.html> > (consulté le 14 novembre 2024)

[131] « 25 - Etablissements et services médico-sociaux - Panorama Statistique - Cohésion Sociale - Travail - Emploi - 2022 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/panorama/tableau/acc_enf2/acc_enf2.asp-prov=BS-depar=CB.htm#top > (consulté le 24 octobre 2024)

[132] « 20 - Etablissements et services médico-sociaux - Panorama Statistique - Cohésion Sociale - Travail - Emploi - 2022 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/panorama/tableau/acc_hand1/acc_hand1.asp-prov=BS-depar=CB.htm#top > (consulté le 24 octobre 2024)

[133] *download.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/media/90390/download?inline> > (consulté le 24 octobre 2024)

[134] *295404.pdf*. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.vie-publique.fr/files/rapport/pdf/295404.pdf> > (consulté le 24 octobre 2024)

[135] « <https://www.vie-publique.fr/files/rapport/pdf/295404.pdf> ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.vie-publique.fr/files/rapport/pdf/295404.pdf> > (consulté le 24 octobre 2024)

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024 / 2025

Nom : BOUTAHAR
Prénom : Célia

Titre de la thèse : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES AUTISTIQUES ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Mots-clés : Autisme, Spectre de l'autisme, Troubles du neurodéveloppement, Troubles associés, Recommandations HAS, Prise en charge multidisciplinaire, Médicaments, Rôle du pharmacien d'officine, Préparation des Doses à Administrer.

Résumé :

Les troubles du spectre de l'autisme correspondent à des troubles du neurodéveloppement apparaissant à l'enfance touchant les sphères de la communication et des interactions sociales. Il s'agit d'un enjeu de santé publique, d'autant plus que la prévalence est à la hausse. Le diagnostic doit être posé le plus rapidement possible pour mettre en place des actions nécessaires au confort du patient. L'objectif de ce travail est d'aborder les caractéristiques des troubles autistiques, ses étiologies, et ses troubles associés. Il traite les approches de diagnostic et les options de prise en charge, tant multidisciplinaires que pharmacologiques. Le rôle du pharmacien d'officine y est mis en avant, notamment dans la dispensation et la sécurisation des traitements (comme la Préparation des Doses à Administrer). Il souligne l'importance d'une coordination des soins pour répondre aux besoins spécifiques des personnes atteintes de TSA et favoriser leur inclusion sociale.

Membres du jury :

Président : Mme ROMOND Marie-Bénédicte, Professeur des universités (PU) en Bactério-virologie, Université de Lille

Assesseur : Monsieur KARROUT Youness, Maître de Conférence (MCU) en pharmacotechnie industrielle, Docteur en pharmacie, Université de Lille.

Membres extérieurs : Monsieur SEOUDI Jad & Monsieur EL OUAHABI Othmane, Docteurs en Pharmacie, Pharmaciens titulaires de la pharmacie Le Vilvorde à Maubeuge