

Pharmacothérapies dans les troubles du spectre de l'autisme

Jeudi 18 septembre 2014

Dr Benoit Dutray

b.dutray@ch-rouffach.fr



Déclaration de conflits d'intérêts

- Investigateur et coinvestigateur dans des essais cliniques (Shire Devt Ltd et Eli Lilly)
- Conférencier et participation à de congrès (Shire Devt Ltd)
- Droits d'auteurs (Elsevier, De Boeck)

Plan

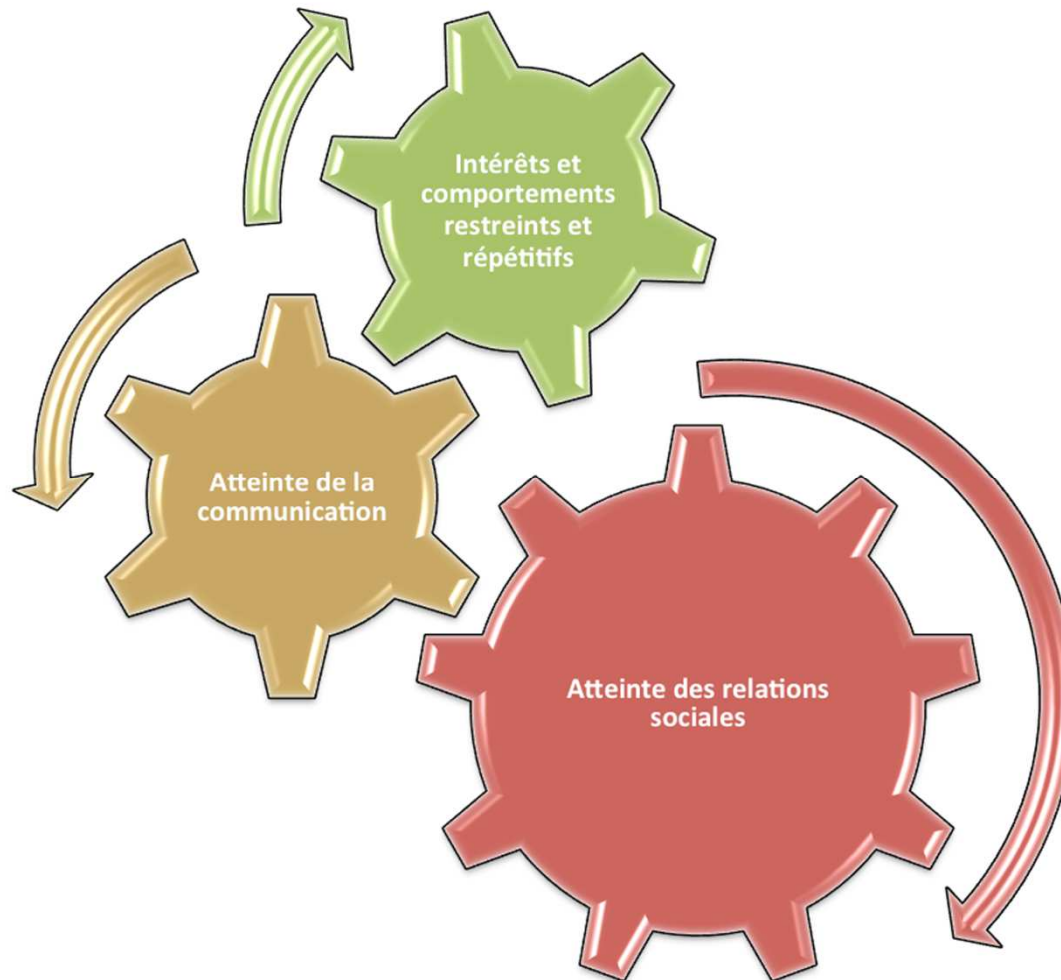
- Informations générales sur les TSA
- la pharmacothérapie dans les TSA
 - RBP HAS 2012
 - Revue littérature depuis 2012 et autres RBP
- Les pistes d'avenir



Troubles Envahissants du Développement ?

Troubles du Spectre de l'Autisme ?

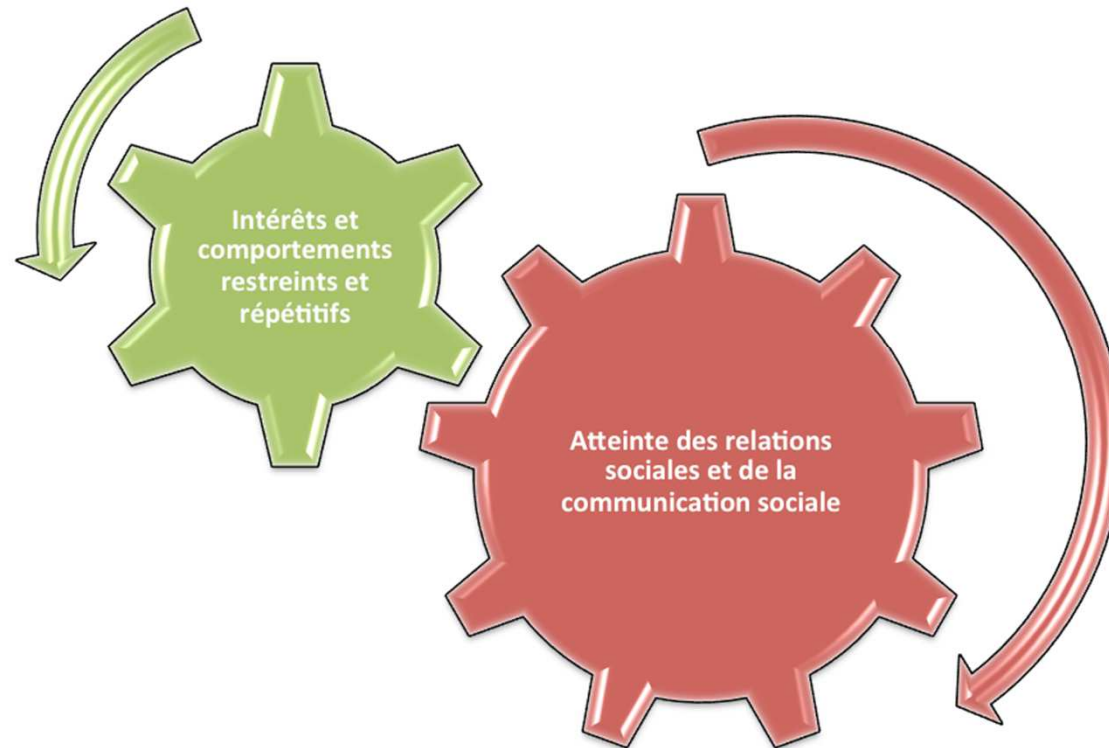
Approche par catégories



Troubles Envahissants du Développement ?

Troubles du Spectre de
l'Autisme ?

Approche dimensionnelle



Trouble du spectre de l'autisme (DSM 5)



Specify if:

- With or without accompanying intellectual impairment
- With or without accompanying language impairment
- Associated with a known medical or genetic condition or environmental factor (Coding note: Use additional code to identify the associated medical or genetic condition.)
- Associated with another neurodevelopmental, mental, or behavioral disorder (Coding note: Use additional code[s] to identify the associated neurodevelopmental, mental, or behavioral disorder[s].)

Trouble du spectre de l'autisme (DSM 5)



- Specify Current Severity:
- Severity is based on social communication impairments and restricted, repetitive patterns of behavior
- Level 3: « requiring very substantial support »
- Level 2: « requiring substantial support »
- Level 1: « requiring support »



CARS, ADI-R, ADOS

- ADI-R: Entretien semi-structuré pour le diagnostic de l'autisme: M. Rutter, A. LeCouteur et C. Lord (Adaptation française: B. Rogé et collaborateurs)
- ADOS: Echelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme: Catherine Lord, Michael Rutter, Pamela C. Dilavore et Susan Risi (Adaptation française : Bernadette Rogé et collaborateurs)

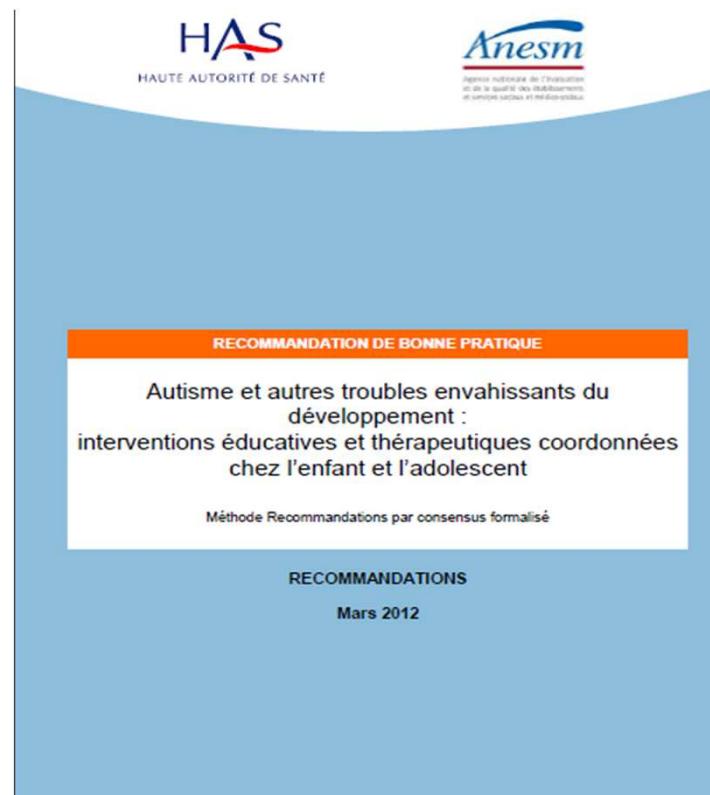


Taux de prévalence

- « Est-ce que la hausse récente de la prévalence de ces troubles est due à une hausse réelle de leur incidence ou à d'autres facteurs influençant les estimations? » (Fombonne 2012)
- Prévalence actuelle de l'autisme: actuellement environ 20 à 30 pour 10000 individus
- Prévalence actuelle des TSA: environ 90 à 120 pour 10000 individus (Fombonne, 2011; Fombonne, 200; Fombonne, 2005; William, 2006)
- L'estimation de la prévalence à l'échelle mondiale trouve des chiffres similaires (Elsabbagh, 2012)
- Prévalence de l'autisme 1/400 et des TSA 1/100 en 2011,
- Le CDC en 2012 (US centers for Disease Control and Prevention) donne une prévalence de 1 enfant sur 88
- (Réseau national d'expertise en troubles envahissants du développement (RNETED), 2011, Revue de littérature préparée par Alexandrine J. Lamontagne, B.Sc.)

Les interventions recommandées pour les TSA

Recommandations de la Haute Autorité de Santé depuis mars 2012



Interventions précoces recommandées débutées avant 4 ans

- les interventions fondées sur l'analyse appliquée du comportement dite ABA
- le programme développemental dit de Denver
- le programme « traitement et éducation pour enfants avec autisme ou handicap de la communication » dit TEACCH

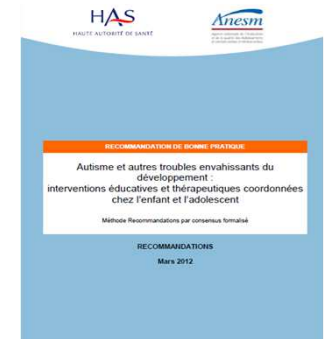
Interventions globales non consensuelles

- les approches psychanalytiques
- la psychothérapie institutionnelle

Interventions globales non recommandées

- programme Son Rise®
- méthode des 3i
- méthode Feuerstein
- méthode Padovan ou réorganisation neurofonctionnelle
- méthode Floortime ou Greenspan, en tant que méthode exclusive ; cette pratique peut être proposée au sein d'un projet d'interventions coordonnées ;
- méthode Doman-Delacato ;
- recours au mélange gazeux dioxyde de carbone-oxygène associé à une méthode précédente.

RBP HAS 2012



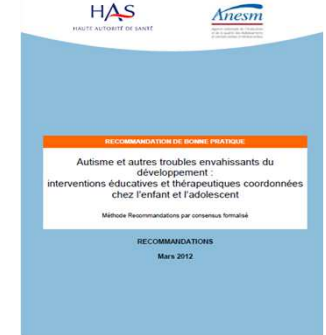
- « Les psychotropes doivent être prescrits de manière exceptionnelle chez les enfants/adolescents avec TED, et leur prescription doit être temporaire et non considérée comme définitive », HAS 2012, p 33
- « les enquêtes de pratiques montrent qu'une forte proportion d'enfants/adolescents avec TED reçoit des traitements psychotropes, alors même que la plupart des médicaments utilisés n'ont pas fait l'objet de demande d'AMM dans cette indication ou dans cette population », HAS 2012, p 36

RBP HAS 2012,



- Deux domaines sont concernés:
 - les troubles sévères du comportement
 - Les troubles du sommeil
-
- Très peu de traitement ont reçu l'AMM dans cette indication ou pour cette population

RBP HAS 2012,



- Face à un trouble sévère du comportement chez un enfant/adolescent avec TSA:
- Éliminer une cause médicale
- Importance des particularités sensorielles
- Place principales de l'analyse fonctionnelle

RBP HAS 2012,



- les troubles sévères du comportement
- Irritabilité, stéréotypie, hyperactivité
- Haloperidol vs Placebo, 1978, n=126, 2-8 ans
- Risperidone vs Placebo et Risperidone vs Haloperidol, 2004, n=89, 2-18 ans
- Aripiprazole vs Placebo, 2009, n=213, 6-17 ans
- Hyperactivité:
- Méthylphénidate vs Placebo

Pas de ttt pharmaco pour les symptômes cible de l'autisme

- Quand est-ce qu'on traite?
- Les traitements psychopharmacologiques peuvent être prescrit pour des symptômes de comorbidités psychiatriques associés au trouble du spectre de l'autisme
- Quand les cpt inadaptés entraînent une rupture de fonctionnement au delà des symptômes cardinaux des TSA

DSM 5 et modèle des comorbidités

- Cibles de traitement chez les sujets avec TSA: Anxiété, symptômes de TDAH, compulsions et comportements répétitifs, problèmes de sommeil, irritabilité sévère (labilité de l'humeur, crises de colère, auto et hétéro-agressivité)
- Chez les TSA sans déficience intellectuelle= dépression fréquente
- Utilisation fréquente par les patients/familles de suppléments alimentaires et de vitamines= attention aux interactions avec les traitements

Antipsychotiques seconde génération:

- **Risperidone:**
 - deux études versus placebo, randomisées
 - traitement de l'irritabilité sévère dans les TSA
 - McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Engl J Med 2002;347:314–21.
 - Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics 2004;114:e634–41.
- Effets secondaires:
 - sédation hausse d'appétit, prise de poids, élévation de la prolactine
- meilleure efficacité si associé à parent management training:
 - Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, et al. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009;48:1143–54.

aripiprazole

- aux USA, **Aripiprazole** depuis 2009:
- 2 études multisites:
 - Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009;48:1110–9.
 - Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. Pediatrics 2009;124:1533–40.
- effets 2ndR sédation, somnolence
- pas de modification/allongement du Qt
- très peu d'autres études sur autres antipsychotiques:
 - olanzapine
 - quetiapine
- Ziprasidone: qq's résultats intéressant,
- allongement du Qt
- très peu d'info sur la palipéridone: seulement open label study
- quelques molécules à étudier:
 - asenapine, iloperidone, and lurasidone

Résumé pour les antipsychotiques atypiques

Antipsychotiques atypiques, en particulier Risperidone et Aripiprazole= meilleurs agents de première ligne pour traitement agressivité et irritabilité sévère chez enfants/adolescents avec TSA

Monitoring strict risque /bénéfices

Prise de poids habituelle

Dyslipidémie et hyperglycémie à surveiller

Attention à un grand ados en surpoids avec des troubles du comportement!

Effets au long terme de l'hyperprolactinémie prolongée.

Traitement stimulants et non stimulants des symptômes de TDAH

- Possibilité de poser un diag comorbde depuis DSM 5
- Étude RCT 2005: Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network, effets du MPH dose 0.125–0.5 mg/kg/jours
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. Arch Gen Psychiatry 2005;62:1266–74.
- effets secondaire: retrait social, irritabilité
- réponse plus faible que dans étude MTA
- davantage d'effets secondaires
- Possibilité de faire des essai au MPH au démarrage du traitement

Traitement stimulants et non stimulants des symptômes de TDAH

- Alpha 2 agonistes (non recommandé par HAS):
- réduction symptômes TDAH et opposition
- pas de grosses études pour clonidine et guanfacine
- Étude ouverte avec la clonidine chez 19 enfants avec TSA: effet sur le sommeil et modéré sur les symptômes de TDAH et d'agressivité, instabilité de l'humeur.
- Ming X, Gordon E, Kang N, Wagner GC. Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. Brain Dev 2008;30:454–60.
- Etude financée par NIMH, contrôlé vs placebo de la Guanfacine LP, pour traitement des symptômes TDAH chez enfants 5-17 ans avec TSA: en cours actuellement (clinicaltrials.com)

Traitement stimulants et non stimulants des symptômes de TDAH

- Atomoxétine:
- Une étude RCT (dosed at 1.2 mg/kg/day) chez 97 enfants avec TSA a montré efficacité sur symptômes de TDA/H
-
- Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012;51:733–41.
-
- Pas d'effet de l'amantadine

Agents sérotoninergiques

Idée première que les agents sérotonergiques auraient une bonne influence sur les cpt répétitifs et l'anxiété.

Érudes sur la clomipramine et la desipramine

- **ISRS:**
- Les résultats de deux études RCT ont montré des résultats négatifs pour les enfants/ado avec TSA
- Et beaucoup d'effets secondaires (activation motrice, agressivité)
- King BH, Hollander E, Sikich L, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. Arch Gen Psychiatry 2009;66:583–90
- Autism Speaks. Autism Speaks announces results reported for the Study of Fluoxetine in Autism (SOFIA): first industry- sponsored trial for the Autism Clinical Trials Network (ACTN) [Press release]. 18 Feb 2009. <http://www.autismspeaks.org/about-us/press-releases/autism-speaks-announces-results-reported-study-fluoxetine-autism-sofia>
- Utilisation Buspirone, Mirtazapine (Politte et al, 2014)

Agents sérotoninergiques: ISRS chez l'adulte

Deux études RCT montrent un impact intéressants chez les adultes avec TSA (McDougle, 1996 et Hollander, 2012):

Baisse des comportements répétitifs, amélioration
fonctionnement global

Différence très nette de fonctionnement des système
sérotoninergiques en fonction de l'âge

Thymorégulateurs/ antiépileptiques

- Résultats prometteurs historiquement chez les enfants avec TSA + épilepsie

Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. J Clin Psychiatry 2001;62:530–4.

- Le traitement le plus étudié= acide valproate de sodium
- Résultats très mitigés dans les études conduites ultérieurement
-
- Deux études RCT ont eu des résultats négatifs,
-
- **Lamotrigine** : aucun argument dans les études ouvertes
-
- **Levetiracetam** résultats contradictoires
-
- Oxcarbazepine: ttt irritabilité
-
- Topiramate: pas d'effets
-
-

Au total:

- Pas d'effets sur les symptômes cibles des TSA
- Dans les indications de traitement de l'irritabilité, moins efficace que les antipsychotiques
- Effets potentiels sur sous-population TSA+ épilepsie

Oxytocine

- **OCYTOCINE:**
- Impliquée dans l'attachement et les comportements sociaux
- Étude contrôlée vs Placebo chez sujets asperger: 2 administrations intraveineuses à une semaine d'intervalle:
(Hollander E, Bartz J, Chaplin W, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. Biol Psychiatry 2007;61:498–503)
- Plusieurs études contrôlées avec administration intranasale:
(Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W, et al. Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. Mol Autism 2012;3:16)
- Études faites chez l'enfant/ado:
(Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. Biol Psychiatry 2010;67: 692–4.
- Limites et perspectives:
 - Faible taille d'échantillon
 - Sous population TSA (sans déficience)
 - Demi-vie OT très courte
- Plusieurs études cliniques en cours (clinicaltrials.org)

Association RISPERidone + NAC

- Etude RCT (Ghanizadeh et al, 2013)
- Association Risperidone + N-Acétyl-Cystéine
- NAC= modulateur de la régulation du Glutamate et antioxydant
- NAC= Fait partie des pistes novatrice

Disparité de prescription entre les pays

Amérique du nord: plus haut taux de prescription, suivi par l'Europe et Amérique du sud (Hsia Y et al, 2014, Psychopharmacological prescriptions or people with autism spectrum disorder (ASD) : a multinational study)

- + de prescription chez les enfants
- Pour les enfants: le plus prescrit: risperidone; sauf UK (MPH) et Japon (haloperidol)
- Adultes= risperidone sauf Bresil (thioridazine) et USA (ziprasidone)
- Trois premiers méd prescrit dans chaque pays:
- France: rispéridone, cyamémazine, aripiprazole
- Usa: rispéridone, aripiprazole, clonidine
- Canada: rispéridone, mph, clonidine
- UK: mph, melatonine, rispéridone
- Brazil: rispéridone, quetiapine, carbamazepine

Brève de terrain

- Garçon de 15 ans, TSA
 - Abs de langage verbal
 - Handicap intellectuel
 - IME internat:
-
- Mélatonine 1 mg le soir
 - Ogastoro 15 mg orodisp
 - Haldol 20mg/ml:8 gouttes le soir
 - Atarax sirop 6ml trois fois par jours
 - Abilify 5 mg
 - En sb: théralène 4%

Mélatonine pour troubles du sommeil

Autorisation depuis 2011

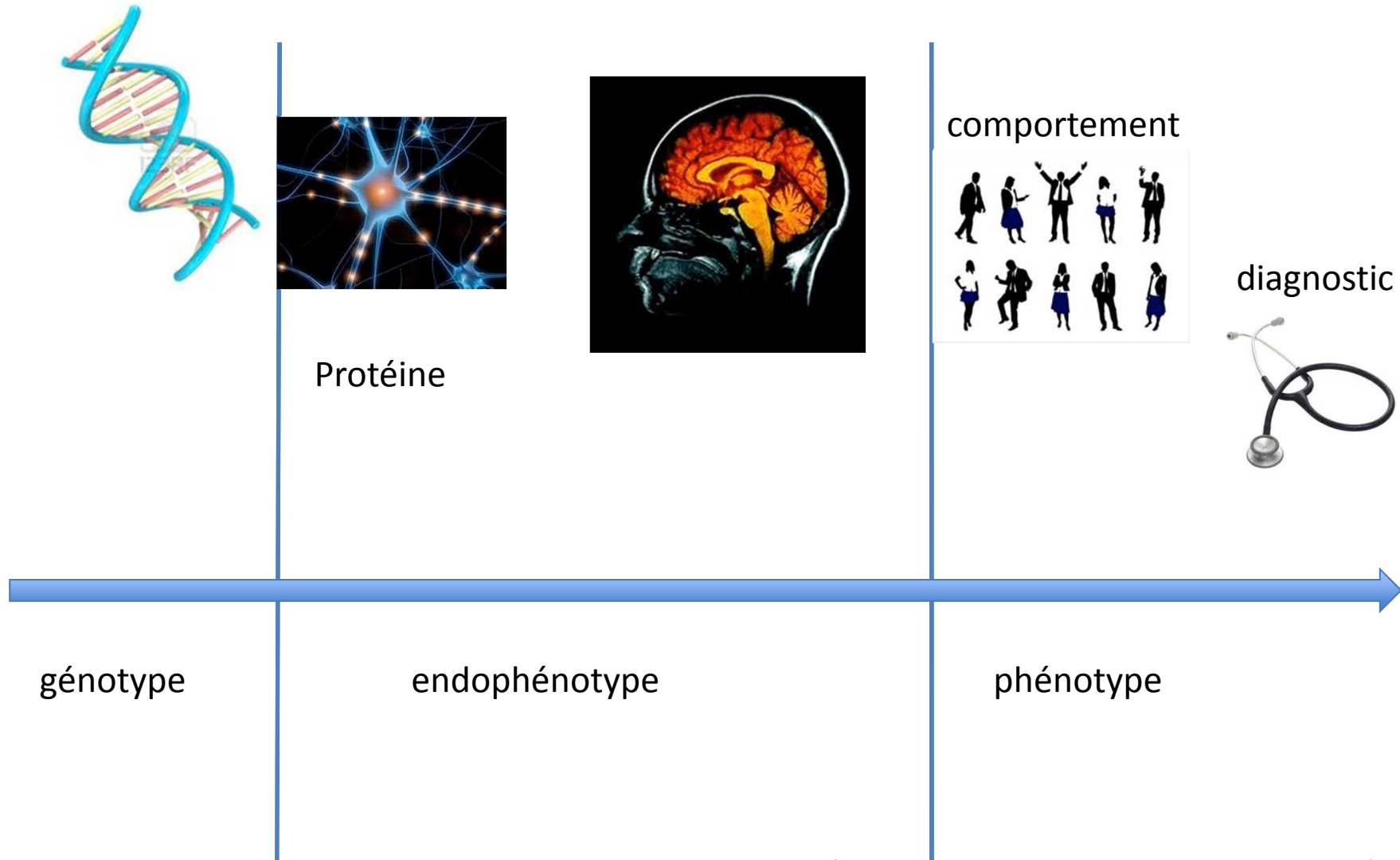
Vérifier décalage de phase (calendrier de sommeil)

Efficacité des préparations magistrales

Génétique des TSA

- L'autisme a une base génétique solide
 - Taux élevés de concordance chez les jumeaux monozygotes (Folstein et Rutter, 1977; Bailey, 1995; Steffenburg, 1989)
 - Taux augmenté du risque d'autisme dans la fratrie (2 à 10%),
 - C'est à dire que le risque d'un autre enfant avec TSA dans une fratrie ou un enfant a déjà reçu le diagnostic, est multiplié par 25
 - Les parents et frères et sœurs d'un enfant avec TSA ont davantage de risque d'avoir des particularités cognitives et comportementales qualitativement assez proche des TSA (phénotype autistique large)(Abrahams, 2008)

Le continuum



Réduire l'hétérogénéité



Réduire l'hétérogénéité



Autisme typique



Asperger

Réduire l'hétérogénéité



Non-syndromique (idiopathique)

Syndromique

Réduire l'hétérogénéité



simplex

multiplex

Pistes d'avenir

Partir de sous populations de sujets TSA homogène sur le plan génotypique

Pas un traitement pour tous les TSA, mais des traitement ciblé pour des sous-groupes

Deux exemples de sous groupes:

TSA syndromique (10-15% des cas de TSA)

X fragile, etc...

CNV (copy number variation)= délétion-duplication de la séquence ADN (5-10% des cas de TSA)

Pistes d'avenir

Développement de modèles murins

Ex, souris Knockout SHANK3

Souris Knockout FMR1

Souris Knockout récepteur mu aux opioïdes
(Becker et al, 2014), molécule prometteuse
mGluR4

Développer de nouveaux traitements et
recherche neurobiologiques

Pistes d'avenir

Utilisation des cellules souches pluripotente induites (CSPi):

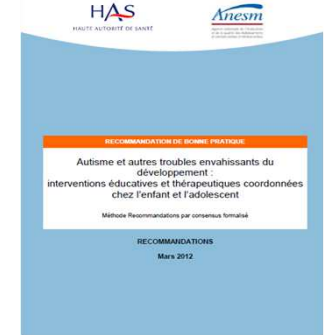
À partir CNVs, possibilité de développer un modèle *in vivo* personnalisé, tester nouveaux traitement

Projet d'avenir

RATIONEL: les molécules qui ont le pouvoir de promouvoir l'activité GABA ou de moduler les récepteurs au glutamate, sont potentiellement des ttt des TSA

- Données sur animaux et premiers essais cliniques: NMDA (N-Méthyl D Aspartate) GABA (Agonistes de l'acide Gamma-Aminobutyrique) mGluR (antagonistes du récepteur métabotrope du glutamate) et les neuropeptides
- Phases 2 et 3 en attentes,
- Baribeau DA, Anagnostou E, 2014, social communication is an emerging target for pharmacotherapy in autism spectrum disorder-a review of the literature on potential agents, J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 23;1, pp 20-30
- Arbaclofen (enantiomère R du baclofen), : baclofen = GABA B agoniste
- Recherche chez la souris: modulateur négatif du mGluR
- Ttt de souris knock out FMR1= effet intéressant neuropathologique
- Model murin NMDA knockout: ttt avec arbaclofen= normalisation du comportement antisocial et répétitif de la souris
- Étude Arbaclofen phase 2 chez 150 adultes: arrêt récent en cours d'étude
- Autres molécules (NMDA glutamate récepteurs): memantine et D-Cycloserine:

RBP HAS 2012, ce qui n'est pas indiqué



- La sécrétine n'a pas d'indication dans le traitement des symptômes des TED (non-efficacité démontrée, grade A).
- D'après l'expérience clinique des professionnels et du fait de l'absence ou du peu d'études disponibles en 2011 ayant évalué leur efficacité et leur sécurité, les traitements suivants ne sont pas recommandés chez les enfants/adolescents avec TED en vue de réduire les symptômes liés au TED:
- Immunothérapie, chélation des métaux lourds, traitements antibiotiques, traitements antifongiques, vitamines, régimes sans gluten et sans caséine, acides oméga 3, dextrométhorphan, Famotidine, amantadine et sédatifs (benzodiazépines, antihistaminiques).
- L'insuffisance de preuve et l'expérience clinique ne permettent pas de recommander la naltrexone ou les alpha 2 adrénergiques (clonidine, guanfacine) (accord d'experts)

Ce qui est médiatisé mais pas prouvé

- Chronimed
- Bumétamide (Lemonier et al, 2012, translational psychiatry)

