

# Guide de pratique clinique dans le trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant et l'adolescent

Octobre 2025



Labelisé  
INEAS



L'INEAS a labellisé la méthodologie utilisée par la STPEA  
pour le développement de guide de pratique clinique



## Guide de Pratique Clinique :

# Le **TROUBLE** du **SPECTRE** de l'**AUTISME** Chez l'enfant et l'adolescent

*Octobre 2025*



L'INEAS a labellisé la méthodologie utilisée par la STPEA pour le développement de guide de pratique clinique

Ce guide de pratique clinique a été conçu dans le but d'aider le praticien à la prise de décision et d'améliorer la qualité de prise en charge selon le contexte tunisien des enfants et adolescents atteints de trouble du spectre de l'autisme (TSA).

Il ne remplace en aucun cas le bon sens clinique.

Il s'agit de propositions développées méthodiquement pour aider le praticien à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Ce document s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre la Société Tunisienne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (S.T.P.E.A) et l'Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS), organisme scientifiquement autonome sous la tutelle du Ministère de la Santé.

Edition : Octobre 2025

© STPEA

Résidence Al-Bortoukal immeuble Delta 4- Appartement n° 121- La Manouba - Tunisie

Site Internet : [www.stpea.tn](http://www.stpea.tn) / [www.ineas.tn](http://www.ineas.tn)

ISBN : 9-789909-985717

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

## Table des matières

REMERCIEMENTS .....	5
Panel d'experts .....	6
PREAMBULE.....	10
RESUME DES RECOMMANDATIONS.....	16
INTRODUCTION ET OBJECTIFS.....	25
CHAPITRE 1 : DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC .....	27
CHAPITRE 2 : ÉTIOLOGIE ET INVESTIGATIONS .....	56
CHAPITRE 3 : INTERVENTION.....	70
CHAPITRE 4 : TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE.....	89
CHAPITRE 5 : ÉDUCATION.....	109
CHAPITRE 6 : TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE ET ALTERNATIF .....	126
CHAPITRE 7 : AUTISME ET TROUBLES ASSOCIÉS .....	153
CHAPITRE 8 : SUIVI ET PRONOSTIC.....	185
CHAPITRE 9 : SOUTIEN AUX AIDANTS ET FAMILLES .....	190
CHAPITRE 10 : FORMATION PROFESSIONNELLE.....	199
ANNEXES .....	202
REFERENCES.....	217

## REMERCIEMENTS

II nous tient particulièrement à cœur de présenter ce guide consacré aux bonnes pratiques cliniques dans le trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant et l'adolescent en Tunisie. Ce document constitue un outil essentiel pour améliorer la qualité et la cohérence de la prise en charge de ces personnes, en particulier dans notre pays où cette condition concerne environ 1 % de la population.

Nous souhaitons que ce guide serve de référence pour tous les acteurs engagés dans l'accompagnement de ces personnes, afin de favoriser leur inclusion sociale, leur développement personnel et leur qualité de vie. Il est temps de renforcer la solidarité, la sensibilisation et la coopération multidisciplinaire autour de ces enjeux cruciaux, pour que chaque personne concernée puisse bénéficier d'un parcours de soins respectueux, personnalisé et efficace. Ce document constitue une véritable avancée pour notre pays et servira de référence précieuse aux professionnels, aux familles et toutes les parties prenantes.

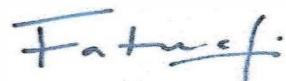
Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude à l'ensemble des membres du groupe de travail pour leur engagement, leur expertise et leur collaboration sans faille dans l'élaboration de ce guide. Nous tenons à ce titre remercier les sociétés savantes médicales et les associations de professions alliées, dont le soutien a facilité un maillage pluridisciplinaire tout au long de ce projet.

Enfin, un remerciement tout particulier est adressé au Collège de Pédiatrie et de Santé Infantile de Singapour (CPCHS), qui a eu la grande générosité de nous autoriser à adapter leur guide au contexte tunisien, nous permettant ainsi de bénéficier d'une base solide reconnue internationalement.

**Pr Asma Bouden**



**Pr Fatma Charfi**



## Panel d'experts

### GROUPÉ DE TRAVAIL

#### Présidente

**Boudén Asma** : Professeure en pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Cheffe de Service de Pédopsychiatrie, CHU Razi, Tunis. Présidente de la Société Tunisienne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (STPEA).

#### Vice-Présidente

**Charfi Fatma** : Professeure en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Cheffe de Service de Pédopsychiatrie Ahlem Belhadj, CHU Mongi Slim, Tunis. Vice-Présidente de la STPEA.

#### Méthodologistes

**Ayoub Randaline** : Assistante Hospitalo-Universitaire en pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Monastir, Service de Pédopsychiatrie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir. Membre du bureau de la STPEA.

**Khemekhem Khaoula** : Professeure en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Sfax, Service de Pédopsychiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax. Secrétaire Générale de la STPEA.

#### Comité de Rédaction

##### Responsables des groupes

**Ben Abid Hela** : Assistante Hospitalo-Universitaire en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Monastir, Service de Pédopsychiatrie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir. Membre du bureau de la STPEA.

**Bourgou Soumaya** : Maitre de Conférences Agrégée en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie Ahlem Belhadj, CHU Mongi Slim, Tunis.

**Halayem Soumeya** : Professeure en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie, CHU Razi, Membre du Conseil de l'Université Tunis El Manar.

**Hadjkacem Imen** : Professeure en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Sfax, Service de Pédopsychiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax. Secrétaire Générale Adjointe de la Société Tunisienne des Psychiatres Hospitalo-universitaires.

##### Secrétaires générales

**Ben Ltaifa Asma** : Assistante Hospitalo-Universitaire en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie, Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis.

**Chaabane Imen** : Pédopsychiatre, Cheffe de Service des consultations médicales et chirurgicales au Centre National de Médecine Scolaire et Universitaire, Tunis. Membre du bureau de la STPEA.

**Ferchichi Siwar** : Psychologue clinicienne, Service de Pédopsychiatrie, CHU Razi, Tunis.

##### Membres

**Abid Mohamed** : Psychomotricien de libre pratique, Tunis

**Achour Ahlem** : Maitre de Conférences Agrégée en Génétique Médicale, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Génétique, CHU Charles Nicolle, Tunis.

**Ajmi Maha** : Assistante Hospitalo-Universitaire en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de

Monastir, Service de Pédopsychiatrie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir.

**Askri Wael** : Assistant Hospitalo-Universitaire en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie, CHU Razi, Tunis.

**Bagbag Khadija** : Pédopsychiatre de libre pratique, Tunis.

**Ben Chouchene Nourhen** : Orthophoniste, Cheffe du département d'orthophonie, Leader Rehabilitation Center.

**Ben Elbey Amina** : Pédopsychiatre Principale de la santé publique à l'Unité Régionale de Réhabilitation de Sfax.

**Ben Hamouda Abir** : Maitre de Conférences Agrégée en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie Ahlem Belhadj, CHU Mongi Slim, Tunis. Secrétaire Générale Adjointe de la STPEA.

**Ben Touhami Donia** : Assistante Hospitalo-Universitaire en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Sfax, Service de Pédopsychiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax.

**Ben Yahia Ayadi Houda** : Docteure en Psychologie, Psychologue clinicienne et neuropsychologue, Service de Pédopsychiatrie, CHU Razi, Tunis. Présidente de la Société Tunisienne de Psychologie.

**Boudabous Jaweher** : Maitre de Conférences Agrégée en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Sfax, Service de Pédopsychiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax. Trésorière Adjointe de la STPEA.

**Chekili Wafa** : Professeur des sciences de la santé, Coordinatrice de la section puériculture. Ecole Supérieure des Sciences et Techniques de la Santé de Tunis.

**Cherif Emna** : Assistante Hospitalo-Universitaire en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie, CHU Razi, Tunis.

**Chtioui Emna** : Pédopsychiatre de libre pratique, Tunis.

**Daoud Mona** : Assistante Hospitalo-Universitaire en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie Ahlem Belhadj, CHU Mongi Slim, Tunis.

**Hajri Melek** : Maître de Conférences Agrégée en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie, CHU Razi, Tunis.

**Hakiri Abir** : Assistante Hospitalo-Universitaire en Psychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Psychiatrie, CHU Razi, Tunis.

**Hanachi Rimeh** : Psychologue clinicienne et psychothérapeute de libre pratique.

**Hsairi Guidara Ines** : Neurologue, Centre Régional de Médecine Scolaire et Universitaire de Sfax.

**Jelili Selima** : Pédopsychiatre de libre pratique, ancienne Assistante Hospitalo-Universitaire, Service de Pédopsychiatrie, CHU Razi, Tunis.

**Kaffel Nadia** : Professeure en ORL, Faculté de Médecine de Tunis, Cheffe de Service d'ORL, CHU Mongi Slim, Tunis.

**Kammoun Bouaicha Hanene** : Pédopsychiatre Major, l'Hôpital Régional de Sidi Bouzid, Coordinatrice régionale de la santé mentale à Sidi Bouzid.

**Kammoun Wiem** : Pédopsychiatre de libre pratique à Tunis, ancienne Assistante Hospitalo-Universitaire, CHU Hédi Chaker, Sfax.

**Karoui Sana** : Assistante Hospitalo-Universitaire, Faculté de Médecine de Tunis, Service de génétique, CHU Mongi Slim, Tunis.

**Kebaili Krid Rim** : Pédopsychiatre Principale, Centre Régional de Médecine Scolaire et Universitaire, Sfax.

**Lamloum Hadrich Sawssen** : Professeure en Sciences de la Santé, Coordinatrice de la section Orthophonie, Ecole Supérieure des Sciences et Techniques de la Santé de Tunis, Présidente de

l'Association Nationale Tunisienne des Orthophonistes.

**Louati Nesrine Ergothérapeute** : Cheffe de département Ergothérapie au Leader Rehabilitation Center.

**Makni Ayadi Fatma** : Professeure en Biochimie, Faculté de Médecine de Sfax, Cheffe du Service de laboratoire Biochimie, CHU Habib Bourguiba, Sfax. Directeur LR19ES13, Université de Sfax.

**Marrakchi Jihen** : Professeure en ORL, Faculté de Médecine de Tunis, Cheffe de Service d'ORL, CHU Menzel Bourguiba.

**Miladi Zouhour** : Assistante Hospitalo-Universitaire, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Neuropédiatrie, Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, Tunis.

**Moalla Yosr** : Professeure en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Sfax, Cheffe de Service de Pédopsychiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax. Past-présidente de la STPEA.

**Nabli Ahmed** : Ergothérapeute et expert en E-Santé, Chef Technology Officer, startup ReMotion, Lille France.

**Nouira Ons** : Pédopsychiatre de libre pratique, Psychothérapeute à Tunis. Trésorière de la STPEA.

**Snoussi Emna** : Psychomotricienne de libre pratique, Psychologue clinicienne, Tunis.

**Souid Ons** : Pédopsychiatre de libre pratique, Monastir.

**Souyah Najla** : Maître de Conférences Agrégée en Pédiatrie, Faculté de Médecine Sousse, Service de Pédiatrie, CHU Farhat Hached. Coordinatrice du groupe de travail de Neuropédiatrie à la Société Tunisienne de Pédiatrie.

**Tej Amel** : Maître de Conférences Agrégée en Pédiatrie, Faculté de Médecine Sousse, Service de Pédiatrie, CHU Farhat Hached, Sousse.

**Zaraa Ahmed Adam** : Psychologue clinicien et psychothérapeute.

## **GROUPE DE LECTURE**

**Abbes Zeineb** : Professeure en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie, CHU Razi, Tunis.

**Amara Mejda** : Médecin Major de la Santé publique, sous directrice à la Direction de la Médecine Scolaire et Universitaire, Ministère de la Santé.

**Aouididi Dorra** : Pharmacienne, Cheffe du Service de Pharmacie, CHU Razi, Tunis.

**Ben Jemaa Lamia** : Professeure en Génétique, Faculté de Médecine de Tunis, Cheffe de Service de Génétique, CHU Mongi Slim, Tunis. Présidente de l'Association Tunisienne d'Etude des Maladies Métabolique Héréditaires et Vice-Présidente de la Société Tunisienne de Génétique Médicale.

**Ben Khalfa Adnene** : Médecin Principal de la Santé Publique. Centre de Soins de Base 25 juillet, Sidi Hassine.

**Benrhouma Hanene**, Professeure en neurologie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de neurologie pédiatrique, Institut National Mongi Ben Hmida de Neurologie, Tunis. Présidente de l'Association Tunisienne de Neurologie de l'Enfant et de l'Adolescent.

**Chebbi Hichem**, Inspecteur Général émérite de l'éducation, Expert en éducation, chargé du dossier « Inclusion Scolaire » au cabinet de ministre de l'éducation 2021-2024.

**Guedria Asma**, Professeure en pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Monastir, cheffe du Service de pédopsychiatrie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir.

**Hmida Bentati Nedia**, Professeure en néonatalogie, Faculté de Médecine de Sfax, cheffe de service de néonatalogie et réanimation néonatale, CHU Hédi Chaker, Sfax.

**Jazi Saoussen**, Médecin de l'unité de réhabilitation de Nabeul.

**Laaribi Hela** : Pédopsychiatre de libre pratique, Sfax.

**Naouar Hanene** : Psychologue scolaire chargée du dossier « Inclusion Scolaire », Commissariat

Régional de l'éducation de la Manouba.

**Meddouri Samiha Laoures** : Assistante Hospitalo-Universitaire en Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Service de Pédopsychiatrie Ahlem Belhadj, CHU Mongi Slim, Tunis.

**Rafrati Rym** : Professeure en Psychiatrie, Faculté de Médecine de Tunis, Cheffe de Service de Psychiatrie, CHU Mongi Slim, Tunis.

**Triki Charfi Chahnez** : Professeure en Neurologie Pédiatrique, Faculté de Médecine de Sfax, Cheffe de Service de Neurologie Pédiatrique, CHU Hédi Chaker, Sfax. Présidente de l'Association Tunisienne pour le développement de l'épileptologie.

**Famille F.** : Usager avec trouble du spectre de l'autisme et aidants (parents).

## **COMITE DE LABELISATION :**

**Adel Khelil** : Directeur qualité des soins et sécurité des patients à l'INEAS

**Hella Ouertatani** : Cheffe du service parcours de soins à l'INEAS

**Mohamed Ben Hamouda** : Sous-directeur qualité des soins et sécurité des patients à l'INEAS

**Hèla Ayadi** : Professeure au Service de Pédopsychiatrie, CHU Hédi Chaker de Sfax

**Ahlem Gzara** : Médecin Major de la Santé Sublique ancienne directrice de la DMSU et de la DSSB

**Hela Ouennich** : Pédopsychiatre Major de la Santé Publique

## PREAMBULE

Prendre soin d'un enfant avec trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un engagement à long terme qui requiert une approche coordonnée et multidisciplinaire. L'accompagnement repose sur une prise en charge médicale adaptée, un soutien éducatif inclusif et un partenariat solide avec les familles et les différents intervenants, le tout dans un environnement social bienveillant. Il s'agit d'instaurer un véritable écosystème de soins et d'accompagnement au sein de la communauté, afin de favoriser l'autonomie et l'inclusion des enfants avec TSA dans la société.

En Tunisie, la prise en charge des enfants avec TSA a considérablement évolué au fil des années, notamment grâce à l'amélioration des outils diagnostiques et à une sensibilisation accrue des professionnels de santé et du grand public. Ces avancées ont permis une meilleure identification des enfants concernés et une orientation plus précoce vers des interventions adaptées et ciblées.

Malgré ces progrès, il reste essentiel de renforcer la coordination entre les différents acteurs de la santé, de l'éducation et du secteur social afin d'assurer un parcours de soins fluide et optimisé pour les enfants et adolescents avec TSA. C'est dans cette optique que l'élaboration d'un guide de pratique clinique regroupant les bonnes pratiques nous est apparue nécessaire. Ce guide vise à fournir un cadre de référence clair et fiable, permettant aux professionnels et aux familles de s'orienter vers des interventions adaptées et fondées sur des données probantes, contribuant ainsi à l'épanouissement des enfants et à leur pleine intégration dans la société.

Ce premier guide de pratique clinique tunisien sur le TSA, élaboré sous l'égide de la Société Tunisienne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (STPEA) et labellisé par l'Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS), a pour objectif d'établir des recommandations basées sur des données scientifiques pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des enfants et adolescents avec TSA. Il s'adresse à l'ensemble des acteurs impliqués dans leur accompagnement, afin d'harmoniser les pratiques et d'améliorer la qualité des soins.

L'objectif est de promouvoir une approche globale et intégrée du TSA, tenant compte des besoins spécifiques de chaque enfant à travers les différentes étapes de son développement.

Nous remercions l'ensemble des experts et des professionnels qui ont contribué à l'élaboration de ce document. Nous espérons que ce guide constituera une avancée significative dans l'amélioration de la prise en charge du TSA en Tunisie.

## METHODOLOGIE D'ELABORATION DU GUIDE

Pour l'élaboration de ce guide, nous avons utilisé l'outil méthodologique **ADAPTE**, qui permet d'adapter des recommandations existantes au contexte Tunisien, tout en respectant les principes fondamentaux de la médecine fondée sur les preuves[1]. En effet, l'élaboration et la mise à jour de guide de pratique clinique (GPC) de haute qualité nécessitent un investissement considérable en termes de temps et de ressources. L'adaptation de recommandations existantes permet de s'aligner sur les pratiques internationales et ainsi d'optimiser l'efficacité.

L'outil ADAPTE se structure en trois phases principales :

- Mise en place
- Adaptation
- Finalisation

### 1. Mise en place

La phase de mise en place, vise d'abord à élaborer la question PIPOH à traiter avant d'initier le processus de développement des GPC.

#### 1.1. Définition du sujet à traiter et préparation du premier draft de la question PIPOH

La STPEA a sollicité l'INEAS afin de l'accompagner dans l'élaboration d'un GPC sur le dépistage, le diagnostic et la prise en charge du TSA en Tunisie. Dans ce cadre, un groupe de pédopsychiatres a participé à une formation organisée par l'INEAS (direction qualité des soins et sécurité des patients : QSSP), au terme de laquelle il y a eu élaboration de la question PIPOH adaptée au thème. Le modèle PIPOH, étant un cadre qui définit et répond aux questions à aborder dans un GPC.

#### 1.2. Formation du groupe de travail

Toutes les sociétés savantes impliquées dans le dépistage, le diagnostic, la prise en charge et le suivi du TSA ont été contactées pour former le panel d'experts représentant le groupe de travail.

Des experts cliniciens ont été désignés pour assurer les fonctions de président, vice-président, secrétaires générales et responsables de sections. Le groupe de travail était composé de pédopsychiatres, psychiatres, pédiatres, neurologues pédiatres, néonatalogistes, généticiens, otorhinolaryngologistes (ORL), médecins généralistes, orthophonistes, psychologues, psychomotriciens, ergothérapeutes et puéricultrices.

Le groupe de méthodologues était constitué de deux pédopsychiatres ayant bénéficié d'une formation spécifique dispensée par l'équipe de l'INEAS (QSSP).

#### 1.3. Validation de la question PIPOH

Une première réunion avec le groupe de travail a été tenue en mars 2024, afin d'exposer le but du projet, la méthodologie à suivre et la validation de la question PIPOH.

Le Modèle PIPOH :

- **P : Population cible**
  - Enfants et adolescents avec TSA.
- **I : Intervention**
  - Dépistage, diagnostic, traitement et suivi.
- **P : Professionnels impliqués**
  - Pédopsychiatre, psychiatre, pédiatre, neurologues pédiatre, néonatalogiste, généticien, ORL, médecin généraliste, orthophoniste, psychologue, psychomotricien et ergothérapeute.
- **O : Objectifs**
  - **Diagnostic et intervention précoces, accès aux soins, prise en charge et suivi.**
- **H : Horizon de soins**
  - Tous les niveaux de soins (secteur public et privé).

## **1.4. Recherche bibliographique**

Une recherche de GPC a été effectuée par les méthodologistes, dans Guidelines International Network (GIN) et dans des sites d'agences gouvernementales: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), European Society for Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP) et au niveau des bases de données « Pubmed », « Trip Data Bases » et « Embase ».

Les équations de recherche ont été entrées en utilisant les mots clés suivants : « autism », « autism spectrum disorder », « autistic disorder », « infantile autism » « childhood autism » « practice guidelines » « clinical practice guidelines », « evidence-based medicine ».

La période de recherche couverte était de 2015 à 2024 et nous nous sommes limités aux articles en anglais et en français.

## **1.5. Déclaration des liens d'intérêts**

Les membres du panel d'experts sollicités pour participer au groupe du travail et de lecture ont communiqué leurs déclarations de liens d'intérêts.

## **2. L'adaptation**

Dans la phase d'adaptation, l'équipe de méthodologistes a identifié les GPC répondant aux objectifs fixés et a évalué les différents domaines qu'ils contiennent.

### **2.1. Recherche, présélection et évaluation des guides sur le trouble du spectre de l'autisme**

Cinq guides ont été présélectionnés à la suite de la recherche bibliographique effectuée (Annexe 1) : le NICE, le SIGN, le Guide Australien, le guide de Singapour et celui de l'ESCAP. La qualité de ces guides présélectionnés a été évaluée par les méthodologistes avec l'outil « Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II » (AGREE II). Les résultats de l'évaluation ont été enregistrés dans un tableau Excel et un graphique a été élaboré (Annexe 2).

Parmi les GPC ayant obtenu **plus de 66%** sur le Domaine 3 « Rigueur d'élaboration » de l'AGREE II, le guide de Singapore : Clinical Practice Guidelines on Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents in Singapore [2] a été choisi par le groupe de travail pour être adapté. Les raisons supplémentaires à ce choix étaient que c'était le seul qui avait été récemment actualisé (juin 2023). Une demande d'autorisation officielle pour procéder à l'adaptation de ce guide a été demandée par la STPEA auprès du Collège de Pédiatrie et de Santé Infantile de Singapour (Annexe 3), qui a été approuvée.

Le travail de rédaction de l'adaptation du guide (version en français) a été confié à quatre groupes de travail constitués chacun de professionnels des spécialités évoquées plus haut. Le principe de parité entre le groupe des pédopsychiatres (50%) et le groupe pluridisciplinaire a été respecté. Un calendrier de travail et de réunions de discussions a été élaboré pour chaque étape du processus.

### **2.2. Analyse de la cohérence, de l'acceptabilité et de l'applicabilité des recommandations**

Le groupe des méthodologistes a évalué la cohérence de l'argumentaire scientifique et des recommandations, l'acceptabilité et l'applicabilité de chaque recommandation à l'aide des outils 14 et 15 de l'ADAPTE. Selon cette analyse, les recommandations retenues et évaluées ont été réparties

en trois catégories : celles à adopter, celles à adapter ou celles à élaborer de novo.

Une recherche bibliographique supplémentaire a été effectuée pour les recommandations à adapter pour l'étude de contexte, ainsi que pour intégrer des articles à haut niveau de preuve, parus dans l'intervalle situé entre la parution du guide de Singapour et la finalisation du guide actuel, soit la période entre juin 2023 et janvier 2025.

### **2.3. Rédaction du guide**

La rédaction du contenu a été faite par les différents sous-groupes de travail. Plusieurs réunions ont été organisées au sein de chaque sous-groupe avec les professionnels de santé concernés par le thème afin d'adopter ou d'adapter les recommandations à partir de l'argumentaire scientifique, des recherches bibliographiques supplémentaires et des avis des experts en tenant compte des spécificités du contexte tunisien et des ressources disponibles.

## **3. Revue externe et finalisation**

La phase de finalisation comprend la contextualisation des recommandations, la revue externe, la planification du suivi et la mise à jour.

### **3.1. Revue externe**

Un groupe de lecture externe a été sélectionné parmi des experts pédopsychiatres et autres spécialités concernées, représentants de sociétés savantes en priorité.

La dernière version du document a été soumise à l'INEAS pour labéllisation.

L'INEAS a attribué le label qualité au document après avoir été soumis à un comité de labéllisation.

### **3.2. Plan de suivi et mise à jour**

La STPEA a prévu une mise à jour du guide en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratiques significatives survenues depuis sa publication. Cette mise à jour sera faite tous les 5 ans.

Par ailleurs, le groupe de travail prévoit la mise en place d'une stratégie de suivi et d'évaluation de l'application effective des recommandations.

Une première évaluation sera programmée deux ans après la publication du guide. Cette évaluation comprendra notamment :

- Des audits de pratiques, menés dans les structures de santé, portant sur l'utilisation des outils de dépistage recommandés.
- Des questionnaires ciblés, adressés aux professionnels (médecins, psychologues, éducateurs...) pour évaluer leur niveau de connaissance, leur adhésion et leur mise en œuvre des recommandations.

En complément, les utilisateurs issus des différentes organisations seront encouragés à fournir un retour d'information sur ces lignes directrices. Celui-ci devra porter notamment sur l'acceptabilité et l'applicabilité des recommandations, ainsi que les obstacles éventuels à leur mise en œuvre.

Cette démarche, menée en collaboration avec les partenaires institutionnels, visera à identifier les freins persistants, valoriser les initiatives efficaces et orienter les actions futures ainsi que les prochaines mises à jour du guide.

### **3.3. Implémentation du GPC**

Il est prévu d'héberger le guide sur les sites de la STPEA et de l'INEAS pour s'assurer qu'il sera facilement accessible au public.

La STPEA se charge de :

- ✓ Transmettre ce guide aux sociétés savantes ayant participé à son élaboration.
- ✓ Diffuser le guide au niveau des ministères de la santé, des affaires sociales, de la jeunesse et des sports, de l'éducation, de la famille, la femme, l'enfance et séniors ainsi qu'à toutes les facultés de médecine de la Tunisie.
- ✓ Diffuser le guide auprès des professionnels de soins de santé primaires.
- ✓ Diffuser les recommandations de ce guide lors des congrès ou de formations continues destinées aux professionnels de la santé, afin de favoriser leur implémentation.
- ✓ D'établir des liens de collaboration avec les différents partenaires des services de santé.

### **Facilitateurs potentiels et obstacles à la mise en œuvre :**

Plusieurs éléments favorisent l'application efficace des recommandations contenus dans ce guide :

- ✓ Adaptation au contexte local, y compris, la prise en compte des ressources disponibles, de l'acceptabilité culturelle ainsi que des spécificités des systèmes de santé et d'éducation en Tunisie.
- ✓ Appui sur la littérature locale : intégration des études et données tunisiennes disponibles pour évaluer les meilleures pratiques cliniques adaptées au pays.
- ✓ Composition diversifiée du groupe de travail : implication de représentants issus de divers secteurs à travers le pays, garantissant une approche multidisciplinaire et une application des recommandations dans plusieurs domaines.

### **Obstacles potentiels à la mise en œuvre :**

Plusieurs défis pourraient freiner l'application des recommandations :

- ✓ Ressources limitées : insuffisance de professionnels qualifiés, de personnel et de financement dans les secteurs de la santé et de l'éducation pour assurer une prise en charge conforme aux recommandations.
- ✓ Eloignement géographique de plusieurs délégations des acteurs de soins des TSA, rendant l'application de plusieurs recommandations difficiles. Cette inégalité régionale est un vrai défi pour les prochaines années.
- ✓ Adaptation des pratiques existantes : nécessité d'un temps d'adaptation pour modifier les processus cliniques établis afin d'aligner les pratiques sur les nouvelles recommandations.
- ✓ Disponibilité restreinte de la littérature locale : manque de données nationales relatives à l'autisme, manque de travaux de recherche à haut niveau de preuve (méta-analyses et revues systématiques), manque de travaux d'évaluation des principales interventions thérapeutiques.
- ✓ Complexité et longueur des recommandations : leur exhaustivité peut constituer un obstacle à leur prise en compte et à la hiérarchisation des priorités lors de leur mise en œuvre.

Bien que ces recommandations définissent les meilleures pratiques, leur application effective dépendra d'efforts concertés au niveau national.

Toutes les recommandations ont été formulées en tenant compte du rapport coût-efficacité, notamment pour celles impliquant un changement des pratiques cliniques actuelles. La disponibilité des interventions dans le contexte local a également été prise en considération systématiquement.

#### **1.4. Niveaux d'évidence des recommandations**

Le groupe de travail a formulé les recommandations en :

- **R : Recommandation**

Une recommandation forte a été formulée lorsque le niveau de preuve était élevé, en utilisant les expressions : « **il est/n'est pas recommandé de...** », « **il doit/ne doit pas être...** », « **il devrait/ne devrait pas être...** ».

Une recommandation conditionnelle a été utilisée lorsque les preuves étaient de niveau intermédiaire ou faible en utilisant : « **il peut être...** ».

- **GPP : Good practice point ou point de bonne pratique** : sur la base de consensus d'experts ou d'accord de professionnels.

#### **1.5. Financement du guide**

Ce guide de bonne pratique clinique dans le TSA de l'enfant et de l'adolescent a été élaboré par la STPEA qui n'a bénéficié d'aucun financement extérieur.

### **ABREVIATIONS**

AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II

ESCAP: European Society for Child and Adolescent Psychiatry

GPC : Guide de pratique clinique

IACAPAP : International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions

INEAS : Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

PIPOH : Population cible, Intervention, Professionnels impliqués, Objectifs, Healthcare setting

SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network

STPEA : Société Tunisienne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

## RESUME DES RECOMMANDATIONS

**R 1.10 :** Sur la base des données actuelles, l'utilisation systématique d'outils de dépistage spécifiques à l'autisme en population pédiatrique générale, ne présentant pas de facteurs de risque, n'est pas recommandée.

**R 1.11 :** Lorsqu'on suspecte un retard de développement chez l'enfant, le recours à un outil de dépistage spécifique à l'autisme peut compléter le jugement clinique des professionnels de la santé mais ne doit pas se substituer à ce dernier. Cet outil ne pourra à lui seul affirmer ou infirmer un diagnostic d'autisme.

**R 1.13 :** Les outils de dépistage spécifiques à l'autisme doivent être utilisés dans la tranche d'âge pour laquelle ils ont été validés. Les professionnels de santé doivent savoir que la précision des outils de dépistage s'est avérée meilleure pour les enfants âgés de 21 mois et plus que pour ceux âgés de 12 à 20 mois.

**R 1.20 :** L'évaluation et le diagnostic ne doivent pas reposer uniquement sur des instruments de diagnostic spécifiques à l'autisme. Ils doivent dresser un profil holistique de l'enfant, incluant son histoire développementale, médicale et sociale, un examen neurologique et somatique, la prise en compte des diagnostics différentiels et des conditions comorbides, cognitives, sensorielles, académiques ainsi que le profil comportemental et adaptatif. De même, les forces, les compétences et les besoins doivent être évalués pour faciliter le protocole thérapeutique. Les instruments de diagnostic spécifiques à l'autisme peuvent compléter le processus d'évaluation, l'observation clinique et la collecte d'informations.

**R 3.1 :** La Communication alternative augmentée (CAA) peut être utilisée pour les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme pour soutenir la communication dans ses aspects liés à la compréhension et l'expression. La CAA doit être adaptée aux besoins de chaque individu, son mode de communication, ses préférences et son environnement.

**R 3.2 :** Les interventions basées sur la communication (rééducation orthophonique, entraînement aux réponses pivots), peuvent être utilisées chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique car elles permettent d'améliorer les résultats en matière de communication sociale (y compris l'attention conjointe, l'engagement social et l'initiation) et peuvent améliorer le langage réceptif, le langage expressif et la prosodie de la parole.

**R 3.3 :** Les interventions développementales (mises en œuvre selon une séquence développementale et axées sur le soutien de l'apprentissage des compétences des enfants par le biais d'interactions avec d'autres personnes, en particulier les parents ou substituts), peuvent être utilisées pour les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme afin d'améliorer les difficultés en communication et en interaction sociale.

**R 3.4 :** L'Intervention Comportementale Précoce Intensive (ICIP) peut être considérée comme une technique qui améliore le développement des compétences adaptatives et des capacités cognitives chez les enfants avec trouble du spectre autistique. Elle doit être mise en œuvre par des professionnels qualifiés et avec une intensité suffisante. Elle doit être basée sur les objectifs préétablis pour l'enfant et la famille.

**R 3.5 :** La thérapie de régulation émotionnelle (TRE) implique des modalités de traitement (programmes informatiques, vidéos, jeux) pour enseigner la reconnaissance, la perception et la gestion des émotions chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique, en utilisant une approche pragmatique sociale. Une intervention basée sur la TRE peut être considérée comme une thérapie qui améliore la reconnaissance des émotions et les compétences socio-communicatives chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique.

**R 3.6 :** Les Interventions Développementales Naturalistes et Comportementales (IDNC) qui sont des pratiques d'intervention intégrant les théories comportementales et développementales (qui sont dispensées dans des environnements naturels et qui utilisent des stratégies centrées sur l'enfant et basées sur sa motivation pour enseigner des compétences appropriées au développement dans le contexte du jeu et des activités de routine), peuvent être proposées aux enfants avec trouble du spectre autistique afin d'améliorer les compétences en communication sociale, en langage, dans les domaines de la cognition et du jeu.

**R 3.7 :** L'intervention basée sur le jeu peut comprendre l'utilisation d'une variété de matériel comme des jeux, des jouets et des activités pour promouvoir les habiletés de jeu et de communication sociale, tandis que la thérapie par le jeu est une approche non directive qui vise à remédier aux problèmes émotionnels et comportementaux. Ces approches peuvent être utilisées chez les enfants avec trouble du spectre autistique pour améliorer le langage, l'attention conjointe et les compétences d'engagement social, en particulier pour ceux âgés de moins de 12 ans.

**R 3.8 :** La thérapie d'intégration sensorielle comportant des éléments décrits par Ayres peut être recommandée comme intervention thérapeutique chez les enfants avec trouble du spectre de l'autisme âgés de 3 à 12 ans afin d'améliorer la communication sociale et la participation fonctionnelle.

**R 3.9 :** Des modifications de l'environnement sensoriel et des stratégies de modulation sensorielle peuvent être envisagées pour certains enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme afin de répondre à leurs besoins sensoriels spécifiques.

**R 3.10 :** Il n'est pas recommandé d'utiliser des gilets lestés comme intervention thérapeutique chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique en raison de l'insuffisance des données probantes sur les avantages et les risques.

**R 3.11 :** L'intervention sur les compétences sociales est recommandée pour les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme afin d'améliorer leurs habiletés en communication sociale et en interaction. Elle peut également avoir des effets positifs sur les comportements difficiles, les capacités adaptatives et cognitives, ainsi que sur les compétences scolaires et d'apprentissage. L'intervention sur les habiletés sociales doit être personnalisée en fonction des besoins, des préférences et de l'environnement de l'individu.

**R3.12 :** Les supports visuels (images, objets, mots écrits, listes, emplois du temps, tableaux de choix) doivent être utilisés pour les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.

**R 3.13 :** La TCC peut être utilisée chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique qui ont des capacités verbales et de raisonnement suffisant pour aborder les problèmes liés aux émotions tels que l'anxiété et la colère. Des modifications peuvent être nécessaires pour faciliter la compréhension et l'application des stratégies de la TCC dans cette population. L'implication des parents et aidants peut favoriser la généralisation des stratégies chez les enfants plus jeunes.

**R 4.1 :** Le méthylphénidate doit être considéré comme le traitement de première intention du TDAH chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Tout projet thérapeutique doit comprendre une prise en charge non médicamenteuse.

**R 4.2 :** La rispéridone peut être utilisée à court terme pour traiter les comportements défis (irritabilité et hyperactivité) chez les enfants et adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme. Les preuves sont insuffisantes pour conclure que la rispéridone est bénéfique à long terme (plus de 6 mois). La rispéridone peut provoquer une prise de poids et une somnolence.

**R 4.3 :** Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (par exemple, fluoxétine, sertraline, escitalopram, paroxétine) ne doivent pas être utilisés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Les ISRS peuvent être utilisés pour traiter des troubles psychiatriques co-occurrents comme l'anxiété, la dépression ou le TOC. Cette indication doit être posée par un spécialiste qualifié.

**R 4.4 :** Les antidépresseurs tricycliques (ADT) comme la clomipramine, ne doivent pas être utilisés pour gérer les comportements défis chez les enfants et les adolescents atteints du spectre autistique. Les ADT peuvent être considérés comme une option de deuxième ou troisième intention pour traiter les troubles psychiatriques (par exemple, la dépression) sur prescription d'un spécialiste qualifié.

**R 4.5 :** Les anti-épileptiques/stabilisateurs de l'humeur ne doivent pas être systématiquement utilisés pour la prise en charge des comportements défis chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Ils peuvent être considérés comme une option de deuxième ou de troisième intention pour traiter les comportements défis ou les troubles psychiatriques chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme, et ce sur prescription d'un spécialiste qualifié.

**R 4.6 :** La buspirone ne doit pas être utilisée en adjonction avec la rispéridone pour le traitement des comportements défis chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.

**R 4.7 :** Le célecoxib ne doit pas être utilisé en adjonction avec la rispéridone dans la prise en charge des comportements défis dans les troubles du spectre de l'autisme.

**R 4.8 :** La galantamine ne doit pas être utilisée en association avec la rispéridone pour le traitement des comportements défis chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.

**R 4.9 :** La mélatonine peut être envisagée pour les troubles du sommeil en l'absence d'efficacité des interventions psychosociales. Sa prescription doit être couplée à une intervention psychosociale réalisée par un spécialiste qualifié pour l'évaluation et la gestion des troubles du sommeil chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.

**R 4.10 :** L'acamprosate ne doit pas être utilisé dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.11 :** L'amantadine ne doit pas être utilisée dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. L'amantadine ne doit pas non plus être utilisée comme adjuvant de la rispéridone pour le traitement de l'irritabilité chez les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme.

**R 4.12 :** L'arbaclofen ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.13 :** Sur la base des données actuelles, le bumétanide ne devrait pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. De nouveaux résultats d'essais cliniques sur le bumétanide sont attendus.

**R 4.14 :** D-cyclosérine ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.15 :** La mémantine ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Elle ne doit pas non plus être utilisée comme adjuvant de la rispéridone pour le traitement de l'irritabilité chez les enfants et les adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme.

**R 4.16 :** N-acétylcystéine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents pour traiter les symptômes cardinaux du trouble du spectre de l'autisme. Les preuves sont actuellement insuffisantes quant à l'utilisation de la N-acétylcystéine en adjonction avec la rispéridone pour le traitement de l'irritabilité dans cette condition et dans cette tranche d'âge. D'autres études sont requises.

**R 4.17 :** Le riluzole ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Il ne doit pas être non plus utilisé en adjonction avec la rispéridone pour le traitement de l'irritabilité chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.

**R 4.18 :** Sur la base des preuves actuelles, l'ocytocine intranasale ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. D'autres résultats d'essais cliniques sur l'ocytocine sont attendus.

**R 4.19 :** Le balovaptan ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.20 :** Le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1 ; par exemple trofinetide, mecasermine) ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.21 :** Les inhibiteurs de la mTOR (évérolimus, rapamycine) ne doivent pas être utilisés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.22 :** La metformine ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.23 :** Les inhibiteurs de la cholinestérase ne doivent pas être utilisés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.24 :** Les cannabinoïdes ne doivent pas être utilisés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.25 :** La suramine ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.26 :** La naltrexone ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 4.27 :** Le piracétam ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.2 :** Le régime sans gluten et sans caséine n'est pas recommandé comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.4 :** Le régime céto-gène n'est pas recommandé pour le traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Cependant, chez ceux souffrant d'épilepsie pharmaco- résistante comorbide, ce régime peut être envisagé. L'instauration du régime céto-gène et sa surveillance doivent être mis en place par un(e) diététicien(ne).

**R 6.5 :** Le lait de chameau n'est pas recommandé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.6 :** La supplémentation en vitamines (quel qu'en soit le type) n'est pas recommandée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.8 :** La vitamine B6 n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.9 :** L'acide folinique n'est pas recommandé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir les bénéfices potentiels du traitement.

**R 6.10 :** La vitamine B12 n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.11 :** La supplémentation en zinc, magnésium, fer ou tout autre minéral n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.12 :** La supplémentation en acides aminés n'est pas recommandée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.13 :** Les acides gras oméga-3, quel que soit leurs présentations ou leurs combinaisons (y compris avec la phosphatidylsérine), ne sont pas recommandés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir les bénéfices potentiels du traitement.

**R 6.14 :** Les probiotiques ne sont pas recommandés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour démontrer les bénéfices potentiels des probiotiques dans le traitement de l'autisme.

**R 6.15 :** La sécrétine et les enzymes digestives ne sont pas recommandées comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.16 :** Le sulforaphane n'est pas recommandé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.17 :** La coenzyme Q10 n'est pas recommandée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.18 :** La thérapie antimicrobienne ne doit pas être utilisée dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents, vu le risque potentiel de préjudice et l'absence de preuves de bénéfice.

**R 6.19 :** La thérapie par transfert de microbiote ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents avec trouble du spectre de l'autisme vu le risque de préjudice et l'absence de preuve de bénéfice.

**R 6.20 :** La thérapie par les helminthes (sous n'importe quelle forme) ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme du fait d'un risque de préjudice et l'absence de preuves de bénéfice.

**R 6.21 :** La mésalazine n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.22 :** La thérapie par immunoglobulines (quel que soit la forme d'administration) ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et adolescents atteints de trouble du spectre autistique, vu le risque de préjudice et l'absence de preuve de bénéfice.

**R 6.23 :** La thérapie par cellules souches (sous forme intraveineuse et intrathécale) ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme vu le risque de préjudice.

**R 6.24 :** L'oxygénothérapie hyperbare ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents avec trouble du spectre de l'autisme vu le risque de préjudice et l'absence de preuve de bénéfice.

**R 6.25 :** La thérapie par chélation ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme vu le risque de préjudice et l'absence de preuves de bénéfice.

**R 6.26 :** Le neurofeedback n'est pas recommandé comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez l'enfant et l'adolescent. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer les bénéfices potentiels de cette technique.

**R 6.27 :** La stimulation du nerf vagal ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme puisqu'il existe un risque de préjudice sans preuves de bénéfice.

**R 6.28 :** La stimulation transcrânienne en courant continu n'est pas recommandée dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

**R 6.29 :** La thérapie d'intégration auditive et les autres thérapies basées sur le son ne sont pas recommandées comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez l'enfant et l'adolescent.

**R 6.30 :** La musicothérapie peut être recommandée comme une prise en charge complémentaire chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Il existe un niveau modéré de preuves concernant l'amélioration au niveau du fonctionnement global, de la qualité de vie et de la sévérité de l'autisme.

**R 6.31 :** La thérapie basée sur la danse/mouvement n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Il y a une nécessité de davantage d'études afin d'établir d'éventuels bénéfices thérapeutiques.

**R 6.33 :** L'art-thérapie n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Davantage d'études sont nécessaires afin d'établir les bénéfices potentiels.

**R 6.35 :** La thérapie visuelle n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, des exercices visuomoteurs peuvent être proposés sélectivement pour les enfants avec trouble du spectre de l'autisme ayant des difficultés visuelles, étant donné que de tels exercices ont prouvé leur efficacité pour améliorer la communication sociale et diminuer les comportements répétitifs chez ces enfants.

**R 6.36 :** L'aromathérapie ne doit pas être utilisée comme traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre autistique chez l'enfant et l'adolescent, vu qu'il existe un potentiel de préjudice.

**R 6.37 :** L'acupuncture n'est pas recommandée comme traitement des principaux symptômes du trouble du spectre autistique chez l'enfant et l'adolescent.

**R 6.38 :** Les massages ne sont pas recommandés comme traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre autistique chez l'enfant et l'adolescent.

**R 6.40 :** La chiropraxie, l'ostéopathie et la thérapie crano-sacrée ne doivent pas être utilisées dans le traitement des enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme devant l'existence d'un risque de préjudice.

**R 6.41 :** Il est recommandé aux enfants et aux adolescents avec trouble du spectre de l'autisme de s'engager dans une variété d'activités physiques, à une intensité et une fréquence adaptée à leur âge, comme indiqué dans les recommandations de l'OMS sur l'activité physique et la sédentarité.

**R 6.42 :** La zoothérapie n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et adolescents. Davantage de recherche est nécessaire pour établir les bénéfices potentiels.

**R 6.44 :** La pleine conscience n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et adolescents. Cependant, elle peut être considérée dans le cadre d'une prise en charge globale pour certains enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme dans le but d'améliorer le bien-être général.

**R 6.45 :** La communication facilitée ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents atteints de trouble du spectre autistique, car il n'existe aucune preuve de son bénéfice.

**R 7.2 :** Les professionnels doivent être attentifs au fait que les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme peuvent présenter des retards importants dans les compétences adaptatives, même en l'absence de retards cognitifs. Les fonctions adaptatives doivent être évaluées et surveillées pour répondre aux besoins fonctionnels de l'enfant à l'aide de mesures standardisées.

**R 7.3 :** Les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme présentant des difficultés académiques doivent bénéficier d'évaluations en rapport avec leurs besoins d'apprentissage. Ceci va permettre de guider les parents et les éducateurs sur les explorations diagnostiques supplémentaires, les interventions et le soutien spécifiques nécessaires ainsi que sur les dispositifs d'accès à l'apprentissage.

**R 7.4 :** Les professionnels devraient être attentifs au fait que l'incidence du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité est élevée chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. En présence de symptômes de trouble déficit de l'attention/ hyperactivité, en particulier après l'âge de 5 ans, il convient de procéder à un dépistage rapide et d'orienter l'enfant vers une évaluation diagnostique approfondie à l'aide de mesures validées, afin de faciliter une prise en charge précoce.

**R 7.5 :** Les professionnels devraient être avertis que les enfants et adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme sont également susceptibles de présenter des difficultés motrices. Un dépistage et un diagnostic formels du trouble développemental de la coordination (TDC), à l'aide de tests standardisés, doit être entrepris chez les sujets ayant une lenteur et une maladresse dans l'acquisition et l'exécution de compétences de coordination motrice au-delà de la période préscolaire.

**R 7.6 :** Les professionnels devraient être conscients de la nécessité d'évaluer le langage, les apprentissages ainsi que les autres troubles associés du développement chez les enfants et les adolescents sur le spectre de l'autisme afin de les aider en conséquence. Les parents/substituts doivent bénéficier de conseils concernant ces troubles associés et leur impact potentiel sur les apprentissages et le comportement adaptatif de leur enfant.

**R 7.7 :** Les enfants atteints d'autisme qui présentent un retard global de développement doivent être réévalués vers la fin de la période préscolaire pour vérifier la présence d'une déficience intellectuelle. Le diagnostic de retard global de développement ne doit pas être retenu lorsque l'enfant a plus de 5 ans.

**R 7.8 :** Les enfants et adolescents avec un trouble de spectre de l'autisme, présentant des difficultés de traitement sensoriel, devraient bénéficier d'une évaluation holistique (questionnaires, observations directes écologiques) qui doit être effectuée par un professionnel dûment formé, utilisant des outils validés.

**R 7.9 :** Les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme qui présentent des symptômes liés à des troubles mentaux (par exemple dépression, anxiété) ayant un retentissement sur leur fonctionnement quotidien doivent bénéficier d'une évaluation plus approfondie. Les professionnels doivent être capables de détecter les troubles mentaux associés à l'autisme et devraient recevoir une formation adéquate à ce sujet.

**R 7.11 :** Les professionnels de la santé devraient être conscients de la prévalence accrue des troubles des conduites alimentaires chez les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme. Ces troubles peuvent être liés à divers facteurs, notamment la dysfonction alimentaire,

la sensibilité sensorielle, les retards d'adaptation, les problèmes du comportement et les difficultés cognitives. Il peut s'agir également de pica (ingestion de produits non comestibles), de mérycisme (processus de régurgitation et de remastication des aliments préalablement ingérés), d'obésité et de néophobie alimentaire (peur des nouveaux aliments). Ces troubles doivent être évalués en cas de nécessité.

**R 7.13 :** Les troubles du sommeil sont fréquents chez les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme. Les professionnels de santé devraient surveiller les habitudes de sommeil et traiter les troubles du sommeil, car une mauvaise qualité du sommeil impacte le bien-être du sujet et de ses aidants et est associée à diverses conséquences délétères, notamment un risque accru de surpoids et d'obésité.

**R 7.16 :** Les professionnels de la santé devraient savoir que les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme présentent un taux plus élevé de troubles gastro-intestinaux. Ceux qui présentent ces troubles de manière persistante ou récurrente, tels que des coliques ou des douleurs abdominales récurrentes, des vomissements, une diarrhée non spécifique ou une constipation, doivent être orientés pour une évaluation approfondie.

**R 7.20 :** Une évaluation auditive complète est recommandée chez tous les enfants présentant une suspicion d'autisme, afin de ne pas retarder le diagnostic d'une déficience auditive associée et ce afin de permettre une prise en charge adaptée en cas de comorbidité entre l'autisme et la déficience auditive.

**R 9.6 :** La formation et l'éducation des parents/substituts devraient être intégrées dans les programmes d'intervention pour les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme chaque fois que possible, étant donné leurs effets positifs aussi bien pour l'enfant ou l'adolescent que pour l'aidant.

## INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Le trouble du spectre autistique (TSA) est une condition neurodéveloppementale qui entraîne des différences dans la communication et l'interaction sociale, ainsi que des comportements restreints et répétitifs. Ces différences de communication et d'interaction sociales, ainsi que les comportements restreints et répétitifs, sont appelés les symptômes fondamentaux ou cardinaux de l'autisme. L'autisme est également connu sous le terme anglosaxon : Autism Spectrum Condition (ASC), utilisé pour réduire l'impact négatif associé au mot « trouble ». Cette terminologie s'intègre au mouvement qui prône la neurodiversité et qui reconnaît l'autisme comme une condition qui consiste en une différence au niveau du fonctionnement du cerveau et de la pensée. Ce courant auquel adhère un grand nombre d'usagers et de professionnels dans le monde considère que les personnes avec autisme sont des personnes différentes par leur singularité. Dans ce document, nous utiliserons le terme trouble du spectre de l'autisme et son abréviation TSA pour le diagnostic formel. Nous utiliserons également plusieurs variantes de terminologies comme « les enfants du spectre autistique » ou « les enfants avec autisme » pour refléter les différentes préférences d'appellations au sein des communautés impliquées dans l'autisme, des parents et des professionnels. Un langage affirmant la neurodiversité a été utilisé dans la mesure du possible, mais dans certains cas, notamment en ce qui concerne des conditions médicales concomitantes, la terminologie relative à un trouble peut être difficile à éviter. Le groupe de travail reconnaît également que l'autisme pourrait être considéré par certaines personnes atteintes comme une expérience vécue et une identité.

Ces recommandations sont destinées à améliorer les services rendus à ces personnes lorsque cela est possible et n'ont pas la velléité de garantir la guérison de l'autisme, en sachant qu'à ce jour aucune démarche thérapeutique appuyée par des preuves scientifiques à haut niveau n'a cette ambition de guérison.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé la prévalence de l'autisme chez les enfants à environ 1 sur 100 [3], bien que ce chiffre varie considérablement selon les populations.

En Tunisie, la prévalence rejoint les estimations mondiales actuelles. Une étude transversale descriptive multicentrique a été menée en 2022 dans plusieurs gouvernorats du centre tunisien et a porté sur un échantillon de 918 enfants âgés de 18 à 36 mois. Dans un premier temps, le M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) a été utilisé comme outil de screening, complété par le M-CHAT-R/F (la version avec follow-up) et l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview Revised) pour les enfants positifs. Une prévalence de TSA de 1.01% a été retrouvée (IC à 95% de [0,35-1.65]) [4].

La sévérité et le pronostic de l'autisme sont très variables selon les individus. Les besoins des personnes touchées évoluent également tout au long de la vie. Leurs parents ou ceux qui les assistent subissent des exigences importantes sur le long terme, mais grâce à de meilleurs soins de santé et au soutien communautaire, de nombreuses personnes du spectre autistique et leurs aidants peuvent mieux faire face aux aléas de cette condition. La majorité des personnes avec autisme sont diagnostiquées dans l'enfance, d'où l'importance de disposer de recommandations claires et fondées sur des données scientifiques probantes, axées sur ce groupe d'âge.

## OBJECTIFS DU GUIDE

Les principaux objectifs de ces recommandations sont les suivants :

- Promouvoir des soins de santé efficaces pour les enfants et les adolescents atteints du spectre autistique, en renforçant les bonnes pratiques cliniques fondées sur des preuves scientifiques, ou en facilitant éventuellement leur changement pour les rendre conformes à celles les plus actuelles.
- Évaluer et adapter des pratiques fondées sur des preuves au contexte local tunisien.

Les recommandations sont rédigées pour aider la pratique des professionnels impliqués dans la surveillance, le dépistage, le diagnostic, l'intervention, le suivi et la gestion à long terme des enfants et des adolescents atteints de TSA ainsi que de leurs aidants. Cependant, l'intervention et la prise en charge de tout enfant doivent être individualisées en fonction de ses besoins spécifiques avec l'aide de professionnels qualifiés et expérimentés, qui possèdent une solide connaissance des recommandations des guidelines les plus récentes.

## POPULATION CIBLE

La population cible couverte par ces recommandations est constituée d'enfants de la petite enfance à l'adolescence, atteints d'autisme, quelle que soit son degré de sévérité ainsi que les enfants à risque de TSA. Bien que certaines sections de ces recommandations puissent mentionner les adultes ou la transition vers l'âge adulte, leur portée se concentre principalement sur les enfants. Rappelons qu'en Tunisie, l'âge adulte est fixé à partir de 18 ans.

Le cas échéant, des sous-groupes particuliers bénéficient d'une attention particulière, comme les filles atteintes du spectre autistique, les différences culturelles ou les familles socialement défavorisées.

## UTILISATEURS CIBLES

Les utilisateurs cibles de ces recommandations sont tous les professionnels qui s'occupent d'enfants atteints du spectre autistique en Tunisie (par exemple, les pédopsychiatres, les médecins généralistes, les médecins de famille, les pédiatres, les neurologues pédiatres, les néonatalogues, les médecins ORL, les psychiatres, les généticiens, les psychologues, les infirmiers, les orthophonistes, les éducateurs spécialisés, les psychomotriciens, les ergothérapeutes, les techniciens supérieurs licenciés en pédiatrie), ainsi que les travailleurs sociaux, les soignants et les membres de la communauté de près ou de loin concernés.

Le terme « professionnels » est utilisé pour faire référence à tous les corps de métiers sus cités, tandis que les termes « professionnels de la santé » et « professionnels de l'éducation » sont utilisés dans les cas où une spécification est nécessaire. L'intention est que ces lignes directrices soient utilisées pour éclairer et guider les décisions cliniques dans les normes de soins recommandées afin d'améliorer l'offre de service.

Ce guide s'adresse aussi aux patients, à leurs parents, aux décideurs et aux organismes bénévoles (associations et sociétés savantes).

## CHAPITRE 1 : DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC

Ce chapitre présente les principales informations et recommandations relatives à la reconnaissance, au dépistage, à l'orientation et au diagnostic de l'autisme en Tunisie. La reconnaissance précoce des symptômes est essentielle à la mise en œuvre d'un soutien approprié aux enfants souffrant de TSA et aux personnes qui s'en occupent. Elle s'effectue par le biais de la surveillance du développement et du dépistage ciblé (en population à risque). Les évaluations diagnostiques sont menées généralement par des spécialistes du développement (pédopsychiatres, pédiatres et neurologues pédiatres), qui vont procéder au diagnostic des anomalies de la trajectoire développementale, particulièrement chez les enfants jugés vulnérables.

### 1.1 LA SURVEILLANCE

#### 1.1.1 Définition de la surveillance du développement

La surveillance du développement est une procédure importante utilisée par les pédiatres, les neurologues pédiatres mais aussi par les médecins généralistes et les médecins de famille. Elle est définie comme « un processus souple et continu par lequel des professionnels compétents recueillent les préoccupations des parents et y répondent, relèvent les antécédents pertinents en matière de développement et effectuent des observations du développement de l'enfant pendant la prestation de soins de santé, à des moments multiples » [5,6]. Il s'agit donc d'un processus longitudinal qui consiste à établir l'historique du développement sur la base des étapes franchies, l'observation des repères du développement et d'autres comportements, l'examen de l'enfant et l'application d'un jugement clinique lors des visites médicales et/ou paramédicales [7].

La surveillance du développement doit impliquer une communication entre les soignants (médecins et paramédicaux licenciés en puériculture notamment), les éducateurs (des crèches et jardins d'enfants), les intervenants de la petite enfance d'une part, et les parents d'autre part, afin de faciliter l'identification des enfants présentant un risque de retard ou de trouble du développement, et de permettre un dépistage, un diagnostic et une intervention ciblés [8].

La surveillance du développement se fait par la mise en place d'une relation de confiance qui encourage les familles à exprimer leurs inquiétudes. Elle fait appel au jugement clinique à partir de listes de repères développementaux qui aident le clinicien à déterminer quand un enfant risque de présenter des retards et quand un dépistage supplémentaire du développement peut être justifié [9].

En Tunisie, la surveillance du développement de l'enfant se fait selon le calendrier vaccinal. Bien que le carnet de santé actuel distribué par la Direction des Soins de Santé de Base (DSSB) ne contienne pas les signes d'alerte du TSA, ces derniers sont disponibles dans certains carnets de santé du secteur privé. La mise en place d'une surveillance systématique du développement vient d'être programmée par la DSSB et sera mise en œuvre dès la finalisation de la révision du carnet actuel. La surveillance du développement chez les enfants en première ligne est faite principalement par les pédiatres, ainsi que par les médecins généralistes, les médecins de famille, et les paramédicaux dont notamment les

puéricultrices. Dans le cadre du Plan National de Santé Mentale de l'Enfant et de l'Adolescent (2022), une action prioritaire de dépistage du TSA a permis de sensibiliser les professionnels de première ligne à la surveillance du développement précoce de l'enfant. Dans la même perspective, une formation de formateurs a été organisée, afin de cibler le maximum d'intervenants.

Au moment de la rédaction de ce guide, il n'existe pas en Tunisie de programme de surveillance spécifique pour l'autisme ni des problèmes de santé mentale en général. Cependant, c'est à l'occasion des vaccinations de routine, que le professionnel de santé procède de manière informelle à la surveillance du développement. En effet, nous disposons d'un niveau élevé de couverture vaccinale (entre 95 % et 100 % selon le type de vaccin pour les enfants âgés de moins de 35 mois, en 2022 [10]), qui nous permet à l'occasion de ces visites vaccinales régulières, de procéder à cette surveillance. Il faudrait toutefois organiser au-delà de 18 mois, la poursuite de cette surveillance, une fois les rendez-vous de vaccination terminés. Ainsi, les établissements préscolaires sont des espaces privilégiés pour poursuivre cette surveillance. En effet, en Tunisie près de la moitié de la population des enfants d'âge préscolaire fréquente ces lieux (51% en 2018 avec toutefois des disparités régionales significatives) [10]. A cet effet, une sensibilisation régulière des professionnels de la petite enfance est menée régulièrement par le ministère de la Santé (Direction de la Médecine Scolaire et Universitaire, DMSU) afin de procéder à la surveillance du développement au moment de la visite médicale anticipée, qui a couvert 73 % des enfants préscolarisés en 2023 [11].

Avec les éducateurs préscolaires, les puéricultrices jouent un rôle essentiel dans le dépistage précoce des troubles autistiques chez les jeunes enfants dans les crèches et dans les établissements préscolaires. Grâce à leur observation quotidienne, elles sont en mesure d'identifier des signes comme l'absence de contact visuel, les retards de langage ou l'absence de gestes sociaux. Elles sensibilisent les parents, collaborent avec les autres professionnels de santé pour une évaluation approfondie et participent au suivi du développement de l'enfant. Leur formation leur permet de détecter des anomalies et de favoriser la mise en place d'interventions précoces, contribuant ainsi à un meilleur accompagnement des enfants et à une approche inclusive en milieu éducatif.

### **1.1.2 Repérage précoce de l'autisme**

Il est reconnu qu'en dépit de l'hétérogénéité substantielle des caractéristiques de l'autisme, il existe des signes précoces qui peuvent être détectés à partir de l'âge de 12 à 24 mois, âge où ils commencent à être stables et fiables [12]. Bien qu'il n'existe pas de preuves unanimes établissant un lien entre l'identification précoce des symptômes de l'autisme et l'amélioration du fonctionnement à long terme, l'objectif principal du repérage précoce est de faciliter l'orientation vers une intervention précoce. En effet, il a été démontré qu'une intervention précoce d'une durée d'au moins six mois entraîne une amélioration à court et moyen terme du fonctionnement cognitif (Quotient Intellectuel, QI), de la communication sociale et du fonctionnement adaptatif pendant une période de suivi allant jusqu'à neuf ans, ce qui indique le maintien de l'effet de la prise en charge [13–16]. Cependant, d'autres études sur les résultats à long terme de l'intervention précoce sont justifiées (voir chapitre 3 : Intervention).

**GPP 1.1** Les professionnels devraient repérer l'autisme à un stade précoce afin de permettre une orientation et une intervention précoce, ce qui peut conduire à de meilleurs résultats à long terme.

Une surveillance efficace du développement doit se faire au cours de visites répétées au fur et à mesure que l'enfant grandit [8,17]. Les signes précoces de l'autisme ne sont pas toujours faciles à repérer chez les très jeunes enfants [18] et les enfants atteints d'autisme léger peuvent présenter des symptômes plus subtils [19]. Enfin, des comportements stéréotypés peuvent ne se manifester qu'à un âge plus avancé. Les programmes de surveillance du développement, dans lesquels des infirmiers ont été spécifiquement formés à la reconnaissance des signes précoces de l'autisme chez les enfants âgés de 8 à 24 mois, ont montré qu'une identification précise de l'autisme peut être obtenue dans le cadre d'un programme de surveillance du développement structuré et séquentiel à l'occasion de visites répétées, en population générale pédiatrique [19]. Ces programmes sont onéreux, mobilisent un grand nombre de professionnels et sont difficiles à implémenter de manière systématisée en Tunisie à l'heure actuelle. En attendant que de telles stratégies puissent être mises en place, les licenciés en puériculture qui bénéficient dans leur curriculum de base de formations en développement normal, en psychopathologie infanto juvénile ainsi que sur les TSA sont régulièrement sensibilisés au repérage précoce de ce trouble.

Les facteurs qui aident à un diagnostic précoce sont la sévérité des symptômes, un statut socio-économique élevé ainsi que les plaintes énoncées par les parents concernant des signes précoces. Des variations géographiques conditionnent également la précocité du diagnostic [20].

Des études ont montré que les parents ou substituts peuvent exprimer des inquiétudes quant aux symptômes de l'autisme chez leurs enfants et cela dès l'âge de 17-24 mois [21-24]. Par contre, les réponses passives ou rassurantes des soignants pouvaient entraîner des retards importants dans le diagnostic [24]. Le dépistage des enfants à haut risque pourrait améliorer la détection dès l'âge de 14 mois [25]. Les parents sont plus susceptibles d'agir s'ils reçoivent un soutien approprié et s'ils sont rapidement orientés vers des spécialistes par les prestataires de soins de santé primaires[21]. Cependant, des études montrent qu'en près de 20 ans, les professionnels de la santé continuent à avoir des difficultés à identifier les signes de l'autisme, et près d'un tiers d'entre eux pratiquent encore une approche d'attente et d'observation [26,27].

La surveillance du développement sur le web est une option émergente. Cependant, la plupart des études ont opté pour l'utilisation d'outils de dépistage spécifiques dans le cadre de programmes de dépistage plutôt que de surveillance [28]. Les preuves sont actuellement limitées quant à l'utilité de cette méthode informatisée, bien que l'acceptabilité semble bonne.

En Tunisie, le programme de la médecine scolaire et universitaire comprend des visites médicales scolaires dites obligatoires qui se font en pré scolaire et à chaque début de cycle (primaire, collège, lycée et pour les nouveaux bacheliers). Au cours de ces visites systématiques, le médecin scolaire assure l'entretien et l'examen médical, et un questionnaire est rempli par les parents, comprenant notamment des informations sur le développement de l'enfant. Le médecin scolaire peut ainsi dépister des symptômes autistiques et demander un avis spécialisé. Au-delà de l'âge pré scolaire, les professionnels de la santé et de l'éducation doivent toutefois rester vigilants quant à l'éventualité d'un autisme passé inaperçu chez tout enfant ou adolescent présentant des difficultés persistantes en matière de communication, d'interaction sociale, de comportement ou d'apprentissage de la lecture

et de l'écriture ou de tout autre symptôme lié à la santé mentale. Les professionnels doivent également être conscients que des signes et symptômes isolés peuvent être en rapport avec d'autres pathologies et ne pas relier, de façon linéaire, toute difficulté persistante à un TSA.

**GPP 1.2 : La surveillance des signes précoce de l'autisme doit être intégrée dans un programme national de surveillance du développement.**

**GPP 1.3 : La surveillance du développement doit être effectuée à plusieurs reprises et à intervalles réguliers afin de détecter les signes de l'autisme.**

**GPP 1.4 : Les inquiétudes des parents ou substituts concernant la communication, l'interaction sociale, le jeu et le comportement de l'enfant doivent être exprimées lors de chaque visite pour soin. Les parents doivent être encouragés à informer les professionnels de santé si leur enfant présente des difficultés dans ces domaines.**

**GPP 1.5 : Les préoccupations des enseignants en éducation préscolaire concernant la communication, l'interaction sociale, le jeu et le comportement de l'enfant doivent être prises en considération dans le cadre des programmes de surveillance du développement des enfants en âge préscolaire.**

**GPP 1.6 : Les professionnels devraient orienter rapidement les enfants d'âge préscolaire vers des spécialistes en cas de problèmes de communication, d'interaction sociale, de jeu ou de comportement, au lieu de rassurer les parents ou d'adopter une attitude attentiste.**

Les recommandations sur le dépistage spécifique de l'autisme (par opposition à la surveillance du développement) figurent à la section 1.2.

Les recommandations sur les exigences de formation pour les professionnels de santé impliqués dans la surveillance, le dépistage et le diagnostic de l'autisme sont présentées dans le tableau 1.6 et le chapitre 10 : Formation professionnelle.

### **1.1.3 Premiers signes de l'autisme**

Les premiers signes de l'autisme sont les suivants :

À 12 mois : Peu ou pas de contact visuel, absence de sourire réponse ou de réciprocité du regard ou du sourire, absence de babillage, pauvreté ou absence des signes gestuels d'interaction ou de gestes sociaux (dire au revoir, quête de câlins, pointage vers des objets ou présentation d'objets pour les montrer à quelqu'un), peu ou pas de réponses à l'appel de son prénom

À 18 mois, aux signes précédents s'ajoutent : absence de mots simples ou isolés (par exemple, maman, papa, au revoir.../.../...، ماما، بابا، ماء، هات، مميي) à but communicatif, peu ou pas d'imitation de gestes ou de mots, manque d'intérêt pour les autres enfants

À tout âge : évitement ou difficulté à maintenir le contact visuel, mauvaise réponse à l'appel par son prénom, régression des compétences déjà acquises (perte de la parole, du babillage ou des compétences sociales précédemment acquises), préférence à être seul ou à jouer seul, ou difficultés

à se faire des amis, difficultés à partager des intérêts ou du plaisir avec les autres, difficultés à comprendre les émotions des autres ou à identifier leurs expressions faciales, retard du développement de la parole ou du langage, écholalie, langage répétitif (répéter des mots ou des phrases quand ce n'est pas attendu), parler excessivement aux autres de manière inappropriée au contexte ou prosodie inhabituelle du discours (monotone ou accentuée), jeux, comportements ou mouvements corporels répétitifs, difficultés à s'adapter aux changements de routine ou d'environnement, obsessions ou fixations extrêmes sur certains objets ou sujets d'intérêt, réactions sensorielles inhabituelles aux cinq sens (par exemple hypersensibilité aux sons, tendance à regarder attentivement les objets qui tournent, tendance à renifler les objets ou à les porter à la bouche, etc.).

La régression (perte ou réduction) des compétences linguistiques ou sociales avant l'âge de 3 ans est un signe prédictif particulièrement puissant d'autisme. Une étude a montré une régression développementale survenue en moyenne à 1,78 ans et de manière égale chez des garçons et des filles diagnostiqués avec TSA [29].

**GPP 1.7 :** Les enfants présentant une ou plusieurs des caractéristiques cliniques suivantes doivent être référés rapidement pour une évaluation développementale complète :

- Toute régression ou perte de compétences linguistiques ou sociales.
- Absence de babillage, d'utilisation de gestes sociaux (saluer, faire "bye-bye", pointer du doigt), de plaisir partagé (montrer spontanément, suivre le pointage/le regard) ou de réponse à l'appel de son prénom vers 12 mois.
- Absence de mots isolés à but communicatif, absence de suivi de consignes ou de jeu de faire semblant à 18 mois.
- Manque de contact visuel ou de réponse sociale, ou tout comportement inhabituel, répétitif, rigide ou obsessionnel ou sensoriel ainsi que tout symptôme d'hypo/hyperstimulation sensorielle et ceci à tout âge.

**GPP 1.8 :** Les professionnels devraient rester vigilants quant à un éventuel autisme chez tout enfant ou adolescent présentant des difficultés persistantes liées à la communication, à l'interaction sociale, au comportement ou à la santé mentale.

#### **1.1.4 Facteurs associés à une probabilité accrue d'autisme**

Le tableau 1.1, présente les principaux facteurs associés à une probabilité accrue de TSA. Ces facteurs incluent des facteurs génétiques, environnementaux, périnataux et développementaux qui ont été identifiés dans diverses études. L'analyse de ces données permet de mieux comprendre les éléments de risque et d'orienter les efforts de dépistage et d'intervention précoce.

**Tableau 1.1 : Facteurs associés à une probabilité accrue d'autisme**

Facteurs	OR/RR (IC à 95 %)
Antécédents d'autisme dans la fratrie [30,31] <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autisme dans l'enfance</li> <li>- TSA</li> </ul>	RR ajusté : 22,27 (13,09-37,90) RR ajusté : 13,40 (6,93-25,92)
Prématurité [32,33] <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;35 semaines</li> <li>- &lt;28 semaines</li> </ul>	OR ajusté : 2,45 (1,55-3,86) OR ajusté : 2,5 (1,6-3,9)
Poids à la naissance < 2500 g [34]	OR : 2,15 (1,47-3,15)
Antécédents d'encéphalopathie hypoxique néonatale [34,35]	OR ajusté : 6,7 (1,5-29,7)
Exposition intra-utérine aux médicaments antiépileptiques maternels[36] <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxcarbazépine et Carbamézépine [37-39]</li> <li>- Valproate</li> <li>- Lamotrigine</li> <li>- Lamotrigine+Valproate</li> </ul>	OR: 13,51 (1,28-221,40) OR: 17,29 (2,40-217,60) OR: 8,88 (1,28-112,00) OR : 132,70 (7,41-3851,00)
Âge paternel [40,41] <ul style="list-style-type: none"> <li>- 40-49 ans</li> <li>- 50 ans ou plus</li> </ul>	OR ajusté : 5,75 (2,65-12,46) OR ajusté : 2,7 (1,5-4,8)
Âge maternel supérieur à 40 ans [40]	OR ajusté : 1,51 (1,35-1,70)
Antécédents parentaux de troubles de santé mentale [32] <ul style="list-style-type: none"> <li>- Psychose de type schizophrénique</li> <li>- Trouble affectif</li> <li>- Autre diagnostic de trouble mental et comportemental</li> </ul>	RR ajusté : 3,44 (1,48-7,95) RR ajusté : 2,91 (1,65-5,14) RR ajusté : 2,85 (2,20-3,69)

**Abréviations :** IC : intervalle de confiance ; OR: Odds Ratio; RR: risque relatif.

Le tableau 1.2 répertorie les principales maladies génétiques associées au TSA, qui sont caractérisés par des altérations génétiques spécifiques. Leur identification permet une meilleure compréhension des liens entre génétique et autisme, facilitant ainsi le diagnostic et la prise en charge adaptée. D'autres gènes candidats sont impliqués dans l'autisme tels que SLC25A12, OXTR, RELN, 5-HTTLPR, SHANK, CNTNAP2 et VDR [42].

**Tableau 1.2 : Maladies génétiques associées à l'autisme**

<b>Syndrome génétique</b>	<b>Prévalence de l'autisme Études internationales [43,44]</b>	<b>Prévalence de l'autisme Études tunisiennes</b>
Syndrome de Smith Magenis	72-90% [45,46]	ND
Syndrome de Rett	Individus de sexe féminin uniquement : 61%	37% (10 /27) [47]
Syndrome de Cohen	54%	Seuls deux cas de syndrome de Cohen ont été rapportés en Tunisie. Les deux patients présentaient un trouble du spectre de l'autisme [48]
Syndrome de Cornelia de Lange	43%	3,8 % (1/26) [49]
Sclérose tubéreuse	36%	ND
Syndrome d'Angelman	34%	50% (17/34) [50,51]
Syndrome de CHARGE	30%	ND
Syndrome de l'X Fragile	Chez les individus de sexe masculin : 30% dans les deux sexes : 22%	ND
Syndrome PTEN	25%	2/11 [52]
Neurofibromatose de type 1	18%	ND
Trisomie 21	16%	8,4% [53]
Syndrome de Noonan	15%	Pas de cas décrits en Tunisie (0/27) [54]
Syndrome de Williams	12%	3,3% (2/60) [55]
Syndrome 22q11.2 de DiGeorge délétion	11%	Pas de cas décrits en Tunisie (0/28) [56]
Phénylcétonurie		15/19 [57]

ND : Non déterminé

Une étude tunisienne a porté sur une autre condition à risque, celle de développer précocement un retrait relationnel durable (RRD). Cette étude a montré la pertinence de l'utilisation d'une échelle pour surveiller des enfants présentant un tel retrait, considérés comme à risque de développer un TSA [58]. L'Alarme Détresse Bébé (ADBB), est une échelle qui permet la détection précoce de troubles relationnels et sociaux chez les bébés entre 2 à 24 mois et qui sert de guide pour observer les comportements sociaux des bébés lors d'une brève observation, dans une situation d'examen médical, infirmier ou de test, que ce soit directement ou à travers des enregistrements vidéo [59–61]. L'ADBB est utilisée comme un outil d'évaluation détaillé des comportements de retrait relationnel par des professionnels formés. En revanche la M-ADBB, version abrégée de l'échelle ADBB est un outil de dépistage rapide qui ne requiert pas de formation préalable. L'utilisation des échelles ADBB et M-ADBB dans un échantillon en Tunisie a prouvé son efficacité pour évaluer le retrait relationnel chez des bébés avec sensibilité aux variations des conditions relationnelles de vie et a confirmé son utilité comme outil de dépistage en population à risque [62].

À noter que ces facteurs de risque décrits plus haut, peuvent s'associer entre eux et se potentialiser (exemple la prématurité associée à un syndrome génétique, etc.) [63,64].

Il est reconnu qu'au moment de la rédaction du présent document, certains des facteurs de risque présentés dans le Tableau 1.1 ont été plus clairement associés au développement de l'autisme chez l'enfant. Ces facteurs de risque pourraient être révisées au fur et à mesure que la recherche progresse.

**GPP 1.9 :** Les professionnels de santé devraient être conscients des facteurs associés à une probabilité accrue de développer l'autisme et peuvent envisager un dépistage ciblé pour les enfants présentant des problèmes de développement ou ces facteurs. Les facteurs spécifiques associés à une probabilité accrue d'autisme comprennent :

- Des antécédents d'autisme chez un frère ou une sœur.
- Une prématurité <35 semaines de gestation ou un poids à la naissance <2500 g.
- Une encéphalopathie hypoxique néonatale.
- Un syndrome génétique connu pour être associé à l'autisme.
- Une exposition intra-utérine à des médicaments antiépileptiques maternels.
- Un âge parental avancé à la naissance de l'enfant (> 40 ans).
- Des antécédents parentaux de troubles de santé mentale.

Veuillez consulter le chapitre 2 (sections 2.1 et 2.2) pour plus d'informations.

## 1.2 DÉPISTAGE

### 1.2.1 Définition du dépistage des anomalies du développement et de l'autisme

Le dépistage d'anomalies du développement fait référence à l'utilisation d'outils de dépistage brefs, validés et standardisés à des âges spécifiques, lorsque la surveillance révèle des anomalies de la trajectoire développementale, afin d'identifier les enfants qui nécessitent une évaluation complète du développement [6,8].

Le dépistage de niveau I ou dépistage universel est effectué auprès de la population générale. Le dépistage de niveau II est un dépistage dit ciblé, il est effectué auprès d'une population sélectionnée ayant une probabilité plus élevée de développer l'autisme, comme les frères et sœurs plus jeunes d'enfants avec TSA, les enfants prématurés, les enfants présentant un retrait relationnel, et les enfants porteurs de certaines conditions médicales ou génétiques [65].

De nombreux outils de dépistage spécifiques à l'autisme ont été développés au cours des dernières décennies. Il existe des outils nécessitant uniquement des observations directes du professionnel, des outils nécessitant uniquement les déclarations des parents, et des outils utilisant une combinaison des deux (observations professionnelles et parentales). L'utilité clinique et la faisabilité de chaque type d'outil de dépistage pour un contexte spécifique peuvent dépendre du nombre de soignants disponibles (pour faire ces observations directes de l'enfant), du temps requis pour compléter les outils de dépistage, de la manière avec laquelle ils s'intègrent dans la démarche clinique, et de la capacité des parents à répondre avec précision aux questions.

La performance des outils de dépistage est décrite en termes de sensibilité, de spécificité, de valeur prédictive positive et de valeur prédictive négative. Pour les outils de dépistage spécifiques à l'autisme :

- La sensibilité indique la proportion de tous les enfants avec TSA qui obtiennent un résultat positif avec l'outil en question. La sensibilité est une valeur importante à examiner pour un outil de dépistage, et des valeurs supérieures à 0,70 sont recommandées [66]. Un outil de dépistage spécifique à l'autisme doit avoir une sensibilité élevée afin que les enfants qui bénéficieront d'une évaluation plus approfondie puissent être identifiés.
- La spécificité indique la proportion de tous les enfants indemnes du trouble qui obtiennent un résultat négatif avec l'outil de dépistage. La spécificité est une valeur importante pour le dépistage de niveau II, et des valeurs supérieures à 0,80 sont recommandées [66]. Pour les enfants ayant une probabilité élevée de présenter un TSA, il est important que l'outil de dépistage soit capable de discriminer davantage les enfants qui ont une probabilité plus élevée d'être atteints du TSA de ceux qui ne le sont pas.
- La valeur prédictive positive, indique la proportion d'enfants qui ont obtenu un résultat positif avec l'outil de dépistage et qui ont finalement été confirmés comme présentant un TSA. Une faible valeur prédictive positive signifierait un taux élevé de faux positifs.
- La valeur prédictive négative indique la proportion d'enfants qui ont obtenu un résultat négatif avec l'outil de dépistage et qui ont finalement été confirmés comme ne souffrant pas de TSA. Une faible valeur prédictive négative signifierait un taux élevé de faux négatifs.

## **1.2.2 Dépistage de niveau I pour les enfants de moins de 4 ans**

Dans la population pédiatrique générale y compris chez les moins de 4 ans, la liste de contrôle modifiée pour l'autisme révisée avec suivi (Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised with Follow-up, M-CHAT-R/F) est l'outil le plus étudié. Des détails supplémentaires sur l'âge pour lequel le M-CHAT-R/F est validé, ses performances, ainsi que les caractéristiques des autres outils de dépistage de l'autisme, sont fournis dans le tableau 1.3.

Un examen de la littérature actuellement disponible par Sanchez-Garcia et al. [67], indique que bien que ces outils de dépistage spécifiques à l'autisme pour les tout-petits aient une sensibilité globale de 0,72 (IC 95% 0,61-0,81), il y a une très faible certitude des preuves. De plus, les valeurs prédictives positives de ces outils de dépistage spécifiques à l'autisme, à l'exception de la Surveillance de l'Attention Sociale et de la Communication (SACS) [68], étaient relativement faibles (~0,50). En raison des taux élevés de faux positifs, qui peuvent potentiellement créer une inquiétude inutile chez les parents et des coûts élevés pour le système de santé, les guides de pratique clinique dans la plupart des pays ne recommandent toujours pas l'utilisation universelle (en population générale) des outils de dépistage spécifiques à l'autisme. Ceci, malgré le fait que les résultats du M-CHAT-R/F indiquent que la plupart des enfants identifiés comme faux positifs sur les outils de dépistage spécifiques à l'autisme peuvent également avoir d'autres retards de développement.

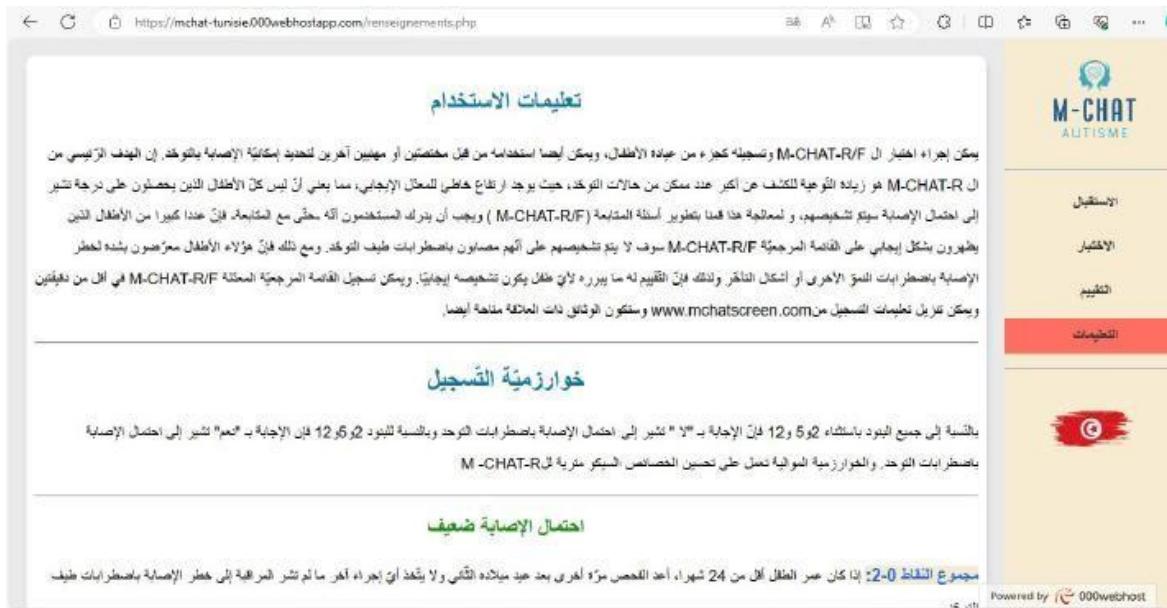
Le SACS a une bonne valeur prédictive positive (>0,80), mais c'est un outil d'observation administré par des infirmières spécialisées en santé maternelle et infantile, et qui nécessite une formation spécialisée. Sa mise en place à grande échelle en Tunisie est difficile en raison des grandes ressources humaines spécialisées requises.

Il existe également une grande variabilité des caractéristiques de performance des outils de dépistage spécifiques à l'autisme à travers les cultures et les contextes. Par exemple, il a été constaté que le M-CHAT a des valeurs de sensibilité plus faibles lorsqu'il est utilisé dans d'autres cultures (par exemple, 0,51-0,65 dans Inada et al. [69] et 0,48 dans Kamio et al. au Japon [70]), d'où la nécessité d'une bonne adaptation de l'outil au contexte culturel de la population étudiée.

En Tunisie, le M-CHAT-R/F est l'outil le plus utilisé. Il existe une version tunisienne qui est destinée à un usage professionnel sur le site web : <https://aasphr.org/m-chat/>, (Figure 1.1). Le M-CHAT-R/F est utilisé dans le cadre des soins primaires en Tunisie. Cependant, son usage comme complément au jugement clinique des professionnels de la santé pour déterminer si les enfants doivent bénéficier d'une évaluation développementale plus approfondie est possible.

Durant l'année 2024 et dans le cadre d'une action prioritaire du plan national de santé mentale de l'enfant et de l'adolescent, de nombreuses formations dédiées au MCHAT/RF et destinées aux professionnels de première ligne, notamment les agents vaccinateurs, ont été menées dans les principaux centres de protection maternelle et infantile du Grand Tunis et dans différentes régions reculées du centre et du sud tunisien.

**Figure 1.1** : M-CHAT-R/F, application pour androïdes pour le dépistage de l'autisme lors de la vaccination de 18 mois, mise en place par le ministère de la Santé (Direction de la Médecine Scolaire et Universitaire, DMSU).



### 1.2.3 Dépistage de niveau I pour les enfants de plus de 4 ans

Il existe peu de recherches de bonne qualité scientifique sur les outils de dépistage spécifiques à l'autisme pour les enfants de plus de 4 ans. L'outil le plus étudié est le questionnaire de communication sociale (SCQ) : il engage un coût supplémentaire (outil payant) et peut ne pas être facilement accessible à la plupart des professionnels. Il existe d'autres outils disponibles gratuitement dans le domaine public, mais leurs propriétés psychométriques n'ont pas suffisamment été examinées pour le dépistage. Une revue de la littérature réalisée par Chesnut et al. [71] suggère que le SCQ est un instrument de dépistage acceptable pour l'autisme (aire sous la courbe = 0,885), mais indique également de grandes incohérences entre les études concernant la sensibilité rapportée (échelle de 0,47 à 0,96) et la spécificité (échelle de 0,52 à 1,0). Des détails supplémentaires sur l'âge pour lequel le SCQ est validé et ses performances sont fournis dans le tableau 1.3, ainsi que des détails sur d'autres outils pour les enfants de 4 ans et plus.

**Tableau 1.3 : Propriétés psychométriques des outils de dépistage spécifiques à l'autisme couramment utilisés**

Étude	Outil de dépistage	Pays	Mode d'administration/durée	Taille de l'échantillon	Tranche d'âge	Score de coupure	Sensibilité	Spécificité	Coût
Robins et al. (2014) [72]	M-CHAT-R/F	USA	Rapport parent/substitut, 5 à 10 min	16071	16 à <31 mois	≥3	0,85	0,99	Gratuit
Manaa et al. 2023 [4]	M-CHAT	Tunisie	Rapport parent/ à 10 min	918	18-36 mois	≥3	-	-	Gratuit
Barbaro et al.(2022) [68]	SACS-R	Australie	Observation professionnelle à 12, 18 et 24 mois (nécessite une formation)	13511	11 à 24 mois	'Atypique' dans 3 à 5 items clés	0,62	1,00	Coût de formation
Chestnut, et al, (2017) [71]	SCQ	USA	Rapport parent / substitut, 5 à 10 min	1734 (sous-échantillon d'enfants >4 ans)	>4 ans	≥15	0,69 – 0,96	0,54 – 1,00	Payant
Allison, et al. (2021) [74]	Q-CHAT	UK	Rapport parent substitut, 5 à 10 min	3770	18 à 30 Mois	≥39 (Dépistage populationnel)	0,44	0,98	Gratuit
Ehlers et al. (1999) [75]	ASSQ	Suède	Rapport parent / substitut ou enseignant, 15 à 20 min	110	6 à 17 ans	≥19 (Parent) ≥22 (Enseignant) (dépistage clinique)	0,62 (Parent) 0,70 (Enseignant)	0,90	Gratuit
Auyeung et al. (2008) [76]	AQ (Version enfant)	UK	Rapport parent / substitut, 5 à 10 min	1,765	4 à 11 ans	≥76 (population générale et échantillon TSA)	0,95	0,95	Gratuit
Einfeld & Tonge (2005) [77]	DBC-ES	Australie	Rapport parent / substitut, 5 à 10 min	120	18 à 48 mois	≥11	0,83	0,48	Payant
Gilliam (2014) [78]	GARS-3	USA	Rapport parent / substitut, 5 à 10 min	Données non disponibles	3 à 22 ans	≥55	0,97	0,97	Payant

**Abréviations :** SACS-R Social Attention and Communication Surveillance-Revised, SCQ Social Communication Questionnaire, SRS-2 social responsiveness scale–2<sup>ème</sup> édition. Q-CHAT quantitative checklist for autism in toddlers. ASSQ autism spectrum screening questionnaire. AQ autism spectrum quotient (version enfant). DBC-ES developmental behaviour checklist–early screen. GARS-3 Gilliam autism rating scale–3<sup>ème</sup> édition.

**R 1.10 :** Sur la base des données actuelles, l'utilisation systématique d'outils de dépistage spécifiques à l'autisme en population pédiatrique générale, ne présentant pas de facteurs de risque, n'est pas recommandée.

**R 1.11:** Lorsqu'on suspecte un retard de développement chez l'enfant, le recours à un outil de dépistage spécifique à l'autisme peut compléter le jugement clinique des professionnels de la santé mais ne doit pas se substituer à ce dernier. Cet outil ne pourra à lui seul affirmer ou infirmer un diagnostic d'autisme.

**GPP 1.12:** Les professionnels de santé qui décident d'utiliser un outil de dépistage de l'autisme devraient connaître les caractéristiques de performance de ce dernier (par exemple, les faux positifs, les faux négatifs) ainsi que ses limites. Ils devraient également tenir compte du fait que les caractéristiques de performance peuvent varier en fonction des cultures et des contextes.

Par ailleurs, même si les différences de comportement liées à l'autisme peuvent être observées chez les tout-petits dès l'âge de 12 mois, les preuves scientifiques suggèrent que l'exactitude des outils de dépistage spécifiques à l'autisme est meilleure pour les enfants âgés de 21 mois et plus, que pour ceux âgés de 12 à 20 mois.

**R 1.13 :** Les outils de dépistage spécifiques à l'autisme doivent être utilisés dans la tranche d'âge pour laquelle ils ont été validés. Les professionnels de santé devraient savoir que la précision des outils de dépistage s'est avérée meilleure pour les enfants âgés de 21 mois et plus, que pour ceux âgés de 12 à 20 mois.

#### **1.2.4 Dépistage de niveau II pour les populations pédiatriques à risque**

Il existe plusieurs études sur les outils de dépistage pour les populations pédiatriques à haut risque, mais leur niveau de preuve est faible à très faible. Certaines études n'ont pas pu fournir de caractéristiques de performance en raison de la méthodologie adoptée, mais ont fourni des preuves d'une forte probabilité d'autisme dans les populations vulnérables. Par exemple, Scarlytt de Oliveira Holanda et al. [79] et Ben Touhami et al. [33] (Tunisie) ont utilisé le M-CHAT avec des enfants prématurés et ont constaté que 50 % montraient des signes précoces d'autisme. Bradbury et al. ont utilisé le M-CHAT-R/F chez les frères et sœurs plus jeunes d'enfants avec TSA et sur un échantillon à faible risque, et ont trouvé des taux de test positif plus élevés dans le groupe fratrie TSA [80].

Dudova et al. ont utilisé le M-CHAT, les échelles de communication et de comportement symbolique - Profil de développement de la liste de contrôle des tout-petits (CSBS-DP-ITC), et le profil sensoriel des nourrissons/tout-petits (ITSP) avec des enfants prématurés [81]. Boone et al. ont utilisé l'évaluation sociale et émotionnelle brève des nourrissons et des tout-petits (BITSEA) et le test de dépistage des troubles envahissants du développement- II, étape 2, le dépisteur de la clinique de développement (PDDST-II-DCS), avec des enfants prématurés [82]. Ces deux études ont rapporté une sensibilité acceptable (c'est-à-dire  $>0,70$ ) pour tous les outils de dépistage utilisés.

Deux autres études ont également conclu à une utilité clinique acceptable pour le M-CHAT et le M-CHAT-R/F sur des échantillons d'enfants à haut risque. Ainsi, Koh et al. [83] ont utilisé le M-CHAT avec des enfants référés à une clinique spécialisée en développement de l'enfant et ont trouvé des caractéristiques de performance acceptables dans les tranches d'âge 18-30 mois et 30-48 mois. Wong et al., examinant l'utilisation du M-CHAT chez les frères et sœurs plus jeunes d'enfants avec TSA, ont trouvé des valeurs de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive positive acceptables dans le groupe âgé de 12 mois [84]. La performance du M-CHAT-R/F a diminué dans les groupes âgés de 18 mois et de 30 mois. Les auteurs expliquent ce constat par le fait que certains parents auraient rapportés moins de symptômes dans ces groupes d'âge avancés, parce qu'ils avaient déjà répondu au M- CHAT-R/F à l'occasion de précédentes surveillances et que cela aurait biaisé leurs réponses.

Voir plus haut GPP 1.9.

### **1.2.5 Méthodes de dépistage novatrices ou émergentes**

Il existe un domaine de recherche en croissance examinant divers marqueurs neurophysiologiques et biochimiques chez les individus avec TSA par rapport aux neurotypiques (par exemple le eye-tracking, l'électroencéphalogramme, la neuroimagerie, les réponses auditives du tronc cérébral). Cependant, aucun outil ou marqueur uni ou multimodal n'a été évalué prospectivement en tant qu'outil de dépistage à ce jour. Étant donné qu'il s'agit d'un domaine de recherche en pleine expansion, les preuves doivent être examinées régulièrement à mesure que les technologies médicales et les performances de l'intelligence artificielle se développent.

**GPP 1.14 :** Bien que la recherche ait mis en évidence des différences dans les biomarqueurs neurophysiologiques entre les enfants atteints du spectre autistique et les neurotypiques, ces biomarqueurs ne sont pas suffisamment développés pour constituer des outils de dépistage précis et fiables de l'autisme. Sur la base des données actuelles, les biomarqueurs neurophysiologiques et autres marqueurs isolés ne sont pas recommandés pour une utilisation clinique de routine dans le dépistage de l'autisme.

## **1.3 DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DE L'AUTISME**

Un enfant chez qui le diagnostic de TSA a été suspecté après un dépistage initial doit être orienté vers une évaluation spécialisée. Le diagnostic du TSA est un processus complexe qui implique la collecte approfondie d'informations sur l'histoire du développement de l'individu et ses antécédents médicaux, des informations spécifiques sur les symptômes et les comportements liés à la communication sociale, aux interactions et aux comportements atypiques. Les informations contextuelles plus larges relatives à la famille, à l'environnement et aux circonstances existantes doivent être également consignées.

Une méta-analyse regroupant 56 études a rapporté un âge moyen au moment du diagnostic de 60,48 mois en 2012 et de 43,18 mois en 2019 [85].

En Tunisie, il n'y a pas d'études de cohortes portant sur l'âge de diagnostic des TSA mais des travaux réalisés auprès de populations cliniques d'enfants atteints d'autisme ont retrouvé des âges moyens au moment du diagnostic variants de 31 mois à 44 mois [86,87].

### **1.3.1 Classifications diagnostiques**

Il existe actuellement deux systèmes de classification diagnostique utilisés dans les TSA : le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5<sup>ème</sup> édition, texte révisé (DSM- 5-TR ; tableau 1.4) [88] et la Classification Internationale des Maladies, 11<sup>ème</sup> révision (CIM- 11) [89]. Le DSM-5-TR actuel combine trois diagnostics indépendants de l'ancienne version, le DSM-IV-TR : le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, et le trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NOS), en une seule catégorie diagnostique de TSA, différenciée par différents niveaux de sévérité des symptômes et d'aide requise.

Plus précisément, l'autisme est actuellement conceptualisé comme une condition présentant des différences de développement dans deux domaines fondamentaux, à savoir la communication sociale et l'interaction sociale d'une part, et les comportements répétitifs et restreints (CRR) d'autres part. Ces

derniers peuvent inclure une variété d'intérêts et d'activités restreints ainsi que des particularités sensorielles.

La classification CIM-11 actuelle classe le TSA comme un trouble neurodéveloppemental. Un individu présentant ce diagnostic est décrit comme ayant « des déficits persistants dans la capacité à initier et à maintenir une interaction sociale réciproque et une communication sociale, et par une série de comportements, d'intérêts ou d'activités restreints, répétitifs et rigides qui sont clairement atypiques ou excessifs pour l'âge et le contexte socioculturel de l'individu ». La classification CIM-11 a également éliminé le syndrome d'Asperger qui figurait dans la CIM-10 et qui est maintenant intégré dans le TSA.

Les critères diagnostiques utilisés sont ceux des outils de classifications diagnostiques (DSM, CIM) dans leur version la plus actuelle. Compte tenu du fait que ces outils sont régulièrement révisés et actualisés en accord avec les preuves scientifiques les plus récentes, les cliniciens doivent spécifier le type d'outils et sa version lors de la démarche diagnostique.

**Tableau 1.4 :** Critères DSM-5-TR pour les troubles du spectre autistique  
(Terminologie selon la publication DSM-5)

### **Critères DSM-5-TR pour les troubles du spectre autistique**

Pour répondre aux critères diagnostiques des TSA, un enfant doit présenter des déficits persistants dans chacun des trois domaines de la communication et de l'interaction sociales (voir A1 à A3 ci-dessous) ainsi qu'au moins deux des quatre types de comportements restreints et répétitifs (voir B1 à B4 ci-dessous) :

**A.** Déficits persistants de la communication et de l'interaction sociale observée dans des contextes variés, ceux-ci peuvent se manifester par tous les éléments suivants, soit au cours de la période actuelle, soit dans les antécédents (les exemples sont illustratifs et non exhaustifs) :

1. Déficits de réciprocité sociale ou émotionnelle allant, par exemple, d'anomalie de l'approche sociale et d'une incapacité à la conversation bidirectionnelle normale ; à des difficultés à partager les intérêts, les émotions ou les affects jusqu'à une incapacité d'initier des interactions sociales ou d'y répondre.
2. Déficits des comportements de communication non verbales utilisés au cours des interactions sociales, allant, par exemple, d'une intégration défective entre la communication verbale et non verbale, à des anomalies dans le contact visuel et du langage du corps, à des déficits dans la compréhension et l'utilisation des gestes, jusqu'à une absence totale d'expressions faciales et de communication non verbale.
3. Déficits du développement, du maintien et de la compréhension des relations, allant, par exemple, de difficultés à ajuster le comportement à des contextes sociaux variés, à des difficultés à partager des jeux imaginatifs ou de se faire des amis jusqu'à l'absence d'intérêt pour les pairs.

**La sévérité repose sur l'importance des déficits de la communication sociale et des modes comportementaux restreints et répétitifs**

**B.** Caractère restreint et répétitif des comportements, d'intérêts ou d'activités, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants soit au cours de la période actuelle, soit dans les antécédents (les exemples sont illustratifs et non exhaustifs) :

1. Caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage (par exemple stéréotypies motrices simples, activités d'alignement de jouets ou de rotation des objets, écholalie, phrases idiosyncrasiques).
2. Intolérance aux changements, adhésion inflexible aux routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non verbaux ritualisés (p. ex. détresse extrême provoquée par des changements mineurs, difficultés à gérer les transitions, mode de pensée rigide, ritualisation des formules de salutation, nécessité de prendre le même chemin ou de manger les mêmes aliments tous les jours).

3. Intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité ou dans leur but (p. ex. attachement à des objets insolites ou préoccupations à propos de ce type d'objets, intérêts excessivement circonscrits ou persévérandants).

4. Hyper- ou hypo réactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement (p. ex. indifférence apparente à la douleur ou à la température, réactions négatives à des sons ou à des textures spécifiques, action de flairer ou de toucher excessivement les objets, fascination visuelle pour les lumières ou les mouvements).

Spécifier la sévérité actuelle :

**La sévérité repose sur l'importance des troubles de la communication sociale et des modes de comportement restreints et répétitifs.**

Pour chaque critère, la gravité est décrite en 3 niveaux :

Niveau 3 – Nécessitant une aide très importante

Niveau 2 – Nécessitant une aide importante

Niveau 1 – Nécessitant de l'aide

**C.** Les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces de développement (mais ils ne sont pas nécessairement pleinement manifestes avant que les demandes sociales n'excèdent les capacités limitées de la personne, ou ils peuvent être masqués plus tard dans la vie par des stratégies apprises).

**D.** Les symptômes occasionnent un retentissement cliniquement significatif du fonctionnement actuel social, scolaire/professionnel ou d'autres domaines importants.

**E.** Ces troubles ne s'expliquent pas mieux par un handicap intellectuel (trouble du développement intellectuel) ou un retard global du développement. La déficience intellectuelle et le trouble du spectre de l'autisme sont fréquemment associés. Pour permettre un diagnostic de comorbidité entre un trouble du spectre de l'autisme et un handicap intellectuel, l'altération de la communication sociale doit être supérieure à celle attendue pour le niveau de développement général.

Remarque : les sujets ayant un diagnostic bien établi du DSM-IV de trouble autistique, de syndrome d'Asperger ou de trouble envahissant de développement non spécifié doivent recevoir le diagnostic de trouble du spectre de l'autisme.

Spécifier si :

- Avec ou sans déficience intellectuelle associée
- Avec ou sans déficience du langage associée
- Associé à une pathologie médicale ou génétique connue ou à un facteur environnemental
- Associé à un problème neurodéveloppemental, mental ou comportemental
- Avec catatonie

**GPP 1.15 :** Les professionnels impliqués dans le diagnostic de l'autisme chez les enfants et les adolescents devraient utiliser la version la plus récente du DSM ou de la CIM, et devraient indiquer le système de classification utilisé.

Dans les suites d'études ayant signalé une diminution des diagnostics d'autisme portés selon le DSM-5 (2013), les auteurs ont suggéré que cette version est plus restrictive que la précédente, le DSMIV-TR, puisqu'elle semble exclure les enfants auparavant diagnostiqués avec trouble envahissant de développement avec le DSM-IV et qui ne répondent pas aux critères diagnostiques de TSA du DSM-5 [90–92]. Néanmoins, l'utilisation du DSM ou de la CIM augmente la fiabilité et la validité du diagnostic et doit être intégré dans le processus de diagnostic [93]. Plusieurs études ont comparé la stabilité des diagnostics entre le DSM-5 et le DSM-IV ou la CIM. Wong et Koh (2016) ont rapporté que plus que 90 % des enfants d'âge préscolaire diagnostiqués avec autisme selon le DSM-IV-TR répondraient toujours aux critères du DSM-5 pour le TSA. Ce taux est plus élevé par rapport à ce qui était rapporté dans d'autres études [94]. Sung et al. (2018) ont retrouvé que chez les enfants plus âgés, le DSM-IV-TR était légèrement plus performant, produisant une sensibilité de 0,946 et une spécificité de 0,889, par rapport au DSM-5 (sensibilité = 0,837 ; spécificité = 0,833) [95]. Selon ces auteurs, il y avait des difficultés à classer les enfants atteints de troubles envahissants de développement non spécifiés selon les rubriques du DSM-5.

A noter par ailleurs, que les DSM-5-TR et CIM-11 ont inclus deux nouvelles rubriques diagnostiques ; celle de trouble de la communication sociale (pragmatique) (DSM-5-TR) et celle de trouble du langage pragmatique (CIM-11). Ces diagnostics découlent des préoccupations soulevées par le groupe de travail du DSM-5. En effet, certaines personnes présentant des difficultés en communication sociale ou en langage pragmatique et qui ne répondent pas aux critères de TSA peuvent ne pas être éligibles aux services de soins malgré leurs difficultés/différences significatives (comparés aux neurotypiques) dans ces domaines. Les critères du DSM-5-TR pour le trouble de la communication sociale sont présentés dans le tableau 1.5. Le trouble de la communication sociale doit être envisagé chez les enfants et les adolescents présentant des difficultés de communication et d'interaction sociales et ceci en l'absence de comportements restreints et répétitifs et malgré la présence d'un langage fonctionnel. Les interventions ciblant la communication et l'interaction sociales, émanant des recommandations concernant l'autisme, s'appliqueront également aux enfants et aux adolescents atteints de trouble de la communication sociale.

**Tableau 1.5 : Critères du DSM-5-TR pour le trouble de la communication sociale (Terminologie conforme à la publication du DSM-5)**

<b>Critères du DSM-5-TR pour le trouble de la communication sociale</b>
<p><b>A.</b> Difficultés persistantes dans l'utilisation sociale de la communication verbale et non verbale, se manifestant par l'ensemble des éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Déficiences dans l'utilisation de la communication à des fins sociales, comme saluer quelqu'un ou échanger des informations, d'une façon appropriée au contexte social.</li><li>2. Perturbation de la capacité à adapter sa communication au contexte ou aux besoins de l'interlocuteur, comme s'exprimer de façon différente en classe ou en cours de récréation, parler différemment à un enfant ou à un adulte et éviter l'emploi d'un langage trop formel.</li><li>3. Difficultés à suivre les règles de la conversation et de la narration, comme prendre son tour dans la conversation, reformuler ses phrases si l'on n'est pas compris et savoir comment utiliser les signaux verbaux et non verbaux pour réguler l'interaction.</li><li>4. Difficultés à comprendre ce qui n'est pas exprimé explicitement (c.à.d. les sous-entendus) ainsi que les tournures figurées ou ambiguës du langage (p.ex. Idiomes, de l'humour, des métaphores, des significations multiples devant être interprétées en fonction du contexte).</li></ol>
<p><b>B.</b> Ces déficiences entraînent des limitations fonctionnelles dans un ou plusieurs des éléments suivants : communication effective, intégration sociale, relations sociales, réussite scolaire ou performance professionnelle.</p>
<p><b>C.</b> Les symptômes débutent pendant la période précoce de développement (mais il se peut que les déficiences ne deviennent manifestes qu'à partir du moment où les besoins en termes de communication sociales dépassent les capacités limitées de la personne)</p>
<p><b>D.</b> Les symptômes ne sont pas imputables à une autre affection médicale ou neurologique, ni à des capacités limitées dans les domaines du vocabulaire et de la grammaire, et ils ne sont pas mieux expliqués par un trouble du spectre de l'autisme, un handicap intellectuel (trouble du développement intellectuel), un retard global du développement ou un autre trouble mental.</p>

**GPP 1.16 :** Les professionnels impliqués dans l'évaluation diagnostique du trouble du spectre de l'autisme devraient savoir que certains enfants peuvent ne pas répondre aux critères diagnostiques du DSM-5- TR alors qu'ils l'étaient selon le DSM-IV-TR. Certains de ces enfants pourraient répondre à un diagnostic de trouble de la communication sociale et avoir besoin d'interventions similaires à celles du spectre autistique.

### **1.3.2      Approches diagnostiques pluridisciplinaires et unidisciplinaire**

Idéalement, une approche multidisciplinaire impliquant des professionnels qualifiés de différentes disciplines peut fournir un examen holistique et approfondi des problèmes et des préoccupations à prendre en compte dans l'évaluation de l'autisme [96,97]. Des examens cliniques tels qu'une évaluation somatique et neurologique par un pédiatre ou un neurologue pédiatre peuvent être indiqués pour déterminer les affections concomitantes qui peuvent éclipser, chevaucher ou expliquer les symptômes présentés par l'individu. Chez les enfants plus jeunes, des examens auditifs ou visuels peuvent être nécessaires pour exclure des affections sensorielles potentiellement traitables (cf. Algorithme chapitre 1). Des évaluations approfondies ne doivent cependant pas être menées systématiquement en raison de leur caractère invasif, de leur coût et de leur faible rendement (voir chapitre 2, section 2.4).

**GPP 1.17 :** Les enfants évalués pour un trouble du spectre de l'autisme doivent bénéficier d'un examen médical, afin d'orienter les investigations somatiques nécessaires et de proposer un traitement médical supplémentaire en cas de besoin.

Les recherches ont démontré que le gold standard pour le diagnostic de l'autisme serait une évaluation pluridisciplinaire et holistique, couvrant les aspects pertinents du fonctionnement de l'individu dans différents contextes. Cette évaluation est formulée sur la base de l'intégration de toutes ces informations. L'équipe pluridisciplinaire peut comprendre des pédopsychiatres, des psychiatres, des pédiatres, des neurologues pédiatres, des psychologues, des orthophonistes, des ergothérapeutes, des psychomotriciens, des éducateurs spécialisés et des travailleurs sociaux. L'équipe pluridisciplinaire doit être composée de professionnels possédant une formation et une expertise appropriées [98].

**GPP 1.18 :** Une approche pluridisciplinaire est recommandée dans la mesure du possible pour le diagnostic de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants et les adolescents, particulièrement dans les cas complexes, ou les cas où le clinicien juge qu'une fiabilité élevée du diagnostic ne peut être atteinte que par une évaluation holistique pluridisciplinaire.

Rappelons que pour des raisons d'efficacité et de coût, le diagnostic de TSA peut être porté par un seul et même clinicien chez les enfants présentant des symptômes évidents d'autisme [98]. Le diagnostic de TSA doit être porté par un professionnel possédant une formation et une expertise appropriées. Il est recommandé qu'il fasse partie, ou participe aux activités d'une unité d'évaluation pour TSA, comptant parmi ses membres au moins un professionnel d'une autre discipline ou spécialité [98].

**GPP 1.19 :** Une approche de diagnostic de troubles du spectre de l'autisme par un seul clinicien peut être considérée quand les conditions suivantes sont réunies :

- La démarche diagnostique conduite par des médecins ou des psychologues ayant une formation et une expérience adéquates dans le diagnostic de l'autisme chez les enfants et les adolescents (Tableau 1.6).
- La possibilité d'avoir accès à des informations de plusieurs sources et dans différents contextes afin d'obtenir une idée globale et complète sur l'enfant.
- La possibilité de pouvoir observer et interagir directement avec l'enfant.
- La possibilité d'avoir accès à une documentation récente complète sur les symptômes de l'autisme de l'enfant, lesquels répondent aux critères diagnostiques internationaux en vigueur pour les troubles du spectre de l'autisme (par exemple, DSM-5-TR).

**Tableau 1.6 :** Critères requis pour les médecins spécialistes ou les psychologues ayant une formation et une expérience adéquates dans le diagnostic de l'autisme chez les enfants et les adolescents

<b>Critères (1 et 2 doivent être tous les deux réunis)</b>	
<b>1. Qualification professionnelle</b>	<u>Médecins</u> Spécialistes enregistrés dans l'ordre des médecins de Tunisie en Pédopsychiatrie, Psychiatrie, Pédiatrie et Neurologie* Ou <u>Psychologues</u> Titulaires d'un master en psychologie clinique ou neuropsychologie comportant un stage pratique.
<b>2. Expérience clinique dans le diagnostic de l'autisme</b>	Le professionnel doit avoir au moins 3 ans d'expérience de travail dans une équipe pluridisciplinaire qui effectue des évaluations diagnostiques de l'autisme. Cette expérience a pour but d'avoir une connaissance du développement normal de l'enfant et de la grande variation de la présentation clinique du spectre autistique (en fonction du genre, des capacités cognitives, et des autres conditions médicales et génétiques). Cette expérience permettra aussi au professionnel de développer des capacités de prise de décision pour savoir quand orienter un enfant vers une approche pluridisciplinaire. Avoir une formation formelle sur un outil validé de diagnostic spécifique à l'autisme serait également bénéfique ainsi que des connaissances sur l'utilisation appropriée de l'outil

\*Neurologues spécialisés en neurologie pédiatrique

A ce jour, dans le contexte Tunisien, seuls les pédopsychiatres remplissent les critères nécessaires et ont l'expérience requise pour le diagnostic de l'autisme (tableau 1.6). Toutefois, il serait judicieux

d'encourager les collèges des disciplines suivantes (pédiatrie, neurologie, psychiatrie, psychologie clinique) à intégrer des formations associées à des stages. Nous proposons à ce titre que les facultés de médecine du pays mettent en place des certificats d'études complémentaires (avec mémoire de fin d'étude et stage) dédiés à l'acquisition de cette expertise pour les collègues des spécialités citées ci-dessus.

L'objectif de l'évaluation diagnostique de l'autisme ne doit pas se limiter à la détermination de la présence ou l'absence d'autisme. Cette évaluation diagnostique doit englober les domaines suivants :

- a. Examiner le fonctionnement du sujet dans les différents environnements de vie
- b. Identifier ses besoins et repérer les domaines d'intervention
- c. Favoriser la compréhension du fonctionnement du sujet par ses parents/tuteurs/enseignants
- d. Identifier ses compétences et fournir un profil holistique pour faciliter l'intervention

### **1.3.3 Collecte des informations diagnostiques**

L'histoire du développement de l'enfant, relative à l'autisme est importante à relever pour contextualiser les symptômes rapportés. Les outils de diagnostic spécifiques à l'autisme fournissent des informations sur les difficultés actuelles de l'enfant et son histoire développementale.

Quelques exemples d'outils diagnostiques spécifiques à l'autisme sont proposés (liste non exhaustive) :

- **Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R) [99]**

L'ADI-R est un entretien semi-structuré et standardisé mené auprès des parents. Il permet d'obtenir des informations sur l'histoire du développement de l'enfant et des symptômes cardinaux de l'autisme.

- **Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) [100]**

L'ADOS-2 ou Echelle d'Observation pour le Diagnostic de l'Autisme est une évaluation standardisée qui implique des jeux ou des entretiens semi-structurés déterminés en fonction de l'âge et du niveau de communication de l'enfant.

- **Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO) [101]**

Le DISCO est un entretien semi-structuré utilisé auprès du parent ou substitut de l'enfant pour obtenir une image globale de ses comportements et de ses besoins.

- **Childhood Autism Rating Scale, Second Edition (CARS-2) [102]**

Le CARS-2 est une échelle d'évaluation du comportement de l'enfant utilisée afin d'évaluer la sévérité de l'autisme.

- **Gilliam Autism Rating Scale, Third Edition (GARS-3) [103]**

Le GARS-3 est un outil d'évaluation normatif utilisé pour le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de l'autisme.

- **Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview (3Di) [104]**

Le 3Di est un programme informatique qui utilise un algorithme de prise de décision basé sur les données de l'entretien avec les parents afin de porter le diagnostic de l'autisme et des troubles associés.

La validité de ces instruments a été évaluée par de nombreuses études scientifiques. L'ADI- R et l'ADOS

ont constamment démontré les plus fortes propriétés psychométriques lorsqu'ils sont utilisés ensembles. Le CARS et le 3Di ont aussi démontré une grande précision diagnostique. Randall et al. (2018) ont examiné l'utilisation de ces instruments dans le diagnostic de l'autisme chez les enfants d'âge préscolaire et ont noté une variation significative dans la sensibilité et la spécificité de ces instruments, comparée à l'évaluation diagnostique pluridisciplinaire considérée comme le gold standard [105]. L'ADOS-2 pourrait être l'instrument le plus robuste et le plus précis, malheureusement il ne tient pas compte de l'histoire développementale de l'individu.

Le clinicien assiste les parents lors de la passation de ces questionnaires. Il doit bénéficier d'une formation préalable à ces outils et avoir une expérience clinique auprès d'enfants avec TSA.

La variabilité des propriétés psychométriques de ces instruments à travers les études implique qu'il existe des preuves insuffisantes pour que ces instruments soient utilisés seuls lors de l'évaluation diagnostique comparativement aux critères du DSM et à l'approche pluridisciplinaire [106–111]. Les preuves de l'efficacité de ces outils pour le diagnostic de l'autisme à travers les âges sont encore limitées.

Alors que ces instruments peuvent être utiles et aider à la collecte d'informations importantes pour le diagnostic, il n'est pas recommandé qu'ils soient utilisés pour remplacer l'évaluation clinique et la prise de décision diagnostique pluridisciplinaire.

En Tunisie, les outils de diagnostic de l'autisme les plus fréquemment utilisés en complément à l'examen clinique sont l'ADI-R et le CARS. Ces outils ont été utilisés dans plusieurs études [35,112–117]. Nous ne disposons pas d'outils spécifiques pour le diagnostic de TSA validées en arabe dans notre contexte tunisien. Toutefois, certains des outils cités précédemment ont été validés en arabe littéraire dans d'autres pays : ADI-R à Dubaï [118], le CARS-2 au Liban [119] et le GARS-3 en Arabie Saoudite [120].

**R 1.20 :** L'évaluation et le diagnostic ne doivent pas reposer uniquement sur des instruments de diagnostic spécifiques à l'autisme. Ils doivent dresser un profil holistique de l'enfant, incluant son histoire développementale, médicale et sociale, un examen neurologique et somatique, la prise en compte des diagnostics différentiels et des conditions comorbidies, cognitives, sensorielles, académiques ainsi que le profil comportemental et adaptatif. De même, les forces, les compétences et les besoins doivent être évalués pour faciliter le protocole thérapeutique. Les instruments de diagnostic spécifiques à l'autisme peuvent compléter le processus d'évaluation, l'observation clinique et la collecte d'informations.

L'enquête anamnestique portant sur l'historique du développement des compétences sociales et de communication d'un enfant ne doit pas remplacer l'observation clinique directe. De même, les évaluations doivent être effectuées par le biais d'une interaction directe avec l'enfant. Les professionnels doivent avoir une formation et une expérience adéquate (telle que spécifiée dans le tableau 1.6) pour procéder à l'observation clinique et l'évaluation des comportements pertinents. A noter toutefois, que les chercheurs ont adapté les outils d'évaluation afin d'obtenir des informations cliniques et comportementales, en particulier dans les situations où il peut être difficile de procéder à une observation directe ou à une interaction avec le sujet [121,122]. Les informations obtenues via des observations en télésanté ou des enregistrements vidéo peuvent compléter et améliorer celles recueillies par le biais de l'évaluation multidisciplinaire, sans que cela n'altère le jugement clinique et la prise en charge. Cela pourrait être particulièrement utile pour faciliter l'évaluation à distance des enfants, notamment dans les zones rurales.

D'autres formes de collecte d'informations, telles que des enquêtes et le recueil de commentaires sur le fonctionnement de l'enfant dans sa communauté et son environnement naturels, seraient également utiles.

Dans le contexte tunisien, les observations de télésanté et les enregistrements vidéo ne sont pas de pratique courante. Ces procédés peuvent être considérés comme source alternative d'informations cliniques complémentaires dans certaines circonstances où l'observation directe de l'enfant n'est pas possible. A rappeler, que la télémédecine dans notre pays est régulée par un décret présidentiel n°318/2022 du 8 avril 2022, fixant les conditions générales de son exercice et de ses champs d'application [123]. Toute utilisation de la télésanté, impliquant la collecte et le traitement des informations médicales, doit respecter les exigences légales de protection des données personnelles en vigueur dans notre pays. A noter, que des auteurs tunisiens ont utilisé des enregistrements vidéo lors de travaux de recherche. C'est le cas d'une étude portant sur le dépistage du retrait relationnel et des problèmes d'interaction chez les bébés [58,124].

**GPP 1.21 : Les informations recueillies pour établir un diagnostic doivent inclure des rapports ou des observations de l'enfant dans son milieu familial, dans la communauté ou en dehors du cadre clinique.**

Des informations sur le fonctionnement de l'enfant provenant de plusieurs sources en dehors du contexte clinique peuvent être prises en compte [93]. Ces informations peuvent fournir un éclairage sur le fonctionnement du sujet dans son environnement naturel et aider au diagnostic. Ces informations pourraient également être utiles pour concilier les divergences dans les observations ou les informations collectées en milieu clinique ou dans différents contextes. La collecte de ces informations peut accroître l'adhésion des parents et aidants aux conclusions des évaluations et aux propositions thérapeutiques.

## **1.4 AUTRES CONSIDÉRATIONS DIAGNOSTIQUES**

Dans cette section, n'est abordée qu'une partie de l'hétérogénéité observée dans l'autisme. Celle qui concerne l'étiologie, la neurobiologie, l'apparition et l'évolution des principaux symptômes cliniques de l'autisme, mais aussi celle de la présentation selon le sexe, la culture et le niveau de fonctionnement cognitif [13]. A signaler que le diagnostic de l'autisme peut être plus difficile chez les personnes aux deux extrêmes des capacités cognitives (haut potentiel intellectuel et déficience). D'autres hétérogénéités dans le degré de développement du langage, du fonctionnement adaptatif et de la coexistence avec d'autres troubles sont abordées au chapitre 7.

### **1.4.1 L'autisme chez les filles**

Traditionnellement, la prévalence de l'autisme est plus élevée chez les garçons que chez les filles. Des études tunisiennes ont confirmé ce constat et ont montré une prévalence plus élevée chez les garçons avec un sex-ratio qui varie entre 2,84 et 6,5 [35,41,112,113]. Cependant, il est désormais de plus en plus admis que les sujets de sexe féminin (filles/femmes) avec TSA peuvent être mal diagnostiqués ou sous-diagnostiqués [125]. Dans une revue systématique réalisée par Lockwood, Milner, Spain et Happe (2021) [126], les symptômes qui diffèrent entre les deux sexes peuvent être regroupés en 6 catégories qui concernent les problèmes de comportement, les compétences sociales et de communication, le langage, les relations, les intérêts restreints et répétitifs, et d'autres diagnostics associés ou difficultés supplémentaires.

Les individus de sexe féminin atteints d'autisme sont souvent sous-diagnostiqués pour plusieurs raisons, notamment :

1. La présentation clinique est différente de celle des sujets de sexe masculin atteints de TSA. Ces personnes peuvent par exemple, imiter les compétences sociales conventionnelles et être plus motivées socialement, avec un meilleur langage et un meilleur jeu imaginatif, ce qui rend leur autisme moins remarquable. Les auteurs utilisent le terme de camouflage pour décrire la manière adoptée par ces personnes pour dissimuler leurs différences et paraître en conformité avec le groupe [125]. Leurs intérêts restreints ont également tendance à impliquer des personnes/animaux plutôt que des objets/chooses.
2. Les conditions co-occidentales retardent plus souvent l'identification de l'autisme, notamment les comorbidités psychiatriques qui chez ces sujets de sexe féminin peuvent éclipser et retarder le diagnostic de TSA [127].
3. Le manque de sensibilisation, en effet l'autisme étant connu plus fréquent chez les sujets de sexe masculin, les professionnels de la santé peuvent ne pas être familiarisés aux présentations du TSA chez les filles et être moins sensibilisés à les repérer. De ce fait, ils peuvent négliger ou sous-estimer la possibilité de son existence dans cette population. Ce qui peut conduire à un sous-diagnostic ou à un diagnostic erroné.

**GPP 1.22 :** Les professionnels impliqués dans la démarche diagnostique devraient considérer le fait que les sujets de sexe féminin atteints de troubles du spectre de l'autisme peuvent présenter un profil clinique et un niveau de besoins différents de leurs corollaires de sexe masculin.

#### **1.4.2 Considérations culturelles**

Les différences et les préjugés culturels peuvent influencer le diagnostic d'autisme. La recherche suggère que les différences culturelles et linguistiques peuvent conduire à une sous-estimation du diagnostic dans les populations minoritaires, issues d'un milieu culturel différent [128].

Une évaluation de l'autisme est effectuée lorsqu'un individu présente des défis persistants dans le domaine de la communication et de l'interaction sociale ainsi que des comportements restreints et répétitifs (CRR). Les plaintes et observations émanent généralement des parents ou des enseignants et sont influencées par des coutumes sociales, des normes et des règles qui peuvent différer d'un groupe culturel à un autre.

La façon avec laquelle les parents partagent leurs préoccupations concernant le développement de l'enfant peut varier également selon le contexte culturel et influencer la mise en soin surtout si les outils de dépistage ou d'évaluation utilisés par le professionnel ne sont pas adaptés à la culture. Par exemple, certaines cultures peuvent considérer les difficultés dans les interactions sociales, comme un comportement normal et les attribuer au fait que l'enfant est timide ou parce qu'il est un enfant unique, ce qui va entraver la reconnaissance de l'existence d'un trouble [129]. Les interventions sont de facto différentes puisqu'elles s'appuient sur les plaintes et déclaration des parents et ciblent les difficultés spécifiques et les besoins de l'enfant.

Lors de l'évaluation de l'autisme, il est également crucial que le professionnel soit conscient de sa propre perspective culturelle, ainsi que du contexte culturel du patient et de ses croyances.

**GPP 1.23 :** Les professionnels devraient prendre en compte les différences culturelles lors de l'évaluation de la personne avec autisme. Comprendre l'impact de ces variations culturelles sur la présentation clinique du trouble aiderait ces derniers à adapter leurs évaluations aux patients issus de milieux culturels différents.

#### **1.4.3 Autisme et Déficience Intellectuelle**

Les caractéristiques cliniques de l'autisme et de la déficience intellectuelle (DI) ont tendance à se chevaucher [130], rendant ainsi le diagnostic de l'autisme chez les individus atteints de DI difficile. Les symptômes de l'autisme peuvent être masqués ou difficiles à distinguer de ceux du retard intellectuel lui-même. Les deux conditions se chevauchent dans les domaines suivants :

1. Difficultés dans l'interaction sociale et le comportement (par exemple, manque d'intérêt pour la socialisation, désinhibition et partage inapproprié d'informations personnelles).
2. Difficultés à comprendre les codes sociaux.
3. Comportements répétitifs et intérêts fixés (bien que des études aient montré que les intérêts restreints ou les comportements répétitifs différencient le mieux les deux groupes).

Il est important pour les professionnels de noter que le diagnostic de l'autisme chez les individus atteints de DI nécessite une évaluation holistique et individualisée, en tenant compte des besoins et des capacités propres de chaque personne. Une équipe de professionnels, comprenant des pédopsychiatres, des neurologues pédiatres, des psychologues et d'autres spécialistes du développement peut être nécessaire pour le diagnostic et l'intervention auprès des personnes atteintes de DI et d'autisme.

**GPP 1.24 :** Les professionnels devraient être conscients que les caractéristiques de la déficience intellectuelle (DI) et de l'autisme se recoupent lorsqu'ils évaluent l'autisme chez les personnes ayant une déficience intellectuelle. L'autisme ne doit pas être diagnostiqué si les symptômes sont mieux expliqués par la DI.

#### **ABREVIATIONS**

ADBB : Alarme Détresse Bébé

ADI-R : Autism Diagnostic Interview – Revised

ADOS-2 : Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition AQ : Autism spectrum quotient

ASSQ : Autism spectrum screening questionnaire

BITSEA : Evaluation sociale et émotionnelle brève des nourrissons et des tout- petits

CARS-2: Childhood Autism Rating Scale, Second Edition

CIM-11 : Classification Internationale des Maladies, 11<sup>ème</sup> révision CRR : Comportements répétitifs et restreints

CSBS-DP-ITC : Echelles de communication et de comportement symbolique - Profil de développement de la liste de contrôle des tout-petits

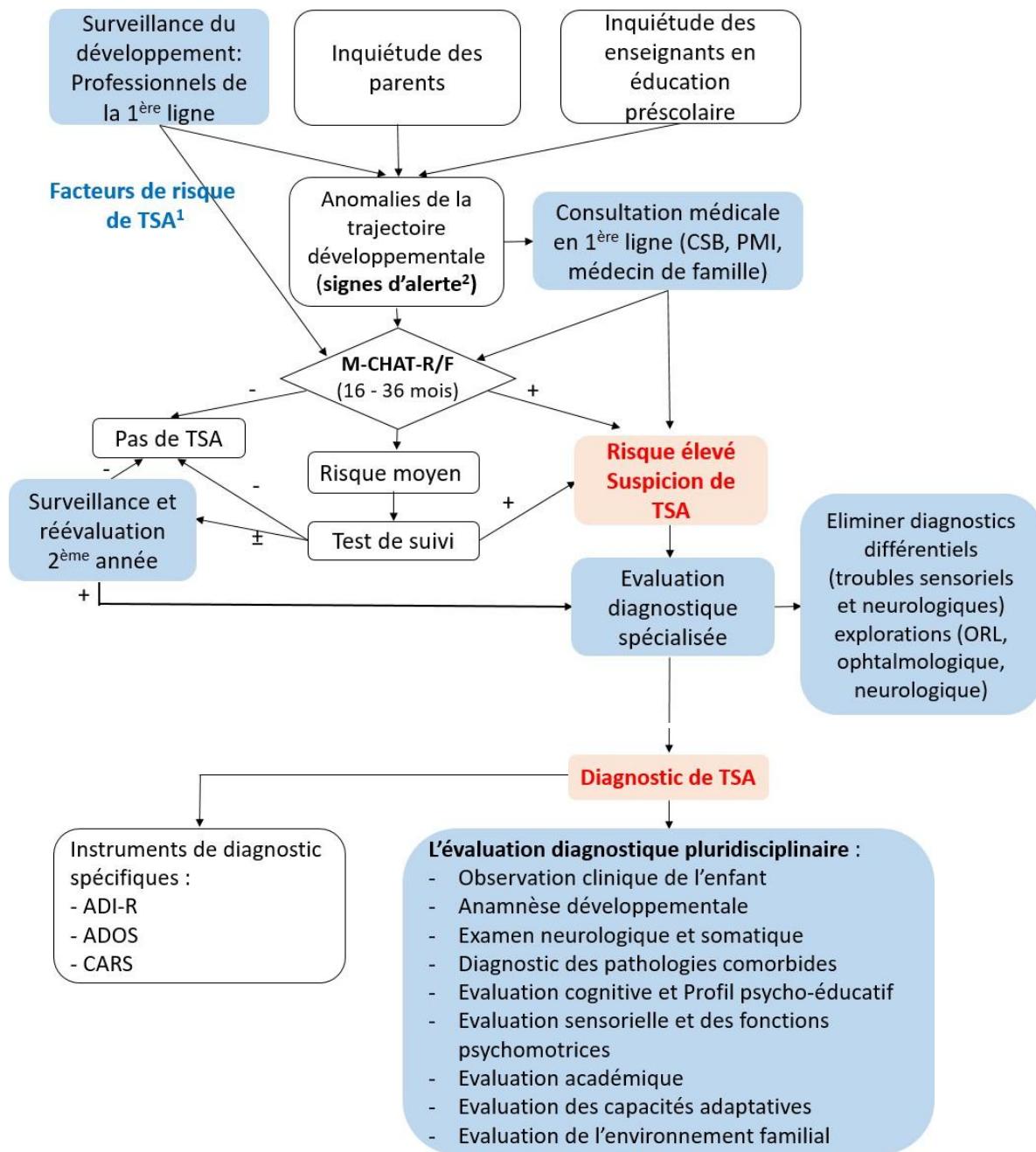
DBC-ES : Developmental behaviour checklist–early screen DI : Déficience intellectuelle

3Di: Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview

DISCO: Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders DMSU : Direction de la médecine scolaire et universitaire

DSM-5-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5<sup>ème</sup> édition, texte révisé  
DSSB : Direction des Soins de Santé de Base GARS-3 : Gilliam autism rating scale–3<sup>ème</sup> édition. GARS-3: Gilliam Autism Rating Scale, Third Edition IC: Intervalle de confiance  
ITSP : Profil sensoriel des nourrissons/tout-petits M-ADBB : Version abrégée de l'échelle ADBB  
M-CHAT : Modified Checklist for Autism in Toddlers OR: Odds Ratio  
PDDST-II-DCS : Test de dépistage des troubles envahissants du développement-II, le dépisteur de la clinique de développement  
Q-CHAT : Quantitative checklist for autism in toddlers. QI : Quotient Intellectuel  
RR: Risque Relatif.  
RRD : Retrait relationnel durable  
SACS : Surveillance de l'Attention Sociale et de la Communication  
SCQ : Questionnaire de communication sociale SRS-2 : Social responsiveness scale–2<sup>ème</sup> édition  
TED-NOS : trouble envahissant du développement non spécifié TSA : Trouble du spectre de l'autisme

## Algorithme Chapitre 1



## **1 Facteurs de risque des TSA:**

- Antécédents d'autisme dans la fratrie
- Prématurité (<35 semaines de gestation) ou poids à la naissance <2500 g
- Encéphalopathie hypoxique néonatale
- Syndrome génétique connu pour être associé à l'autisme
- Exposition intra-utérine à des antiépileptiques maternels
- Age parental avancé à la naissance de l'enfant (> 40 ans)
- Antécédents parentaux de troubles de santé mentale

## **2 Signes d'alerte :**

- Toute régression ou perte de compétences linguistiques ou sociales
- Absence de babilage, d'utilisation de gestes sociaux, de plaisir partagé (montrer spontanément, suivre le pointage/le regard) ou de réponse à l'appel de son prénom vers 12 mois
- Absence de mots isolés à but communicatif, absence de suivi de consignes ou de jeu de faire semblant à 18 mois
- Manque de contact visuel ou de réponse sociale, ou tout comportement inhabituel, répétitif, rigide ou obsessionnel ou sensoriel ainsi que tout symptôme d'hypo/hyperstimulation sensorielle et ceci à tout âge

## CHAPITRE 2 : ÉTIOLOGIE ET INVESTIGATIONS

L'autisme est un trouble développemental comportant des défis significatifs sur le plan social, de la communication et du comportement. Il existe de nombreux facteurs de vulnérabilité dans l'autisme, notamment des facteurs génétiques, biologiques et environnementaux. Bien que l'héritabilité de l'autisme chez les jumeaux soit élevée, la concordance n'est pas de 100 %, ce qui suggère que des facteurs biologiques ou environnementaux jouent également un rôle. Dans la majorité des cas, l'origine de l'autisme est multifactorielle et peut résulter d'une interaction complexe entre les facteurs génétiques, biologiques et environnementaux chez un même individu.

### 2.1 FACTEURS GÉNÉTIQUES IMPLIQUÉS DANS L'AUTISME

Les études familiales montrent que l'autisme est un trouble hautement héritable, avec un risque de récurrence accru chez les enfants ayant dans leur famille un membre atteint d'autisme. Les preuves en faveur de l'étiologie génétique de l'autisme reposent sur des études de concordance, où la probabilité de développer l'autisme était plus élevée chez les jumeaux monozygotes (60-92 %) que chez les jumeaux dizygotes (0-10 %) [131-133]. Des études de cohortes à grande échelle basées sur des populations en Suède, au Danemark, en Californie, en Finlande et en Australie-Occidentale ont montré que la probabilité de développer l'autisme augmentait avec le degré de parenté, étant la plus élevée chez les jumeaux monozygotes et dizygotes, suivis par les frères et sœurs, les demi-frères et demi-sœurs maternels, les demi-frères et demi-sœurs paternels et les cousins, par rapport à la population générale [134,135].

Hansen et al. (2019) ont publié une étude multinationale, en analysant les données de naissances vivantes entre 1998 et 2007 de six pays et qui ont été suivies de 2011 à 2015 [30]. Ce suivi a concerné les enfants ayant des antécédents familiaux d'autisme chez leurs frères et sœurs ou cousins plus âgés et ceux dont le diagnostic d'autisme a été retenu. Comparativement aux familles non touchées, la probabilité de développer un TSA était multipliée par 8,4 en présence d'un frère ou d'une sœur plus âgée(e) atteint(e) d'autisme. Cette probabilité était multipliée par 17,4 lorsqu'il s'agissait d'un TSA sévère [30].

L'autisme a été associé à des maladies monogéniques, à des variations du nombre de copies (CNV), à des réarrangements chromosomiques et à divers syndromes génétiques. Des variants nucléotidiques dans des centaines de gènes ont été identifiés comme causes potentielles de l'autisme. Ils peuvent être hérités ou survenir de novo (c'est-à-dire que la mutation apparaît chez l'enfant alors qu'elle est absente chez l'un ou l'autre des parents) [136]. Il a été estimé que la contribution à l'autisme des variants génétiques rares hérités ou ceux de novo était respectivement de 2,6 % et 9,5 %, sur la base d'études sur des jumeaux et des familles [137].

Le tableau 2.1 résume les caractéristiques cliniques, les complications, les anomalies génétiques et les tests génétiques des maladies génétiques les plus couramment associées à l'autisme secondaire. Ceux-ci incluent le syndrome de l'X fragile, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Rett, le syndrome des hamartomes liés au gène PTEN et la trisomie 21 (syndrome de Down).

**Tableau 2.1 :** Caractéristiques cliniques, complications, anomalies génétiques et tests génétiques des maladies génétiques les plus couramment associées à l'autisme secondaire

Syndrome	Anomalie génétique	Signes cliniques	Complications	Test génétique	Mode de transmission
<b>Syndrome de l'X fragile</b> [138]	Expansion de la répétition du triplet CGG du gène FMR1, sur le Chr X	Front proéminent, mâchoire inférieure proéminente, grandes oreilles, testicules volumineux avec un retard du développement (signes plus fréquents chez les garçons que les filles)	Difficultés des apprentissages et handicap intellectuel	Analyse de nombre de répétition CGG et/ou étude du profil de la méthylation du gène FMR1 [139]	Lié à l'X
<b>Syndrome d'Angelman</b> [140,141]	Délétion maternelle du 15q11-q13, disomie uniparentale paternelle, anomalie du centre de l'empreinte maternelle de la région 15q11-q13, variant délétère du gène UBE3A sur l'allèle maternel.	Dysmorphie faciale caractéristique, retard du développement, difficultés alimentaires	Epilepsie, troubles du sommeil, obésité	Etude du profil de la méthylation de la région 15q11-q13, séquençage et recherche de délétion ou duplication du gène UBE3A	La majorité des cas sont de novo, avec un risque de récurrence très faible. Rarement, anomalie de l'empreinte avec une transmission autosomique dominante, ou dérivé de translocation
<b>Scléreuse tubéreuse de Bourneville</b> [142]	Variants délétères hétérozygotes au niveau du gène TSC1 (chr 9) ou TSC2 (chr 16)	Macules hypopigmentées en feuilles de sorbier, angiome fibreux facial, plaque de Shagreen, fibromes sous-unguéaux, crise épileptique	Tumeurs cérébrales tubéreuses, rhabdomyome cardiaque, angiomyolipome rénal	Séquençage des gènes TSC1 et TSC2	Autosomique dominant
<b>Syndrome de Rett</b> [143]	Variants délétères hétérozygotes au niveau du gène MECP2 (Chr X) (touche les filles)	Stéréotypies des mains (surtout battements, torsion), hypersalivation, visage hypotonique	Troubles du sommeil, difficultés alimentaires	Séquençage du gène MECP2	Lié à l'X (les garçons atteints présentent une encéphalopathie néonatale sévère)
<b>Syndrome des hamartomes PTEN</b>	Variation germinales délétères, hétérozygote dans le gène suppresseur PTEN	Macrocéphalie (périmètre crânien > 2,5 DS) dans 94% des cas	Risque élevé de cancer (seins, reins, thyroïde, côlon, endomètre)	Séquençage du gène PTEN	Autosomique dominant
<b>Trisomie 21</b>	Chr 21 surnuméraire	Epicanthus, fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, doigts et orteils trapus, brachycéphalie, retard du développement	Malformations cardiaques congénitales, handicap intellectuel	Caryotype	Non-disjonction, translocation déséquilibrée, mosaïsme ; le risque augmente avec l'âge maternel

Chr = chromosome

**GPP 2.1 :** Les professionnels de santé devraient être conscients de la forte héritabilité génétique de l'autisme et repérer les signes autistiques chez les enfants ayant des frères et sœurs ou des parents au premier degré avec trouble du spectre de l'autisme.

**GPP 2.2 :** Les professionnels de santé devraient savoir que certains syndromes ou maladies génétiques peuvent être associés à l'autisme et surveiller l'enfant affecté pour détecter les signes autistiques. Parmi les maladies génétiques ou syndromes fréquemment associés à l'autisme, figurent le syndrome de l'X fragile, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Rett, le syndrome des hamartomes PTEN et la trisomie 21.

## 2.2. FACTEURS BIOLOGIQUES IMPLIQUÉS DANS L'AUTISME

Plusieurs facteurs inhérents à la période prénatale, périnatale et post natale ont été évalués dans le cadre des études épidémiologiques impliquant des cohortes de cas-témoins afin de déterminer les facteurs de vulnérabilité dans l'autisme. Parmi ces facteurs, certains semblaient être systématiquement associés à une probabilité accrue de développer un TSA à savoir [40,144–148] : l'âge paternel ou maternel avancé (supérieur à 40 ans au moment de la naissance de l'enfant), le sexe masculin, la prématurité (inférieur à 35 semaines d'aménorrhée), le faible poids à la naissance, l'hypoxo-ischémie.

Concernant le sexe masculin comme facteur de vulnérabilité, plusieurs études ont signalé une prévalence toujours plus élevée chez les garçons avec un sexe ratio de 4 pour 1 [149,150]. Une étude récente, réalisée en Afrique du Sud auprès de 67 enfants suivis pour TSA a même objectivé une prédominance masculine élevée estimée à 89,6% [151]. En Tunisie, cette surreprésentation masculine était de 74% et de 78,4% (sex-ratio :3,63 et 2,84) dans deux études différentes menées respectivement en 2016 et en 2022 [35,41].

Par ailleurs, les chercheurs tunisiens ont analysé d'autres paramètres cliniques et biologiques dans l'objectif de déterminer les facteurs de risque associés à l'autisme, parmi lesquels, nous rapportons :

- Les antécédents d'un rythme cardiaque foetal pathologique et/ou d'une chorioamniotite dans l'étude de Ben Touhemi D. et al menée auprès de 64 nourrissons aux antécédents de prématurité et qui ont développé ultérieurement un TSA [33].
- L'âge parental avancé et une durée d'allaitement maternel inférieur à six mois, dans l'étude de Slama S. et al. qui a comparé 51 enfants suivis pour TSA à 40 témoins neurotypiques [41].
- Les antécédents d'infections du tractus urinaire, d'accouchement laborieux avec une durée de délivrance prolongée, de souffrance foetale aigue et de prématurité comme facteurs prématernels associés à l'autisme dans l'étude de Hadj Kacem I. et al. Cette étude a porté sur 101 enfants dont 50 atteints de TSA et 51 témoins. Les infections respiratoires durant les six premières semaines de vie constituaient les facteurs de risque postmaternels associés à l'autisme [35].

Une étude récente [152], menée auprès d'une cohorte de 16440 enfants suédois suivis pendant 20 ans vient appuyer le rôle des infections précoces, depuis la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans, en particulier les épisodes d'otites (plus de trois infections entre 1 an et 2,5 ans), et notamment en cas de prescription de pénicillines, dans l'augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux (TSA, TDHA). Le mécanisme expliquant un tel constat était rattaché au déséquilibre dans le microbiote intestinal, pouvant influencer et perturber la connexion cerveau-intestin via le nerf vague, le transport des acides gras

à courtes chaînes, les cytokines et les précurseurs des neurotransmetteurs. Malgré cette pléthore d'hypothèses, les revues systématiques et les méta-analyses n'ont découvert à ce jour aucun facteur prénatal, périnatal ou post natal associé de manière concluante à une probabilité accrue d'autisme chez la descendance.

Plusieurs autres études ont suggéré que l'exposition de la mère à certains médicaments pourrait être impliquée dans la survenue de l'autisme chez les enfants. Le fœtus est atteint via la circulation placentaire. Les médicaments étudiés étaient : le paracétamol, certains anti-épileptiques indiqués en monothérapie (tels que le valproate de sodium et le topiramate) et d'autres prescrits en bithérapie (tels que le lévétiracétam avec la carbamazépine et la lamotrigine avec le topiramate). De même, l'analgésie péridurale reçue par les parturientes pendant le travail a été étudiée en tant que facteur de risque d'autisme. Dans l'ensemble, les preuves étaient insuffisantes pour étayer une association entre la consommation de paracétamol et le développement d'autisme chez l'enfant à naître [153–162]. En revanche, l'acide valproïque (ou valproate) a été associé au développement ultérieur d'autisme. Le mécanisme exact, notamment, la relation dose-effet reste floue [163]. La certitude des preuves concernant l'association entre le traitement antiépileptique pris par la mère et l'occurrence d'un TSA chez l'enfant est faible en raison d'un biais de confusion selon l'indication, autrement dit, l'autisme peut être associé à l'épilepsie elle-même plutôt qu'être secondaire aux traitements prescrits. Ainsi, d'autres études sont nécessaires pour répondre à ces questions de recherche. Il en va de même, pour l'âge avancé des parents et les antécédents familiaux de problèmes de santé mentale qui sont également associés à une probabilité accrue de TSA chez la descendance (voir chapitre 1).

Une revue exhaustive des preuves concernant les facteurs biologiques potentiels impliqués dans l'étiologie de l'autisme a permis d'élaborer les points de bonnes pratiques suivants :

**GPP 1.9 :** Les professionnels de santé devraient être conscients de l'existence de facteurs associés à une probabilité accrue de développer l'autisme et peuvent envisager un dépistage ciblé pour les enfants présentant des problèmes de développement ou de tels facteurs. Ces facteurs spécifiques associés à une probabilité accrue d'autisme comprennent :

- Des antécédents d'autisme chez un frère ou une sœur
- Une prématurité <35 semaines de gestation ou un poids à la naissance <2500g
- Une encéphalopathie hypoxique néonatale
- Un syndrome génétique connu pour être associé à l'autisme
- Une exposition intra-utérine à des médicaments antiépileptiques maternels
- Un âge parental avancé à la naissance de l'enfant (>40ans)
- Des antécédents parentaux de troubles de la santé mentale.

Veuillez consulter le chapitre 1 (sections 1.1.3 et 1.2.4) pour plus d'informations.

**GPP 2.3 :** Les professionnels de santé devraient savoir qu'il n'existe pas suffisamment de preuves en faveur d'un lien entre l'ingestion maternelle de paracétamol durant la grossesse et la probabilité accrue d'autisme chez les enfants à naître. Ainsi, les femmes enceintes n'ont pas à éviter la prise de paracétamol durant la grossesse si cela est indiqué.

**GPP 2.4 :** Les professionnels de santé devraient discuter les indications et les effets secondaires des divers médicaments antiépileptiques. Il existe un lien entre le valproate de sodium pris par la femme enceinte et le risque d'autisme chez l'enfant à naître.

**GPP 2.5 :** Les professionnels de santé devraient savoir qu'il n'existe pas suffisamment de preuves d'une association entre l'analgésie péridermique indiquée pour les femmes enceintes pendant le travail et la probabilité accrue de développer un autisme chez l'enfant à naître. De ce fait, l'analgésie péridermique ne doit pas être évitée si elle est jugée nécessaire.

### **2.3 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX IMPLIQUÉS DANS L'AUTISME**

En raison d'une concordance incomplète chez les jumeaux monozygotes, les chercheurs sont désormais enclins à penser que les facteurs environnementaux jouent un rôle dans le développement de l'autisme. Ainsi, ce mécanisme est très probablement polygénique impliquant des facteurs environnementaux ou toxiques [164].

Plusieurs études ont tenté de faire le lien entre l'autisme et certains facteurs d'environnement et toxiques. Ceci inclut les vaccins recommandés dans le cadre du calendrier vaccinal national ainsi que l'exposition dans l'environnement aux métaux lourds (antimoine, aluminium, arsenic, cadmium, plomb, manganèse, mercure, nickel, argent, thallium) [165-180]. Parmi ces études, un travail tunisien a montré que les enfants avec

TSA (N=89) présentaient des taux plus élevés de quelques métaux lourds (Bismuth, Thallium, Titane et Vanadium), et un taux plus faible de Cuivre, par rapport aux enfants neurotypiques (N=70), le taux de Cuivre était significativement corrélé au comportement des enfants avec autisme [180].

Les études portant sur ces facteurs ont permis d'élaborer les points de bonnes pratiques suivants :

**GPP 2.6 :** Les parents doivent être rassurés sur le fait que les vaccinations chez les enfants ne sont pas associées à l'autisme. Ils doivent ainsi suivre le calendrier vaccinal comme recommandé. Les professionnels de santé devraient prescrire les vaccinations aux enfants selon le calendrier vaccinal y compris pour le vaccin Rougeole, Oreillons, Rubéole (ROR).

**GPP 2.7 :** Les tests de dépistage de routine concernant le dosage des taux des métaux lourds (antimoine, aluminium, arsenic, cadmium, plomb, manganèse, mercure, nickel, argent, thallium) ne sont pas recommandés pour les enfants présentant des troubles du spectre autistique. Aucune relation causale n'a été identifiée.

**GPP 2.8 :** Les professionnels de santé peuvent envisager la recherche d'une toxicité au mercure chez certains enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme et présentant de graves problèmes neurologiques et immunologiques.

**GPP 2.9 :** Les professionnels de santé peuvent envisager la recherche d'une toxicité au plomb chez certains enfants avec trouble du spectre de l'autisme et chez lesquels on suspecte un trouble alimentaire associé de type pica.

D'autres facteurs d'environnement peuvent jouer un rôle chez les enfants à risque de développer un TSA notamment l'existence d'une pathologie mentale chez la mère. En dehors des facteurs génétiques communs, entre pathologie mentale parentale et autisme, évoqués plus haut, cette condition va altérer la qualité des interactions mère-bébé et induire chez ce dernier un risque supplémentaire de développer un retrait relationnel irréversible. Dans ces conditions, le diagnostic différentiel entre un trouble de l'attachement et un TSA peut être délicat à faire et nécessiter un temps d'observation clinique.

D'autre part, les interactions avec un bébé présentant des symptômes précoce de TSA se caractérisent par des altérations subtiles mais significatives dès les premiers mois de vie. Ces enfants initient moins de gestes communicatifs (diminution du regard dirigé vers le visage humain, moindre sourire social, faible réactivité à l'appel du prénom, réduction des vocalisations sociales, peu ou pas d'attitudes anticipatrices comme tendre les bras pour être porté, absence de pointing, etc.) et répondent moins fréquemment aux tentatives d'interaction de l'adulte. Ces particularités perturbent le développement de l'intersubjectivité, c'est-à-dire la capacité à partager des expériences et des affects avec le donneur de soin [181].

La sensibilité parentale est un concept fondamental dans ce processus. Il s'agit de l'aptitude des parents à détecter les signaux diffusés par l'enfant, de leur attribuer la signification exacte afin de lui procurer une réponse adaptée. Cette sensibilité est mise à l'épreuve dès les premiers mois de vie, le parent peut alors avoir des difficultés à assimiler les besoins de son enfant et à s'y ajuster d'une façon adéquate [182]. Cette sensibilité est d'autant plus compromise quand la figure d'attachement souffre de pathologie mentale. Des études ont montré un lien de causalité entre la qualité d'attachement et la sévérité des symptômes autistiques [183]. En effet, plus le trouble est sévère, plus les parents présentent des niveaux de stress et d'épuisement élevés. Ces facteurs peuvent entraver la disponibilité psychique de la figure d'attachement aux besoins de son enfant avec un impact significatif sur la qualité d'attachement [184].

Ces difficultés précoce dans la régulation des échanges sociaux constituent l'un des premiers marqueurs comportementaux du Trouble du spectre de l'autisme (TSA), et soulignent l'importance d'un dépistage et d'une intervention très précoce centrés sur les interactions parents-enfant et sur l'accompagnement des parents au même titre que l'enfant [185].

Un autre facteur d'environnement a été incriminé dans la survenue du trouble du spectre de l'autisme, il s'agit de l'exposition précoce dès les premiers mois de la vie aux écrans et cela pendant plusieurs heures dans la journée. Ce phénomène a été observé chez de nombreux patients avec autisme sans qu'une relation de cause à effet n'ait pu être prouvée scientifiquement. Il a été en partie expliqué par le fait que les enfants avec TSA ont un intérêt inhabituel aux aspects sensoriels de l'environnement ce qui les rend vulnérables à un usage prolongé des écrans [186].

Dans une méta analyse conduite par Liu et al auprès de 197357 enfants dont 4599 étaient atteints de TSA, les enfants avec TSA étaient exposés durant un temps plus prolongé aux écrans par rapport aux enfants neurotypiques. Une association potentielle a été discutée entre l'effet de l'exposition aux écrans sur les enfants TSA et le risque de présenter des symptômes autistiques en cas d'exposition aux écrans [187]. Par ailleurs, il est admis que l'exposition

prolongée aux écrans a un effet délétère sur le développement du langage, de la régulation émotionnelle, de la socialisation et de la concentration chez les tous petits [188]. Ces effets négatifs sont d'autant plus prononcés en cas d'exposition précoce et intensive [189]. De plus, une exposition pendant des durées prolongées aux écrans a été associée à une aggravation des signes autistiques [190].

En Tunisie, il est courant que des parents, soit par négligence, ignorance ou manque d'information, autorisent voire mettent à disposition du bébé des écrans (TV, tablette, téléphone) pour le calmer, le distraire, l'occuper ou même stimuler ses apprentissages. Certains parents d'enfants avec autisme décrivent une escalade incontrôlable de l'exposition devenant quasi addictive, alors que d'autres rapportent un intérêt marqué du bébé/nourrisson (avec focalisation de son attention) pour des émissions télévisées infantines comme *Dora l'exploratrice* ou *TouyourEljenna* ou pour des vidéos qu'il va regarder en boucle de longues heures durant. Cet intérêt pour un contenu répétitif et/ou restreint pourrait être un des signes précoce du trouble autistique. Il n'est pas exclu également qu'une exposition précoce, excessive et prolongée aux écrans puissent décompencer des enfants génétiquement à risque de développer un TSA.

**GPP 2.10 :** Les professionnels doivent être conscients des effets négatifs de l'exposition aux écrans sur les enfants avec autisme.

## 2.4 EXPLORATIONS CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS ATTEINTS DE TSA

Les objectifs des explorations des enfants et adolescents avec TSA visent à détecter une étiologie sous-jacente, notamment les causes génétiques ou syndromiques, à dépister les comorbidités et à fournir un conseil génétique adapté à la famille. L'engagement dans la démarche étiologique et la prescription d'examens paracliniques complémentaires (tests génétiques, imagerie cérébrale par résonance magnétique, électro-encéphalographie et bilans métaboliques) doivent être orientés par la clinique et envisagés après avoir évalué le rapport coût-bénéfice pour le patient et sa famille.

L'exploration étiologique ne peut être initiée qu'après que le professionnel ait réalisé une anamnèse complète, exploré les antécédents familiaux (sur au moins trois générations), et effectué un examen clinique systématique et détaillé. Il doit prendre en considération les spécificités cliniques du patient et évaluer les bénéfices des tests par rapport aux enjeux de rendement diagnostique, de coût et de faisabilité. Un résultat positif à un test génétique peut aider certains parents à dissiper leurs doutes quant à la cause de l'autisme. L'identification d'une étiologie génétique de l'autisme permet aux parents d'accéder à des services de soin adaptés à leur enfant, facilite le dépistage des atteintes de systèmes (par exemple, cerveau, cœur et reins dans la sclérose tubéreuse), offre un conseil génétique à la prochaine grossesse et permet éventuellement d'identifier les personnes à risque au sein de la famille [191,192].

Les tests génétiques pour les enfants diagnostiqués avec TSA peuvent être envisagés. Cette exploration dépend des caractéristiques cliniques du trouble, de l'histoire familiale et du souhait des parents. Chez les enfants atteints d'autisme non syndromique et en l'absence d'antécédents familiaux de cette condition, des tests génétiques peuvent être proposés pour identifier des variations génétiques susceptibles de

perturber les gènes reconnus comme étant impliqués dans l'autisme. Le spectre phénotypique des caractéristiques de l'autisme est large et l'on sait qu'il est fortement héréditaire. Les variations génétiques peuvent être à l'échelle chromosomique ou génique. Ces variations peuvent être dues à des variations du nombre de copies (CNV) (telles que les duplications et les délétions), à des variants nucléotidiques, ou à des altérations épigénétiques. Ces modificateurs (facteurs qui modulent l'expression des gènes) peuvent altérer les voies de signalisation convergentes et conduire à une formation de circuits neuronaux altérés. Kreiman et Boles (2020) ont publié un guide pratique contenant des tests génétiques de pointe pour les enfants atteints de TSA [193]. Étant donné le grand nombre de variants génétiques décrit, il n'est pas possible de les lister tous ici. Dans une étude tunisienne réalisée sur 98 enfants avec un TSA suivis au service de pédopsychiatrie de l'Hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir, des CNV "pathogènes" ou "probablement pathogènes" ont été détectés chez 11,2 % des patients [194].

En 2013, l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a fourni des recommandations destinées aux médecins, pour orienter l'évaluation génétique clinique dans le but d'identifier l'étiologie de l'autisme [195]. Il est important que les parents des enfants atteints d'autisme puissent recevoir des informations expliquant la corrélation entre la clinique et la variation génétique trouvée à l'issue des tests. Cela fait partie du conseil post-test et nécessite une étroite collaboration entre le médecin traitant et le généticien.

Idéalement, des tests génétiques devraient être recommandés pour tous les enfants atteints d'autisme car une étiologie génétique peut être trouvée dans environ 20 à 30 % des cas en fonction du test utilisé et de la présentation clinique sous-jacente. Cependant, compte tenu des considérations pratiques de coût et de faisabilité, les tests génétiques devraient être proposés aux individus présentant des signes cliniques associés (comme une microcéphalie, des crises d'épilepsie, des traits dysmorphiques, des anomalies congénitales) et/ou des antécédents familiaux suggérant une cause génétique sous-jacente.

Toutefois, une évaluation génétique pour les individus avec un autisme isolé et/ou sans histoire familiale de TSA peut encore être discutée et envisagée. Cette exploration trouve son indication dans le cas où les parents souhaitent avoir un diagnostic étiologique génétique afin d'évaluer le risque de récidive lors d'une future grossesse.

**GPP 2.11 :** Les enfants qui présentent un autisme avec des signes cliniques évoquant une maladie génétique sous-jacente (comme une microcéphalie, des crises d'épilepsie, des traits dysmorphiques, des anomalies congénitales ou des antécédents familiaux de troubles du développement) doivent être adressés à un généticien clinicien pour confirmation diagnostique et conseil génétique. Parmi les exemples de maladies ou de syndromes génétiques, on peut citer le syndrome de l'X fragile, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse, le syndrome de Rett, le syndrome de l'hamartome PTEN et la trisomie 21.

**GPP 2.12 :** Les enfants diagnostiqués avec autisme peuvent bénéficier de tests génétiques sur indication du médecin spécialiste traitant. La discussion sur le choix du ou des test(s) génétique(s) à envisager doit être menée par un généticien clinicien.

## 2.4.1 Types de tests génétiques

L'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) est le test de premier choix pour déterminer l'étiologie de l'autisme chez les enfants. L'ACPA utilise des techniques telles que l'hybridation génomique comparative (CGHarray) ou le polymorphisme de nucléotides uniques (SNParray). L'ACPA permet d'analyser le génome à la recherche de variations du nombre de copies (CNV) telles que les duplications ou délétions de gènes ou d'un ensemble de gènes. En 2010, l'American Society of Human Genetics (ASHG) a recommandé l'ACPA pour les tests génétiques chez les personnes avec un retard du développement non expliqué, un autisme ou des anomalies congénitales multiples. L'ACPA offre un rendement diagnostique beaucoup plus élevé (15%-20%) par rapport au caryotype (3%). Il est donc conseillé d'utiliser l'ACPA plutôt que le caryotype comme test cytogénétique de première intention pour les conditions suscitées. Le caryotype devrait être réservé aux patients avec des syndromes chromosomiques évidents (comme la trisomie 21), un historique familial de réarrangements chromosomiques, ou un historique de fausses couches multiples. Dans le cas où l'ACPA ne peut pas être réalisée, un caryotype sanguin peut être effectué en première intention. Il est essentiel d'expliquer aux parents les limites de résolution de cette analyse et de souligner qu'un caryotype normal n'exclut pas une étiologie génétique de l'autisme.

Le rendement diagnostique des tests génétiques pour l'autisme a été de 8 à 21% par le passé, selon les pratiques de référence et l'expérience des généticiens. Cependant, il a augmenté à plus de 20% avec l'ACPA pour les enfants présentant un autisme avec les caractéristiques supplémentaires susmentionnées [195,196].

Lorsqu'un CNV est détecté, un conseil génétique est recommandé, et des échantillons de sang des parents peuvent être nécessaires pour déterminer si le CNV est de novo ou hérité.

L'étude moléculaire du syndrome de l'X fragile est indiquée pour confirmer le diagnostic chez tous les garçons présentant un autisme inexpliqué, avec ou sans signes typiques comme un front proéminent, une mâchoire allongée, de grandes oreilles, des testicules volumineux et un retard du développement. La plupart des cas de l'X fragile sont dus à une expansion d'une répétition tri nucléotidique dans le gène FMR1 sur le chromosome X. L'étude moléculaire de l'X fragile repose sur la quantification des répétitions de tri nucléotides spécifiques dans le gène FMR1 afin de déterminer si ce nombre est associé à la présence de la maladie. La confirmation moléculaire du syndrome de l'X fragile peut aussi se baser sur l'analyse du profil de la méthylation du gène FMR1 chez les patients de sexe masculin [139]. Environ 20% des garçons avec le syndrome de l'X fragile répondent aux critères diagnostiques de l'autisme [138]. Mais le rendement diagnostique du test de l'X fragile est d'environ 5% dans une cohorte non sélectionnée de garçons avec autisme [197]. Bien qu'il n'y ait pas de preuves soutenant la recherche systématique du X fragile chez les filles avec TSA, il convient de l'envisager chez celles ayant un phénotype évocateur, des antécédents familiaux de troubles neurodéveloppementaux liés à l'X ou une insuffisance ovarienne prématuée, une ataxie ou des tremblements chez les apparentés [191].

Lorsque l'anamnèse, l'examen physique, l'ACPA et l'étude moléculaire du syndrome de l'X fragile ne permettent pas d'identifier une étiologie, des techniques telles que les panels de gènes ciblés, le séquençage de l'exome entier (WES) et/ou le séquençage du génome entier (WGS) peut être envisagé.

Au Canada, dans un échantillon de 258 enfants présentant un TSA, adressés par des services de pédiatrie du développement, le rendement diagnostique du WES (8,4%) était comparable à celui de l'ACPA (9,3%). Un rendement diagnostique combiné de 15,8% a été trouvé chez les enfants ayant bénéficié des deux tests [198]. En plus du WES ou du WGS, des panels de gènes ciblés sont disponibles [199]. Ces panels, contenant parfois jusqu'à 2000 gènes, sont généralement moins coûteux, avec une couverture génétique élevée, et peuvent être considérés comme une option avant le WES ou le WGS.

Récemment, des preuves croissantes soutiennent l'utilisation du WES et/ou du WGS comme premier test génétique pour l'autisme. Une méta-analyse menée par Srivastava et al. (2019) a proposé le WES comme test de première ligne en raison de son rendement diagnostique favorable de 39% pour les troubles neurodéveloppementaux en général (handicap intellectuel et/ou autisme) et de 16% pour l'autisme [200]. Arteche-Lopez et al (2021) ont également recommandé le WES, signalant un rendement diagnostique plus élevé par rapport à l'ACPA et au test de l'X fragile chez les patients ayant un TSA sans suspicion clinique de l'X fragile [201]. Une recommandation de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a été publiée en 2021, proposant le WES ou le WGS comme tests de première ou deuxième intention pour les patients avec anomalies congénitales ou troubles du neurodéveloppement. Bien que l'autisme isolé ne constitue pas une indication à ces tests, les chercheurs soutiennent que le WES et le WGS devraient avoir une utilité clinique similaire pour l'exploration génétique de cette condition [202].

À mesure que les coûts du WES et du WGS continuent de diminuer à l'échelle mondiale, avec des preuves croissantes de leurs efficacités dans le diagnostic étiologique de l'autisme, il est possible que ces techniques remplacent l'ACPA comme test de première intention dans un avenir proche.

Comme les panels de gènes, le WES et le WGS sont à l'heure actuelle encore des techniques avancées et relativement couteuses, leurs indications doivent être posées par un spécialiste en génétique. Les résultats doivent être rendus dans le cadre d'une consultation de génétique, afin de garantir la claire compréhension des résultats par les parents, d'expliquer les limites de la technique utilisée en cas de résultats négatifs ou non concluants et de fournir un conseil génétique approprié en cas de résultat positif. Bien que le WES puisse séquencer pratiquement tous les gènes dans un exome, la plupart des tests commerciaux du WES ne comprennent pas les répétitions trinucléotidiques (comme dans le syndrome de l'X fragile), ni les anomalies de l'empreintes/méthylations (comme dans le syndrome d'Angelman et de Prader-Willi).

A signaler qu'en Tunisie, le projet d'un laboratoire national d'analyses génomiques est en cours de mise en place, et l'étude de sa réalisation est très avancée à ce jour. Il existe également des plateformes dans des hôpitaux tunisiens qui fonctionneront bientôt. Par ailleurs, des laboratoires d'exercice privé pratiquent certaines analyses génomiques.

En résumé, les rendements diagnostiques attendus dans une évaluation génétique de l'autisme sont les suivants [191,200]:

- Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) : 10%
- Syndrome de l'X fragile : 1-5%
- MECP2 (syndrome de Rett ; 4% des filles)

- PTEN (syndrome des hamartomes PTEN ; 5% des personnes testées avec des circonférences crâniennes >2,5 écarts types)
- Caryotype : 3%
- WES/WGS : 36% au total pour les troubles neurodéveloppementaux isolés, y compris l'autisme.

#### 2.4.2 Autres explorations

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale peut être indiquée chez certains enfants avec TSA présentant des signes de microcéphalie, de macrocéphalie, une épilepsie, un retard psychomoteur, des signes neurologiques de localisation ou lorsque des anomalies structurelles du cerveau sont suspectées cliniquement. L'étude spectroscopique peut être associée à l'IRM en cas de suspicion d'une maladie du métabolisme énergétique comme le déficit en créatine et les mitochondriopathies [203]. L'apport de la spectroscopie, un examen facilement associé lors de la pratique de l'IRM, est significatif dans le diagnostic des anomalies métaboliques cérébrales associées à l'autisme [204,205]. Néanmoins, l'IRM cérébrale ne doit pas être un examen de routine chez tous les enfants avec TSA [206] et ceci en raison de l'absence d'une seule pathologie spécifique associée à l'autisme et le risque encouru lié à la sédation nécessaire à la réalisation de l'imagerie. Cette exploration ne doit être effectuée qu'après avis spécialisé par le neurologue pédiatre.

**GPP 2.13 :** L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale avec étude spectroscopique ne doit pas être un examen de routine en cas de trouble du spectre de l'autisme isolé. Elle doit être cependant proposée pour les enfants atteints d'autisme avec une anomalie du périmètre crânien, une régression psychomotrice ou bien un retard global du développement, une épilepsie ou un signe neurologique de localisation et ceci en concertation avec un neurologue pédiatre.

La revue systématique de Gurau et al. (2017) a examiné l'utilité de trois méthodes d'analyse des signaux d'électroencéphalographie (EEG) dans le diagnostic de l'autisme en les subdivisant en trois sous-types : l'analyse de la connectivité fonctionnelle, l'analyse de la force du spectre et la dynamique de l'information [207]. La totalité des 40 études de la revue ont identifié des différences significatives entre les individus avec et sans autisme. Néanmoins, aucune généralisation n'est possible et aucune des méthodes n'a été considérée utile comme outil diagnostique du fait de la grande hétérogénéité des résultats.

Ces résultats confirment la présence d'anomalies EEG en cas d'autisme, mais elles restent insuffisantes pour aider au diagnostic d'une épilepsie. D'autres études ont mis en évidence la forte prévalence de comorbidité entre l'autisme et l'épilepsie qui est de l'ordre de 12% dans une revue systématique de 74 études [208]. Cette prévalence atteint 50% dans une autre revue de la littérature [209]. Dans une étude tunisienne de 2020 réalisée auprès de 130 enfants suivis pour épilepsie, 18 enfants avaient un TSA associé soit une fréquence de 13,07% [210].

Ces données suggèrent une physiopathologie et un déterminisme génétique commun entre autisme et épilepsie. Ainsi, selon une revue systématique récente ayant colligé 53 études, la déficience intellectuelle associée est un facteur de risque de comorbidité avec l'épilepsie chez un enfant atteint d'autisme [211].

A noter que l'EEG ne doit être indiqué qu'après un examen neurologique et en concertation avec un neurologue pédiatre.

**GPP 2.14 :** L'électro-encéphalographie (EEG) doit être proposée chez certains enfants avec trouble du spectre de l'autisme qui ont des crises épileptiques cliniques authentiques, des manifestations faisant évoquer des crises épileptiques et/ou une régression cognitive. Cet examen ne devrait être indiqué qu'après un examen neurologique et en concertation avec un neurologue pédiatre.

Plusieurs maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont connues pour être associées à l'autisme, avec une prévalence plus élevée dans les pays ayant de forts taux de consanguinité. De plus, certaines MHM peuvent montrer une amélioration immédiate de leurs symptômes lorsque le traitement est débuté de façon précoce dans la vie. Des études à grande échelle ont rapporté que les troubles métaboliques associés à l'autisme sont dans l'absolu relativement rares. Ainsi, l'American College of Medical Genetics and Genomics et l'American Academy of Paediatrics ne recommandent pas le dépistage métabolique systématique chez tous les enfants avec TSA, sauf en présence de vomissements cycliques, d'une microcéphalie, de traits dysmorphiques, d'une ataxie, d'une épilepsie ou d'une déficience intellectuelle. Le dépistage des anomalies métaboliques est également recommandé chez les enfants nés dans des familles avec une forte consanguinité, ou chez ceux n'ayant pas bénéficié d'un dépistage néonatal des anomalies métaboliques. Toutefois pour cette dernière condition, les études de recherche récentes ont discuté sa pertinence. Ainsi, dans une étude espagnole multicentrique rapportée par Campistol et al. (2016), 406 patients (âge moyen : 6,72 ans, écart-type : 4,15) avec autisme non syndromique ont bénéficié d'une analyse urinaire dans le but de rechercher des MHM, après avoir exclu de l'étude les individus avec symptômes neurologiques, traits dysmorphiques, et malformations rénales et cardiaques [212]. Ces auteurs ont trouvé un seul patient avec un trouble du cycle de l'urée et ont conclu que le dépistage métabolique ne présente pas un bon rapport coût- bénéfice et ne doit pas être indiqué pour les cas d'autisme non-syndromique sans signes neurologiques [212].

Une conclusion similaire a été atteinte par Schiff et al (2011) qui ont analysé les résultats du bilan métabolique fait systématiquement auprès de 275 enfants français avec autisme non syndromique. Le bilan métabolique comprenait les mucopolysaccharides urinaires, purines et pyrimidines urinaires, créatine urinaire et acétate guanidinique, acides organiques urinaires, acides aminés plasmatiques et urinaires. Seulement deux enfants de cet échantillon ont présenté des perturbations du bilan (excrétion urinaire de créatine non spécifique, excrétion urinaire de l'acide méthylglutaconique persistante). Ce qui a amené les auteurs à suggérer que le dépistage systématique des anomalies métaboliques ne contribue pas au bilan étiologique de l'autisme non syndromique [213].

La prévalence des MHM dépistées dans l'autisme non syndromique ne serait donc pas plus élevée qu'en population générale (<0,5%). Des explorations métaboliques peuvent être indiquées chez certains patients avec TSA mais ne sont pas recommandées de façon systématique pour tous. Les enfants ayant certaines caractéristiques cliniques comme une régression, un retard de croissance, des antécédents familiaux de mort en bas âge, un déficit auditif ou visuel et des traits dysmorphiques peuvent avoir un trouble métabolique associé, ce qui justifie des explorations plus approfondies. Ces enfants doivent être évalués par un spécialiste en génétique dans le but d'orienter les investigations. Celles-ci peuvent inclure les taux d'acylcarnitine plasmatique, les taux d'acides organiques urinaires et les acides aminés plasmatiques ainsi que d'autres tests spécifiques guidés par l'histoire clinique. La pratique systématique de ces tests n'est pas recommandée devant leur trop faible rendement [212,213].

En Tunisie, devant la fréquence de la consanguinité [214,215] et l'absence de dépistage systématique néonatal des maladies métaboliques traitables [216,217], il est judicieux de pratiquer un bilan métabolique à la recherche des maladies métaboliques traitables en cas de TSA sans étiologie évidente. Ce bilan comporte : une ammoniémie, un dosage de l'acide urique plasmatique, un test de Guthrie avec dosage de phénylalanine, une chromatographie des acides aminés, une homocystéinémie, une chromatographie des acides organiques, un dosage de gaunidinoacétate urinaire et du rapport créatine/créatinine.

**GPP 2.15 :** Un bilan métabolique doit être indiqué chez les enfants avec un trouble du spectre autistique syndromique avec les caractéristiques cliniques suivantes : particularités morphologiques, ataxie, microcéphalie, épilepsie, déficience intellectuelle sévère, vomissements cycliques. Si le trouble du spectre de l'autisme demeure sans étiologie évidente, un bilan métabolique à minima visant les maladies traitables doit être indiqué (ammoniémie, acide urique, test de Guthrie avec dosage de phénylalanine, chromatographie des acides aminés, dosage d'homocystéine, chromatographie des acides organiques, dosage de gaunidinoacétate urinaire et du rapport créatine/créatinine).

Étant donné l'absence de preuves concluantes établissant un lien entre l'exposition aux métaux lourds (tels que le mercure, le magnésium et le zinc) et l'autisme, il n'existe aucune preuve justifiant des tests de routine pour ces métaux quel que soit le milieu (sang, cheveux, urine ou selles) chez les enfants et adolescents présentant un TSA [177,218].

Voir plus haut **GPP 2.7 à 2.9**

Actuellement, il n'existe pas de preuves suffisantes en faveur de l'analyse des matières fécales à la recherche d'un profil particulier du microbiote intestinal chez les enfants avec TSA. Bien qu'il y ait de plus en plus de preuves en faveur d'une altération possible de ce profil chez ces individus, avec de potentielles implications thérapeutiques, cette exploration reste encore l'objet de recherches et n'a pas encore débouché sur des conduites et résultats cliniques significatifs [219,220]. En ce qui concerne les enfants ayant des symptômes gastro-intestinaux spécifiques, tel que des douleurs abdominales ou une diarrhée, les explorations doivent être indiquées selon les recommandations pour les enfants avec symptômes similaires [221].

**GPP 2.16 :** L'analyse systématique des matières fécales à la recherche de levures ou de microbiotes n'est pas recommandée chez les enfants avec trouble du spectre de l'autisme.

## ABBRÉVIATIONS

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics ACPA : Analyse chromosomique sur puce à ADN

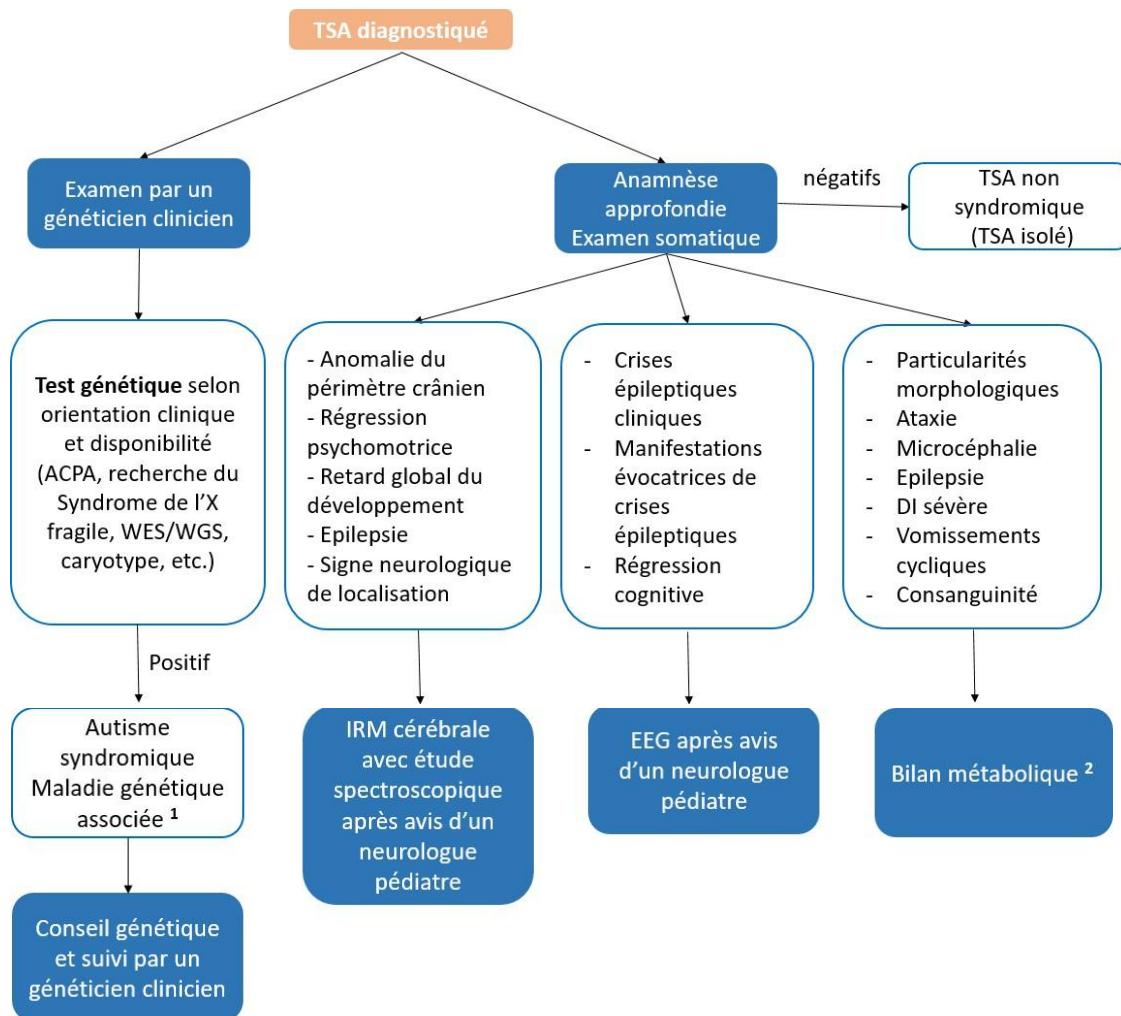
ASHG: American Society of Human Genetics CNV : Variations du nombre de copies CGHarray : Hybridation génomique comparative EEG : Électroencéphalographie

IRM : Imagerie par résonance magnétique MHM : Maladies héréditaires du métabolisme

SNParray : Polymorphisme de nucléotides uniques TSA : Troubles du spectre de l'autisme

WES : Séquençage de l'exome entier WGS : Séquençage du génome entier

## Algorithme Chapitre 2



<sup>1</sup> Principales maladies génétiques associées à l'autisme :

- Syndrome de l'X fragile
- Syndrome d'Angelman
- Sclérose tubéreuse de Bourneville
- Syndrome de Rett
- Syndrome des hamartomes PTEN
- Trisomie 21

<sup>2</sup> Bilan métabolique :

En l'absence d'étiologie évidente, un bilan minimal peut être réalisé selon l'orientation clinique :

- Ammoniémie
- Acide urique
- Test de Guthrie avec dosage de phénylalanine
- Chromatographie des acides aminés
- Dosage d'homocystéine
- Chromatographie des acides organiques
- Dosage de gaunidinoacétate urinaire et du rapport créatine/créatinine

## CHAPITRE 3 : INTERVENTION

Un large éventail d'interventions a été conçu, développé ou adapté pour les personnes avec TSA. Les modalités de ces interventions sont en grande partie des approches traditionnelles, définies comme des pratiques de soins standards fondées sur des données probantes qui ont démontré leur efficacité dans l'ensemble de la population clinique. Ces interventions peuvent inclure des stratégies ciblant des résultats spécifiques tels que les compétences de parole et de communication, des programmes thérapeutiques avec des bases théoriques solides et des approches dont l'objectif est d'agir sur les symptômes fondamentaux de l'autisme. Les approches nouvelles ou non traditionnelles qui peuvent ou non améliorer les résultats dans le fonctionnement général des individus (avec ou sans autisme) sont examinées dans le cadre d'approches complémentaires ou alternatives.

Les objectifs de l'intervention sont de promouvoir la santé et le bien-être de l'enfant, d'améliorer les compétences émergentes, de minimiser les retards de développement, de remédier aux incapacités, de prévenir la détérioration fonctionnelle et de promouvoir le rôle parental adaptatif et le fonctionnement familial global. Ces objectifs sont atteints en offrant aux enfants des services d'intervention individualisés en matière de développement, d'éducation et de comportement ainsi qu'un soutien planifié conjointement à leur famille [222–226]. Il peut s'agir d'activités centrées sur l'enfant ou sur les parents. L'intervention devrait être dans les meilleurs des cas individualisée et une combinaison de différentes méthodes peut être utilisée. L'efficacité et la sécurité de toute intervention doivent être validées par des recherches bien menées.

L'intervention doit être planifiée et conçue de manière collaborative entre les professionnels, les parents et/ou leurs substituts. Il est souvent utile d'impliquer l'enfant, dans la mesure du possible dans le processus de prise de décision et d'élaboration des objectifs de l'intervention.

Les compétences peuvent être développées et mises en pratique dans différents contextes, par exemple, par le biais de programmes individualisés dans les centres spécialisés ou à domicile ou par des interventions parentales en milieu intrafamilial. L'intervention peut être assurée par différents professionnels qualifiés, ayant une formation pertinente et adéquate ainsi qu'une expertise clinique.

La communication et le partenariat continu entre les professionnels soutenant l'enfant avec autisme revêtent une importance cruciale. En effet, psychologues, enseignants, thérapeutes et parents ont chacun un rôle distinct à jouer dans la promotion des compétences de communication sociale. Bien que les psychologues et les thérapeutes soient en mesure de réaliser des évaluations formelles et de concevoir des objectifs d'intervention, ces derniers doivent être élaborés de manière holistique en tenant compte des observations et des retours des enseignants et des parents (ou substituts). Les compétences enseignées lors des séances d'intervention formelles doivent être pratiquées et généralisées dans le cadre quotidien, au-delà des environnements cliniques. Il est crucial de formuler un plan individualisé, avec la contribution d'une variété de spécialistes, adapté aux besoins de l'enfant selon les phases de son développement. L'évaluation des résultats thérapeutiques est également un élément central et une responsabilité dans toute pratique clinique.

Les modalités d'intervention suivantes examinées dans ce chapitre se réfèrent au type d'approche d'intervention et non à un programme spécifique. Elles sont axées sur l'enfant, indépendamment des

contextes de mise en œuvre, et peuvent cibler les symptômes cardinaux de l'autisme. Les approches fondées sur la médiation par les parents ou les aidants sont développées séparément (voir le chapitre 9 : Soutien aux donneurs de soins et aux familles), car il s'agit de méthodes non normalisées qui impliquent habituellement la formation et l'acquisition de compétences de la part de professionnels non médicaux qui soutiennent l'enfant atteint du spectre autistique.

### **3.1 LA COMMUNICATION ALTERNATIVE AUGMENTÉE (CAA)**

La communication alternative augmentée (CAA) fait référence à toutes les manières adoptées par une personne pour communiquer autrement que par la parole. La CAA s'applique à tout âge, chez des personnes ayant des problèmes d'élocution ou des compétences linguistiques très limitées. « Augmenté » signifie ajouter au discours de quelqu'un. « Alternatif » à utiliser au lieu de parler (à la place de la parole). Certaines personnes peuvent bénéficier de la CAA tout au long de leur vie. D'autres peuvent utiliser la CAA seulement pendant une courte période, comme lorsqu'ils subissent une intervention chirurgicale qui entrave la parole. Il existe de nombreux types de CAA. Certaines méthodes, sont des options sans technologie, incluant les gestes et les expressions faciales, l'écriture, le dessin, l'orthographe des mots par le pointage du doigt des lettres et des photos, des images ou des mots écrits. Les options de haute technologie incluent des techniques comme l'utilisation d'une application sur un iPad ou une tablette pour communiquer et utiliser un ordinateur avec une « voix », appelé appareil générateur de parole [227]. Ces informations sont disponibles sur le site suivant : [Assistive Technology-Disability Support | Enabling Guide](#). De nouvelles preuves suggèrent que l'utilisation de la CAA peut conduire à des améliorations de la communication et, dans certains cas, des améliorations du comportement, de l'attention conjointe et des aptitudes au jeu pour les enfants et les adolescents avec TSA [228,229]. Bien qu'il n'y ait pas suffisamment de recherches sur l'efficacité de la CAA comme outil pour améliorer la parole, les études ont montré que cette intervention n'entrave pas l'émergence et le développement du discours. Des recherches plus rigoureuses sont toutefois nécessaires dans le domaine de la CAA.

En Tunisie, NaTech : <https://natech.app/fr/> est une application tunisienne mobile innovante, conçue pour les enfants avec TSA non verbaux ou ayant un langage verbal limité. Disponible sur smartphones et tablettes, elle s'appuie sur le système de communication alternative pour permettre aux enfants de communiquer et d'exprimer leurs besoins par le biais d'images plutôt que par des mots. Cette application offre une grande accessibilité et portabilité, facilitant la communication dans divers contextes et environnements, tels que la maison, l'école ou lors de déplacements. Avec plus de 480 items, NaTech propose une variété d'images et de catégories prédéfinies, permettant aux enfants de sélectionner des images pour exprimer leurs besoins et leurs préférences. Elle inclut des fonctionnalités interactives et réactives, comme des mini-jeux encourageant des compétences telles que le pointage et la catégorisation. NaTech est hautement personnalisable, permettant aux utilisateurs, parents ou professionnels d'ajouter leurs propres images et de les adapter aux besoins de l'enfant.

**R 3.1 : La Communication Alternative Augmentée (CAA), peut être utilisée pour les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme pour soutenir la communication dans ses aspects liés à la compréhension et l'expression. La CAA doit être adaptée aux besoins de chaque individu, son mode de communication, ses préférences et son environnement.**

## 3.2 LES INTERVENTIONS AXÉES SUR LA COMMUNICATION

### 3.2.1 Entrainement aux Réponses Pivots (Pivotal Response Training PRT)

Il s'agit d'une approche d'intervention globale initiée par l'enfant, dérivée de l'Analyse Comportementale Appliquée (ABA) [230]. Elle couvre à la fois des approches d'intervention comportementale et développementale naturalistes basées sur la communication. La motivation de l'enfant est centrale dans la PRT pour promouvoir l'apprentissage des compétences de communication et des comportements sociaux fonctionnels, intégrés dans l'environnement naturel de l'enfant. L'intérêt est de varier les tâches en tenant compte des choix de l'enfant et de le renforcer positivement à la fin. La PRT est adaptée aux objectifs, besoins et routines individuels de l'enfant, impliquant l'intervention active des membres de la famille et des proches afin d'améliorer la communication, les comportements et les compétences sociales. Des recherches issues d'essais cliniques randomisés (RCT) ont montré des améliorations significatives dans le langage expressif et l'initiation sociale, mais des résultats mitigés dans les compétences de langage réceptif (compréhension) [231–233]. A noter qu'aucun effet indésirable ou risque de préjudice n'a été signalé lors de cette intervention. Une recherche menée par Pacia et al. (2022) a conclu que la PRT médiée par les parents est une pratique fondée sur des preuves et pourrait être recommandée pour améliorer le langage et la communication sociale [233]. Cependant, la certitude des preuves avancées était limitée en raison de l'incohérence et l'imprécision des résultats. D'autres recherches de haute qualité sont nécessaires pour confirmer son efficacité.

En Tunisie, bien que de nombreux professionnels proposent des thérapies basées sur l'Analyse Comportementale Appliquée, la PRT qui est centrée essentiellement sur la motivation de l'enfant, nécessite des formations et des qualifications spécifiques qui restent peu disponibles.

### 3.2.2 La rééducation orthophonique

La rééducation orthophonique inclut des pratiques qui soutiennent la production du langage telles que la modélisation, les incitations, le renforcement différé et les supports visuels. La rééducation orthophonique n'est pas une intervention abordée dans les revues systématiques [234]. Selon certains auteurs, l'entraînement à la parole devrait être fourni par les personnes (professionnels, parents/aidants) les plus susceptibles d'obtenir des améliorations significatives et durables dans les domaines de l'apprentissage, la communication et le bien-être [235]. L'implication des parents et/ou leurs substituts a montré des effets thérapeutiques notables sur le langage expressif (langage parlé) dans d'autres études [236]. Cependant, les recherches sur l'amélioration des compétences de communication ont rapporté des résultats mitigés, positifs ou nuls. Les pratiques de rééducation orthophonique peuvent être recommandées pour soutenir le développement du langage expressif chez les enfants autistes. Leur mise en œuvre doit impliquer à la fois les professionnels et les aidants afin d'optimiser l'amélioration du langage et des effets thérapeutiques.

La rééducation orthophonique se focalise sur plusieurs objectifs [227] :

1. Le développement des compétences de communication verbale et non verbale :
  - Communication verbale : pour améliorer l'articulation, la phonologie, le vocabulaire, la syntaxe, la prosodie et la narration.
  - Communication non verbale : pour améliorer le regard, le pointage, etc.
2. Le renforcement des compétences sociales et pragmatiques :
  - Interaction sociale : pour améliorer les compétences d'interaction sociale, telles que l'initiation, l'attention conjointe et le maintien des échanges verbaux, la compréhension et

l'utilisation de signaux sociaux, et l'engagement dans des jeux et activités de groupe.

- Pragmatique : pour développer la capacité à utiliser le langage de manière appropriée dans différents contextes sociaux, y compris la compréhension des intentions communicatives des autres et l'adaptation du langage en fonction du récepteur et du contexte.

### 3. Les interventions pour l'oralité, les troubles de la déglutition et la sélectivité alimentaire :

- Oralité : pour améliorer la motricité buccale, la coordination des mouvements de la bouche et la sensibilité orale afin de faciliter l'alimentation et la parole.
- Troubles de la déglutition : par des interventions précédées par des évaluations afin d'aider les enfants rencontrant des difficultés à avaler. Notamment par le biais d'exercices de renforcement musculaire.
- Sélectivité alimentaire : par des stratégies pour introduire de nouveaux aliments et élargir les choix alimentaires, en utilisant des techniques de désensibilisation et de renforcement positif [237].

### 4. L'amélioration des compétences en langage écrit :

- Lecture : par des interventions visant à développer la reconnaissance des mots, la compréhension lors de la lecture et les compétences en décodage.
- Écriture : par des exercices visant à améliorer la capacité à écrire des lettres, des mots, des phrases et des textes.

En Tunisie, la plupart des enfants avec TSA bénéficient de séances de rééducation orthophonique dispensées soit dans les services hospitaliers spécialisés (pédopsychiatrie, neurologie pédiatrique, ORL), soit dans les structures de première ligne (Unités Régionales de Réhabilitation), soit dans les structures de libre pratique (centres spécialisés, cabinets d'orthophonie d'exercice privé).

#### **3.2.3 Interventions portant sur la prosodie du discours**

Les enfants avec TSA qui sont verbaux peuvent avoir une prosodie anormale du discours, ce qui impacte leurs interactions sociales. Les interventions se basent sur des pratiques fondées sur des preuves établies (telles que la modélisation par vidéo, l'intervention basée sur les antécédents, l'incitation/instruction, le renforcement). Elles ciblent la prosodie anormale dans l'intonation globale, l'intonation affective, l'accent expressif (qui permet d'insister sur un élément particulier et, par le fait même d'orienter l'interprétation du discours), la hauteur, le débit de parole et l'intensité. Une revue systématique d'études cas-témoin et de groupes a montré une amélioration modérée à importante de la prosodie, avec des effets plus importants sur l'intensité et l'intonation globale. Les échantillons de ces études sont inhomogènes avec toutefois une surreprésentation d'enfants avec TSA verbaux. Cependant, ces études étaient majoritairement de faible qualité, rendant difficile de statuer sur l'efficacité de ces techniques [238]. Peu de preuves pour les interventions basées sur le discours sont établies actuellement. L'utilisation de techniques ciblant la prosodie serait plus efficace que d'autres techniques pour les sujets dont les schémas prosodiques constituent une barrière à la communication.

**R 3.2 :** Les interventions basées sur la communication (rééducation orthophonique, entraînement aux réponses pivots), peuvent être utilisées chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique car elles permettent d'améliorer les résultats en matière de communication sociale (y compris l'attention conjointe, l'engagement social et l'initiation) et peuvent améliorer le langage réceptif, le langage expressif et la prosodie de la parole.

### **3.2.4 Formation à la Communication Fonctionnelle (Functional Communication**

#### **Training FCT)**

Il s'agit d'un ensemble de pratiques qui ont pour but de remplacer un comportement problématique ayant une fonction de communication par des comportements ou compétences de communication plus appropriés et efficaces. Une évaluation fonctionnelle du comportement est réalisée pour identifier la fonction d'un comportement problématique ou interférant, suivie de l'enseignement d'une compétence de communication appropriée qui peut remplir le même rôle. La FCT inclut souvent un renforcement différé dans lequel une réponse alternative est enseignée, produisant le même renforcement que le comportement problématique. Le comportement problématique est généralement placé en extinction. La réponse alternative est une forme de communication reconnaissable, par exemple, une vocalisation, un signe manuel ou le Picture Exchange Communication System® (PECS) [234].

Concernant la communication sociale et la communication globale, deux revues systématiques ont rapporté des effets positifs de la FCT, mais leur niveau de preuve était faible [239]. Aucune preuve n'a été rapportée pour le langage réceptif et expressif. La FCT a été identifiée comme une intervention émergente (quelques preuves positives mais insuffisantes pour la qualifier d'intervention fondée sur des preuves) par le National Standards Project [239].

En Tunisie, la Picture Exchange Communication System (PECS) est la technique la plus utilisée par les intervenants.

### **3.3 INTERVENTIONS DÉVELOPPEMENTALES**

Elles se réfèrent à un ensemble de pratiques basées sur la théorie constructiviste de l'apprentissage. Cette approche met l'accent sur l'amélioration de la synchronie entre l'enfant et l'adulte, la réciprocité ainsi que sur l'interaction parent-enfant, afin de remédier aux difficultés dans les interactions sociales. L'intervention est généralement dirigée par l'enfant et mise en œuvre selon la séquence de son développement. Parmi les exemples de pratiques d'intervention développementale, citons par exemple le « Developmental Individual-Difference Relationship-Based/Floortime » (DIR/Floortime).

Une revue de la littérature a montré un niveau modéré de preuves évaluant l'efficacité des interventions développementales [240]. Les résultats des méta-analyses et des revues systématiques disponibles montrent des résultats relativement cohérents en ce qui concerne l'intensité et les domaines d'amélioration observés. Les interventions développementales ont des effets modérés à importants sur l'amélioration des interactions sociales et de la communication sociale. Une méta-analyse a par contre rapporté des effets mineurs sur les signes cardinaux de l'autisme [241]. Aucun effet n'a été constaté sur la communication et les compétences motrices. Le niveau de preuves disponibles sur l'effet des interventions développementales reste potentiellement menacé par un risque élevé de biais d'attrition et le nombre réduit d'études évaluant les résultats à long terme. De plus, une grande partie de la littérature récente sur les interventions développementales se compose d'études examinant les effets de celles les mieux connues comme la DIR/Floortime. Par ailleurs, les résultats des interventions développementales sont probablement éclipsés par l'effet d'autres techniques pratiquées simultanément. Ainsi, des études de meilleure qualité sont nécessaires pour évaluer les effets de toutes les pratiques d'intervention développementale utilisées.

En Tunisie, le service de pédopsychiatrie de l'Hôpital Razi à Tunis, a dès 1992 introduit le Floortime associé à d'autres pratiques de jeux et de balnéothérapie. Des séances de groupe bihebdomadaires étaient

organisées, destinées à des enfants en âge préscolaire avec TSA. Un temps d'accompagnement des parents était également proposé afin de les initier à poursuivre les apprentissages développementaux en écologique, à raison d'une réunion mensuelle. Le service de pédopsychiatrie de Monastir a quant à lui, introduit le Floortime en 2003 en collaboration avec un centre spécialisé dans la prise en charge des TSA ; « Les colombes » [242]. L'intervention consistait à organiser des séances de groupe hebdomadaires de 60 minutes chacune. Chaque séance comportait deux temps : un temps « agité » (jets de peluches, percussion, jeux de ballon etc.) alternant avec un temps « calme » (puzzles, lego, traversée d'un pont de chaises, balancement doux d'un enfant couché dans un drap, circulation de ballon ou petites voitures entre personnes assises en cercle, etc.). Un travail avec les parents a également été mené. Une première réunion permettait de leur expliquer le principe de cette approche et solliciter la continuation du travail à domicile puis une réunion de suivi a été organisée tous les trois mois. Au bout de quelques séances, les parents étaient autorisés à assister aux séances afin de reproduire les activités en écologique.

**R 3.3 : Les interventions développementales (mises en œuvre selon une séquence développementale et axées sur le soutien de l'apprentissage des compétences des enfants par le biais d'interactions avec d'autres personnes, en particulier les parents ou substituts), peuvent être utilisées pour les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme afin d'améliorer les difficultés en communication et en interaction sociale.**

### **3.4 INTERVENTION COMPORTEMENTALE INTENSIVE PRÉCOCE (ICIP)**

Cette intervention représente une catégorie de techniques où des procédures basées sur les principes de l'analyse du comportement, sont utilisées pour aider une personne à acquérir de nouvelles compétences ou à réduire l'occurrence de comportements déviant spécifiques. Ces approches comprennent généralement des techniques telles que les essais intégrés à l'activité, le renforcement différé, l'apprentissage par essai, l'instruction incidente, l'encouragement, etc. Il s'agit d'une approche d'intervention précoce parmi les plus étudiées. Les recherches suggèrent que l'ICIP est une intervention utile pour soutenir le développement [243,244]. Il existe des preuves faibles à modérées indiquant que lorsqu'elle est mise en œuvre par des professionnels qualifiés et avec une intensité suffisante, les enfants peuvent progresser dans plusieurs domaines du développement. Cependant, d'autres recherches indiquent que l'ICIP ne semble pas avoir d'effet sur l'amélioration des symptômes cardinaux de l'autisme. Il est généralement proposé que l'intervention soit intense et régulière, mais il existe actuellement des preuves limitées concernant l'intensité optimale nécessaire et les caractéristiques des répondeurs positifs. Il convient également de noter que certains membres de la communauté autiste ont remis en question l'éthique de l'ICIP, étant donné que les premières versions de cette intervention comportaient des procédures de traitement aversives [245]. Cependant, l'ICIP continue d'évoluer et les procédures aversives sont de plus en plus réduites.

En Tunisie, on ne dispose pas encore de formation certifiante en cette intervention, bien que quelques professionnels utilisent des techniques qui s'en inspirent. Il serait bénéfique de programmer et de faciliter l'accès à ces formations afin d'enrichir l'arsenal interventionnel dans le TSA.

**R 3.4 : L'Intervention Comportementale Précoce Intensive (ICIP) peut être considérée comme une technique qui améliore le développement des compétences adaptatives et des capacités cognitives chez les enfants avec trouble du spectre autistique. Elle doit être mise en œuvre par des professionnels qualifiés et avec une intensité suffisante. Elle doit être basée sur les objectifs préétablis pour l'enfant et la famille.**

### **3.5 THÉRAPIE DE RÉGULATION ÉMOTIONNELLE (TRE)**

Elle implique des modalités conçues pour enseigner la reconnaissance, la perception, la régulation et la gestion des émotions. Elle englobe diverses méthodes et un matériel spécifique, tels que des programmes informatiques ou des applications, des vidéos et des jeux. Citons comme exemples le programme « Social Communication, Emotion Regulation, Transactional Support (SCERTS) », le programme « Let's Face It ! » et des interventions basées sur la technologie comme le « DVD Transporters ».

Des preuves émergentes et prometteuses existent selon lesquelles une forme de TRE peut avoir un impact positif sur quelques symptômes de l'autisme tels que les compétences de communication sociale [246,247]. Aucun effet n'a été signalé sur l'amélioration des signes cardinaux de l'autisme, des domaines cognitifs, des compétences ludiques, des comportements difficiles et des comportements adaptatifs dans d'autres travaux [248,249]. La qualité des études reste faible et n'a pas abouti à un consensus général. L'efficacité de la TRE sur les compétences émotionnelles dépend de la modalité de TRE adoptée, ainsi que de la méthode de diffusion du programme. A noter qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de programmes standardisés structurant ces techniques malgré le fait qu'elles se basent sur les théories d'apprentissage émotionnel [250]. Par conséquent, ceci limite la qualité des preuves scientifiques. La généralisation des améliorations rapportées aux contextes sociaux écologiques est en outre difficile à prouver du fait de la taille limitée de certains échantillons et des incohérences méthodologiques [251]. Des recherches supplémentaires évaluant l'efficacité de chacun de ces programmes sont nécessaires.

En Tunisie, on ne dispose pas encore de formation certifiante en cette intervention. Cependant, un programme ciblant spécifiquement l'apprentissage des émotions et de leur gestion par le biais d'un support ludique « le jeu Feelings » est en cours d'implémentation au service de pédopsychiatrie de l'Hôpital Razi à Tunis. Cet outil a été utilisé dans certains modules du programme PEERS (Programme d'Entraînement et d'Enrichissement des Relations Sociales) et dans certaines sessions du programme NEAR (Neuropsychological and Educational Approach to Remediation) enrichi destiné aux adolescents verbaux avec TSA avec des résultats prometteurs [252–254]. Certains professionnels ont également recours à la thérapie comportementale, cognitive et émotionnelle (TCCE) dans leurs pratiques de gestion des émotions en utilisant des supports ludiques adaptés à l'âge et au niveau de compréhension des enfants avec TSA. Il serait bénéfique de faciliter l'accès à ces formations afin d'enrichir l'arsenal interventionnel destiné aux patients avec TSA.

**R 3.5 : La thérapie de régulation émotionnelle (TRE) implique des modalités de traitement (programmes informatiques, vidéos, jeux) pour enseigner la reconnaissance, la perception et la gestion des émotions chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique, en utilisant une approche pragmatique sociale. Une intervention basée sur la TRE peut être considérée comme une thérapie qui améliore la reconnaissance des émotions et les compétences socio-communicatives chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique.**

### **3.6 INTERVENTIONS DÉVELOPPEMENTALES NATURALISTES ET COMPORTEMENTALES (IDNC)**

Cette catégorie d'interventions fait référence à des pratiques qui intègrent les théories du comportement et du développement. Elles sont basées sur des principes comportementaux et sont appliquées afin d'améliorer les interactions adultes-enfants en tenant compte du niveau de développement de l'enfant. Les apprentissages se font par le biais du jeu et d'activités de routine dans un contexte écologique pour façoner les comportements [255]. Les IDNC se basent sur les principes suivants : (1) Les compétences sont apprises

selon les séquences développementales, (2) Les interventions ciblent les compétences à travers les domaines du développement, (3) Les interventions ont pour objectif l'émergence de l'engagement social et de l'interaction, (4) Les principes comportementaux visent l'apprentissage de nouvelles compétences.

Les IDNC communément étudiées comprennent les programmes d'intervention incluant les parents et aidants dans les centres spécialisés : le Modèle de Denver et sa variante d'intervention précoce (Early Start Denver Model, ESDM) [256,257], le Projet d'Interaction Sociale Précoce (ESI), le SCERTS [258], le programme de formation des parents Focus, le Programme de Blocs de Construction à Domicile, ImPACT en ligne, la Synchronie Interpersonnelle, l'attention conjointe, le Jeu Symbolique, l'Engagement et la Régulation (JASPER) [259], la thérapie du mouvement créatif, l'intervention sur l'engagement conjugal, le Programme d'Expériences d'Apprentissage Alternatives (PEAA), le Modèle de Denver pour les parents en intervention précoce (P-ESDM), la Thérapie de Renforcement des Parents (PRT), l'Entraînement à l'Imitation Réciproque (RIT) [260] et les ABCs Sociaux [261].

Un grand nombre d'études ont évalué l'efficacité des IDNC. Cependant, en raison de la variabilité entre les pratiques d'intervention et les résultats, une grande proportion de la littérature actuelle se compose d'études ayant porté sur les résultats quantifiables de ces techniques. Les méta-analyses disponibles ainsi que les revues systématiques montrent des résultats relativement cohérents en ce qui concerne le degré et les domaines d'amélioration [241]. Les IDNC dans l'ensemble ont des effets modérés à importants sur la réduction des difficultés de communication sociale, l'amélioration du langage, des compétences cognitives et du jeu. Il est à noter que les preuves actuellement disponibles sur leurs effets peuvent être potentiellement compromise par un risque élevé de biais de détection et un effet relativement faible sur l'évolution à long terme.

Les études ayant évalué la relation entre l'intensité de l'intervention et l'effet thérapeutique, n'ont pas montré une amélioration de l'efficacité des IDNC. Tiede et Walton (2019) ont constaté que l'intensité de ces interventions n'a d'effet que sur l'attention conjointe, mais pas sur la communication sociale, le langage, la cognition, le jeu et les comportements adaptatifs [262]. La revue de Crank et al. (2021) a également indiqué que les effets des IDNC ne différaient pas significativement selon des facteurs tels que les caractéristiques des participants ou de l'intervention, l'intensité de l'intervention et le type d'intervenants [263].

En Tunisie, on ne dispose pas encore de formations certifiantes pour ce panel de techniques, bien que quelques professionnels utilisent des méthodes telles que le Denver et l'ESDM ou des techniques qui s'en inspirent. En 2022, le service de pédopsychiatrie de l'hôpital Razi a formé des membres de son équipe et de celle du centre pour enfants TSA de Sidi Hassine (Tunis) afin d'appliquer et de diffuser l'ESDM, en collaboration avec une équipe Lyonnaise qui détient la compétence dans cette technique. Il serait bénéfique de poursuivre des expériences similaires de formation afin d'enrichir l'arsenal interventionnel dans le TSA.

**R 3.6 :** Les Interventions Développementales Naturalistes et Comportementales (IDNC) qui sont des pratiques d'intervention intégrant les théories comportementales et développementales (qui sont dispensées dans des environnements naturels et qui utilisent des stratégies centrées sur l'enfant et basées sur sa motivation pour enseigner des compétences appropriées au développement dans le contexte du jeu et des activités de routine), peuvent être proposées aux enfants avec trouble du spectre autistique afin d'améliorer les compétences en communication sociale, en langage, dans les domaines de la cognition et du jeu.

### 3.7 INTERVENTIONS AXÉES SUR LE JEU

Le jeu est souvent considéré comme un contexte naturaliste et engageant pour enseigner des compétences sociales essentielles. Les interventions axées sur le jeu peuvent comprendre des jeux génériques (ensemble de règles de jeu pouvant s'adapter à différentes manières de jouer) comportant une variété de matériaux tels des jouets et des activités, ou des programmes structurés, ciblant généralement les compétences de jeu et de communication sociale. L'intervention basée sur le jeu peut avoir des avantages en offrant des possibilités d'apprentissage et un engagement approprié pour ces enfants, même si elles n'ont pas d'impact direct sur les symptômes cardinaux de l'autisme. Les interventions axées sur le jeu visent à soutenir l'apprentissage des enfants par le biais d'interactions avec les pairs. Ces interventions ciblent des compétences qui sont retardées ou non apparentes, mais qui sont considérées comme essentielles à l'apprentissage. Ces habiletés comprennent l'initiation d'interactions et le partage d'intérêt (par exemple, utilisation de gestes, attention conjointe), l'observation et l'imitation du comportement des autres, ainsi que d'autres apprentissages comme attendre son tour dans une séquence de jeu ou engager les premières conversations [248]. Les interventions axées sur le jeu sont sûres étant donné qu'elles sont naturalistes et font partie du processus de développement, offrant des possibilités et des contextes idéaux pour l'engagement des parents et des pairs. La thérapie par le jeu, d'autre part, est une approche non directive permettant de remédier aux problèmes émotionnels et comportementaux chez ces enfants.

Il y a peu d'études examinant l'efficacité de cette thérapie chez les enfants et les adolescents avec TSA. Alors que certaines études ont montré des résultats encourageants tels que l'amélioration des compétences sociales, de communication et de jeu, il n'existe pas à l'heure actuelle suffisamment de preuves pour conclure à leur caractère généralisable et reproductible. Une méta-analyse a étudié l'efficacité de ces interventions sur les compétences de jeu des enfants atteints d'autisme (âgés de 2 à 12 ans) [264]. Elle a colligé dix-neuf études comprenant l'intervention générique dans le jeu, JASPER, Lego therapy, Social stories, les approches comportementales, Peer Training, Teacher Training, SENSE Theatre principles, video modeling. Les études comprenaient 11 analyses pré-post au sein des groupes d'intervention et huit analyses entre les groupes. Les résultats ont indiqué un effet combiné positif, mais le format et le contexte de l'intervention n'étaient pas liés aux effets sur le jeu. Les interventions axées sur l'enfant étaient associées à une amélioration des habiletés de jeu chez l'enfant par rapport aux interventions axées sur les parents, les pairs ou les enseignants. Aucun effet direct n'a été signalé sur les principaux symptômes de l'autisme. Des études plus rigoureuses sont nécessaires pour établir la cohérence des preuves, en particulier en termes de modalité de traitement, de rythme d'intervention et de mode d'application. Des études examinant l'efficacité de ces interventions sur le long terme sont nécessaires pour évaluer la durabilité des effets.

En Tunisie, ces techniques sont utilisées couramment par les professionnels et les parents. Elles offrent un cadre écologique encourageant la spontanéité et la motivation des enfants avec TSA. Leurs efficacités n'a toutefois pas fait l'objet d'études de recherche.

**R 3.7 :** L'intervention basée sur le jeu peut comprendre l'utilisation d'une variété de matériel comme des jeux, des jouets et des activités pour promouvoir les habiletés de jeu et de communication sociale, tandis que la thérapie par le jeu est une approche non directive qui vise à remédier aux problèmes émotionnels et comportementaux. Ces approches peuvent être utilisées chez les enfants avec trouble du spectre autistique pour améliorer le langage, l'attention conjointe et les compétences d'engagement social, en particulier pour ceux âgés de moins de 12 ans.

## 3.8 INTERVENTIONS SENSORIELLES

### 3.8.1 Thérapie d'intégration sensorielle

La thérapie d'intégration sensorielle, pratiquée principalement par des ergothérapeutes et des psychomotriciens, impliquant des éléments tels que décrits par Ayres, est basée sur les principes des neurosciences. Elle comprend à la fois un cadre théorique et des recommandations de pratique conçues pour aborder les difficultés de traitement sensoriel et pour soutenir l'apprentissage et la participation sociale des enfants [265,266]. Les professionnels utilisent des actions dirigées par l'enfant pour l'inciter à participer activement à des activités sensorielles et à produire des réponses adaptatives. La thérapie d'intégration sensorielle est proposée dans un espace professionnel sensori-moteur qui propose des stimulations tactiles, proprioceptives et vestibulaires enrichies. Les parents sont d'importants collaborateurs et participent souvent à l'établissement des objectifs, à la planification du traitement et au processus d'évaluation.

Les données probantes de cinq études contrôlées randomisées et d'une étude quasi-expérimentale indiquent une certitude modérée à élevée de l'amélioration de l'adaptation et de l'interaction sociale, après la thérapie d'intégration sensorielle [267–272].

En Tunisie, il n'existe pas de formation certifiante en cette approche. Toutefois, des variantes de cette technique sont appliquées dans quelques centres spécialisés de libre pratique, par les ergothérapeutes et les psychomotriciens.

**R 3.8 :** La thérapie d'intégration sensorielle comportant des éléments décrits par Ayres peut être recommandée comme intervention thérapeutique chez les enfants avec trouble du spectre de l'autisme, âgés de 3 à 12 ans afin d'améliorer la communication sociale et la participation fonctionnelle.

### 3.8.2 Modifications sensorielles de l'environnement et stratégies de modulation sensorielle

Il est estimé que la majorité des enfants et des adolescents avec TSA rencontrent fréquemment des difficultés liées au traitement sensoriel. Ces derniers éprouvent soit une aversion pour certains stimuli sensoriels ou au contraire ils les recherchent de manière excessive (voir le chapitre 7 : Conditions co-ocurrentes dans l'autisme). Les enfants ayant des besoins sensoriels spécifiques peuvent bénéficier de la modification de l'environnement sensoriel et de l'utilisation de stratégies de modulation sensorielle. Les exemples comprennent l'utilisation des environnements multi sensoriels, les « Snoezelen rooms », la mise en place d'un régime sensoriel adapté « Sensory diet ». Le recours aux jouets Fidget est souvent recommandé pour améliorer l'attention et les performances des élèves TSA en classe.

De plus en plus de données probantes issues de la recherche sur les modifications sensorielles de l'environnement et l'utilisation de stratégies de modulation sensorielle sont devenues disponibles au cours des dix dernières années, y compris des revues systématiques et des ECR [273–275]. Le recours à de telles interventions a montré un certain bénéfice avec une réduction des comportements aversifs et une amélioration de la capacité d'autorégulation [273–275]. Toutefois, ces résultats étaient limités par l'hétérogénéité des populations étudiées, le type d'intervention utilisée, la non concordance dans les résultats obtenus, la petite taille des échantillons et le manque de données à long terme [273–275]. Il convient de

noter que bon nombre de limites sont inhérentes à l'intervention effectuée et à la population étudiée. Il ne faut donc pas s'attendre à ce que davantage d'études améliorent la généralisation des résultats.

Le risque de préjudice lié à l'utilisation de stratégies de modification de l'environnement et d'autorégulation sensorielle étant faible, la tendance vers des résultats positifs statistiquement significatifs encourage l'utilisation de ces techniques pour répondre aux besoins sensoriels spécifiques des sujets avec TSA. La psychoéducation de la famille, le suivi et le consentement éclairé des parents sur les avantages attendus devraient être discutés.

En Tunisie, les thérapies sensorielles sont souvent pratiquées par les ergothérapeutes et les psychomotriciens. Toutefois, des formations et des travaux de recherche sont nécessaires afin de généraliser ces techniques et mieux les évaluer.

**R 3.9 : Des modifications de l'environnement sensoriel et des stratégies de modulation sensorielle peuvent être envisagées pour certains enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme afin de répondre à leurs besoins sensoriels spécifiques.**

### **3.8.3 Gilets lestés**

Les dispositifs de pression profonde sont utilisés depuis longtemps et agissent par le biais de la proprioception (le sens de la position du corps dans l'espace) et des systèmes extéroceptifs (la perception des stimuli externes sur le corps). En effet, de multiples dispositifs tels que des matelas compressifs, des canoës, des couvertures et des gilets lestés et compressifs ont été développés. Le port d'un gilet lesté ou de sangles avec des poids uniformément répartis, a été décrit pour réduire certains problèmes chez les personnes avec TSA, en particulier les difficultés attentionnelles et les comportements stéréotypés. Le poids prescrit et la durée d'utilisation varient considérablement. Bien que ces outils soient utilisés en clinique courante, le niveau de preuve de leur efficacité reste assez limité. En outre, il y a un risque possible de préjudice, car le port de poids au-delà de la limite de poids prescrite et la durée peuvent potentiellement affecter le développement musculosquelettique.

En Tunisie, ce type de matériel n'est pas de pratique courante.

**R 3.10 : Il n'est pas recommandé d'utiliser des gilets lestés comme intervention thérapeutique chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique en raison de l'insuffisance des données probantes sur les avantages et les risques.**

## **3.9 INTERVENTIONS SUR LES COMPÉTENCES SOCIALES**

Les difficultés d'interaction sociale font partie des signes cardinaux de l'autisme, apparaissent dès le plus jeune âge, se manifestent tout au long du développement de l'enfant et peuvent être observées dans divers contextes [234–239]. Elles résultent souvent d'un manque de conscience sociale et de limitations dans les compétences sociales.

Une variété d'interventions sur les compétences sociales a été développée pour cibler différents domaines. Elles peuvent être mises en œuvre à travers divers formats, y compris des programmes médiés par les parents, les pairs ou des professionnels. Elles peuvent également varier en termes d'objectif, de durée, d'intensité et de contexte. Les compétences sociales peuvent être enseignées directement et explicitement à un enfant avec TSA par le biais de la modélisation et du feedback ou du renforcement [222–225,276]. La

modélisation est pratiquée lorsqu'un adulte ou un pair montre la compétence dans la vie réelle ou à travers une vidéo[277–279]. Le feedback ou le renforcement implique que l'on enseigne à l'enfant avec autisme un comportement spécifique (comme la régulation du volume de la voix) puis qu'il reçoive un feedback positif (ou d'autres formes de renforcement) lorsque le comportement est observé dans la situation appropriée (généralisé).

Les preuves actuelles suggèrent que ce type d'interventions lorsqu'elles sont pratiquées en groupe ont un effet positif sur les compétences sociales et de communication, les compétences cognitives et les apprentissages notamment scolaires, le jeu, les comportements adaptatifs, l'anxiété et les comportements difficiles [278–284]. Cependant, il n'existe pas de preuves suffisantes pour identifier des programmes spécifiques plus efficaces que d'autres. Le choix des approches d'intervention spécifiques doit prendre en compte le niveau de développement de l'enfant, ses besoins individuels, ses préférences et son environnement.

Le programme PEERS (Programme d'Education et d'Enrichissement des Relations Sociales) est une thérapie visant à améliorer les compétences sociales des adolescents et jeunes adultes avec TSA. Il a été développé en 2005 à l'Université de Californie par le Dr Elizabeth Laugeson. Il s'agit d'une intervention impliquant un enseignement structuré par le biais d'un manuel, utilisant les principes de la thérapie cognitive et comportementale (TCC), apprenant les compétences sociales nécessaires aux adolescents pour se faire des amis et les conserver. Il se distingue des autres interventions portant sur les compétences sociales par l'implication des parents en tant que composante intégrale de la thérapie. Deux méta-analyses récentes valident ce programme comme l'un des plus efficaces auprès de cette population [285,286].

Une étude expérimentale sur 30 adolescents (15 candidats et 15 témoins) a été menée sur une période de 12 mois au service de pédopsychiatrie à l'Hôpital Razi de Tunis. Le programme PEERS mis en œuvre propose diverses techniques inspirées des principes de la TCC, dont l'objectif est d'entrainer les sujets à tisser des liens d'amitié et de les conserver. A chaque séance, les adolescents se familiarisent avec des habiletés sociales en recevant des instructions sur la façon de gérer différentes situations sociales difficiles. Le matériel didactique pour les adolescents est généralement présenté en utilisant une méthode socratique ou par le biais de jeux de rôle/exercices pour garder la motivation, l'implication et l'engagement des participants. Durant les séances de groupe destinées aux parents, ces derniers apprennent à accompagner et aider leurs enfants dans l'exécution des « tâches » de socialisation. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration de la réciprocité sociale et de l'empathie [253].

Une autre étude tunisienne a porté sur la conception d'un module d'auto-apprentissage pour l'entraînement aux compétences sociales en groupe destiné aux enfants avec TSA. La thérapie était basée sur des techniques de la TCC visant à améliorer essentiellement la théorie de l'esprit [287].

**R 3.11 :** L'intervention sur les compétences sociales est recommandée pour les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme afin d'améliorer leurs habiletés en communication sociale et en interaction. Elle peut également avoir des effets positifs sur les comportements difficiles, les capacités adaptatives et cognitives, ainsi que sur les compétences scolaires et d'apprentissage. L'intervention sur les habiletés sociales doit être personnalisée en fonction des besoins, des préférences et de l'environnement de l'individu.

### **3.10 INTERVENTIONS BASÉES SUR LES SUPPORTS VISUELS**

Les supports visuels désignent un ensemble de stratégies utilisant des indices visuels et concrets pour informer sur une activité ou une routine, clarifier les attentes comportementales et enseigner ou encourager les enfants sur le spectre de l'autisme à accomplir des comportements ciblés et acquérir des compétences. Ces supports sont considérés comme une pratique d'intervention ciblée pouvant s'intégrer dans la prise en charge holistique du patient. Un des exemples est le programme « Treatment and Education of Autistic and related Communication-Handicapped Children » (TEACCH), un modèle d'intervention complet pour les enfants avec TSA ou présentant d'autres troubles du développement. Ce modèle repose sur des modifications environnementales pour enseigner des compétences et réduire les problèmes de comportement. Les parents jouent un rôle de co-thérapeutes, et l'accent est mis sur le développement des compétences de la vie quotidienne, la généralisation des apprentissages dans divers contextes et l'autonomie de l'enfant.

L'approche pédagogique du modèle TEACCH, appelée « enseignement structuré », s'articule autour de quatre éléments clés : (1) l'organisation physique de l'environnement dans lequel l'enfant apprend ou réalise une tâche, (2) les emplois du temps visuels qui informent l'enfant des activités à réaliser et de leur timing, (3) les systèmes de travail individuels, qui précisent ce qui doit être fait et comment identifier la fin de l'activité, et (4) les méthodes d'enseignement visuel, qui utilisent des indices visuels pour guider l'enfant à accomplir les tâches avec un minimum d'intervention. Cet enseignement structuré s'adapte au style de pensée des personnes avec TSA et peut être combiné à d'autres stratégies comportementales.

La division TEACCH pour enfants présentant un TSA, a élaboré un outil d'évaluation psycho-éducative individualisée, le Profil Psycho-Educatif (PEP [288]). Cet outil actuellement dans sa troisième version (PEP-3), permet l'évaluation des besoins éducatifs, de la réciprocité sociale, des compétences et des profils d'apprentissage spécifiques à chaque enfant. L'objectif du PEP-3 serait l'identification des forces particulières d'apprentissage et de compétences enseignables de chaque patient.

En Tunisie, le modèle TEACCH est largement utilisé par les éducateurs spécialisés, les orthophonistes et les ergothérapeutes, souvent dans une approche éclectique, associée à d'autres pratiques spécifiques à l'autisme. Bien que cette méthode soit intégrée dans les programmes de formation de ces professionnels, il est regrettable qu'aucune formation spécifique dédiée au TEACCH ne soit encore disponible en Tunisie. Par ailleurs, plusieurs formations de professionnels à l'outil d'évaluation PEP ont été menées par différentes équipes, notamment celle du service de pédopsychiatrie de l'Hôpital Razi, afin de promouvoir l'identification des besoins spécifiques de chaque enfant avec TSA avant la mise en place d'une intervention personnalisée. Une recherche action visant la validation d'une version en langue arabe dans le contexte algérien et tunisien du PEP-3 est en cours de réalisation [289].

Les preuves de l'efficacité des supports visuels pour les enfants autistes se sont multipliées ces dernières années, avec plusieurs revues systématiques, méta-analyses et essais contrôlés randomisés. Les supports visuels semblent améliorer des compétences telles que les performances académiques, la réduction des comportements difficiles ainsi que les performances cognitives et motrices, en exploitant les compétences visuelles et spatiales souvent plus développées des enfants autistes. Il existe donc suffisamment de preuves pour affirmer que ces outils sont bénéfiques pour les enfants et adolescents autistes. L'utilisation des supports visuels est également recommandée par de nombreux guidelines (exemple Autism CRC, NICE, SIGN, NICAEP)

**R 3.12 :** Les supports visuels (images, objets, mots écrits, listes, emplois du temps, tableaux de choix) doivent être utilisés pour les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.

### **3.11 THÉRAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE (TCC)**

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est une psychothérapie qui a été largement étudiée, dont l'efficacité a été prouvée dans le traitement de plusieurs troubles psychiatriques à savoir la dépression, les troubles anxieux, les troubles alimentaires et d'autres conditions mentales sévères. La TCC entraîne une amélioration significative du fonctionnement et de la qualité de vie ainsi qu'une réduction des symptômes par rapport à d'autres formes d'approches thérapeutiques ou pharmacologiques. La TCC moderne est basée sur les principes fondamentaux suivants : (1) les problèmes psychologiques résultent de modes de pensée inutiles ou inadaptés, (2) ces problèmes sont basés sur des schémas de comportement inutiles ou inadaptés, (3) les individus peuvent être soulagés de leurs problématiques psychologiques en apprenant de meilleures façons de faire face à l'adversité (stratégies de coping) [290]. De nombreuses techniques sont impliquées dans la TCC, à savoir la psychoéducation, l'utilisation des tâches « à domicile », les compétences de régulation émotionnelle, le questionnement socratique, les exercices d'exposition, etc. Des avancées ont été réalisées en TCC sur la base de preuves de recherche et de pratiques cliniques. Cette thérapie a également été largement appliquée et validée dans le traitement de plusieurs troubles mentaux de l'enfant, en particulier les problèmes liés aux émotions tels que l'anxiété.

Lors de l'application de la TCC aux enfants et aux adolescents du spectre autistique, des modifications et des adaptations sont recommandées. Un nombre croissant d'études examinent l'efficacité des programmes de cette technique dans cette population et les preuves actuelles suggèrent des effets faibles à modérés. Toutefois, il existe des preuves d'une efficacité notable dans le traitement des troubles émotionnels comme l'anxiété chez les patients avec TSA [291–295]. Bien qu'il existe des effets positifs du traitement par TCC pour d'autres troubles tels que l'hyperactivité, les comportements défis et les troubles du sommeil [296–298], d'autres recherches sont nécessaires pour étayer ces preuves. Certains effets positifs du traitement par TCC ont été signalés pour la communication sociale, les comportements sensoriels, la cognition, le comportement adaptatif et l'apprentissage, mais la qualité des preuves a été jugée modérée à faible [234,239,299,300]. Jusqu'à présent, l'efficacité de la TCC a été associée à des profils spécifiques d'autisme, par exemple, les individus verbaux et sans déficits cognitifs.

En Tunisie, les professionnels ont souvent recours aux techniques de la TCC pour les enfants avec TSA. En effet, des formations par le biais de masters professionnels et de Certificats d'Etude Complémentaires en TCC sont disponibles dans trois facultés de médecine tunisiennes (Tunis, Sousse, Sfax) permettant une maîtrise de la technique.

**R 3.13 :** La TCC peut être proposée chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre autistique qui ont des capacités verbales et de raisonnement suffisant pour aborder les problèmes liés aux émotions tels que l'anxiété et la colère. Des modifications peuvent être nécessaires pour faciliter la compréhension et l'application des stratégies de la TCC dans cette population. L'implication des parents et aidants peut favoriser la généralisation des stratégies chez les enfants plus jeunes.

### **3.12 REMÉDIATION COGNITIVE**

Elle est définie comme étant une stratégie d'intervention qui a pour objectif d'améliorer les fonctions cognitives déficitaires. Son origine se base sur les études sur la plasticité cérébrale, qui permet le rétablissement fonctionnel et la réorganisation structuro-fonctionnelle des réseaux neuronaux sous-tendant les fonctions cognitives.

En pédopsychiatrie, la remédiation cognitive suscite un intérêt croissant, notamment pour les enfants atteints de TSA. En effet, malgré une évolution favorable en termes de communication et d'interactions sociales, certains enfants avec TSA, verbaux et sans déficience intellectuelle, suivant une scolarité en milieu ordinaire, continuent à montrer des difficultés dans leurs apprentissages académiques et cela en raison de dysfonctionnements cognitifs affectant principalement les fonctions exécutives, telles que la flexibilité cognitive, la mémoire de travail et la planification. La remédiation cognitive (RC) représente donc une alternative prometteuse dans la prise en charge de ces enfants.

Les études sur la RC chez les enfants avec TSA sont peu nombreuses. Une revue de la littérature menée par Dandil et al a inclus 13 études dont quatre ECR, deux essais contrôlés non randomisés, quatre séries de cas, deux études de faisabilité et une étude de cas. Les résultats ont suggéré une efficacité de la RC dans l'amélioration de la cognition sociale et du fonctionnement cognitif dans le TSA. Les ECR ont soutenu également son efficacité dans l'amélioration du fonctionnement exécutif [301]. Cependant, d'autres études sont nécessaires avec des tailles d'échantillon plus importantes pour explorer l'efficacité à long terme, en utilisant des outils valides et adaptées à l'âge. Ils devraient également tenir compte de l'hétérogénéité du fonctionnement neuropsychologique dans le TSA.

#### **3.12.1 Thérapie par remédiation cognitive (Cognitive Remediation Therapy, CRT)**

Parmi les outils de RC, la Cognitive Remediation Therapy (CRT) est issue du « Frontal Executive Program (FEP) », développé par Rodney Morice et Ann Delahunty et révisé par Reeder, Wykes, Delahunty, Morice [302,303]. Elle vise à améliorer les dysfonctionnements cognitifs et particulièrement exécutifs. Il s'agit d'une méthode papier-crayon ou informatisée, comprenant trois modules : Flexibilité cognitive, Mémoire et Planification. La CRT se base sur l'apprentissage sans erreurs, la répétition massive des tâches, la complexité graduelle des exercices, l'étayage et le renforcement positif. Des exercices à domicile sont assignés aux patients afin d'aider aux apprentissages, à la généralisation des acquis ainsi qu'à la spontanéité. Initialement destinée aux adultes avec schizophrénie, la CRT a été adaptée aux enfants, traduite en arabe par l'équipe de pédopsychiatrie de l'Hôpital Razi, [304–306] et validée en population clinique chez des patients avec un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), avec TSA et avec des troubles spécifiques des apprentissages [115,307–310].

La CRT est un outil riche et complet, élaboré à partir des modèles neuropsychologiques classiques du fonctionnement frontal. Elle doit être intégrée dans un projet de soin individualisé avec d'autres outils de réhabilitation psychosociale pour les enfants avec TSA [309]. La diffusion de cette méthode permettra d'élargir son application pour mieux adapter les thérapies psychosociales aux multiples besoins et difficultés des patients.

Une étude transversale menée par Hajri et al. [307,308] a évalué l'efficacité de la CRT sur un échantillon de 25 enfants et adolescents avec TSA, tous verbaux et ne présentant pas de déficience intellectuelle modérée ou sévère. Les résultats ont montré une amélioration significative au niveau de l'efficience

intellectuelle, de la mémoire de travail, de la flexibilité cognitive, de la planification ainsi qu'au niveau des performances scolaires. Cette étude a montré par ailleurs que l'amélioration de l'estime de soi des participants pouvait participer à augmenter la motivation et l'efficacité de cette technique. Cependant, les défis restent nombreux, notamment la généralisation et le maintien à moyen et long terme des compétences acquises, défis qui ont été relevés en partie par la mise en place de sessions mensuelles de maintien (séances de coaching).

Cette technique est actuellement diffusée en Tunisie par le biais de formations assurées par le service de pédopsychiatrie de l'Hôpital Razi et lors du Certificat d'Etude Complémentaire (CEC remédiation cognitive et réhabilitation psychosociale) de la Faculté de Médecine de Tunis. A ce jour, près de 300 professionnels (médecins, psychologues, orthophonistes, ergothérapeutes, psychomotriciens, éducateurs spécialisés, infirmiers) ont été formés.

**GPP 3.14 :** La thérapie par remédiation cognitive (CRT) peut être proposée aux enfants/adolescents avec trouble du spectre de l'autisme à condition qu'ils soient verbaux et sans déficience intellectuelle modérée ou sévère, afin d'améliorer leurs fonctions exécutives et leurs apprentissages académiques. La CRT doit être dispensée par des professionnels qualifiés avec l'intensité recommandée. La formation des thérapeutes à l'utilisation de la CRT et l'implication des parents dans le processus de la remédiation doivent être poursuivies et encouragées.

### **3.11.2 Remédiation cognitive par le programme NEAR**

Une autre intervention de remédiation cognitive est proposée depuis quelques années en Tunisie, le programme Neuropsychological and Educational Approach to Remediation (NEAR). Cette technique de remédiation cognitive de groupe destinée à l'origine aux patients avec schizophrénie, a depuis peu été élargie à d'autres indications notamment aux patients à ultra haut risque de transition psychotique (UHR) [311,312]. Cette méthode a été récemment enrichie pour être adaptée aux adolescents avec TSA par l'équipe de pédopsychiatrie de l'Hôpital Razi à l'occasion d'un travail de recherche collaboratif les associant à l'auteure de l'outil (Alice Medalia, Colombia University, USA) et l'équipe du C3RP du SHU de l'Hôpital Sainte Anne. La méthode inclut des exercices cognitifs informatisés (outil PRESCO de Happy neuron) et des Bridging groupes inspirés des TCC, comportant des sessions pratiques avec des scénarios de situations sociales permettant aux participants d'aborder différentes situations de la vie courante. Ces adaptations ont mis l'accent sur l'amélioration de la pragmatique du langage, la théorie de l'esprit (ToM), la reconnaissance des émotions, l'empathie et le style attributionnel qui n'étaient pas très développés dans la méthode princeps. Les thèmes abordés dans les bridging groupes sont ceux les plus problématiques au quotidien pour les adolescents avec TSA, tenant compte des spécificités culturelle tunisiennes. La durée du programme est d'environ 6 mois à raison d'une à deux séances hebdomadaires de 120 minutes chacune [254].

La validation du programme NEAR enrichi a été réalisée par le biais d'une étude contrôlée non randomisée, menée auprès d'un groupe de quinze patients versus groupe contrôle (quinze patients recevant la thérapie habituelle), tous verbaux, suivis pour TSA sans déficience intellectuelle modérée à sévère, scolarisés en milieu ordinaire. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration significative de la neurocognition, de la cognition sociale et de la pragmatique du langage, ainsi qu'un transfert réussi des acquis dans la vie quotidienne, comme en témoigne l'amélioration des habiletés sociales, de l'estime de soi, de l'autonomie, et du fonctionnement général avec renforcement des liens interpersonnels en milieu scolaire et familial [252].

**GPP 3.15 :** La méthode NEAR pour la remédiation cognitive et l'entraînement aux compétences sociales pourrait être proposée aux adolescents avec trouble du spectre de l'autisme à condition qu'ils soient verbaux et n'ayant pas de déficience intellectuelle modérée ou sévère, afin d'améliorer leurs habiletés cognitives et sociales.

### **3.13 INTERVENTIONS POUR DES BESOINS PARTICULIERS**

Les enfants et adolescents sur le spectre de l'autisme peuvent présenter des besoins variés et nécessiter différents niveaux de soutien tout au long de leur développement. Bien que certaines approches soient plus établies que d'autres, aucune étude ne prouve la supériorité d'un modèle d'intervention sur un autre. Les besoins de l'enfant, les préférences familiales et la disponibilité des ressources doivent orienter l'élaboration du protocole thérapeutique qu'il cible un modèle d'intervention spécifique ou une combinaison d'approches. Il est également important d'évaluer et de répondre continuellement aux besoins du sujet au fil du temps (voir le chapitre 7 : Conditions co-occidentales dans l'autisme).

#### **ABREVIATIONS**

ABA : Analyse Comportementale Appliquée ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised  
CAA : Communication Alternative et Augmentée CEC : Certificat d'Études Complémentaires  
CRT : Thérapie par Remédiation Cognitive  
DIR/Floortime : Developmental Individual-Difference Relationship-Based/Floortime DSM-5 : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 5<sup>e</sup> édition  
ECR : Essai Contrôlé Randomisé ESDM : Early Start Denver Model  
ESI : Projet d'Interaction Sociale Précoce  
FCT : Formation à la Communication Fonctionnelle FEP : Frontal Executive Program  
ICIP : Intervention Comportementale Intensive Précoce  
IDNC : Interventions Développementales Naturalistes et Comportementales JASPER : Joint Attention, Symbolic Play, Engagement, and Regulation  
NEAR : Approche Neuropsychologique Éducative de Remédiation ORL : Oto-Rhino-Laryngologie  
P-ESDM : Modèle de Denver pour les Parents en Début d'Intervention PEAA : Programme d'Expériences d'Apprentissage Alternatives  
PECS : Picture Exchange Communication System®  
PEERS : Programme d'Éducation et d'Enrichissement des Relations Sociales PRT : Entraînement aux Réponses Pivots  
RIT : Entraînement à l'Imitation Réciproque  
SCERTS : Social Communication, Emotion Regulation, Transactional Support  
SENSE: Social Engagement and Neurodevelopmental Enrichment through Sensory Experiences  
TCC : Thérapie Comportementale et Cognitive  
TCCE : Thérapie Comportementale, Cognitive et Émotionnelle  
TEACCH: Treatment and Education of Autistic and related Communication-Handicapped Children  
ToM : Théorie de l'Esprit  
TRE : Thérapie de Régulation Émotionnelle TRP : Thérapie par Réponse Pivot  
TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme

## SYNTHESE DU CHAPITRE 3

Type d'intervention	Description	Efficacité/ indication	Disponibilité en Tunisie
<b>Communication alternative augmentée</b>	Communiquer autrement que par la parole	Indiquée pour soutenir la communication (compréhension et expression)	Une application mobile innovante a été développée (NaTech)
<b>Interventions axées sur la communication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'entraînement aux réponses pivots : approche dérivée de l'Analyse Comportementale</li> <li>Appliquée, qui couvre des approches d'intervention comportementale et développementale naturaliste basées sur la communication</li> <li>- La rééducation orthophonique</li> <li>- L'intervention portant sur la prosodie du discours</li> </ul>	Améliorent le langage et la communication sociale	La rééducation orthophonique est pratiquée en Tunisie
<b>Interventions développementales</b>	Axées sur le soutien de l'apprentissage des compétences des enfants par le biais d'interactions avec d'autres personnes, en particulier les parents	Indiquée pour améliorer les difficultés en communication et en interaction sociale	Le Floortime, existe en Tunisie
<b>Intervention comportementale intensive précoce</b>	Basée sur les principes de l'analyse du comportement qui sont utilisées pour acquérir de nouvelles compétences ou réduire l'occurrence de comportements spécifiques	Améliore le développement des compétences adaptatives et des capacités cognitives	Certains professionnels s'en inspirent
<b>Thérapie de régulation émotionnelle</b>	Elle permet d'enseigner la reconnaissance, la perception, la régulation et la gestion des émotions	Améliore la reconnaissance des émotions et les compétences socio-communicatives des bénéficiaires	Elle est émergente, mais pas encore développée
<b>Interventions développementales naturalistes et comportementales</b>	Intègrent les théories comportementales et développementales, dispensées dans des environnements naturels et basées sur la motivation de l'enfant	Améliorent les compétences en communication sociale, en langage, dans les domaines de la cognition et du jeu	Elles ne sont pas courantes, quelques professionnels utilisent le Denver et l'ESDM ou des techniques qui s'en inspirent

<b>Intervention axée sur le jeu</b>	Vise à soutenir l'apprentissage des enfants par le biais d'interactions avec les pairs  Elles sont naturalistes et tiennent compte du processus de développement	Visent à améliorer le langage, l'attention conjointe et les compétences d'engagement social, en particulier pour les moins de 12 ans	Ces techniques sont utilisées couramment par les professionnels et les parents
<b>Interventions sensorielles</b>	- la thérapie d'intégration sensorielle  - les modifications sensorielles de l'environnement & les stratégies de modulation sensorielle	Recommandées chez les enfants âgés de 3 à 12 ans afin d'améliorer la communication sociale et la participation fonctionnelle ;  Envisagées pour répondre aux besoins sensoriels spécifiques des enfants avec TSA	Ces thérapies sont pratiquées par les ergothérapeutes et les psychomotriciens
<b>Intervention sur les compétences sociales</b>	Vise à améliorer les compétences en communication sociale et en interaction	Effets positifs sur les comportements difficiles, les compétences adaptatives et cognitives, ainsi que sur les compétences scolaires et d'apprentissage	Le programme PEERS a été développé pour les adolescents TSA
<b>Interventions basées sur les supports visuels, exemple le programme TEACCH</b>	Repose sur des modifications environnementales pour enseigner des compétences et réduire les problèmes de comportement, en collaboration avec les parents	Développement des compétences de vie quotidienne,  Généralisation des apprentissages dans divers contextes renforçant l'autonomie de l'enfant	Le modèle TEACCH est largement utilisé par les éducateurs spécialisés, les orthophonistes et les ergothérapeutes
<b>Thérapie cognitivo-comportementale</b>	Techniques cognitivo-comportementales et émotionnelles appliquées à la dépression et l'anxiété	Enfants et adolescents avec TSA qui ont des capacités verbales et de raisonnement suffisants pour la gestion de l'anxiété et la colère	Ces thérapies sont développées en Tunisie
<b>Remédiation cognitive</b>	A pour objectif d'améliorer les fonctions cognitives déficitaires  - Thérapie par remédiation cognitive (CRT) - Remédiation cognitive par NEAR	La CRT améliore les fonctions exécutives et les apprentissages académiques,  La méthode NEAR améliore les compétences cognitives et sociales	Ces méthodes sont développées en Tunisie

## CHAPITRE 4 : TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

La prise en charge des patients avec TSA, qu'il s'agisse des troubles qui lui sont inhérents ou des conditions associées doit être multimodale et abordée dans un cadre pluridisciplinaire. Les comportements défi, l'hyperactivité, les troubles attentionnels, l'anxiété, la dépression, les tics, les comportements obsessionnels compulsifs et les troubles du sommeil sont autant d'exemples de symptômes nécessitant une intervention. Bien que les agents pharmacologiques puissent contribuer à réduire ces symptômes, il convient d'y associer des approches psychologiques, comportementales et environnementales. Il faut tenir compte des particularités développementales de chaque enfant, des pathologies somatiques sous-jacentes ou associées ainsi que du contexte social et environnemental susceptibles d'affecter la santé mentale de l'enfant avec TSA. Le traitement pharmacologique de toute affection co-ocurrente ne doit être entrepris que par des médecins qualifiés, ayant reçu une formation spécialisée appropriée dans le maniement des produits. La prescription polymédicamenteuse requiert une vigilance de la part du médecin prescripteur en raison de la possibilité d'interactions entre les différents agents pharmaceutiques, de la nécessité de surveiller la réponse clinique et les effets secondaires éventuels. De plus, il existe une variabilité individuelle de la réponse chez les enfants et adolescents souffrant de TSA.

Bien que l'autisme ne puisse pas être guéri par des médicaments, des études ont évalué l'effet de divers agents pharmacologiques sur ses symptômes. Ce chapitre expose les données scientifiques mises à jour à ce sujet.

La plupart des données probantes disponibles sur l'efficacité des traitements pharmacologiques concernent des enfants de plus de 5 ans ainsi que les adolescents avec TSA. La prudence est donc de mise lorsqu'il s'agit d'extrapoler ces données aux enfants d'âge préscolaire. L'utilisation de la pharmacothérapie chez ces derniers est généralement déconseillée.

### 4.1 AGENTS PHARMACOLOGIQUES CIBLANT LES TROUBLES CO-OCCURENTS DE L'AUTISME

#### 4.1.1 Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

##### 4.1.1.1 Méthylphénidate

Le méthylphénidate est un médicament psychostimulant largement utilisé dans le traitement du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). Son mécanisme d'action implique les catécholamines dans le cortex préfrontal et le striatum. Il se présente sous deux formes : à libération immédiate et à libération prolongée. La posologie optimale est déterminée par le médecin prescripteur en respectant les règles de prescription. Son utilisation dans la prise en charge des enfants et adultes avec TSA comorbide à un TDAH a été étayée par les données de la recherche scientifique [313]. Les principaux effets indésirables rapportés sont à type de céphalées, baisse de l'appétit, sensation d'inconfort digestif, nausées, anxiété et insomnie. Les effets indésirables sont dose-dépendants et requièrent une surveillance.

En Tunisie, le méthylphénidate est indiqué pour le traitement du TDAH chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans et les adolescents jusqu'à 18 ans dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale. Il est disponible sous la forme de comprimés à la dose de 10 milligrammes, Ritaline\*. Méthylphénidate est classé dans le tableau B (stipéfiants). La forme à délitement prolongé, le Concerta\* n'est plus commercialisé en Tunisie depuis janvier 2024.

**R 4.1 : Le méthylphénidate doit être considéré comme le traitement de première intention du TDAH chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Tout projet thérapeutique doit comprendre une prise en charge non médicamenteuse.**

#### **4.1.1.2 Atomoxétine**

L'atomoxétine est un médicament non psychostimulant approuvé dans le traitement du TDAH chez les sujets avec TSA. Une méta-analyse a montré qu'il améliore les symptômes du TDAH dans l'autisme [314]. Une étude évaluant l'effet de l'atomoxétine associée à la rispéridone a montré une amélioration significative de la sévérité des symptômes autistiques à la CARS et une amélioration significative de l'impression globale et de l'index de sévérité à la CGI [315]. Les effets indésirables de l'atomoxétine incluent des nausées, une baisse de l'appétit et des effets indésirables d'ordre thymique qui sont tolérés par la plupart des patients. Dans le cas où le méthylphénidate est contre-indiqué ou mal toléré chez les enfants et les adolescents avec TSA, l'utilisation de l'atomoxétine peut être considérée.

Ce médicament n'est plus commercialisé en Tunisie.

#### **4.1.1.3 Agonistes des récepteurs $\alpha$ 2 adrénergiques :**

##### **Guanfacine**

La guanfacine a l'AMM dans plusieurs pays dont la France dans le traitement du TDAH chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, chez qui les médicaments psychostimulants n'ont pas été tolérés et/ou ont été inefficaces. Son efficacité est moindre, comparée au placebo, sur les symptômes du TDAH et reste incertaine chez les patients pour qui le méthylphénidate n'a pas été toléré et/ou a été inefficace, avec absence de données fiables dans cette sous-population. En raison d'un profil de tolérance préoccupant, des effets indésirables neuropsychiatriques et cardiovasculaires à court terme et des effets à long terme inconnus, une surveillance continue de la survenue d'effets indésirables tels qu'une somnolence, une sédation, une hypotension artérielle, une bradycardie, une prise de poids et des idées suicidaires doit être effectuée durant la titration, ainsi que lors de la poursuite du traitement. Deux articles issus d'un essai contrôlé randomisé (ECR) ont montré que la guanfacine avait un impact significatif sur l'hyperactivité et l'inattention chez les enfants avec TSA et TDAH [316,317]. L'échantillon avait une faible taille. Les patients traités à la guanfacine présentaient des symptômes gastro-intestinaux, une somnolence, des troubles du comportement, une sécheresse buccale et une baisse de l'appétit. D'autres études sont requises pour étayer ces résultats. Ce traitement pourrait être envisagé en dernière intention.

En Tunisie, la guanfacine n'est pas commercialisée.

##### **Clonidine**

La clonidine est un antihypertenseur d'action centrale  $\alpha$ 2-sympathomimétique. Elle a montré un intérêt dans le TDAH, mais la taille d'effet est inférieure à celle des psychostimulants. Une étude récente a montré une amélioration des comportements perturbateurs [318]. Deux ECR ont rapporté que la clonidine a été efficace dans l'amélioration de l'hyperactivité, l'hyperexcitabilité, les autostimulations, l'agressivité, l'irritabilité et la labilité de l'humeur chez des enfants avec TSA [319,320]. Parmi les effets indésirables, l'effet dépressogène de la clonidine est bien connu. Par ailleurs, une surveillance cardiovasculaire est nécessaire, en raison notamment du risque d'hypotension. Enfin, l'arrêt brutal du traitement est strictement contre-indiqué compte tenu du risque de survenue d'un syndrome de sevrage, avec un rebond hypertensif et une tachycardie. La clonidine ne peut être envisagée que comme un traitement de dernière intention.

La clonidine n'est plus commercialisée en Tunisie.

## 4.1.2 Comportements défis et troubles psychiatriques associés

### 4.1.2.1 Les antipsychotiques

La rispéridone est un antipsychotique de deuxième génération qui a une affinité pour les récepteurs de la dopamine (D2), de la sérotonine (5-HT2A), des récepteurs adrénergiques (alpha 1, alpha 2) et de l'histamine (H1). Le mécanisme d'action de la rispéridone n'est pas entièrement élucidé, les théories actuelles se concentrent principalement sur sa capacité à bloquer les récepteurs D2 et 5-HT2A. L'aripiprazole est un antipsychotique de deuxième génération qui agit comme un agoniste D2 partiel, un agoniste 5HT-1A partiel et un antagoniste 5-HT2A. La rispéridone et l'aripiprazole sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis pour le traitement de l'irritabilité et de l'agressivité chez les enfants (à partir de l'âge de 5 ans pour la rispéridone et de 6 ans pour l'aripiprazole). Les revues systématiques portant sur les effets de la rispéridone chez les enfants du spectre autistique ont fourni des preuves de son efficacité dans le traitement de l'irritabilité, ainsi que des preuves en faveur de la réduction des comportements répétitifs [321,322]. Trois ECR ont également fourni des preuves solides de l'efficacité à court terme de l'aripiprazole dans la réduction de l'irritabilité, de l'hyperactivité et des stéréotypies chez les enfants avec TSA [323–325]. La certitude des preuves est élevée (risque de biais faible à modéré) pour la rispéridone et l'aripiprazole dans l'amélioration des comportements défi à court terme (moins de 6 mois). Les comportements se sont améliorés à plus long terme ( $\geq 6$  mois) lorsque ces deux antipsychotiques ont été utilisés versus placebo. Cependant, la fiabilité de cette conclusion est faible (faible force de preuve) car seules cinq études ont assuré un suivi de plus de 6 mois. Les travaux ont montré que la rispéridone et l'aripiprazole avaient un profil d'efficacité et de sécurité comparable. Les deux médicaments ont tendance à provoquer de la somnolence et une prise de poids.

Les données sont insuffisantes pour évaluer les effets de la rispéridone lorsqu'elle est utilisée en association avec des agents d'appoint (amantadine, buspirone, célecoxib, mémantine, riluzole, Gingko biloba, pioglitazone ou topiramate), car aucune étude ne porte sur le même agent d'appoint (force probante insuffisante). Deux ECR ont porté sur la rispéridone utilisée en association avec la N-acétylcystéine, mais les données n'étaient pas suffisantes pour se prononcer sur les effets, compte tenu du faible nombre de participants et le nombre élevé de perdus de vue.

Il existe peu ou pas de données récentes issues d'ECR sur l'efficacité d'autres antipsychotiques (il s'agit essentiellement d'études ouvertes, d'analyses rétrospectives de dossiers et de séries de cas).

En Tunisie, la rispéridone a l'AMM dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante, dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et chez les adolescents présentant une déficience intellectuelle diagnostiquée selon les critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. L'aripiprazole est disponible en Tunisie mais pas dans ces indications.

**R 4.2 :** La rispéridone peut être utilisée à court terme pour traiter les comportements défis (irritabilité et hyperactivité) chez les enfants et adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme. Les preuves sont insuffisantes pour conclure que la rispéridone est bénéfique à long terme (plus de 6 mois). La rispéridone peut provoquer une prise de poids et une somnolence.

#### **4.1.2.2 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Les ISRS sont une classe d'antidépresseurs couramment utilisés en psychiatrie pour le traitement de l'anxiété, de la dépression et des TOC. Le traitement par ISRS entraîne une activation accrue des systèmes cérébraux sérotoninergiques. Son utilisation chez les enfants et les adolescents fait l'objet d'une mise en garde (FDA 2004) en raison d'un risque accru de survenue de pensées, sentiments et/ou comportements suicidaires chez les jeunes. Une étude publiée par Cochrane a montré que les ISRS n'apportent qu'un bénéfice limité chez les enfants et les adolescents avec TSA [326]. Les données sont en faveur de l'usage de la fluoxétine dans le traitement des enfants et des adolescents avec TSA souffrant de troubles anxieux, dépressifs ou TOC. Toutefois il n'existe pas à ce jour d'études cliniques randomisées évaluant avec preuve, l'efficacité des ISRS dans ces situations cliniques. Leur utilisation pour traiter ces troubles associés doit donc se faire au cas par cas en se référant aux recommandations émises pour la population non autistique et doit se faire par un spécialiste qualifié ayant reçu une formation appropriée.

En Tunisie, les ISRS ont l'AMM pour les troubles anxieux et les troubles de l'humeur à partir de l'âge de 18 ans. La sertraline a l'AMM pour le trouble obsessionnel compulsif à partir de l'âge de 6 ans et la fluoxétine a l'AMM à partir de l'âge de 8 ans pour la dépression modérée à sévère en association à la psychothérapie [327].

**R 4.3 : Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (par exemple, fluoxétine, sertraline, escitalopram, paroxétine) ne doivent pas être utilisés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Les ISRS peuvent être utilisés pour traiter des troubles psychiatriques co-occurrents comme l'anxiété, la dépression ou le TOC. Cette indication doit être posée par un spécialiste qualifié.**

#### **4.1.2.3 Antidépresseurs tricycliques (ADT)**

Les ADT inhibent la recapture pré-synaptique de la norépinéphrine et de la sérotonine et bloquent également les récepteurs cholinergiques, histaminergiques, alpha1-adrénergiques et sérotoninergiques, ce qui entraîne des effets secondaires indésirables. Outre le traitement de la dépression majeure, ils ont également été utilisés pour les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles paniques et le traitement de la douleur. Toutefois, leur usage a fortement diminué en raison de la disponibilité d'autres antidépresseurs mieux tolérés et plus sûrs en cas de surdosage.

Une revue Cochrane, portant sur trois petits essais, étudiant les effets de la prescription de deux ADT (clomipramine et tianeptine), a montré des résultats mitigés. Avec la clomipramine, les auteurs ont noté une amélioration des symptômes autistiques, de l'irritabilité et des symptômes obsessionnels/compulsifs, des résultats contradictoires pour l'hyperactivité et aucune amélioration pour le discours inapproprié. Avec tianeptine, il n'y a pas eu d'amélioration de l'irritabilité, de l'hyperactivité, du contact oculaire et du discours inapproprié. Un degré important de somnolence a été rapporté ainsi qu'une réduction du niveau d'activité avec tianeptine. Il a été noté par ailleurs un taux d'arrêt élevé dans l'un des groupes avec clomipramine [328].

La clomipramine a l'AMM en Tunisie dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), les troubles obsessionnels compulsifs, la prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. La tianeptine n'est pas disponible en Tunisie.

**R 4.4 :** Les antidépresseurs tricycliques (ADT) comme la clomipramine, ne doivent pas être utilisés pour gérer les comportements défis chez les enfants et les adolescents atteints du spectre autistique. Les ADT peuvent être considérés comme une option de deuxième ou troisième intention pour traiter les troubles psychiatriques (par exemple, la dépression) sur prescription d'un spécialiste qualifié.

#### **4.1.2.4 Anti épileptiques et stabilisateurs de l'humeur**

Les antiépileptiques, tels que l'acide valproïque, la lamotrigine et le lévétiracétam, sont utilisés comme stabilisateurs de l'humeur. Avec le lithium, ils ont été examinés chez les enfants et les adolescents souffrant de TSA.

Une revue systématique et une méta-analyse de sept ECR en double aveugle (n=171) n'ont pas montré de bénéfices significatifs de l'acide valproïque (seul ou en association avec la fluoxétine), de la lamotrigine, du lévétiracétam et du topiramate (en association avec la rispéridone) pour la gestion des comportements défis par rapport au placebo [329]. Cependant, dans une autre étude, l'utilisation du lévétiracétam semble améliorer le comportement et les fonctions cognitives chez les patients avec TSA présentant des décharges épileptiformes subcliniques [330]. Il n'existe que de très rares études de cas décrivant l'utilisation de l'oxcarbazépine pour améliorer l'irritabilité et l'agitation dans les TSA. Il en est de même de l'utilisation du lithium pour les symptômes maniaques.

Ainsi, il n'y a pas suffisamment de preuves pour étayer l'utilisation de l'acide valproïque, de la lamotrigine, du lévétiracétam, du topiramate, de l'oxcarbazépine et du lithium pour traiter les comportements défis chez les enfants et les adolescents avec TSA.

En Tunisie, l'acide valproïque, la lamotrigine et le lévétiracétam sont disponibles et ont l'AMM dans les épilepsies de l'enfant et de l'adolescent. Chez l'enfant, ils peuvent être administrés à partir de l'âge de 6 ans. Le topiramate et l'oxcarbazépine ne sont pas disponibles.

**R 4.5 :** Les antiépileptiques/stabilisateurs de l'humeur ne doivent pas être systématiquement utilisés pour la prise en charge des comportements défis chez les enfants et les adolescents avec TSA. Ils peuvent être considérés comme une option de deuxième ou de troisième intention pour traiter les comportements défis ou les troubles psychiatriques chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme, et ce sur prescription d'un spécialiste qualifié.

#### **4.1.2.5 Mirtazapine**

La mirtazapine est un antidépresseur tétracyclique qui augmente la libération de la noradrénaline et de la sérotonine en antagonisant les récepteurs alpha2-adrénergiques présynaptiques et les récepteurs de la sérotonine (5HT2 et 5-HT3). Il existe des preuves limitées provenant d'études de cas et d'études ouvertes suggérant l'amélioration de l'agressivité, des comportements auto-agressifs, de l'irritabilité, de l'hyperactivité, de l'anxiété, de la dépression, de l'insomnie et des comportements sexuellement inappropriés avec la mirtazapine [322]. Un ECR a montré des résultats prometteurs dans l'amélioration de l'anxiété chez les enfants et les adolescents avec TSA [331]. De plus, des études de cas récentes concordent avec des rapports antérieurs indiquant que la mirtazapine aide à améliorer les comportements restreints et répétitifs sévères et les comportements sexuels inappropriés. Des améliorations de l'appétit, du sommeil, de l'irritabilité et de l'agressivité ont également été rapportées. L'utilisation de la mirtazapine semble être bien tolérée, les effets indésirables sont généralement légers et transitoires et comprennent une augmentation de l'appétit, de l'irritabilité et une sédation transitoire. Cependant, dans la littérature il n'y a

pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation de la mirtazapine pour la gestion de l'anxiété ou des comportements défis chez les enfants et les adolescents avec TSA. La mirtazapine ne devrait pas être utilisée de manière systématique pour la gestion des troubles du comportement chez les enfants et les adolescents autistes. Elle peut être envisagée comme une option de deuxième ou troisième ligne pour traiter l'anxiété chez certains enfants et adolescents avec TSA, sur prescription d'un spécialiste qualifié.

La mirtazapine est autorisée pour le traitement de la dépression majeure de l'adulte en Tunisie et n'a pas l'AMM chez l'enfant et l'adolescent.

#### **4.1.2.6 Buspirone**

La buspirone est un nouvel agent anxiolytique qui agit comme un agoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT1A. La buspirone est approuvée par la FDA américaine pour le traitement des troubles anxieux, tel que le trouble anxiété généralisée.

Un ECR en double aveugle a évalué la buspirone versus placebo en adjonction avec la rispéridone pour le traitement des comportements défis chez les enfants avec TSA [332]. Les enfants recevant la buspirone en association avec la rispéridone ont présenté une réduction de plus de 30% du score d'irritabilité, réduction supérieure à celle observée chez ceux recevant le placebo et la rispéridone. Cependant, dans cette étude, on relève un risque relativement élevé de biais, rendant la certitude des preuves très faible. Une autre étude rétrospective a montré une amélioration des symptômes d'anxiété, initialement modérés chez des enfants avec TSA [333]. Dans l'ensemble, les données probantes sont insuffisantes pour justifier l'utilisation de la buspirone chez les enfants et les adolescents avec TSA.

En Tunisie, la buspirone n'est pas commercialisée.

**R 4.6 : La buspirone ne doit pas être utilisée en adjonction avec la rispéridone pour le traitement des comportements défis chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.**

#### **4.1.2.7 Célécoxib**

Le mécanisme d'action du célecoxib passe par l'inhibition sélective de la cyclooxygénase-2 (COX-2), responsable de la synthèse des prostaglandines, qui favorisent l'inflammation et la douleur associée. Ce mécanisme d'action confère au célecoxib ses effets analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques.

Il n'existe qu'un ECR en double aveugle évaluant l'efficacité de l'association du célecoxib à la rispéridone versus rispéridone avec placebo chez 40 enfants avec TSA [334]. Les résultats ont montré une amélioration significative de l'irritabilité, du retrait social et des stéréotypies dans le groupe célecoxib par rapport au placebo. Toutefois, les preuves scientifiques ne sont pas assez solides pour plaider en faveur de l'utilisation du célecoxib en adjonction avec la rispéridone dans la prise en charge des comportements défis dans le TSA. Globalement, il n'y a pas suffisamment de preuves pour l'utilisation du célecoxib chez les enfants et adolescents avec TSA.

En Tunisie, le célecoxib est commercialisé sous forme de comprimés et sous forme injectable, mais n'a pas l'AMM pour cette indication.

**R 4.7 : Le célecoxib ne doit pas être utilisé en adjonction avec la rispéridone dans la prise en charge des comportements défis dans le trouble du spectre de l'autisme.**

#### **4.1.2.8 Galantamine**

La galantamine est un inhibiteur du cholinestérase à double mécanisme d'action. Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'acétylcholine estérase qui renforce l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques, ce qui entraîne une augmentation de la neurotransmission cholinergique dans le système nerveux central.

Un ECR en double aveugle évaluant la galantamine versus placebo en association avec la rispéridon a été mené auprès de 40 enfants avec TSA. Les résultats ont montré une amélioration significativement plus importante chez les enfants ayant reçu la galantamine, et ce au niveau des sous-échelles irritabilité et léthargie/retrait social de la grille d'observation ABC [335]. Le risque de biais est faible dans cette étude, mais il s'agit du seul ECR à avoir étudié les avantages de l'association de la galantamine à la rispéridon. Ainsi, il n'y a pas suffisamment de preuves pour que la galantamine soit utilisée en association avec la rispéridon dans la prise en charge des comportements défis dans le TSA.

La galantamine n'est pas commercialisée en Tunisie.

**R 4.8 : La galantamine ne doit pas être utilisée en association avec la rispéridon pour le traitement des comportements défis chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.**

#### **4.1.3 Troubles du sommeil**

##### **4.1.3.1 Mélatonine**

La mélatonine est une hormone endogène produite par la glande pinéale qui régule le cycle veille-sommeil. Lorsqu'elle est administrée de manière exogène, elle a des effets bénéfiques sur la latence d'endormissement.

Deux ECR ont évalué l'effet de la mélatonine à libération immédiate [336,337] et deux autres ECR ont étudié les effets de la mélatonine à libération prolongée [338,339] chez des enfants avec TSA et troubles du sommeil associés. La qualité des preuves de ces travaux était jugée moyenne. Ces travaux ont conclu que la mélatonine à libération immédiate réduit la latence du sommeil et que la mélatonine à libération prolongée réduit la latence du sommeil et augmente la durée totale du sommeil chez ces enfants. Une méta-analyse plus ancienne, réalisée en 2011 (cinq ECR en double aveugle) a montré une taille d'effet importante en faveur de la mélatonine sur la durée du sommeil et la latence d'endormissement [340].

Une méta-analyse sur les interventions comportementales, incluant trois essais contrôlés randomisés, a également rapporté des effets significatifs en termes d'amélioration du sommeil. Il existe donc des preuves modérées (risque de biais faible à modéré) pour la mélatonine dans l'amélioration des troubles du sommeil chez les enfants avec TSA [341,342].

En Tunisie, la mélatonine est disponible uniquement sous la forme libération immédiate et n'est pas considérée comme un médicament indexé par la Direction de la pharmacie et du médicament. Elle est commercialisée en vente libre comme produit parapharmaceutique selon une circulaire du ministère de la Santé. Elle est disponible sous forme de comprimés ou gélules dosés à 1mg.

**R 4.9 : La mélatonine peut être envisagée pour les troubles du sommeil en l'absence d'efficacité des interventions psychosociales. Sa prescription doit être couplée à une intervention psychosociale réalisée par un spécialiste qualifié dans l'évaluation et à la gestion des troubles du sommeil chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.**

## 4.2 AGENTS PHARMACOLOGIQUES CIBLANT LES SYMPTÔMES CARDINAUX DU TSA

### 4.2.1 Agents glutamatergiques et acide gamma-aminobutyrique (GABA) ergiques

L'autisme est associé à de multiples anomalies des neurotransmetteurs, y compris des neurotransmetteurs d'acides aminés (glutamate, acide  $\gamma$ -aminobutyrique, GABA) [343]. L'utilisation des agents glutamatergiques et GABA est sous-tendue par l'hypothèse selon laquelle les TSA sont le résultat d'un déséquilibre de la balance excitation/inhibition au cours des stades clés du développement (une trop grande excitation, une trop faible inhibition ou la combinaison des deux). Ainsi, les agents pharmacologiques ciblant le glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur, et le GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur, pourraient être bénéfiques dans le traitement du TSA.

#### 4.2.1.1 Acamprosate

L'acamprosate est un médicament utilisé pour le maintien de l'abstinence à l'alcool chez les adultes. Il se lie au récepteur glutamatergique N-méthyl-D-aspartate (NMDA), en renforçant l'activation à faibles concentrations de glutamate et en inhibant l'activation du récepteur à fortes concentrations de glutamate. L'acamprosate agit également comme un antagoniste des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR), il bloque les effets neurotoxiques de l'agoniste mGluR trans-ACPD et a des effets agonistes sur le GABA de type A.

Une étude pilote ouverte sur l'acamprosate a montré une amélioration de la réactivité sociale sur l'échelle d'évaluation de la réactivité sociale chez 5 des 6 adolescents avec TSA étudiés [344]. Dans un essai ultérieur en simple aveugle avec placebo, 6 des 9 sujets avec TSA bénéficiant de ce médicament ont été considérés comme répondeurs au traitement selon la CGII (Clinical Global Impressions Improvement) et selon la sous échelle de retrait social de l'ABC (Aberrant Behaviour checklist) [345]. Aucun essai contrôlé randomisé en double aveugle sur l'acamprosate dans l'autisme n'a été réalisé à ce jour.

L'acamprosate n'est pas disponible en Tunisie.

**R 4.10 : L'acamprosate ne doit pas être utilisé dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

#### 4.2.1.2 Amantadine

L'amantadine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Elle se lie à ces récepteurs pour éviter leur excitation excessive par le neurotransmetteur glutamate et augmente également la dopamine synaptique. Elle réduit les comportements problématiques liés au dysfonctionnement exécutif.

Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo évaluant les effets de l'amantadine sur les comportements défis chez 39 jeunes atteints de TSA a montré une diminution statistiquement significative de l'hyperactivité et du discours inapproprié avec l'amantadine par rapport au placebo et ce, selon les évaluations des cliniciens et non selon les rapports des parents. Une amélioration modérée des scores d'impression clinique globale (CGI-I) a été observée chez 53% des jeunes sous amantadine contre 25% sous placebo [346]. Un autre ECR en double aveugle, versus placebo a évalué l'ajout d'amantadine à la rispéridone chez 40 enfants avec TSA. L'échelle d'évaluation des comportements aberrants (ABC-C) cotée par les cliniciens a montré une diminution statistiquement significative de l'irritabilité et de l'hyperactivité avec l'amantadine par rapport au placebo après 10 semaines [347].

Les principaux effets indésirables rapportés comprenaient l'insomnie, des hallucinations visuelles, des

œdèmes des membres inférieurs, une instabilité et une hypotension orthostatique. Cependant, ces effets n'étaient pas statistiquement significatifs. Actuellement, il y a un nombre insuffisant d'études examinant les effets de l'amantadine sur les principaux symptômes de l'autisme et en tant qu'adjvant à la rispéridon dans le traitement de l'irritabilité dans l'autisme.

L'amantadine est disponible en Tunisie, elle n'a pas l'AMM dans cette indication.

**R 4.11 :** L'amantadine ne doit pas être utilisée dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. L'amantadine ne doit pas non plus être utilisée comme adjvant de la rispéridon pour le traitement de l'irritabilité chez les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme.

#### **4.2.1.3 Arbaclofen**

L'arbaclofen est un agoniste du récepteur GABA de type B. Il agit aussi au niveau pré-synaptique pour réduire la libération de glutamate et peut donc avoir un mécanisme qui converge avec celui des antagonistes du mGluR5.

Dans un essai ouvert de 8 semaines avec l'arbaclofen chez 32 enfants et adolescents avec TSA, une amélioration a été observée sur plusieurs critères d'évaluation, notamment les sous-échelles d'irritabilité et de léthargie/retrait social de l'ABC, l'échelle d'évaluation des interactions sociales, le CY-BOCS-PDD et les échelles d'impression clinique globale [348]. Une étude de phase II randomisée, contrôlée versus placebo, de l'arbaclofen a été menée chez 150 participants avec TSA âgés de 5 à 21 ans. Aucune différence avec le placebo n'a été détectée au principal critère d'évaluation : la sous-échelle de retrait social/léthargie de l'Aberrant Behaviour Checklist évaluée par les parents. Cependant, une amélioration a été observée dans l'impression clinique globale de gravité évaluée par le clinicien et dans le domaine des interactions sociales de l'échelle de comportement adaptatif de Vineland II chez les participants recevant de l'arbaclofen [349]. L'arbaclofen a été généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents incluent les vomissements (15,8%), les infections des voies respiratoires supérieures (13,2%), la labilité de l'humeur (10,5%) et les maux de tête (10,5%). Des études sont en cours pour déterminer si l'arbaclofen est supérieur au placebo chez les personnes avec TSA pour améliorer le fonctionnement social et d'autres critères secondaires sur 16 semaines, avec un bon profil de sécurité et de tolérabilité [350].

L'arbaclofen n'est pas disponible en Tunisie.

**R 4.12 :** L'arbaclofen ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

#### **4.2.1.4 Bumétanide**

Le bumétanide est un diurétique de l'anse et un antagoniste de NKCC1, il a été proposé comme un traitement potentiel pour les comportements autistiques en raison de son action de réduction du chlorure intracellulaire et de la diminution de la signalisation excitatrice anormale du GABA [351,352]. Le neurotransmetteur GABA exerce des actions inhibitrices dans le système nerveux adulte. Chez le fœtus, le système GABA présente une activité excitatrice durant le développement normal du système nerveux central. La persistance d'une signalisation neuronale excitatrice du GABA avec des niveaux élevés de chlorure intracellulaire a été observée chez les personnes avec TSA. Le cotransporteur Na-K-Cl 1 (NKCC1) importe du chlorure, entraînant

une augmentation des niveaux de chlorure intracellulaire, une dépolarisation neuronale et des effets excitateurs du GABA.

Des essais ouverts avec le bumétanide ont été menés chez des personnes avec TSA allant de l'enfance à l'âge adulte. Les résultats ont suggéré des améliorations des symptômes cardinaux de l'autisme, des troubles comportementaux, de la régulation émotionnelle, des comportements répétitifs, de la reconnaissance émotionnelle, du contact visuel, des capacités communicatives et cognitives et du fonctionnement global [115,353–356].

Cinq ECR ont été réalisés à ce jour. Lemonnier et al. (2017) ont mené un essai en double aveugle du bumétanide sur 60 enfants avec TSA et ont observé des améliorations au niveau des mesures de la sévérité de l'autisme [357]. Une étude randomisée plus approfondie a été réalisée avec 88 individus avec TSA comparant bumétanide et placebo, avec des améliorations similaires observées au niveau des symptômes cardinaux [358]. Du et al. (2015) ont étudié les effets thérapeutiques du traitement combinant bumétanide et analyse comportementale appliquée (ABA) chez 60 enfants atteints de TSA et ont conclu que le traitement avec bumétanide combiné avec l'approche ABA pouvait donner de meilleurs résultats que l'ABA seule [359]. Zhang et al. (2020) ont corrélé les résultats de neuro- imagerie avec des mesures cliniques dans une étude randomisée de 83 individus avec TSA, comparant deux groupes : bumétanide versus contrôle. Les participants du groupe bumétanide ont montré une atténuation des symptômes cardinaux de l'autisme associée à une réduction du ratio GABA inhibiteur/glutamate exciteur sur la spectroscopie par résonance magnétique [360]. Dans l'essai BAMBI (Bumetanide for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder) le plus récent, 92 participants ont été randomisés en groupes bumétanide versus placebo. Le bumétanide n'a pas été jugé supérieur au placebo dans les mesures de la symptomatologie autistique par l'échelle de réactivité sociale-2 mais un effet supérieur a été trouvé sur l'échelle des comportements répétitifs révisée [361].

Une étude tunisienne expérimentale de type croisé, menée au sein du service de pédopsychiatrie de l'hôpital Razi, a inclus 29 enfants avec TSA âgés de 5 à 16 ans ayant reçu du bumétanide, avec des suivis réguliers sur une période de 12 mois. Seize patients ont été exclus de l'étude en raison d'effets indésirables ou d'une efficacité jugée insuffisante. Pour les 13 enfants ayant achevé le protocole, une amélioration significative des scores à la CARS a été observé après 12 mois de traitement, indiquant une réduction de la sévérité des symptômes autistiques. Les domaines les plus améliorés incluaient les interactions sociales et l'utilisation des objets. Bien que cette étude présente des limites (absence de randomisation et de groupe témoin), les auteurs ont avancé que le bumétanide pourrait être envisagé dans la prise en charge de l'autisme. Ils ont souligné la nécessité de mener des études sur des échantillons plus larges versus placebo, avec une évaluation à moyen et long terme après l'arrêt du traitement [115].

Le bumétanide a été généralement bien toléré. Les effets indésirables principaux comprenaient : polyurie, pollakiurie, hypokaliémie légère, hypotension orthostatique, déshydratation, perte de l'appétit, fatigue et hyperuricémie. Deux études de phase III à venir évaluent l'efficacité et la sécurité de la forme soluté buvable du bumétanide dans l'autisme. Ce sont des études internationales, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo chez des enfants et des adolescents avec TSA âgés de 7 à 17 ans (N=200 ; étude 1), ou des enfants avec TSA plus jeunes âgés de 2 à 6 ans (N=200 ; étude 2). Le critère principal est la variation du score brut total de l'échelle d'évaluation des comportements autistiques 2 (ECA2) après un délai de 6 mois [362].

Ainsi, il existe désormais plusieurs ECR examinant les effets du bumétanide sur les symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Bien que les résultats de certaines études soient prometteurs, ces dernières ne sont pas suffisamment rigoureuses. L'étude la plus récente et la plus large, l'essai BAMBI, n'a pas démontré de bénéfice du bumétanide dans les mesures de la communication sociale par rapport au placebo et les résultats ne sont pas suffisamment cohérents.

Le bumétanide n'est pas disponible en Tunisie.

**R 4.13 : Sur la base des données actuelles, le bumétanide ne devrait pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. De nouveaux résultats d'essais cliniques sur le bumétanide sont attendus.**

#### **4.2.1.5 D-cyclosérine**

La D-cyclosérine est un antituberculeux. Il exerce une action agoniste partielle sur les récepteurs NMDA du glutamate NR1/NR2C à faibles doses, et une action antagoniste sur les récepteurs NR1/NR2A et NR1/NR2B à doses élevées. Les récepteurs NMDA sont liés à la sociabilité, et une activité diminuée médiée par ces récepteurs est associée à une sociabilité altérée. Ainsi, D-cyclosérine à faible dose, agissant comme un agoniste des récepteurs NMDA, a été envisagé pour le traitement de l'autisme afin d'améliorer les compétences sociales et la communication.

Une revue Cochrane récente a inclus un seul ECR portant sur 67 enfants âgés de 5 à 11 ans avec TSA, pour recevoir soit 10 semaines de D-cyclosérine associé à un entraînement aux compétences sociales, soit un placebo associé au même entraînement. Il y avait peu ou pas de différence entre les deux groupes pour tous les résultats mesurés (interaction sociale ou difficultés de communication, comportements restreints, répétitifs et stéréotypés, symptômes non cardinaux de l'autisme, effets indésirables graves et tolérance de la D-cyclosérine) une semaine après le traitement [363,364]. Les effets indésirables rapportés incluent maux de tête, congestion nasale, toux et vomissements, avec des effets indésirables plus fréquents que dans le groupe placebo, bien que cette différence ne soit pas significative. A l'heure actuelle, il n'existe que cette étude examinant les effets de D-cyclosérine comme adjuvant à l'entraînement aux compétences sociales sur les symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants. Les résultats ne montrent aucune différence par rapport au placebo.

La D-cyclosérine n'est pas commercialisé en Tunisie.

**R 4.14 : D-cyclosérine ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

#### **4.2.1.6 Mémantine**

La mémantine est un agent pharmacologique utilisé dans le traitement de la démence. Elle agit comme un antagoniste non compétitif des récepteurs glutamatergiques de type NMDA. Elle inhibe la suractivation pathologique, la neuroexcitation et la mort cellulaire des cellules portant les récepteurs NMDA au glutamate, améliorant ainsi les symptômes cliniques de l'autisme [365,366].

Des essais ouverts avec la mémantine chez des populations avec TSA ont montré des améliorations dans les mesures de la sévérité de l'autisme et des symptômes de retrait social. De même que sur les troubles du langage, l'inattention, l'hyperactivité, l'anxiété, la léthargie, l'irritabilité et la mémoire [367]. La mémantine a été comparée à la rispéridone dans un essai randomisé comportant 30 enfants avec TSA. Des

améliorations comparables pour les deux médicaments ont été notées dans les mesures des comportements aberrants et de la sévérité de l'autisme [368]. Un autre essai pilote randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a évalué les effets neurocognitifs de la mémantine sur une période de 24 semaines chez 23 enfants et a constaté des améliorations de la mémoire de reconnaissance verbale [369].

La mémantine a également été étudiée comme traitement adjuvant. Un essai contrôlé randomisé a examiné les effets de la mémantine associée à la rispéridone versus placebo plus rispéridone et a rapporté que le groupe ayant reçu la mémantine avait une réduction plus importante des mesures de l'irritabilité, des comportements stéréotypés et de l'hyperactivité [370]. Un autre essai clinique randomisé, en simple aveugle, a subdivisé 60 enfants avec TSA suivant une formation ABA en deux groupes (mémantine versus placebo) et a constaté qu'après intervention, les deux groupes montraient des améliorations dans les scores de sévérité de l'autisme, avec des améliorations significatives uniquement dans le groupe mémantine [371]. Cependant, des essais plus systématiques n'ont pas montré d'efficacité significative de la mémantine. Dans une étude de phase I-II randomisée, contrôlée par placebo et financée par une société pharmaceutique, avec une extension en ouvert, l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la mémantine chez les enfants avec TSA ont été étudiées. Les résultats n'ont pas suggéré de différences significatives entre les groupes sur les mesures de communication sociale, bien que la mémantine ait été bien tolérée. L'étude s'est poursuivie avec trois essais de phase II menés pour évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de la molécule dans la population autiste. Les résultats ont suggéré que le traitement par mémantine dans l'essai en double aveugle, contrôlé par placebo, n'a pas démontré de différences significatives en termes d'efficacité entre la mémantine et le placebo [371].

Actuellement, les résultats sont incohérents et peu consistants concernant les effets de la mémantine sur les symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Il y a un nombre insuffisant d'études examinant l'utilisation de ce produit comme adjuvant à la rispéridone dans le traitement de l'irritabilité dans l'autisme.

Cette molécule est disponible en Tunisie mais n'a pas l'AMM dans cette indication.

**R 4.15 :** La mémantine ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Elle ne doit pas non plus être utilisée comme adjuvant de la rispéridone pour le traitement de l'irritabilité chez les enfants et les adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme.

#### **4.2.1.7 N-acétylcystéine**

La N-acétylcystéine (NAC) est le dérivé N-acétyl de la L-cystéine utilisé dans le traitement de l'intoxication à l'acétaminophène, comme mucolytique dans les pathologies pulmonaires obstructives chroniques, et en tant que néphroprotecteur dans les néphropathies induites par le produit de contraste [372]. C'est un antioxydant à action glutamatergique, qui agit potentiellement par le biais de deux mécanismes physiopathologiques différents dans les TSA [373]. Le glutathion est l'un des antioxydants les plus importants du corps humain. Les études ont trouvé de façon consistante une carence en glutathion chez les sujets avec TSA [374]. NAC agit en régénérant la cystéine, qui est un agent inhibiteur de la synthèse du glutathion. La L-cystéine contenue dans la NAC est oxydée en cystine dans le cerveau, qui est un substrat pour l'antiport glutamate-cystine. Elle facilite l'absorption cellulaire de la cystine, ce qui entraîne le transport inverse du

glutamate dans l'espace extracellulaire, diminuant ainsi la neurotransmission glutamatergique et le rapport excitation-inhibition.

Dans une méta-analyse récente comprenant cinq ECR, les auteurs ont conclu que la NAC a une bonne tolérance et une bonne sécurité d'utilisation. Elle a réduit l'hyperactivité et l'irritabilité et a amélioré la conscience sociale chez des enfants avec TSA. Toutefois, des preuves supplémentaires sont requises avant d'émettre des recommandations concernant cette utilisation [375]. Une autre analyse à méthodologie mixte de l'un des cinq ECR a été rapportée sur la base des rapports d'évaluation des parents et des observations détaillées des professionnels. Les résultats ont montré l'utilité de la NAC dans le traitement des symptômes tels que l'agressivité et l'hyperactivité et dans l'amélioration de la communication verbale chez les enfants avec TSA [376].

Deux études ont comparé l'effet de plusieurs doses différentes de NAC en adjonction avec la rispéridone, versus rispéridone avec placebo chez un total de 80 enfants avec TSA. Les résultats ont montré une réduction significative du score d'irritabilité chez le groupe NAC par rapport au placebo, et ce dans les deux études. Dans un ECR, il y a eu amélioration significative des scores aux sous-échelles hyperactivité/non-conformité dans le groupe NAC. Il n'y avait pas de différence dans les scores des autres sous-échelles. Les effets indésirables étaient légers et transitoires, avec une incidence similaire dans les deux ECR [377,378].

Les preuves concernant l'efficacité de la NAC sur les symptômes cardinaux du TSA ne sont ni constantes ni concluantes. Les données sont également insuffisantes pour se prononcer quant aux effets de la NAC en adjonction à la rispéridone dans le traitement de l'irritabilité, étant donné le faible nombre de participants, le taux d'attrition élevé et les résultats évalués seulement sur le court terme.

En Tunisie, la NAC n'est disponible que sur commande ferme, et pas dans cette indication.

**R 4.16 : N-acétylcystéine** ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents pour traiter les symptômes cardinaux du trouble du spectre de l'autisme. Les preuves sont actuellement insuffisantes quant à l'utilisation de la N-acétylcystéine en adjonction avec la rispéridone pour le traitement de l'irritabilité dans cette condition et dans cette tranche d'âge. D'autres études sont requises.

#### **4.2.1.8 Riluzole**

Le riluzole est un agent anti-glutamatergique utilisé dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique [379]. Le riluzole inhibe la production de glutamate, réduit la libération d'acide glutamique et augmente l'absorption synaptique du glutamate. Le riluzole interagit également avec les neurotransmetteurs inhibiteurs, en augmentant l'effet dépolarisant du GABA et en renforçant l'inhibition GABAergique.

Trois études ont examiné ses effets dans l'autisme à ce jour. Un ECR a examiné l'efficacité et la tolérance du riluzole comme adjuvant à la rispéridone dans le traitement de l'irritabilité chez les enfants avec TSA. Quarante enfants avec TSA, âgés de 5 à 12 ans, ont été inclus et ont reçu du riluzole ou un placebo en plus de la rispéridone pendant 10 semaines. Une amélioration significativement plus importante du score de la sous-échelle d'irritabilité ABC- C a été observée chez les enfants traités par riluzole par rapport au groupe placebo. Les résultats ont également montré une amélioration significativement plus importante chez ces enfants au niveau des sous-échelles : léthargie/retrait social, comportement stéréotypé et hyperactivité/non-conformité de l'échelle ABC. Cependant, une augmentation significative de l'appétit et du poids a été observée chez les enfants recevant du riluzole [380].

Dans une étude évaluant le riluzole en monothérapie au long cours, une réduction de l'irritabilité et de l'hyperactivité a été observée [381]. Une autre étude pilote croisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a évalué la sécurité et la tolérance du riluzole par rapport au placebo chez les adolescents et les jeunes adultes. Bien que le produit ait été bien toléré, aucune amélioration n'a été observée au niveau de la CGI et de la sous échelle irritabilité de l'ABC [382].

Actuellement, il n'existe pas suffisamment d'études évaluant directement les effets du riluzole sur les symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

Le riluzole n'est pas commercialisé en Tunisie.

**R 4.17** : Le riluzole ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Il ne doit pas être non plus utilisé en adjonction avec la rispéridone pour le traitement de l'irritabilité chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme.

#### **4.2.2 Autres médicaments**

Dans cette partie seront présentées les preuves d'efficacité des médicaments ciblant une variété d'autres mécanismes d'action supposés être impliqués dans l'étiopathogénie des TSA. Comme les TSA affectent principalement la communication et l'interaction sociale, les voies neuronales impliquées dans les comportements sociaux ont été étudiées pour tenter d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles pour les signes cardinaux des TSA. Les principales hormones prosociales chez les mammifères sont l'ocytocine et l'arginine vasopressine. En outre, la recherche dans des sous-groupes de sujets avec des maladies génétiques associées à l'autisme (exemples : syndrome de Rett, sclérose tubéreuse de Bourneville et le syndrome de l'X fragile) a amené certains chercheurs à explorer des thérapies ciblées sur des voies connues pour être affectées dans ces conditions. Ces médicaments comprennent le facteur de croissance insulin-like 1 (IGF-1), les inhibiteurs de mTOR et la metformine.

Enfin, d'autres médicaments aux effets psychotropes connus pour traiter la démence (inhibiteurs de la cholinestérase) ou l'épilepsie (cannabinoïdes) ont également été étudiés, ainsi que divers autres agents comme la suramine et la naltrexone.

##### **4.2.2.1 Ocytocine**

L'ocytocine est une hormone neuropeptidique qui agit comme un neurotransmetteur. Outre la stimulation des contractions utérines durant l'accouchement, elle joue un rôle important dans le lien social, en facilitant la confiance et l'attachement. Ainsi, une revue systématique récente a montré une association entre les polymorphismes du gène du récepteur de l'ocytocine (OXTR) et le fonctionnement social, émotionnel ou comportemental chez les enfants et les adolescents, y compris ceux avec TSA [383]. Cependant, malgré les résultats prometteurs de l'ocytocine dans les modèles animaux de l'autisme, les résultats des essais cliniques chez l'humain réalisés jusqu'à présent ont été décevants et hétérogènes, sans preuve claire de son efficacité.

Plusieurs essais sur l'ocytocine intranasale en tant que traitement de l'autisme sont en cours : au Japon (NCT03466671, RCT), en Chine (NCT03610919, RCT) et aux États-Unis (NCT02985749, open-label). En attendant d'autres résultats, les preuves sont actuellement insuffisantes pour approuver l'utilisation de l'ocytocine intranasale comme traitement des symptômes cardinaux du TSA chez les enfants et les adolescents [384].

En Tunisie, l'ocytocine est disponible dans une indication obstétricale.

**R 4.18 :** Sur la base des preuves actuelles, l'ocytocine intranasale ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. D'autres résultats d'essais cliniques sur l'ocytocine sont attendus.

#### **4.2.2.2 Antagoniste du récepteur Vasopressine 1a (V1a) (balovaptan)**

Le balovaptan est une molécule qui antagonise de manière puissante et sélective le récepteur V1a dans le système nerveux central. À la suite d'études sur des modèles animaux suggérant que l'inhibition du récepteur V1a pourrait améliorer les comportements sociaux, divers essais cliniques ont été menés sur le balovaptan chez des adultes atteints d'autisme, mais n'ont montré aucune amélioration des symptômes sociaux [385,386]; ce qui a conduit à l'arrêt prématuré d'un essai pour cause d'inutilité [387]. Un seul essai a été mené chez des enfants et publié sous forme de résumé de conférence, indiquant un manque d'efficacité [388]. Par conséquent, il existe actuellement des preuves que le balovaptan est inefficace en tant que traitement des symptômes cardinaux de l'autisme tant chez les adultes que chez les enfants.

Cette molécule n'est pas disponible en Tunisie.

**R 4.19 :** Le balovaptan ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

#### **4.2.2.3 Facteur de Croissance Insulinomimétique 1 (IGF-1) (trofinétide, mécasermine)**

L'IGF-1 est une hormone polypeptidique qui exerce des effets sur le développement, la croissance et la maturation des cellules, y compris les cellules nerveuses. Il a été utilisé dans le syndrome de Rett (FDA), le syndrome de l'X fragile, et la déficience intellectuelle. Dans des études animales sur le variant MECP2 (lié au syndrome de Rett chez les humains), l'administration d'IGF-1 a permis de renverser les caractéristiques phénotypiques du syndrome de Rett [389]. Après l'introduction de l'IGF-1 dans l'usage clinique pour le traitement du retard de croissance sévère en rapport avec la déficience en IGF-1 chez les enfants, il a également été étudié dans des essais cliniques pour des conditions associées à l'autisme, telles que le syndrome de Rett [390], le syndrome de Phelan-McDermid [391] et le syndrome de l'X fragile [392]. Cependant, la qualité globale des preuves est très faible et il n'a pas encore été étudié chez les enfants avec TSA qui ne présentent pas ces conditions génétiques associées. Un essai croisé en double aveugle contrôlé par placebo est en cours de réalisation aux États-Unis (mentionné par Clinicaltrials.gov), recrutant seulement 10 enfants avec TSA pour évaluer l'IGF-1 (mécasermine) sur les symptômes cardinaux (NCT01970345). De ce fait, les preuves sont insuffisantes à l'heure actuelle pour l'utilisation de l'IGF-1 dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

Ce traitement n'est pas commercialisé en Tunisie.

**R 4.20:** Le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1 ; par exemple trofinetide, mécasermine) ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

#### **4.2.2.4 Inhibiteurs de mTOR (évérolimus, rapamycine)**

Ces produits sont habituellement utilisés dans les pathologies suivantes : everolimus dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville ; rapamycine dans le traitement la lymphangioléiomatomate (LAM) sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire. Des recherches ont été menées sur l'utilisation possible des inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) pour le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville, à la suite de la découverte de deux gènes causaux de ce syndrome (TSC1 (chromosome 9q34) et TSC2 (16p13.3)) situés à un carrefour intermédiaire de la voie mTOR. Des défauts dans ces gènes entraînent une dysgénèse corticale cérébrale, une épilepsie réfractaire, une déficience intellectuelle et/ou de l'autisme [393]. Les inhibiteurs de mTOR se sont récemment révélés efficaces pour traiter l'épilepsie chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville, ainsi que pour les phénotypes de l'autisme dans des modèles murins (modèle d'expérimentation animale utilisant des souris, des rats ou des rongeurs) de sclérose tubéreuse de Bourneville [394]. Malgré cela, la littérature sur les essais humains pour l'autisme est très limitée et décevante à ce jour, sans avantages significatifs et avec un profil d'effets indésirables préoccupant [395,396]. Par conséquent, il existe actuellement des preuves insuffisantes pour l'utilisation des inhibiteurs de mTOR dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

Ces traitements ne sont pas disponibles en Tunisie.

**R 4.21 :** Les inhibiteurs de la mTOR (évérolimus, rapamycine) ne doivent pas être utilisés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

#### **4.2.2.5 Metformine**

La metformine est un biguanide principalement utilisé pour le traitement du diabète sucré de type 2. Des études précliniques ont démontré que la metformine corrigeait les comportements sociaux et répétitifs dans un modèle murin du syndrome de l'X fragile et une série de cas incluant sept individus atteints de ce syndrome et a démontré une certaine amélioration des scores de comportement au niveau de l'échelle ABC [397]. D'autres essais cliniques se sont concentrés principalement sur le traitement par la metformine du gain de poids induit par les antipsychotiques chez des enfants et des adolescents atteints d'autisme et non sur ses effets sur les symptômes cardinaux de l'autisme [345,398,399]. Une recherche sur Clinicaltrials.gov a rapporté des essais contrôlés en double aveugle en cours de réalisation sur la metformine pour des sujets atteints du syndrome de l'X fragile âgées de 6 ans à l'âge adulte aux États-Unis (NCT03479476) (finalisé mais non encore publié) et au Canada (NCT03722290). De même qu'une étude de cohorte prospective planifiée sur l'effet de la metformine sur le comportement social chez des adultes autistes en Suisse (NCT04930471) et une étude canadienne (NCT03862950) en cours chez des sujets âgé de 6 à 35 ans dont l'objectif est d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la metformine dans le traitement des déficits de langage, des comportements défis et de l'obésité/polyphagie chez des personnes atteintes du syndrome de l'X fragile. Par conséquent, les données probantes sont insuffisantes pour justifier l'utilisation de la metformine dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

La metformine est disponible en Tunisie et a l'AMM dans le diabète de type 2 à partir de l'âge de 10 ans.

**R 4.22 :** La metformine ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

#### **4.2.2.6 Inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine)**

Des anomalies du système cholinergique dans l'autisme ont été mises en cause par des études histologiques, d'imagerie fonctionnelle et d'analyse fonctionnelle des gènes chez l'homme et chez l'animal [400]. Les inhibiteurs de la cholinestérase, tels que le donépézil, la galantamine et la rivastigmine, sont indiqués pour le traitement de la démence d'Alzheimer. Cependant, de petits essais cliniques sur le donépézil pour traiter l'autisme chez les enfants n'ont pas montré d'amélioration des symptômes cardinaux [400,401]. Un ECR en double aveugle sur la galantamine chez les enfants du spectre autistique a montré des améliorations des scores de retrait social et d'irritabilité sur l'ABC-C, mais la galantamine a été utilisée comme traitement complémentaire à la rispéridone [335]. Une autre étude a montré l'absence de supériorité du donépézil sur les symptômes autistiques. Il n'y a donc pas suffisamment de preuves que les inhibiteurs de la cholinestérase ont un effet bénéfique sur les symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents [402].

En Tunisie, seul le donépézil est disponible et indiqué dans la maladie d'Alzheimer, il n'est pas recommandé chez l'enfant en général.

**R 4.23 : Les inhibiteurs de la cholinestérase ne doivent pas être utilisés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

#### **4.2.2.7 Cannabinoïdes**

Avec la légalisation des cannabinoïdes dans plusieurs pays pour le traitement de diverses pathologies, des publications sur leur utilisation dans le traitement de l'autisme ont commencé à voir le jour dans les années 2010. Les personnes atteintes d'autisme peuvent présenter des caractéristiques d'irritabilité, d'anxiété, d'agressivité et d'hyperactivité, qui ne répondent pas toujours aux traitements médicaux et comportementaux standard [403,404]. Cependant, il n'y a eu qu'un seul ECR en double aveugle sur le cannabidiol chez les enfants du spectre autistique qui a conclu que les preuves d'efficacité étaient mitigées et insuffisantes [405], malgré la présence d'autres études antérieures ouvertes et non contrôlées qui ont rapporté des améliorations globales. Bien que Clinicaltrials.gov fasse état de trois essais nouveaux ou en cours chez des enfants autistes (NCT05212493 - open label, NCT03202303 - RCT et NCT02956226), les preuves de l'utilisation des cannabinoïdes pour traiter les principaux symptômes de l'autisme chez les enfants et les adolescents sont encore insuffisantes à l'heure actuelle.

La législation tunisienne en vigueur interdit à l'heure actuelle l'utilisation de ces produits.

**R 4.24 : Les cannabinoïdes ne doivent pas être utilisés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

#### **4.2.2.8 Médicaments divers Suramine**

La suramine est une phénylurée qui agit comme un inhibiteur de la signalisation purinergique et qui est utilisée pour traiter la trypanosomiase. À la suite d'expériences sur des modèles de souris indiquant une amélioration possible des symptômes de l'autisme, deux essais ont été menés sur des enfants atteints de TSA. Bien que le premier essai, portant sur 10 enfants, ait montré une légère amélioration des scores de comparaison de l'ADOS [406], un second essai clinique plus important sur 52 enfants n'a pas montré de bénéfices significatifs par rapport au placebo [407]. Par conséquent, les preuves sont actuellement insuffisantes justifiant l'utilisation de la suramine dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme

chez les enfants et les adolescents [408].

La suramine n'est pas disponible en Tunisie.

**R 4.25 : La suramine ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

#### **Naltrexone**

La naltrexone a été étudiée pour le traitement de l'autisme après que des chercheurs ont remarqué que certains symptômes de l'autisme ressemblaient à des comportements induits par l'administration d'opiacés, tels qu'une socialisation réduite, une insensibilité à la douleur et des stéréotypies répétitives [409]. Il a été postulé que les symptômes de l'autisme pouvaient être dus à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraînant une sursécrétion de peptides opioïdes et de sérotonine. Une série d'essais cliniques dans les années 1990-2001, n'a pas apporté de preuves suffisantes d'un quelconque effet de la naltrexone sur les principaux symptômes de l'autisme chez les enfants [410]. Il n'y a pas eu d'autres essais depuis les années 2001.

La naltrexone n'est pas disponible en Tunisie.

**R 4.26 : La naltrexone ne doit pas être utilisée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

#### **Piracétam**

Le piracétam est un racetam qui a un certain effet sur les récepteurs du glutamate sensibles à l'AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazole-propionic acid), mais pas sur le GABA. Il n'y a eu qu'un seul essai en double aveugle contrôlé par placebo sur le piracétam comme adjuvant à la rispéridon pour traiter les enfants atteints du spectre autistique, publié en 2008. Cependant, il n'y a pas eu d'études depuis, et aucune sur le piracétam seul [411].

Cette molécule n'a pas l'AMM en Tunisie dans cette indication.

**R 4.27 : Le piracétam ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

#### **Autres médicaments disponibles en Tunisie**

Dans notre pratique clinique, d'autres molécules commercialisées en Tunisie, et n'ayant pas fait l'objet de recommandations internationales récentes continuent à être prescrites malgré l'avènement de nouveaux antipsychotiques [412,413]. Ces molécules figurent parmi celles ayant l'AMM en vigueur de la Direction de la Pharmacie et du Médicament du ministère de la Santé en Tunisie [327], pour la prise en charge des troubles du comportement chez l'enfant avec ou sans trouble du spectre de l'autisme associé. Parmi ces molécules, nous citons le pimozide qui est indiqué chez l'enfant de plus de 6 ans présentant des troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) dans le cadre des syndromes autistiques, et l'halopéridol qui est indiqué dans la prise en charge de l'agressivité sévère persistante chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement (DSM-IV), en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements [414].

Concernant les molécules ayant l'AMM dans la prise en charge des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité, indépendamment de la pathologie qui les sous-tend, la lévomépromazine (forme gouttes) et la propérciazine (forme gouttes) sont indiquées chez l'enfant de plus de 3 ans. La chlorpromazine quant à elle est indiquée à partir de l'âge de 6 ans [415].

Le recours à la prescription de ces neuroleptiques classiques est motivé par plusieurs raisons, notamment l'âge jeune de l'enfant (moins de 6 ans), l'inefficacité des antipsychotiques atypiques ou bien le coût relativement plus élevé des molécules récentes [416]. Par ailleurs, et en se basant sur les données de la littérature, l'efficacité de ces molécules a bien été documentée. Toutefois, la limitation de leur indication demeure principalement sous tendue par la rareté des études contrôlées, et la fréquence des effets indésirables, notamment la dystonie et la dyskinésie tardive.

En dehors des neuroleptiques, citons une autre molécule disponible en Tunisie, l'hydroxyzine, un antihistaminique utilisé dans le traitement des troubles du sommeil des enfants et adolescents avec TSA et qui a un effet anxiolytique. Cette molécule a l'AMM en Tunisie chez l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil après échec des mesures comportementales seules [327].

## **ABREVIATIONS**

ABA : Analyse comportementale appliquée ABC : Aberrant Behaviour checklist

ADT : Antidépresseurs tricycliques

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BAMBI : Bumetanide for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder CGII : Clinical Global Impressions Improvement

COX-2 : cyclooxygénase-2

CY-BOCS-PDD : Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

ECA2 : Echelle d'évaluation des comportements autistiques 2 ECR : Essai contrôlé randomisé

FDA : Food and Drug Administration GABA : Acide gamma-aminobutyrique

IGF-1 : Facteur de Croissance Insulinomimétique 1

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine LAM : Lymphangioléiomatomate

mGluR : Récepteurs métabotropiques du glutamate NAC : N-acétylcystéine

NMDA : N-méthyl-D-aspartate NKCCI : Cotransporteur Na-K-Cl 1 OXTR : Récepteur de l'ocytocine

SEGA : Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité TOC : Trouble obsessionnel compulsif

trans-ACPD : trans-D,L-1-amino-1,3-cyclopentanedicarboxylic acid TSA : Trouble du spectre de l'autisme

V1a : Vasopressine 1a

## SYNTHESE DU CHAPITRE 4

Caractéristiques cliniques	Résumé des recommandations
<b>Symptômes cardinaux de l'autisme</b> (déficits des interactions sociales, comportements et intérêts restreints et stéréotypés)	Aucun agent pharmacologique ne dispose de preuves suffisantes pour justifier son utilisation. Les résultats des recherches en cours sont attendus pour l'ocytocine et le bumétanide.
<b>Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) comorbide</b>	Le méthylphénidate est le médicament de première intention et doit être utilisé en association avec des approches non pharmacologiques.
<b>Comportements défis et autres troubles psychiatriques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- La rispéridone peut être utilisée à court terme pour traiter les comportements défis (irritabilité et hyperactivité).</li><li>- Sur prescription par un spécialiste qualifié :<ul style="list-style-type: none"><li>• Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine peuvent être utilisés pour traiter les troubles psychiatriques associés (par exemple, l'anxiété, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif).</li><li>• Les antidépresseurs tricycliques peuvent être envisagés en deuxième ou troisième intention pour traiter les troubles psychiatriques associés (par exemple, la dépression).</li><li>• Les antiépileptiques /stabilisateurs de l'humeur peuvent être envisagés en deuxième ou troisième intention pour traiter les comportements défis ou les troubles psychiatriques associés.</li></ul></li></ul>
<b>Troubles du sommeil</b>	La mélatonine peut être envisagée pour les problèmes de sommeil si aucune intervention psychosociale n'apporte de bénéfice.

## CHAPITRE 5 : ÉDUCATION

### 5.1 LA LOI SUR L'ÉDUCATION OBLIGATOIRE

En août 2005, la Tunisie a adopté la [loi 2005-83](#) relative à la promotion et à la protection des personnes avec handicap. Au chapitre VI de cette loi, l'article 19 garantit le droit à l'éducation, à l'enseignement, à la réhabilitation et à la formation pour les enfants avec handicap et vise à leur fournir les chances pour réaliser ce droit [417]. En pratique, l'État a pris différentes mesures pour : inclure les enfants avec handicap dans les écoles ordinaires (enfant avec handicap moteur, auditif, visuel ou mental léger, attesté par une carte de handicap) tels que fournir les ressources physiques et psychologiques ainsi que des allocations budgétaires, promouvoir l'organisation d'activités culturelles et sportives, rendre accessible l'usage des technologies de l'information et de la communication, mettre à leurs dispositions de ressources audio et de livres en braille et intégrer l'axe du handicap dans les programmes nationaux destinés au cadre éducatif. Une culture des droits des personnes avec handicap à l'éducation est aussi promue par divers moyens, notamment par la publication de la convention en braille et en langue des signes et sa large diffusion. Le projet tunisien en matière d'intégration scolaire des enfants à besoins spécifiques, notamment ceux avec TSA, vise pour sa part à proposer une solution de scolarisation adaptée et à assurer un parcours de formation réussi, défini dans le cadre du projet d'éducation individualisée (PEI).

Dans une étude menée auprès de 150 enfants avec TSA, âgés entre 3 et 15 ans, suivis à l'URR (Unité Régionale de Réhabilitation) de Monastir de 2012 et 2021, 70% ont bénéficié d'une inclusion scolaire tandis que les autres ont été orientés vers des centres spécialisés [418].

**GPP 5.1 :** Les parents et les aidants doivent consulter les professionnels qualifiés lorsqu'ils envisagent des interventions éducatives et une intégration scolaire de leur enfant avec trouble du spectre de l'autisme, notamment les pédopsychiatres et les psychologues de l'éducation ainsi que les unités régionales de réhabilitation qui sont informés sur les aménagements éducatifs disponibles.

Les enfants souffrant de pathologies lourdes incluant des affections somatiques, nécessitant une assistance spécifique, peuvent ne pas être éligibles à une scolarité en milieu ordinaire. Ces enfants doivent bénéficier d'évaluations pour étayer une demande d'exemption de la scolarisation auprès de la commission régionale de l'intégration scolaire. Certains parents peuvent choisir de ne pas intégrer leur enfant à l'école ordinaire, préférant les scolariser à domicile ou les insérer dans des structures spécialisées. Ces parents doivent être assistés et conseillés par les professionnels, afin de les aider à choisir après une évaluation exhaustive de leur enfant, les meilleures options alternatives, en tenant compte des besoins et des intérêts éducatifs et académiques de ce dernier.

**GPP 5.2 :** Les professionnels devraient être guidés par les évaluations développementales et psychoéducatives de même que par les dispositions mises en place pour les enfants d'âge préscolaire et scolaire, lorsqu'ils assistent et conseillent les parents/substituts sur les questions relatives à l'éducation, la scolarisation et les différentes transitions.

## **5.2 REPORT DE L'INSCRIPTION DANS LES ÉCOLES PRIMAIRES NATIONALES**

Dans certains cas, les parents ou les tuteurs peuvent envisager de différer l'entrée de leur enfant avec TSA à l'école primaire ordinaire. Les décisions concernant ce report ne doivent être prises qu'après une évaluation minutieuse des besoins et de la situation de l'enfant. Un report de la scolarisation pourrait être envisagé pour les enfants candidats à une inclusion scolaire ordinaire, mais qui nécessitent davantage de temps pour développer les compétences nécessaires. Ce report permet à ces enfants d'améliorer leur apprentissage et de réduire l'écart qui s'est creusé avec leurs pairs neurotypiques. Les professionnels devraient recommander une prise en charge pendant la période d'ajournement de l'intégration scolaire et évaluer les progrès des enfants pour se prononcer définitivement sur les modalités de scolarisation.

## **5.3 INTERVENTIONS ÉDUCATIVES ET MODALITÉS D'INSERTION SCOLAIRE D'ENFANTS AVEC TSA D'ÂGE PRÉSCOLAIRE ET SCOLAIRE**

**GPP 5.3 :** Lorsqu'il s'agit de recommander une intervention éducative et une intégration scolaire appropriés, les professionnels devraient prendre en compte à travers le projet d'éducation individualisée : (1) les besoins développementaux de chaque enfant, leurs préférences, leurs points forts et leurs intérêts particuliers, (2) le contexte familial et (3) les services disponibles pour l'intervention précoce ainsi que les mesures scolaires disponibles pour les enfants ayant des besoins développementaux et/ou éducationnels particuliers.

Les professionnels de la santé et de l'éducation (psychologues de l'éducation) doivent adopter une approche d'évaluation individualisée qui tienne compte des capacités cognitives de l'enfant, de ses compétences acquises, de son fonctionnement adaptatif, de son comportement et de ses compétences socio-émotionnelles. Ceci afin de lui proposer une orientation éducative appropriée. Il est également recommandé de planifier les soutiens éducatifs nécessaires en cas d'intégration à l'école ordinaire. Pour certains enfants avec TSA, le programme national et les cours en classe ne sont pas suffisants pour leur permettre d'acquérir les compétences nécessaires à l'apprentissage de la lecture et de l'écriture. Certains peuvent nécessiter un soutien avec des modifications pédagogiques minimales, tandis que d'autres pourraient bénéficier d'aménagements psychopédagogiques personnalisés.

**GPP 5.4 :** Les professionnels de la santé et de l'éducation (psychologues de l'éducation) devraient s'assurer que les parents/substituts bénéficient d'un soutien adéquat afin de prendre des décisions éclairées pour répondre aux besoins éducatifs à long terme, aux préférences et intérêts particuliers de l'enfant, en tenant compte de ses points forts et de son environnement familial.

Les informations et les recommandations fournies par les professionnels aux familles doivent être objectives, fondées sur des preuves et adaptées à l'enfant, en particulier lorsqu'il s'agit de prendre en compte ses besoins éducatifs à long terme. En cas de divergence entre l'avis des parents et celui des professionnels, ces derniers doivent respecter les préférences des parents sans compromettre l'intégrité et l'objectivité de leur expertise. Les professionnels doivent reconnaître que les parents ou leurs substituts peuvent avoir besoin de temps et de soutien pour explorer ce processus décisionnel complexe. Si nécessaire, ils peuvent être orientés vers les psychologues ou les médecins scolaires.

Ces entretiens avec les parents doivent être bien menés afin de leur fournir les informations

nécessaires, les considérant ainsi comme des partenaires thérapeutiques incontournables. En Tunisie, les professionnels qui prodiguent des conseils aux parents, aux aidants et aux enseignants sur le soutien scolaire et éducatif, devraient avoir des connaissances actualisées sur l'intervention précoce et les dispositions mise en place en faveur des enfants d'âge scolaire ayant des besoins développementaux et/ou éducatifs spécifiques. Les équipes multidisciplinaires, telles que les Unités Régionales de Réhabilitation (URR), sont susceptibles de jouer un rôle déterminant dans ce domaine. Leur présence dans chaque région constitue un levier important pour améliorer l'accessibilité aux soins, tout en assurant une fonction de médiation efficace entre les structures éducatives et les services sociaux.

**GPP 5.5 :** Les professionnels devraient s'engager dans le partage d'informations entre les institutions, si nécessaire, afin d'assurer une compréhension commune et de coordonner avec les parents/substituts l'aide apportée à l'enfant.

### **5.3.1      Programme d'intégration préscolaire**

- Jardin d'enfants**

En Tunisie, les enfants avec TSA de la naissance à 6 ans, peuvent bénéficier d'une subvention par l'État, comme consigné dans le décret 2005-1153 du 9 mai 2005, lors de leur intégration dans les jardins d'enfants. Le ministère de la Famille, de la Femme, de l'Enfance et des Séniors (MFFES) a lancé en 2022, pour la première fois en Tunisie, un programme à travers lequel l'État finance en partie les frais de scolarité et d'interventions spécialisées pour aider à l'inclusion des enfants avec TSA dans les institutions publiques et privées de la petite enfance. Le nombre d'enfants admis dans les jardins d'enfants et bénéficiaires de ce programme a atteint près de 600 enfants âgés de 3 à 5 ans, vers la fin 2024. Environ 400 jardins d'enfants d'exercice privé sont impliqués dans ce programme. Toutefois, seulement 9 % d'entre eux peuvent être considérés comme des espaces inclusifs. Des efforts de sensibilisation et de formation sont en cours de mise en place afin de rendre inclusifs tous les jardins d'enfants de la Tunisie [419].

Dans cette démarche, un guide national officiel destiné aux éducateurs, a été élaboré à la demande du MFFES par la société tunisienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (STPEA) en collaboration avec UNICEF. Il est le premier de son genre en termes de valeur scientifique et d'exhaustivité de la méthodologie à adopter. Le MFFES a organisé une formation à ce guide destinée aux inspecteurs pédagogiques, assurée par la STPEA. Le ministère a également mis à la disposition des éducateurs et animateurs des jardins d'enfant des secteurs public et privé afin de les accompagner dans leurs pratiques éducatives avec les enfants avec TSA [420].

- Classe préparatoire**

L'intégration des enfants avec TSA dans des classes préparatoires au sein des écoles primaires a été généralisée et a touché les enfants âgés de 5 à 8 ans et exceptionnellement sur étude du dossier, ceux âgés de 9 ans. Les professionnels de la santé peuvent ainsi orienter les parents vers les établissements scolaires reconnus comme pouvant offrir un cadre éducatif adapté aux besoins spécifiques des enfants avec TSA (Annexe 4).

Lorsqu'il s'agit de guider les parents ou leurs substituts dans le choix d'un établissement préscolaire et/ou une institution spécialisée, les professionnels de la santé doivent tenir compte des besoins développementaux de l'enfant dans ces cinq domaines : (1) social et affectif, (2) physique et moteur,

(3) langage et communication, (4) vision et audition, et (5) cognition. La qualification et l'expérience de l'équipe, l'implication et l'engagement des familles, la sécurité des enfants, la localisation de l'espace éducatif et les ressources nécessaires pour s'y rendre sont également des arguments à évaluer.

### **5.3.2 Programme d'intégration scolaire à l'école ordinaire**

L'intégration scolaire dans les écoles ordinaires a été généralisée pour toutes les écoles tunisiennes. L'objectif est que les enfants avec TSA puissent poursuivre leur scolarité dans des classes ordinaires. Pour y parvenir, le programme national d'intégration des enfants avec handicap lancé en 2003-2004 a organisé la procédure régissant cette intégration [421]. L'intégration des enfants avec handicap et ayant des besoins spécifiques dans les écoles ordinaires consiste à développer leurs capacités d'apprentissage, de communication et de socialisation. À cet effet et dans le cas particulier des enfants avec TSA, l'école est appelée à adopter une démarche spécifique et à mettre en œuvre des mesures facilitant leur intégration et évitant toute forme de discrimination dans les salles de classe et dans les activités socioculturelles et d'animation. Les efforts vont depuis peu, plutôt dans le sens d'une inclusion scolaire où l'école s'adapte aux besoins de l'enfant et non le contraire comme c'était le cas auparavant.

Pour la première année primaire, l'intégration concerne les enfants âgés entre 6 et 10 ans. Exceptionnellement, des enfants en dehors de cette tranche d'âge peuvent être intégrés en première année, seulement après une dérogation ministérielle. L'accord de la commission régionale qui régit localement les intégrations scolaires est obligatoire. Après la réception des dossiers et des certificats délivrés par les professionnels et les URR, la commission décide de la possibilité de l'intégration dans une école ordinaire (Annexe 4). Le ministère de l'Éducation a prévu l'allègement du nombre d'élèves dans les classes intégrant des enfants avec handicap (cette mesure n'est pas toujours appliquée du fait de l'absence d'un texte de loi qui la régit).

Les professionnels doivent accompagner les parents dans le choix des structures éducatives les plus adaptées à leur enfant à cette période de transition. Afin d'orienter ce choix, le professionnel doit évoquer avec les parents plusieurs paramètres dont les besoins éducatifs particuliers de l'enfant et le type de soutien dont il a besoin. Des informations sont systématiquement collectées à partir de diverses sources, telles que le retour d'information des parents, le retour d'information des enseignants, des observations ou évaluations directes, des dossiers médicaux et des interventions antérieures (le cas échéant). Sur la base des informations recueillies, les professionnels procèdent à une évaluation initiale des besoins de l'enfant et à la mise en place de dispositions ciblées et spécifiques à long terme. Cette évaluation initiale doit prendre en compte le niveau de fonctionnement cognitif et adaptatif sur la base des différentes sources d'information (par exemple, les parents, les aidants et l'école). Sera par la suite élaborée une conclusion solide et des recommandations objectives destinées aux parents quant au choix de la structure éducative de l'enfant à long terme. La décision finale concernant ce choix revient toutefois aux parents. L'enfant présenté devant le comité régional d'inclusion scolaire peut faire l'objet de différentes prérogatives : inclusion totale, inclusion expérimentale avec ou sans accompagnant scolaire (AVS), inclusion partielle à mi-temps, report de l'inclusion, ou orientation vers un centre spécialisé. Le parent a la possibilité de contester la décision du comité s'il ne l'estime pas justifiée, en déposant une demande de recours accompagnée de justificatifs, dans un délai maximum de 15 jours. Ces éléments complémentaires peuvent aider le comité à réexaminer la situation et à prendre la décision la plus appropriée pour l'enfant. Il convient

de noter qu'à mesure que le paysage éducatif évolue, les dispositions et les options disponibles pour les élèves à besoins éducatifs particuliers changeront également. Ces besoins seront évalués par les professionnels qui adapteront les aménagements psychopédagogiques au fur et à mesure de l'évolution de l'enfant.

**GPP 5.6 :** L'information des parents/substituts sur les mesures d'insertion scolaire doit être mise en œuvre le plus rapidement possible, généralement dès que l'enfant s'approche de l'âge de 5 ans et/ou est inscrit à l'école maternelle (jardin d'enfant).

**GPP 5.7 :** Au moment de la transition vers la scolarité, les professionnels devraient aider les parents à obtenir une évaluation exhaustive des besoins de l'enfant avec trouble du spectre de l'autisme afin de réussir cette transition.

**GPP 5.8 :** Toutes les écoles en Tunisie sont inclusives. L'éducation inclusive consiste à créer des environnements d'apprentissage qui répondent positivement aux différents besoins du sujet. Le programme a prévu un allègement du nombre d'élèves dans les classes intégrantes, en attendant un texte de loi qui le régit ainsi que des mesures exceptionnelles d'apprentissage et d'évaluation (lecture des consignes, pair scripteur, tiers temps supplémentaire, etc.) pour ces apprenants.

## **5.4 SOUTIEN PÉDAGOGIQUE AUX ÉLÈVES AVEC TSA**

À la base de tout soutien aux enfants et aux élèves ayant des besoins éducatifs particuliers, se trouve la nécessité d'impliquer les parents ou leurs substituts. Ils sont des partenaires clés car ils fournissent des informations précieuses sur les besoins spécifiques de leur enfant. Un travail d'accompagnement des parents dans l'acceptation des différences et des capacités parfois limitées de leur enfant, va les aider à persévérer jusqu'à l'amélioration progressive de ses compétences et contribuer à l'efficacité des interventions, en particulier lorsque ces stratégies sont généralisées dans plusieurs contextes, comme le foyer, l'école (à travers les bureaux d'écoute et d'accompagnement des élèves) et la communauté [386].

Les professionnels peuvent se référer au chapitre 9 sur la famille qui comporte des recommandations plus détaillées.

### **5.4.1 Caractéristiques générales du soutien éducatif**

Les principales caractéristiques du soutien éducatif et aux apprentissages destinés aux élèves avec TSA et adopté au sein des écoles comprennent : (1) des approches pédagogiques fondées sur des données probantes, (2) des environnements d'apprentissage structurés, et (3) un système de soutien selon les besoins de l'enfant (pédagogie différenciée).

**GPP 5.9 :** Les enseignants des élèves avec trouble du spectre autistique devraient avoir les connaissances et les compétences nécessaires qui leur permettent de fournir des aménagements et autres assistances pédagogiques à ces élèves dans leurs classes. Le niveau des informations et le mode de formation doivent être adaptés et personnalisés à leur contexte d'enseignement et d'apprentissage spécifique.

#### **5.4.1.1 Approches pédagogiques basées sur des preuves pour les élèves avec TSA**

Des recherches ont montré que les élèves avec TSA réussissent mieux lorsque les approches pédagogiques utilisées sont à la fois globales et systématiques [422]. L'enseignement systématique implique un plan

d'enseignement structuré pour assurer d'une part, le maintien et la généralisation des compétences acquises, et d'autre part, l'engagement des élèves dans la classe et dans les autres activités de l'école [423].

Les approches pédagogiques qui se sont révélées efficaces comprennent les instructions claires et succinctes pour les tâches et les comportements attendus. Ces approches utilisent des incitations visuelles et verbales, la mise en œuvre d'un programme d'incitation : « je fais » (incitation visuelle), « nous faisons » (modèle d'incitation) et « tu fais » (assistance physique), la diminution des exigences et le recours à des pauses pour aider à rythmer la tâche demandée et réguler les émotions de l'élève. Ces pauses doivent être structurées comme des pauses sensorielles et/ou comme des activités investies.

#### **5.4.1.2 Environnements d'apprentissage structurés**

La littérature scientifique rapporte qu'il est indiqué que les élèves avec TSA puissent bénéficier d'une structuration de leur environnement d'apprentissage. Un environnement structuré permet à l'enfant de prédire ce qui se passe ici et maintenant dans le processus d'apprentissage et ce qui se passera ensuite, anticiper la tâche demandée et apprendre à généraliser ses compétences à d'autres contextes d'apprentissage.

Les stratégies clés qui aident à structurer l'environnement d'apprentissage comprennent l'utilisation d'indices visuels ou de supports qui fournissent un calendrier d'activités pour la journée. Cela pourrait se faire visuellement via des objets, des images et/ou sous forme écrite, selon les capacités de l'élève. D'autres stratégies consistent à organiser le cadre pédagogique pour créer un espace de travail, ainsi qu'un espace calme afin d'aider les élèves à percevoir l'importance des comportements attendus selon la situation, le cadre et le contexte environnemental. De plus, les éducateurs accompagnent les enfants en facilitant les changements dans les routines quotidiennes et les horaires de classe, à l'aide de supports visuels et de minuteries pour anticiper les transitions soudaines entre les activités et/ou les situations. Ils proposent également des soutiens comportementaux systématiques en termes de stratégies anticipatrices et/ou basées sur les conséquences (c'est-à-dire des soutiens individuels axés sur le renforcement).

En Tunisie, cette structuration de l'environnement n'est pas encore tout à fait implantée dans les écoles. Cependant, plusieurs établissements scolaires commencent à développer des initiatives dans ce sens dans le but d'améliorer l'environnement des enfants avec TSA.

#### **5.4.1.3 Système de soutien selon les besoins de l'enfant**

Il s'agit d'un cadre qui facilite la planification systématique du soutien pour les élèves ayant des besoins académiques particuliers dans les écoles ordinaires, afin d'améliorer leurs apprentissages. Dans ce cadre, il existe des niveaux qui se distinguent par l'intensité du soutien à apporter. Le soutien est fourni par des enseignants, ou du personnel pédagogique comme les coordinateurs de soutien à l'apprentissage, les enseignants formés aux besoins spécifiques ainsi que les conseillers pédagogiques (ces derniers ont la charge d'encadrer les enseignants et n'ont pas le droit d'intervenir auprès des élèves). Les soutiens comprennent un enseignement structuré du langage et de l'alphabétisation, des cours de rattrapage ainsi que des interventions plus spécifiques tels que le PEI.

### **5.4.2 Soutiens pédagogiques supplémentaires disponibles dans les écoles ordinaires**

Les élèves bénéficient d'un soutien en fonction de leurs besoins individuels et spécifiques (type, intensité). Ceux nécessitant un soutien supplémentaire seront identifiés par l'école [416]. Le psychologue de

l'éducation accompagne les élèves avec TSA à identifier leurs points forts et à se projeter dans l'avenir en explorant leurs centres d'intérêt.

**GPP 5.10 :** Les aménagements pédagogiques de soutien scolaire dans les écoles ordinaires doivent être basés sur les besoins des élèves, et pas uniquement sur leurs diagnostics.

**GPP 5.11 :** Les aménagements éducatifs en milieu scolaire proposés aux élèves avec trouble du spectre autistique doivent être déterminés par les professionnels de l'éducation travaillant directement avec l'enfant (enseignants, psychologue de l'éducation), en concertation avec les parents et si nécessaire, les professionnels de la santé (médecins scolaires).

En Tunisie, les soutiens scolaires disponibles dans les écoles ordinaires et pouvant être applicables aux élèves avec TSA, sont le soutien aux apprentissages de la lecture, de l'écriture et du calcul. Concernant les soutiens au bien-être socio-émotionnel, à l'éducation sexuelle et à l'orientation professionnelle, ils restent peu développés et limités à quelques établissements. Ils mériteraient d'être élaborés et généralisés à l'ensemble du système éducatif (un projet ciblant l'éducation sexuelle est en cours d'élaboration).

Dans une étude menée auprès de 150 enfants avec TSA, âgés entre 3 et 15 ans, suivis à l'URR de Monastir de 2012 et 2021, les dispositifs de scolarisation proposés pour les enfants ayant bénéficié d'une inclusion scolaire (70% d'entre eux) étaient : les aménagements des conditions d'examen pour 96,8% des enfants, les heures complémentaires de soutien scolaire dans 94,6% de cas et l'accompagnement par un AVS dans 20,4% [418].

#### **5.4.2.1 Soutien aux enfants TSA avec troubles spécifiques des apprentissages associés**

Les élèves rencontrant des difficultés en lecture, écriture, calcul ou en graphisme qui ont reçu un diagnostic de trouble spécifique des apprentissages associé au TSA peuvent accéder aux programmes spécifiques disponibles. Ces élèves bénéficient d'adaptations pédagogiques, d'outils d'apprentissage spécifiques et d'un accompagnement personnalisé [417].

Les principales adaptations pédagogiques qui peuvent être proposées sont les suivantes :

- Soutien pédagogique individualisé : des enseignants formés peuvent proposer des méthodes d'enseignement et d'évaluation adaptées, comme l'utilisation de supports visuels ou auditifs. Les inspecteurs sont invités à constituer des comités dédiés à l'adaptation des examens aux besoins de l'enfant.
- Temps supplémentaire lors des évaluations : les élèves peuvent bénéficier de temps additionnel lors des épreuves, ce qui va les aider à mieux gérer leur stress et à mieux se concentrer lors de la résolution des évaluations.
- Matériel adapté : l'utilisation de livres avec une police de caractères spécifique, d'outils numériques ou de logiciels d'aide à la lecture peut grandement aider ces élèves.
- Aménagement de l'environnement de la classe : création d'un espace calme et organisé peut aider ces élèves à réduire les distracteurs et à améliorer la concentration.
- Formation des enseignants : sensibiliser et former le personnel éducatif aux troubles spécifiques des apprentissages peut favoriser une meilleure compréhension des élèves concernés.

#### **5.4.2.2 Soutien à l'apprentissage socio-émotionnel**

Ce type de soutien, intégré dans le cadre éducatif peut aider les élèves à développer des compétences essentielles au-delà des matières académiques traditionnelles. Il est assuré dans un environnement scolaire bienveillant, solidaire et sûr, qui offre des opportunités d'apprentissage grâce à des expériences comme les activités parascolaires, qui permettent aux élèves de mettre en pratique et internaliser les compétences acquises. En cas de besoin, ces élèves peuvent bénéficier d'un soutien spécialisé par des psychologues de l'éducation (exerçants au sein de l'école ou des commissariats régionaux de l'éducation). Ces professionnels sont formés pour accompagner les élèves ayant des problèmes de santé sociale, émotionnelle, comportementale et mentale.

L'objectif de ce type de soutien est de préparer les élèves à faire face aux défis de la vie quotidienne et à devenir des citoyens responsables et engagés. Il inclue souvent des activités pratiques, des ateliers et des formations destinés aux élèves afin de les aider à intégrer ces compétences dans leur enseignement quotidien.

En Tunisie, le programme « Education aux compétences de vie : Bases de référence et exemples pratiques », est le fruit d'un travail de recherche basé sur une expérimentation de terrain et une investigation théorique. La partie pratique a été menée pendant trois ans (2013 – 2016) dans 17 collèges répartis sur plusieurs régions de la Tunisie par le ministère de l'Education (Direction Générale du Cycle Préparatoire et de l'Enseignement Secondaire), le ministère de la Santé (Direction de la Médecine Scolaire et Universitaire) et le Bureau de l'UNICEF en Tunisie. Un document a été élaboré représentant une base de référence théorique et opérationnelle assez solide et un outil d'accompagnement pratique destiné aux enseignants, éducateurs et autres professionnels pour aider les enfants et les jeunes à développer les compétences de vie nécessaires à leur réussite scolaire et leur inclusion sociale [424]. Toutefois, cette initiative concerne les enfants neurotypiques, et ce programme n'a pas été implémenté par le ministère de l'Education même si les compétences de vie sont intégrées dans le rapport d'inspection des enseignants du primaire dont les pratiques pédagogiques sont suivies et évaluées. Il serait intéressant de développer ce programme et de l'adapter aux enfants avec autisme afin d'enrichir et stimuler leurs compétences socio-émotionnelles.

#### **5.4.2.3 Soutien à l'éducation sexuelle**

Bien qu'il n'existe pas en Tunisie de programme d'éducation sexuelle formel et standardisé dans les écoles, certaines initiatives ont été mises en place pour sensibiliser les jeunes aux questions de la santé reproductive, au consentement et aux relations sans risque à travers les situations d'apprentissage. Des organisations non gouvernementales et des institutions de santé publique ont régulièrement collaboré avec le ministère de l'Education pour envisager l'intégration d'un programme d'éducation sexuelle dans le cursus scolaire, qui n'a pas encore vu le jour au moment de la rédaction de ce guide (en cours d'élaboration). Ces programmes visent à doter les élèves du primaire de compétences pour se protéger contre toute forme d'abus sexuel à travers le développement d'un ensemble de compétences comme la capacité de jugement et d'affirmation de soi. Pour les élèves du collège, ce programme fournit aux élèves des informations sur la biologie, la santé reproductive, la prévention des maladies sexuellement transmissibles, ainsi que sur les aspects émotionnels et relationnels de la sexualité. Rappelons que certains thèmes, tel que la puberté et la reproduction sexuée sont classiquement enseignés dans la matière sciences de la vie et de la terre (collège & lycée).

Il est à noter que le médecin et l'infirmier scolaire peuvent assurer l'éducation sur ces thématiques au niveau des établissements scolaires selon le manuel des procédures de la gestion des affaires de la

médecine scolaire et universitaire [425]. L'Office National de la Famille et de la Population joue également un rôle clé dans la sensibilisation et l'information sur ce thème. Il propose des programmes et des ressources pour aider les jeunes à mieux comprendre leur corps, la santé reproductive, les relations et la prévention des infections sexuellement transmissibles. Ces initiatives visent à promouvoir une approche positive et responsable de la sexualité, en fournissant des informations précises et adaptées aux besoins des jeunes. L'éducation sexuelle contribue également à lutter contre les tabous et à encourager des discussions ouvertes sur des sujets souvent considérés comme sensibles.

Même si à ce jour, il n'existe pas de programme spécifique aux enfants et adolescents avec TSA, les professionnels de la santé sont tenus d'adapter leur intervention en fonction du niveau de compréhension de ces derniers.

#### **5.4.2.4 Soutien à l'éducation et à l'orientation professionnelle**

L'intégration de cours d'éducation et d'orientation professionnelle aide les élèves à se projeter dans l'avenir. En favorisant la conscience de soi et l'autonomie, les élèves acquièrent l'envie d'évoluer, une capacité d'adaptation et une attitude résiliente pour accueillir les opportunités et apprécier la valeur de toutes les professions. Lorsque les lycées disposent de conseillers d'orientation qui jouent un rôle important pour guider les élèves dans cette prise de décisions. Les lycéens ayant des besoins spécifiques peuvent bénéficier de conseils et d'un soutien personnalisé.

Dans plusieurs pays, les centres de formation et d'apprentissage préparent les personnes avec TSA à l'emploi en établissant des partenariats avec la communauté et l'industrie pour identifier des opportunités de stages et proposer des ateliers de pré-stage et d'emploi.

#### **5.4.2.5 Modalités d'accès aux examens nationaux**

Ces modalités d'accès représentent l'ensemble des aménagements accordés aux élèves ayant des besoins spécifiques afin qu'ils puissent se présenter aux examens nationaux (exemple, l'examen du baccalauréat). Les recommandations doivent être basées sur les besoins spécifiques de l'élève et sur sa familiarisation avec ces modalités particulières, et pas uniquement sur le handicap ou le diagnostic. Les recommandations doivent être accompagnées de preuves claires et actualisées pour valider les aménagements recommandés. Ces preuves peuvent être fournies par l'école ou par les professionnels qui travaillent directement avec l'élève. Ces besoins doivent être régulièrement réévalués.

Ces modalités existent en Tunisie et sont généralement appliqués pour les enfants avec TSA. Pour le baccalauréat, des aménagements spécifiques sont prédéterminés par le ministère de l'Education via une note de service envoyée par la direction générale des examens, applicable à partir de la session 2023 (voir Annexe 4). Les parents doivent adresser une demande écrite, accompagnée des justificatifs et du dossier médical complet à la direction de l'établissement scolaire. Parmi les aménagements prévus figurent essentiellement une salle individuelle pour le sujet, la présence d'un pair scripteur et le tiers-temps supplémentaire.

#### **5.4.2.6 Auxiliaire de vie scolaire (AVS)**

**GPP 5.12 :** L'auxiliaire de vie scolaire (AVS), intervient à l'école pour aider les enfants à besoins spécifiques qui nécessitent une assistance personnalisée. Elle participe à l'application du projet d'éducation individualisée. L'AVS doit répondre aux besoins d'accompagnement spécifiques de l'enfant avec trouble du spectre de l'autisme en termes d'inclusion scolaire.

La scolarisation d'un élève avec TSA dans une classe ordinaire peut nécessiter l'accompagnement par un/une AVS qui a pour mission de l'aider à s'intégrer avec ses pairs et à optimiser ses apprentissages.

En Tunisie, la décision de la nécessité d'accompagner l'enfant par un/une AVS est prise après concertation avec tous les intervenants (professionnels, parents et éducateurs). Un accord de la délégation régionale de l'éducation est indispensable. Les parents déposent au préalable une demande écrite accompagnée de justificatifs. Seuls les enfants bénéficiants d'un dossier d'inclusion scolaire peuvent être accompagnés d'un/une AVS. Ce/cette dernier(e) est choisi(e) par les parents ou leurs substituts qui s'engagent à organiser en collaboration avec les enseignants, ses interventions auprès de l'enfant. L'AVS peut si besoin, coordonner ses activités avec le psychologue de l'éducation. La rémunération de l'AVS reste malheureusement encore à la charge des parents. Cet accompagnement permet à l'élève de développer ses capacités d'apprentissage, de communication et d'autonomie afin d'augmenter ses chances de réussite. La présence de l'auxiliaire auprès de l'enfant favorise également son intégration sociale parmi des autres élèves. Il peut être un soutien à l'autonomie (repas, hygiène intime, etc.). L'AVS intervient dans la salle de classe aux côtés de l'élève sous la supervision du directeur, en coordination avec les parents, les enseignants et le psychologue de l'éducation. Il n'a pas de mission d'enseignement, mais celle d'un agent d'étayage lors des apprentissages. Il aura pour fonction d'adapter les supports de travail selon le niveau de l'élève et de l'aider dans l'organisation des tâches scolaires. L'AVS prend le temps nécessaire pour la simplification des consignes en cas de difficultés de compréhension. Il joue un rôle de médiateur entre l'élève, les enseignants et parfois les autres élèves. Il encourage l'enfant et le félicite régulièrement. En valorisant son travail, il l'aide à prendre confiance en lui. L'AVS joue également un rôle important dans la promotion des habiletés sociales. La récréation est notamment un moment propice pour aider l'enfant à créer des liens sociaux avec ses camarades. Il doit lui apprendre comment se comporter avec les autres pour améliorer son intégration sociale en l'aidant à reconnaître les personnes autour de lui, en expliquant certains comportements sociaux, en lui proposant des moyens d'interagir avec les autres enfants, notamment dans un espace de jeu collectif. L'AVS doit également engager les pairs dans une dynamique d'acceptation de la différence afin de réduire le rejet et la stigmatisation.

Avec les parents, l'AVS va repérer et répertorier toutes les situations ou moments de la journée déclencheurs d'angoisses ou de comportements indésirables. Il pourra ainsi les anticiper afin de réduire ou d'éviter l'expression de ces troubles et minimiser leur impact délétère. Pour accompagner au mieux l'enfant, il pourra mettre en place des outils pour faciliter sa concentration, organiser des routines si besoin, anticiper les changements d'activités si ces derniers sont appréhendés. En cas de sensibilité sensorielle, l'AVS pourra accompagner l'enfant dans un lieu calme, à l'écart du bruit, de l'agitation ou autre stimulation sensorielle.

A l'heure actuelle en Tunisie, il n'existe pas de formation spécifique pour les AVS, même si certaines associations dispensent des sessions de formation.

#### **5.4.2.7 Centres spécialisés**

La prise en charge des enfants avec TSA ne pouvant être scolarisés en milieu ordinaire, pourrait être assurée par des centres spécialisés. Ces établissements mettent en œuvre des dispositifs pédagogiques intensifs et individualisés, s'appuyant sur des équipes pluridisciplinaires et des environnements d'apprentissage adaptés [426].

Ces centres offrent un éventail de services et d'interventions visant à développer les compétences sociales, cognitives et de communication des individus avec TSA, tout en soutenant leurs familles. Ces structures peuvent fournir des évaluations complémentaires (orthophoniques, ergothérapeutiques, psychologiques...) pour identifier les besoins spécifiques des enfants, élaborer des plans d'intervention et éventuellement les évaluer. Diverses thérapies, telles que l'ergothérapie, l'orthophonie, la psychomotricité ainsi que la thérapie comportementale et le soutien psychologique, sont mises en place pour aider les enfants à développer leurs compétences. De plus, les centres ont la capacité d'établir des programmes éducatifs spécialisés en collaboration avec les différents intervenants. Ils apportent également des conseils et du soutien aux familles, les aidant à comprendre et à gérer les défis liés à l'autisme et à mettre en œuvre des stratégies efficaces à la maison. Parallèlement, ils participent à des initiatives de sensibilisation et de formation pour éduquer le public et les professionnels de la santé et de l'éducation sur le TSA, contribuant ainsi à une meilleure inclusion sociale [427].

La formation du personnel dans ces centres joue un rôle fondamental pour garantir la qualité des services offerts. Une formation adéquate permet aux professionnels de mieux comprendre les spécificités de l'autisme et de maîtriser les approches thérapeutiques et éducatives les plus efficaces [428].

En Tunisie, les centres de prise en charge des enfants avec TSA font face à des défis importants malgré les efforts déployés pour améliorer leurs conditions. Actuellement, ces structures en nombre insuffisant, sont souvent confrontées à des problèmes de financement, limitant leur capacité à offrir des services adéquats et spécialisés. Les infrastructures sont parfois inadaptées, et le personnel manque de formation spécialisée pour répondre aux besoins spécifiques des enfants avec TSA. À titre illustratif, un seul centre psycho-éducatif et social étatique dédié spécifiquement aux enfants avec autisme, d'une capacité limitée, est opérationnel à Sidi Hassine (Tunis). Il existe également des centres semi-étatiques, tels que « Les Colombes », créés par l'Association Tunisienne pour la Promotion de la Santé Mentale à Monastir. A Sfax, le centre Errahma et la ferme thérapeutique pour adolescents de l'Association Ibn Sina accueillent également des enfants avec TSA. D'autres associations dédiées à la prise en charge du TSA, bénéficient de l'aide de l'état comme l'Association El Amal pour Autisme de Medenine. Le ministère des affaires sociales a mis à la disposition des usagers un répertoire des centres étatiques spécialisés pour enfants avec TSA (Annexe 5).

Un site web développé par l'Association des Amis du Service de Pédopsychiatrie de l'Hôpital Razi : [autisme-professionnels-tunisie.tn/](http://autisme-professionnels-tunisie.tn/), propose une liste de structures spécialisées du secteur public et privé. Cette plateforme est régulièrement enrichie et mise à jour afin d'informer les usagers sur les professionnels et les centres spécialisés les plus proches géographiquement de leurs domiciles.

**GPP 5.13 :** L'orientation des enfants avec trouble du spectre de l'autisme ayant des besoins éducatifs particuliers, ne pouvant être scolarisés en milieu ordinaire, vers des centres spécialisés devrait être proposée. Ces structures doivent être en nombre suffisant et impliquer une équipe pluridisciplinaire composée d'enseignants qualifiés et de professionnels de la santé alliés. Un programme spécialisé et individualisé, devrait être fourni en fonction des besoins et des capacités de chaque enfant.

## 5.5 TRANSITIONS

Les transitions en dehors et entre les environnements éducatifs sont difficiles car souvent imprévisibles, sources de confusion et d'anxiété pour l'enfant avec TSA. Les périodes clés de transition sont (1) du diagnostic à l'intervention, (2) de la pré-scolarité à la scolarité formelle, (3) entre les environnements de scolarité formelle, et (4) de la scolarité formelle au post-scolaire.

Les principes de bonnes pratiques suivants peuvent être applicables à diverses périodes de transition et aux besoins de soutien individuels.

**GPP 5.14 :** Les professionnels devraient s'assurer que le soutien à la transition est holistique, systématiquement planifié et centré sur la personne ; cela inclut un soutien à la transition différencié basé sur les besoins identifiés du sujet.

Le soutien à la transition est un processus à long terme conçu autour des besoins d'apprentissage, comportementaux, socio-émotionnels et physiques de l'élève. La préparation et la planification à l'avance minimisent le stress, favorisent le bien-être et maximisent les chances d'un engagement réussi dans l'environnement. Comme les élèves avec TSA peuvent prendre du temps pour acquérir des compétences adaptatives indépendantes et fluides, la définition des objectifs est priorisée, afin de faciliter les futures transitions.

**GPP 5.15 :** Les professionnels devraient encourager et responsabiliser les parents/ substituts à planifier à l'avance les transitions et à soutenir leurs enfants pour réduire d'éventuels conséquences délétères ; cela inclut le support de l'enfant, le partage d'informations et le travail étroit avec les écoles réceptrices.

Avec le consentement des parents, les professionnels de la santé peuvent partager des informations concernant l'enfant avec les écoles réceptrices au moment de la transition. A défaut, les professionnels peuvent fournir les informations aux parents, qui les partagent avec les écoles ou institutions réceptrices. Les sections suivantes décrivent les recommandations de bonnes pratiques applicables aux périodes spécifiques de transition.

### 5.5.1 Du diagnostic à l'intervention

Après qu'un diagnostic ait été établi, les parents peuvent manifester certaines réactions psychologiques au moment de l'annonce. Ces réactions peuvent inclure l'anxiété, le deuil, la colère, la peur, la culpabilité, la surprise, l'acceptation et l'espérance.

**GPP 5.16 :** Les professionnels devraient fournir aux familles des informations sur les groupes de soutien, les organisations et autres sources d'information recommandées selon leurs besoins.

Les structures et les ressources communautaires disponibles pour soutenir l'enfant et sa famille lors de cette étape comprennent les services hospitalo-universitaires de pédopsychiatrie (3ème ligne) au nombre de cinq (Hôpital Razi La Manouba, Hôpital Mongi Slim de La Marsa, Hôpital Militaire de Tunis, Hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir et Hôpital Hédi Chaker de Sfax), les services de médecine scolaire et universitaires, certains hôpitaux régionaux et les unités régionales de réhabilitation (URR, première ligne).

### 5.5.2 Transition de la préscolarité ou de l'intervention précoce à la scolarité ordinaire

La transition de la préscolarité aux environnements de scolarité formelle impose un minimum de

compétences sociales et de communication émotionnelle et adaptative, qui sont des domaines de difficultés pour les enfants avec TSA. Des programmes préscolaires et d'intervention précoce assurent une préparation à l'école avant la fin de l'école maternelle, qui inclurait l'enseignement des compétences nécessaires à la scolarité ordinaire décrites ci-dessus. Une phase de familiarisation progressive peut être nécessaire.

**GPP 5.17 :** Lors de la transition de la préscolarité à la scolarité en milieu ordinaire, les enfants avec trouble du spectre de l'autisme devraient bénéficier d'un enseignement et/ou d'un entraînement aux compétences suivantes : communication, régulation émotionnelle et comportementale, compétences sociales et adaptatives.

Nous pouvons détailler ces compétences comme suit :

- **Compétences en matière de soins personnels et d'organisation :** comme aller aux toilettes, porter son uniforme, ainsi que des compétences organisationnelles, telles que prendre soin de ses affaires et aider à préparer son sac d'école en fonction de l'emploi du temps.

- **Familiarisation avec les routines :** Les enfants avec TSA doivent bénéficier d'un entraînement aux routines, telles que celles imposées par l'emploi du temps, ainsi que la familiarisation avec les règles et comportements attendus. Avoir une routine de sommeil et d'alimentation saine est également important pour les aider à s'engager dans les activités scolaires.

- **Compétences sociales et de communication :** Ces compétences peuvent être enseignées et exercées par le biais de la modélisation ou du jeu de rôle. Les professionnels peuvent encourager les parents à créer des opportunités d'entraînement aux compétences sociales et de communication [429] telles que l'expression de leurs besoins et désirs, la demande d'aide, l'initiation et la tenue de conversations, le tour de rôle et le partage avec les pairs.

- **Compétences en régulation émotionnelle :** Celles-ci impliquent la capacité de gérer et de répondre à une expérience émotionnelle. Elles sont importantes pour gérer certaines situations scolaires. Les enfants avec TSA peuvent rencontrer des difficultés à réguler leurs émotions et peuvent bénéficier d'un apprentissage à la gestion des diverses émotions rencontrées dans le cadre de la scolarité formelle. Leur enseigner à identifier les émotions qu'ils ressentent, ainsi qu'à utiliser des techniques de relaxation, telles que la respiration profonde ou la relaxation musculaire progressive, aiderait à les préparer pour l'école. Les professionnels de la santé ou de l'éducation devraient éclairer les parents et aidants sur la manière avec laquelle ils peuvent renforcer ces compétences enseignées à la maison et dans la communauté. Certes l'acquisition de ces compétences peut paraître difficile pour certains enfants, l'objectif ici est de promouvoir ces interventions précoces afin d'optimiser l'apprentissage et réussir l'intégration de ces enfants lors de cette transition.

En Tunisie, les pédopsychiatres exerçant dans le secteur public ou privé accompagnent les familles dans cette transition, grâce aux diverses prises en charge proposées. Par ailleurs, durant cette phase de transition, le psychologue de l'éducation joue un rôle clé en assurant un accompagnement des familles. Il leur fournit des informations claires concernant l'insertion scolaire et facilite la communication avec l'école qui accueillera l'enfant. Les structures préscolaires, telles que les jardins d'enfants ou les centres spécialisés, jouent également un rôle crucial. Elles aident les enfants avec TSA à développer des compétences sociales, organisationnelles et à s'entraîner aux routines décrites ci-dessus, préparant ainsi les enfants avec TSA à intégrer le cursus scolaire. Il est indispensable également de préparer le groupe-

classe à l'accueil d'un élève avec TSA, par des séances de sensibilisation et de psychoéducation axées sur l'acceptation de la différence. Cette démarche soutient la cohésion du groupe et contribue à réduire les facteurs de rejet ou de stigmatisation.

### **5.5.3 Transition lors du cursus scolaire ordinaire**

Au sein de l'école primaire publique et/ou privée, les élèves avec TSA feront la transition entre les différents niveaux et connaîtront des changements d'enseignants, de pairs et d'exigences académiques. Les élèves peuvent également passer d'un cadre scolaire à un autre (d'une école primaire privée à une école primaire publique, d'une école primaire à une autre école primaire, d'une école primaire à un collège). Ces transitions nécessitent que les élèves s'adaptent à différents environnements et structures (par exemple, tailles de la classe, heures d'école plus longues, nouvelles matières, plus grande exigence d'autonomie et de discipline, grand nombre d'enseignants), tout en gérant leurs propres changements personnels au cours de leur développement. Des mesures pour organiser ces transitions existent de manière formelle dans de nombreux pays [430]. En effet, un soutien approprié lors de ces étapes est important à planifier pour aider les élèves avec TSA à gérer ces changements.

En Tunisie, les psychologues de l'éducation, les médecins scolaires et les Unités Régionales de Réhabilitation, en collaboration avec les délégations régionales de l'éducation fournissent quelques stratégies spécifiques et des recommandations pratiques pour soutenir les élèves, en tenant compte de leurs besoins et en favorisant leur inclusion et leur développement dans le cadre scolaire. Afin de garantir des transitions réussies pour tous, nous conseillons la généralisation au sein des structures scolaires des démarches suivantes :

#### **- Niveau 1 : Soutien pour tous les élèves**

Il existe des processus à l'échelle de l'école pour le soutien à la transition afin d'aider tous les élèves à s'adapter au cadre scolaire à venir. Les écoles receptrices recueilleront et examineront les informations sur les nouveaux élèves. Des activités de soutien à la transition telles que des orientations spécifiques, des programmes d'intégration ou des ateliers pour les élèves et les parents devraient être organisées par les écoles pour fournir aux élèves et aux parents des connaissances sur le nouvel environnement, développer les compétences nécessaires et favoriser une attitude positive envers la transition à venir.

#### **- Niveau 2 : Soutien supplémentaire pour certains élèves**

Certains élèves rencontrant des difficultés légères à modérées dans le domaine de l'apprentissage, du comportement et/ou du bien-être socio-émotionnel peuvent nécessiter un soutien supplémentaire à la transition en plus de celle du niveau 1. Si nécessaire, une réunion de planification du soutien à la transition impliquant l'élève, la famille, les écoles précédentes pourrait être organisée par l'école réceptrice pour discuter des plans de soutien.

#### **- Niveau 3 : Soutien intensif et ciblé pour quelques élèves**

Les élèves ayant des besoins éducatifs spécifiques modérés à élevés dans les domaines de l'apprentissage, du comportement et/ou du bien-être socio-émotionnel peuvent nécessiter un soutien intensif à la transition, adapté à leurs besoins. Le soutien intensif et ciblé à la transition peut impliquer la planification d'objectifs et de mesures spécifiques en réponse aux besoins de l'élève et la mise en œuvre d'un soutien sur une période plus longue. Ce type de soutien nécessite également l'implication d'intervenants supplémentaires (par exemple, famille et autres professionnels), une communication plus approfondie et fréquente pour discuter et coordonner les plans individuels de soutien, ainsi qu'un suivi plus étroit de la capacité de l'élève à gérer les aléas de la transition.

**GPP 5.18 :** Les professionnels travaillant avec des élèves avec trouble du spectre de l'autisme et qui sont en phase de transition, devraient collaborer avec les écoles et les parents/substituts afin d'assurer le bon déroulement de ces étapes transitionnelles lors du parcours scolaire ordinaire.

Les écoles adressant et recevant les enfants ont la responsabilité de s'assurer qu'il y a suffisamment d'informations sur l'élève afin que le soutien à la transition soit efficace. Les professionnels de la santé, avec le consentement des parents ou de leurs substituts, peuvent être tenus de fournir une évaluation actualisée des besoins de l'enfant.

#### **5.5.4 Transition de la scolarité formelle aux parcours post-scolaire**

Le but ultime de l'éducation est de préparer tous les enfants, y compris ceux avec TSA, à devenir des membres actifs et valorisés de la société. Cela consiste à les aider à mener une vie autonome, à s'engager dans des activités de loisirs, à continuer à apprendre, à participer activement au sein de la communauté et à trouver un emploi. La transition de la scolarité formelle vers le post-scolaire et vers l'intégration dans la société est un processus important du parcours éducatif d'un élève.

##### **5.5.4.1 Les étapes clés de la planification de la transition**

Une planification et une coordination soigneuses entre les établissements concernés sont essentielles pour réussir cette transition. Les professionnels de la médecine scolaire, les psychologues de l'éducation et les Unités Régionales de Réhabilitation (URR) fournissent un soutien aux élèves ayant des besoins éducatifs spécifiques lors de la transition vers les parcours post-scolaires. Ces URR travaillent en collaboration avec les élèves et leurs parents pour élaborer et mettre en place un processus de planification de transition structuré. À chaque étape de cette planification, les intérêts, les préférences, les compétences des sujets et l'employabilité sont pris en compte.

La planification de la transition doit se dérouler en trois étapes clés. Dans les premières années de l'enseignement secondaire, les familles sont d'abord initiées à l'importance de planifier la transition vers le post-scolaire. Pour cela, les familles sont encouragées à se renseigner et réfléchir sur les intérêts, les préférences et les compétences de leur enfant. Des informations sur les parcours post-scolaires, les services et les régimes disponibles pour soutenir leur enfant dans la vie adulte sont partagées avec les familles.

Dans les années intermédiaires du secondaire, les familles participent à des réunions de planification collaborative pour explorer les intérêts et les aspirations de leur enfant, et développer un PEI. Le PEI définit les objectifs post-scolaires personnalisés de chaque enfant et décrit les soutiens et les stratégies nécessaires pour les aider à réaliser leurs aspirations et leurs rêves. Le PEI guide également les enseignants dans la personnalisation de l'enseignement et du soutien aux élèves et est révisé chaque année pour s'assurer que les progrès et les objectifs post-scolaires des élèves sont mis à jour et actualisés.

Dans les dernières années de la scolarité, les écoles et centres d'éducation spécialisée initient des activités pour orienter les familles vers des institutions post-scolaires adaptées. Les PEIs des élèves sont consolidés et utilisés pour faciliter cette transition.

En Tunisie, ce type de démarche n'est pas encore appliquée de manière formelle, même si plusieurs écoles, collèges et lycées accompagnent l'enfant et l'adolescent ainsi que ses parents et aidants dans ce processus. L'intervention des travailleurs sociaux peut s'avérer utile dans cette démarche de planification de cette transition.

#### **5.5.4.2 Parcours et options post-scolaires**

**GPP 5.19 :** Lors de la transition vers les parcours post-scolaires, les élèves avec trouble du spectre de l'autisme et leurs parents/substituts doivent recevoir des informations sur les options post-scolaires et le soutien pour l'emploi.

Les élèves ayant des besoins éducatifs particuliers, y compris les élèves avec TSA, qui obtiennent leur diplôme du cycle secondaire ordinaire ou des structures de formation professionnelle peuvent postuler pour des études complémentaires, universitaires ou une autre formation professionnelle. D'autres options post-scolaires sont possibles et incluent des ateliers protégés et des centres d'activités de jour.

#### **ABREVIATIONS**

AVS : Auxiliaire de Vie Scolaire

MFFES : Ministère de la Famille, de la Femme, de l'Enfance et des Seniors PEI : Projet d'Éducation Individualisée

STPEA : Société Tunisienne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme

URR : Unité Régionale de Réhabilitation

## SYNTHESE DU CHAPITRE 5

---

- Les recommandations pour l'éducation des enfants avec TSA en Tunisie mettent l'accent sur l'inclusion scolaire et le soutien personnalisé.
  - Les parents sont encouragés à consulter des professionnels qualifiés pour les interventions éducatives et à planifier les transitions scolaires avec soin.
  - Les décisions de report de scolarisation doivent être prises après une évaluation minutieuse des besoins de l'enfant.
  - Les interventions éducatives doivent être adaptées aux besoins développementaux de chaque enfant, en tenant compte du contexte familial et des services disponibles.
  - Les parents doivent être soutenus pour prendre des décisions éclairées sur les besoins éducatifs à long terme de leur enfant.
  - Les écoles doivent être inclusives, avec des environnements d'apprentissage adaptés aux besoins des élèves.
  - Les aménagements pédagogiques doivent être basés sur les besoins individuels des élèves, et non uniquement sur leur diagnostic.
  - Les enseignants doivent être formés pour fournir des aménagements pédagogiques appropriés, et les parents doivent être impliqués dans toutes les décisions éducatives.
  - Les parents doivent être informés des mesures d'insertion scolaire dès que l'enfant atteint l'âge de 5 ans.
  - Les enfants ne pouvant pas être intégrés en milieu scolaire ordinaire peuvent être orientés vers des centres spécialisés qui proposent des interventions intensives et individualisées.
  - Les transitions scolaires doivent être planifiées et soutenues pour minimiser le stress et favoriser l'adaptation.
  - Le soutien à la transition doit être holistique et personnalisé, impliquant une coordination entre les écoles, les parents, et les professionnels.
  - Les auxiliaires de vie scolaire (AVS) jouent un rôle crucial en aidant les enfants avec TSA à s'intégrer et à optimiser leurs apprentissages.
  - Les élèves avec TSA et leurs parents doivent recevoir des informations sur les options post-scolaires et le soutien pour l'emploi, afin de réussir la réhabilitation psychosociale.
-

## **CHAPITRE 6 : TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE ET ALTERNATIF**

### **6.1. INTRODUCTION**

Les thérapies basées sur les traitements ou la médecine complémentaire et alternative (MCA) font référence à des approches thérapeutiques qui ne font généralement pas partie des soins médicaux conventionnels ou qui peuvent avoir des origines en dehors de la pratique habituelle. La « médecine complémentaire » est utilisée en association avec la médecine conventionnelle, tandis que la « médecine alternative » est utilisée à la place de celle-ci. La « médecine intégrative » combine des traitements issus de la médecine conventionnelle et de la médecine traditionnelle chinoise pour lesquels il existe des preuves de sécurité et d'efficacité.

Bien que les preuves de bénéfices soient limitées, l'utilisation de la MCA est courante. Une revue systématique réalisée par Hofer (2017) a estimé que la prévalence de toute utilisation de MCA chez les enfants et les adolescents atteints de trouble de spectre de l'autisme varie entre 28 % et 95 % (médiane 54 %) [431] avec une fréquence plus élevée pour l'utilisation des régimes spéciaux ou des compléments alimentaires (y compris les vitamines).

En Tunisie, les prescriptions relatives à la MCA, en particulier les suppléments vitaminiques, sont courantes. Toutefois, il existe peu d'études tunisiennes publiées évaluant la fréquence des différentes thérapies complémentaires et alternatives utilisées dans l'autisme.

Le nombre de thérapies fondées sur la MCA est en augmentation et la recherche est en cours pour un grand nombre d'entre elles. Ce chapitre se concentre sur l'utilisation des MCA pour améliorer les symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents atteints de ce trouble. Les interventions basées sur les MCA qui ne démontrent aucune preuve de bénéfice du traitement et/ou un risque d'effets nuisibles important « ne sont pas recommandées », tandis que celles qui présentent des preuves insuffisantes de bénéfice avec un risque de préjudice nul ou faible « ne devraient pas être utilisées ».

Les interventions auxquelles sont soumis les enfants et les adolescents doivent être sélectionnées sur la base de données probantes issues de recherches bien conçues et ne présentant aucun risque de préjudice. Dans l'ensemble, les preuves concernant l'efficacité des MCA dans l'autisme sont insuffisantes et peu concluantes pour formuler des recommandations cliniques solides. Les études qui rapportent des résultats positifs peuvent présenter des limites méthodologiques comme une hétérogénéité des protocoles et des interventions, une petite taille des échantillons, l'absence de procédure en aveugle, des conditions de placebo variables, un manque de consensus sur les outils de mesure des résultats [432]. De plus, la plausibilité biologique fait défaut pour de nombreuses interventions de MCA [433]. Les fondements théoriques de ces interventions sont souvent spéculatifs et ne sont pas toujours basés sur des observations fiables. Des essais standardisés et reproductibles pourraient être particulièrement difficiles à mener dans le domaine de l'autisme, car la population est très hétérogène d'un point de vue clinique, cognitif et social, ainsi que biologique et étiologique.

Lorsque les professionnels discutent de l'utilisation de la MCA avec les parents d'enfants et d'adolescents atteints de TSA, il est important d'expliquer les avantages et les inconvénients potentiels qui y sont associés. La décision de son utilisation doit être guidée par la preuve de son efficacité et de sa sécurité dans des études scientifiques employant une méthodologie rigoureuse. Par conséquent, les professionnels de la santé devraient se tenir informés dans ce domaine [6].

Les parents ou les substituts devraient être encouragés à ne pas remplacer les interventions traditionnelles fondées sur des données probantes par la MCA [8] et à discuter de leurs préoccupations ainsi que des plans d'intervention et des thérapies de leur enfant avec les professionnels de la santé. Les décisions d'utiliser la MCA doivent prendre en considération les éléments suivants :

1. La valeur ajoutée par la MCA au programme thérapeutique existant
2. Les ressources mobilisées pour ces interventions (c'est-à-dire : temps, argent, ressources humaines) qui pourraient ne pas produire les résultats souhaités et limiter le recours de la part des soignants à des interventions fondées sur des données probantes
3. Le risque de préjudice, en particulier chez le jeune enfant en pleine croissance dont les systèmes neurologiques et physiologiques sont vulnérables.

Il peut être utile de distinguer les thérapies alternatives des thérapies complémentaires qui s'appuient sur les activités ordinaires de l'enfance en les adaptant aux enfants avec TSA par l'ajout d'une composante thérapeutiques. Des exemples de telles thérapies complémentaires peuvent inclure certaines formes d'activité physique et de thérapies assistées par les animaux, la musicothérapie et d'autres thérapies faisant appel à des moyens créatifs. Il est possible que l'exposition à ces activités soit agréable et engageante pour certains enfants. Ces activités peuvent permettre à l'enfant de participer au sein d'un cadre communautaire, ce qui est conforme au modèle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui vise à améliorer la participation et le fonctionnement, indépendamment de la valeur thérapeutique de l'activité spécifique à l'autisme [434].

**GPP 6.1 :** Les professionnels devraient être prêts à discuter des données probantes sur la médecine complémentaire et alternative (MCA) avec les parents/substituts d'enfants et d'adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme. La prise de décision concernant les essais de MCA dans l'autisme est fortement encouragée et devrait être partagée entre les professionnels et les parents/substituts, afin que ces essais se déroulent avec des objectifs et des critères d'évaluation clairs. Les parents/substituts ne devraient pas remplacer les interventions traditionnelles par la MCA.

## **6.2. APPROCHE NUTRITIONNELLE**

Parmi les thérapies de la MCA, la supplémentation nutritionnelle et la thérapie diététique sont les plus fréquemment rapportées pour les enfants et les adolescents atteints de TSA.

### **6.2.1        Interventions diététiques**

Les interventions diététiques ne sont pas faciles à mettre en œuvre. Les difficultés résident dans le temps et les efforts nécessaires pour préparer les aliments et pour respecter le régime alimentaire ainsi que le coût de certains aliments et ingrédients. Les restrictions alimentaires en rapport avec l'intervention diététique chez des enfants atteints d'autisme qui peuvent déjà avoir une certaine rigidité et des limitations sensorielles touchant l'alimentation, pourraient entraîner un refus alimentaire supplémentaire. Cela peut être à l'origine de carences nutritionnelles. Ainsi, dans une étude tunisienne ayant porté sur le profil nutritionnel et vitaminique d'enfants atteints de TSA, des perturbations du profil nutritionnel, du statut vitaminique et de l'homocystéine ont été notés en comparaison avec des témoins. L'IMC a été significativement plus bas pour le groupe des malades ( $16,82 \pm 3,18 \text{ Kg/m}^2$ ) par rapport au groupe des témoins ( $19,08 \pm 3,18 \text{ Kg/m}^2$ ). La concentration de la préalbumine sérique chez les patients a été significativement plus basse ( $162,5 \pm 45 \text{ g/L}$  vs  $178,8 \pm 29 \text{ g/L}$ ,  $p=0,046$ ) [435,436].

Une revue systématique récente de la littérature a été conduite par Pancheva et al en 2024. Elle a inclus 26 essais cliniques publiés entre 2018 et 2023 portant sur les enfants atteints de TSA et évaluant l'impact des interventions nutritionnelles. Les résultats mettent en évidence les bénéfices potentiels de certaines interventions nutritionnelles dans la gestion des symptômes des TSA. Il est cependant important de considérer les limites et les écarts observés à travers les études [437].

#### **6.2.1.1 Régime sans gluten et sans caséine (SGSC)**

La théorie de l'excès d'opioïdes [438,439] suggère que les enfants atteints de TSA ont « un intestin perméable » avec une activité enzymatique intestinale insuffisante. Par conséquent, le gluten et la caséine sont partiellement digérés, laissant de gros peptides qui seront absorbés via « l'intestin perméable ». L'hypothèse de l'inflammation générée par ces gros peptides était auparavant, imputée à la vaccination rougeole-oreillon-rubéole (ROR), l'utilisation excessive d'antibiotiques et la prolifération de candida. Ces gros fragments peptidiques traversent la barrière hémato-encéphalique et se lient aux récepteurs opioïdes au niveau du cerveau. Il a été postulé que la physiologie et les symptômes de l'autisme pouvaient s'expliquer par une activité opioïde excessive liée à ces peptides. Une autre théorie avance que le gluten et la caséine pouvaient provoquer des réponses auto-immunes indésirables dans le système gastro-intestinal (GI), toutefois, il manque des preuves étayant ces théories.

Plusieurs données sont disponibles concernant le régime SGSC avec une durée limitée à 12 mois, ne permettant pas une généralisation des résultats. Ainsi, il n'existe pas de recommandations pour ce régime mais si les parents souhaitent le suivre, il faut qu'il soit adopté et accompagné par un professionnel de santé après un consentement éclairé sur les bénéfices attendus qui doivent être discutés au préalable avec les parents [45,440–449].

**R 6.2 : Le régime sans gluten et sans caséine n'est pas recommandé comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

**GPP 6.3 : Chez les enfants et les adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme, une alimentation saine composée d'aliments frais et variés est recommandée. Les professionnels devraient être informés des apports journaliers recommandés en vitamines, minéraux et autres suppléments pour les enfants et les adolescents en fonction de leurs âges. Ils devraient être en mesure de discuter avec les parents/substituts des avantages et des inconvénients possibles des différents suppléments et leurs dosages.**

#### **6.2.1.2 Régime céto-gène**

Le régime céto-gène est un régime riche en graisses, en protéines et pauvre en glucides qui mime l'état de jeûne et oblige le corps à utiliser les graisses comme source d'énergie. Il est indiqué dans certaines épilepsies pharmacorésistantes. Certaines études ont démontré que ce régime améliore les symptômes du TSA, mais les mécanismes sous-jacents ne sont pas connus [450,451]. Les effets indésirables du régime céto-gène incluraient des effets gastro-intestinaux (constipation, diarrhée, vomissements), des troubles ioniques et des dysfonctions métaboliques. L'adhésion prolongée à ce régime peut provoquer une carence vitaminique, une athérosclérose, une ostéopénie, une hépatotoxicité, des lithiases rénales et une anémie [452]. Le régime céto-gène ne doit être mis en œuvre qu'après discussion avec le médecin spécialiste traitant et avec l'implication d'un(e) diététicien(ne).

**R 6.4 :** Le régime cétogène n'est pas recommandé pour le traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Cependant, chez ceux souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante comorbide, ce régime peut être envisagé. L'instauration du régime cétogène et sa surveillance doivent être mis en place par un(e) diététicien(ne).

#### **6.2.1.3 Lait de chamelle**

Le lait de chamelle est un aliment traditionnel utilisé par les bédouins et d'autres communautés du Moyen-Orient. On pense que le lait de chamelle est mieux toléré que d'autres laits avec sa composition proche du lait de femme. Les antioxydants qu'il contient peuvent réduire le niveau de « ROS » (les espèces réactives de l'oxygène comme les radicaux libres, sont impliqués dans de nombreux aspects de la réponse immunitaire). Toutefois, le lien de causalité entre les niveaux élevés de ROS et l'autisme n'est pas établi [453]. Une revue systématique de la littérature (2022) [454], ayant inclus quatre études dont l'objectif principal était de démontrer les effets bénéfiques du lait de chamelle sur les pathologies du système nerveux, a rapporté que l'ingestion de lait de chamelle cru ou bouilli entraînait la réduction statistiquement significative des scores à l'échelle CARS par rapport au placebo. Cependant, les auteurs ont conclu à la nécessité d'autres études incluant un plus grand nombre d'enfants.

**R 6.5 :** Le lait de chamelle n'est pas recommandé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

### **6.2.2 Nutraceutiques**

Les nutraceutiques sont des produits dérivés de sources alimentaires ou de compléments alimentaires qui pourraient apporter des avantages médicaux ou sanitaires, y compris la prévention ou le traitement de maladies. Les partisans des nutraceutiques y voient un moyen plus naturel d'obtenir des résultats thérapeutiques avec un minimum d'effets secondaires.

L'autisme serait associé à de nombreuses variations du métabolisme, mais la corrélation entre ces perturbations métaboliques et l'altération du développement et du comportement, ainsi que leurs liens avec d'autres perturbations métaboliques fondamentales, ne sont pas encore totalement compris. L'autisme étant une condition hétérogène sur le plan comportemental et biologique, il est probable qu'il résulte d'interaction entre différents facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux sous-jacents [455].

#### **6.2.2.1 Vitamines, minéraux et autres suppléments**

Plusieurs chercheurs ont noté que les patients atteints de TSA présentent diverses anomalies métaboliques et nutritionnelles, notamment des problèmes de sulfatation, de méthylation, des déséquilibres redox du glutathion, un stress oxydatif et un dysfonctionnement mitochondrial. Il existe des preuves que la supplémentation en vitamines et en minéraux peut soutenir ces processus physiologiques de base [456]. Les études ont rapporté que les niveaux de vitamines B1, B6, B12, A et D ont été faibles chez les enfants atteints de TSA [457].

Dans une étude tunisienne, conduite en 2017 auprès d'une population de 41 enfants avec TSA et 43 témoins, un déficit en vitamine D a été noté chez 60,6% des enfants autistes avec des concentrations significativement plus faibles par rapport aux témoins. Les déficits en vitamine B12 et B9 étaient les plus marqués dans respectivement 41,5% et 85,5% des cas [436].

Les parents d'enfants et d'adolescents atteints de TSA rapportent fréquemment des comportements

alimentaires atypiques et des problèmes d'alimentation chez leurs enfants. Il s'agit notamment de refus alimentaire, de sélectivité pour certains produits ou aliments, de rituels lors de la prise des repas, de préférence pour la couleur ou la texture d'un type d'aliment spécifique [458]. Ces enfants peuvent présenter par conséquence des carences en micronutriments en raison d'un apport insuffisant en éléments nutritifs. Cela peut entraîner des perturbations dans la production d'enzymes, d'hormones ou d'autres substances, qui sont essentielles au développement et au maintien du fonctionnement normal de l'organisme.

En ce qui concerne la supplémentation générale en vitamines, un essai contrôlé randomisé, de niveau de preuve modéré, a examiné les effets d'un complément fait de multivitamines et de minéraux en prise unique journalière [459]. L'âge moyen des 141 enfants étudiés était de 10,8 ans et 11 % d'entre eux étaient des filles. Après 13 semaines de prise quotidienne, une amélioration significative mesurée à l'échelle des impressions globales des parents (fonctionnement général/hyperactivité/crises de colère /langage réceptif) a été constatée. Dans cette étude, l'effet de la supplémentation vitaminique sur les symptômes cardinaux de l'autisme n'a pas été évalué par des échelles. Aucun effet secondaire n'a été signalé.

Wang et al. (2022) ont fait état des progrès de la recherche sur le rôle de la vitamine D dans l'autisme [460]. Ils ont constaté que les enfants et les adolescents atteints du TSA ont des concentrations de vitamine D nettement inférieures à celles du groupe témoin. La vitamine D semble contribuer à améliorer les caractéristiques de l'autisme selon certaines études. Mais dans l'ensemble, il n'existe pas de consensus sur l'effet thérapeutique de la vitamine D dans l'autisme, en raison des différences méthodologiques adoptées par les études, du faible nombre d'études interventionnelles et des résultats contradictoires. D'autres essais randomisés en double aveugle sur de grands échantillons sont ainsi nécessaires. Li et al. (2022) ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse comprenant trois essais cliniques randomisés et ont conclu que la supplémentation en vitamine D semble être bénéfique pour l'hyperactivité mais pas pour les symptômes cardinaux ou d'autres conditions associées à l'autisme [461].

Pancheva et al (2024) [437] ont analysé deux études [462,463] qui ont rendu compte des effets de la supplémentation en vitamine A sur les symptômes de l'autisme. Selon les conclusions tirées par les auteurs, la supplémentation en vitamine A semble atténuer de manière significative les symptômes chez les enfants diagnostiqués avec un TSA. Plus précisément, Lai et al. ont rapporté qu'une dose hebdomadaire de suppléments en vitamine A entraînait une augmentation des taux sériques de cette dernière, ce qui était corrélé à des améliorations significatives de la réactivité sociale chez les enfants atteints de TSA par rapport aux effets d'un programme standard de supplémentation en vitamine A.

**R 6.6 : La supplémentation en vitamines (quel qu'en soit le type) n'est pas recommandée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

**GPP 6.7 : Les enfants et les adolescents atteints de trouble du spectre autistique qui présentent des symptômes évocateurs d'une carence en vitamines, en minéraux, en acides aminés ou d'une autre carence nutritionnelle doivent être évalués, traités et suivis conformément aux recommandations cliniques appropriées.**

Voir plus haut GPP 6.3.

### 6.2.2.2 Vitamine B6 et magnésium

Le magnésium est administré avec la vitamine B6, car il est censé aider l'organisme à l'absorber et à réduire les éventuels effets secondaires. La vitamine B6 est importante pour la synthèse de nombreux neurotransmetteurs, notamment le GABA, la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline, l'histamine, la glycine et la D-sérine, ce qui indique qu'une supplémentation en vitamine B6 peut améliorer de nombreux systèmes de neurotransmetteurs [464]. Aucune recommandation n'a pu être formulée concernant l'utilisation de l'association B6-Magnésium comme traitement de l'autisme, en se référant aux résultats d'une revue Cochrane de Nye et Brice publiée en 2005 en raison du petit nombre d'études explorées, de leur faible qualité méthodologique et de la petite taille des échantillons [465]. Sato et al. (2018) citent un rapport de 2006 selon lequel la vitamine B6 a été documentée comme étant utile pour diminuer les troubles de comportement chez certains enfants atteints de TSA [464]. Khan et al. (2021) ont noté une amélioration globale des caractéristiques de l'autisme et des domaines spécifiques de l'émotion et de la cognition à travers un essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo incluant 70 participants [466].

**R 6.8 : La vitamine B6 n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

### 6.2.2.3 Acide folinique

L'acide folinique est une forme réduite naturelle de l'acide folique ; il est actuellement utilisé régulièrement comme médicament adjvant à de nombreux agents de chimiothérapie et également dans le traitement de la toxicité du méthotrexate.

Il existe actuellement un faible nombre de preuves concernant l'utilisation de l'acide folinique pour le traitement de l'autisme. Il s'agit d'un petit nombre d'études randomisées (deux ECR en double aveugle et un ECR en simple aveugle) [467-469] ainsi que de plusieurs essais ouverts, chacun avec des tailles d'échantillon particulièrement réduites [470,471]. Dans l'ensemble, bien que les résultats de ces études suggèrent des effets bénéfiques sur les symptômes de l'autisme et la communication, la qualité des preuves est faible à modérée. Cependant, la tolérance de l'acide folinique est bonne, avec un minimum d'effets indésirables. De plus, il est utilisé depuis plusieurs décennies dans le domaine médical dans d'autres pathologies. De ce fait, des essais cliniques futurs incluant des échantillons de taille plus importante pourraient conduire à des preuves plus concluantes en faveur des effets bénéfiques de l'acide folinique dans l'autisme. Une revue systématique récente de la littérature ayant regroupé 24 méta-analyses a conclu que la supplémentation prégnatale en acide folique (>400 µg quotidiennement) a été associée à une diminution du risque de TSA dans la descendance [472].

À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir son utilisation systématique comme modalité de traitement des symptômes cardinaux de l'autisme.

**R 6.9 : L'acide folinique n'est pas recommandé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir les bénéfices potentiels du traitement.**

### 6.2.2.4 Vitamine B12

La vitamine B12 ou la cobalamine est un cofacteur essentiel du métabolisme de la transméthylation/transsulfuration de la méthionine.

Rossignol et al. 2021 ont mené une revue systématique et une méta-analyse sur l'efficacité du traitement à la cobalamine (B12) dans l'autisme [473]. Dix-sept études avec un nombre total de participants de 565,

ont été identifiées. Parmi celles-ci, seules quatre étaient des études en double aveugle contrôlées contre placebo, avec 248 participants et seules quelques études utilisaient des résultats standardisés, ce qui a rendu impossible la réalisation d'une méta-analyse des résultats cliniques. Dans l'ensemble, leur conclusion était que la vitamine B12 semblait avoir des preuves d'efficacité chez les personnes atteintes de TSA, en particulier chez celles qui ont été identifiées comme ayant des profils biochimiques défavorables. Les effets indésirables identifiés par la méta-analyse comprenaient l'hyperactivité (11,9 %), l'irritabilité (3,4 %), les troubles du sommeil (7,6 %), l'agressivité (1,8 %), mais ces effets étaient généralement peu fréquents, légers, sans gravité et sans différences significatives [473].

**R 6.10 :** La vitamine B12 n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

#### **6.2.2.5 Supplémentation minérale**

Des études transversales cas-témoins ont suggéré des différences dans les taux de minéraux comme le magnésium chez les personnes atteintes du TSA par rapport aux personnes neurotypiques, toutefois, les données de ces études sont de faible qualité [465–474]. Il n'existe pas de preuves de haute qualité à l'appui de l'utilisation systématique de suppléments minéraux chez les enfants et les adolescents atteints de trouble du spectre autistique. Un ECR (2011), a montré les effets bénéfiques d'un complément contenant plus de 10 vitamines et minéraux différents, dont du magnésium, mais ces données étaient de qualité moyenne [475]. Un autre ECR, a examiné les effets d'un supplément de multivitamines et de minéraux en prise unique quotidienne et a conclu à une amélioration significative de la symptomatologie autistique à l'échelle des impressions globales des parents [459]. Aucun autre essai récent n'a examiné spécifiquement la supplémentation minérale chez ces enfants. Bien que le profil de sécurité des compléments dans les études de recherche soit bon et qu'il n'y ait pas d'effets indésirables majeurs, l'utilisation de suppléments minéraux à fortes doses sans surveillance appropriée et sans avis médical peut être nocive et peut entraîner une toxicité (exemple du fer et du magnésium). Par conséquent, la supplémentation en minéraux n'est pas recommandée pour traiter les symptômes cardinaux de l'autisme. Les personnes présentant une carence en fer documentée (qui est une condition médicale courante dans la population pédiatrique générale) doivent être supplémentées en fer conformément aux directives de dosage standard et avec une surveillance sanguine régulière appropriée.

**R 6.11 :** La supplémentation en zinc, magnésium, fer ou tout autre minéral n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.

#### **6.2.2.6 Suppléments en acides aminés**

On a avancé l'hypothèse que les enfants atteints du TSA pouvaient présenter des carences en acides aminés ou avoir des profils métaboliques différents. Le Children's Autism Metabolome Project (CAMP) est un projet à grande échelle en cours de réalisation, visant à définir des biomarqueurs de l'autisme à partir d'analyses métaboliques d'échantillons de sang de jeunes enfants. Ce projet est basé sur des preuves que le dérèglement des acides aminés à chaîne ramifiée (AACR) peut contribuer aux caractéristiques comportementales de l'autisme [476].

Chen et al. (2022) ont rapporté les profils d'acides aminés plasmatiques de 110 enfants atteints de TSA dans le sud de la Chine (contre 55 témoins) [477]. Ils ont noté que l'augmentation des acides aminés neuroactifs (glutamate) et la diminution des acides aminés essentiels sont des caractéristiques distinctes des acides aminés plasmatiques des enfants atteints de TSA. L'augmentation du taux de tryptophane

pourrait être associée à la gravité de l'autisme. La supplémentation en diméthylglycine (DMG) s'est avérée prometteuse dans une seule étude publiée en 2001, mais la qualité des preuves a été jugée très faible [478]. Un article de Dhanjal et al. (2022) n'apporte aucune preuve en dehors d'une description de cas unique en 2011 [479].

La L-carnitine joue un rôle important dans le fonctionnement du système nerveux central, et notamment dans le métabolisme mitochondrial des acides gras. Une altération du métabolisme de la carnitine et un métabolisme anormal des acides gras ont été documentés chez certains patients atteints de TSA. La supplémentation en L-carnitine peut être bénéfique pour atténuer les symptômes comportementaux et cognitifs dans ce sous-groupe de patients présentant des modifications de leur profil d'acylcarnitine [479]. Dans la revue de Malaguarnera et al. (2019), les résultats de deux ECR et d'un essai prospectif ouvert suggèrent que l'administration de carnitine pourrait être utile pour traiter les symptômes de l'autisme non syndromique [480]. De même, Shakibaei et al. (2023) ont rapporté une amélioration des symptômes de TSA avec la L-carnitine ajoutée à la rispéridone, ce qui suggère le rôle bénéfique de la L-carnitine lorsqu'elle est combinée au traitement standard pour les TSA [481].

La L-glutamine est traditionnellement considérée comme un acide aminé non essentiel que l'on considère comme un antioxydant ayant d'importantes fonctions physiologiques. Shimmura et al. (2011) ont étudié les taux plasmatiques de 25 acides aminés chez 23 enfants de sexe masculin atteints de TSA et chez 22 enfants témoins du même sexe. Ces auteurs ont constaté que le groupe avec TSA présentait des niveaux plus élevés de glutamate plasmatique et des niveaux plus faibles de glutamine plasmatique. Aucune différence significative entre les groupes n'a été constatée pour les 23 autres acides aminés [482]. L'étude de Cochran et al. (2015) suggère un déséquilibre entre la neurotransmission glutamatergique et la neurotransmission GABA-ergique dans l'autisme. Des niveaux plus élevés de glutamine et des niveaux plus faibles de GABA/Cre ont été associés à un QI plus faible et à de plus grandes difficultés en matière de cognition sociale dans tous les groupes [483]. Dans l'ensemble, les informations sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de la L-glutamine afin d'améliorer les symptômes cardinaux de l'autisme.

La L-carnosine est un acide aminé ayant des propriétés neuroprotectrices, antioxydantes et anticonvulsives, qui pourraient être bénéfiques pour les enfants atteints d'autisme. La méta-analyse d'Abraham et al. (2021) n'a montré aucune différence significative entre les groupes L-carnosine et placebo selon l'échelle d'évaluation de l'autisme de Gillian et le CARS. Ils ont conclu que les données actuelles ne soutiennent pas l'utilisation de la L-carnosine dans la prise en charge des enfants avec TSA en raison du faible nombre d'études et de la taille réduite des échantillons. D'autres études sont nécessaires pour explorer l'efficacité de la L-carnosine dans la prise en charge de l'autisme [484].

Les données récentes de la littérature vont dans le sens des recherches antérieures en montrant que les sous-types de TSA peuvent être associés à des changements portant sur le métabolisme des acides aminés aromatiques et des acides aminés à chaîne ramifiée AACR. Ainsi, ces résultats soutiennent l'intérêt de l'analyse du profil des acides aminés chez les patients atteints de TSA afin de mieux comprendre les voies métaboliques susceptibles de faire l'objet d'interventions thérapeutiques [485].

**R 6.12 : La supplémentation en acides aminés n'est pas recommandée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

### 6.2.2.7 Acides gras oméga-3

La supplémentation en acides gras oméga-3 pour les enfants atteints de TSA a fait l'objet d'un nombre croissant d'ECR au cours des dix dernières années [486–498]. Une méta-analyse a montré que, dans l'ensemble, les enfants ayant reçu une supplémentation en oméga-3 présentaient une certaine réduction de l'irritabilité. Des améliorations non statistiquement significatives ont été constatées pour d'autres symptômes liés à l'autisme, tels que l'apathie, le langage altéré, l'hyperactivité, la motivation sociale, la cognition sociale, les communications sociales et fonctionnelles. Toutefois, ces résultats ne peuvent être généralisés au vu des limitations méthodologiques, notamment la petite taille des échantillons, le manque de cohérence dans les critères d'évaluation de l'efficacité du produit, l'absence de données à long terme et la variabilité des outils de mesures utilisés dont certains sont autodéclarés. Plusieurs autres études [437,499], y compris une méta-analyse de 2022 [499], indiquent qu'en dépit de certains effets bénéfiques minimes, il n'existe pas de preuves du potentiel thérapeutique des acides gras oméga-3 pour les TSA et qu'aucune conclusion solide ne peut être tirée.

En Tunisie, un essai clinique en double aveugle contre placebo a été mené auprès de 30 enfants atteints de TSA. Tous ces enfants ne prenaient aucun médicament au moment de l'étude. Ils ont été divisés en deux groupes, le premier a reçu de l'oméga 3 et le deuxième un placebo. Ces enfants ont été évalués avant le début de l'essai et 4 mois après avec la passation de l'échelle CARS. La supplémentation par des acides gras oméga-3 a montré un effet bénéfique sur la sévérité du TSA selon l'échelle CARS mais sans corrélation significative [500].

Par ailleurs, une revue systématique de la littérature (2023) a montré que la supplémentation en oméga-3 et en vitamine D avait de bons effets combinés chez les patients atteints de TSA, avec des améliorations significatives des symptômes sociaux et comportementaux [501]. Contrairement à ces résultats, une autre revue récente de la littérature (2024) a conclu à l'absence de preuve pour la supplémentation conjointe en oméga 3 et vitamine D chez les enfants atteints de TSA [472]. Des études plus approfondies sont nécessaires pour explorer les mécanismes d'action des oméga-3 et de la vitamine D chez les patients atteints de TSA.

Dans les différentes études, l'utilisation des oméga-3 n'a soulevé aucun problème de sécurité majeur. Bien que les données disponibles ne permettent pas de recommander une supplémentation en oméga-3 pour tous les enfants avec TSA, les résultats positifs (bien que non statistiquement significatifs) observés dans certaines études et l'absence d'effets secondaires majeurs pourraient encourager cette prescription dans le cadre d'une prise de décision partagée avec les parents ou les substituts. L'éducation familiale, la discussion sur les raisons pour lesquelles les parents désirent adopter une supplémentation en oméga-3, la surveillance et le consentement éclairé général sur les avantages attendus devraient être abordés.

**R 6.13 :** Les acides gras oméga-3, quel que soit leurs présentations ou leurs combinaisons (y compris avec la phosphatidylsérine), ne sont pas recommandés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir les bénéfices potentiels du traitement.

### 6.2.2.8 Probiotiques

Il existe un nombre croissant de recherches portant sur le rôle de l'axe intestin-cerveau dans l'autisme et sur le rôle de diverses thérapies visant à modifier le microbiote intestinal. Ces thérapies comprennent les probiotiques, les modifications du régime alimentaire, les antibiotiques et la thérapie par transplantation

de microbiote fécal (TMF). L'axe intestin- cerveau fait référence à la communication bidirectionnelle entre les microbes intestinaux et le cerveau. En plus de la facilitation de la digestion, il a été découvert que les microbes intestinaux fabriquent également des composés bioactifs qui contribuent à orchestrer le fonctionnement cérébral et le développement social. Dans l'autisme, on suppose que les probiotiques impactent le fonctionnement cérébral par leur activité dans le rétablissement de l'équilibre sain du microbiote intestinal et la modulation des niveaux de neurotransmetteurs [502]. Des études ont montré que les enfants atteints de TSA présentent souvent une combinaison de microbes intestinaux différente de celle retrouvée chez les enfants sans TSA. Cependant, les modifications du microbiome rapportées dans ces études ne sont pas univoques.

Une étude comparative menée auprès d'une population Tunisienne comportant 28 enfants avec autisme, 18 frères neurotypiques et 28 enfants témoins, a conclu à des modifications du microbiote intestinal chez les enfants avec TSA plus marquées à un âge précoce [503].

Il convient de noter que le biome intestinal varie également en fonction de l'emplacement géographique, éventuellement influencé par les aliments consommés, le sol et l'eau de la localité [504].

Dans l'ensemble, les résultats de plusieurs revues systématiques semblent suggérer des preuves limitées, mais prometteuses, d'une efficacité dans le soulagement des troubles gastro-intestinaux, la modification de la composition du microbiote et la réduction du potentiel inflammatoire [505]. Plusieurs études de haut niveau de preuve se sont intéressées à l'évaluation de l'efficacité des probiotiques dans l'amélioration des comportements associés à l'autisme et le développement social. Toutefois, les résultats ne sont pas univoques et restent limités et non concluants [506-510].

Il est connu que l'efficacité des probiotiques dépend de la souche utilisée et de son conditionnement. Des études à grande échelle et bien conçues sont nécessaires pour le confirmer. Cependant, si les parents souhaitent utiliser des probiotiques, l'éducation familiale, la discussion des raisons de leur utilisation, la surveillance et le consentement éclairé et global sur les bénéfices attendus doivent être abordés.

**R 6.14 :** Les probiotiques ne sont pas recommandés pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour démontrer les bénéfices potentiels des probiotiques dans le traitement de l'autisme.

### **6.2.2.9 Enzymes digestives**

L'utilisation d'enzymes digestives pour traiter l'autisme repose sur la théorie de l'excès d'opioïdes, qui suggère que l'activité enzymatique intestinale est insuffisante et altérée (activité peptidase altérée), ce qui fait que le gluten et la caséine sont partiellement digérés, laissant les gros peptides absorbés via un intestin perméable. Ces perturbations peuvent être causées par une inflammation gastro-intestinale provoquée par l'utilisation excessive d'antibiotiques et la prolifération de *Candida* [511,512]. Ces fragments peptidiques migrent à travers la barrière hémato-encéphalique et se lient aux récepteurs des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central comme des opioïdes endogènes. Il a été suggéré que la physiologie et la symptomatologie de l'autisme pourraient s'expliquer par une activité opioïde excessive liée à ces peptides. Cependant, cette théorie a été démythifiée. Si les enfants atteints de TSA ne transforment pas les peptides en acides aminés, alors davantage de peptides devraient être présents dans leurs urines. Toutefois aucune différence significative n'a été observée entre les profils peptidiques

urinaires des enfants atteints de TSA et leurs pairs au développement typique [513].

Saad et al. (2015) ont mené un ECR en double aveugle auprès de 101 enfants atteints de TSA. Il a été noté chez le groupe d'enfants ayant reçu une thérapie à base d'enzymes digestives pendant 3 mois, des améliorations significatives dans les réponses émotionnelles, le score général du CARS, le comportement général et les symptômes gastro-intestinaux [514]. Les auteurs ont conclu ainsi que les enzymes digestives étaient peu coûteuses, facilement disponibles, avaient un excellent profil de sécurité et avaient montré des effets au moins légèrement bénéfiques chez les enfants atteints de TSA. Un ECR plus ancien en double aveugle réalisé par Munasinghe et al. (2010) ayant pour but d'examiner les effets de la supplémentation par des enzymes digestives dans l'autisme n'a pas montré d'effets cliniquement significatifs sur les symptômes de l'autisme liés à l'utilisation de ces enzymes. Cependant, une légère amélioration statistiquement significative a été observée avec la thérapie enzymatique des scores à l'échelle de la diversification alimentaire. Les auteurs ont conclu à la nécessité d'autres enquêtes plus détaillées [515].

#### **6.2.2.10 Sécrétine**

La sécrétine est une hormone gastro-intestinale qui aide à favoriser la digestion des aliments. Elle a été d'abord proposée comme un traitement efficace de l'autisme en 1998 sur la base de preuves anecdotiques, dans lesquelles un enfant avec autisme a reçu de la sécrétine lors d'une exploration par endoscopie d'une diarrhée sévère. Après l'endoscopie, des progrès notables ont été remarqués, l'enfant aurait souri et parlé pour la première fois. Ses parents avaient été persuadés que la sécrétine était la cause de ces améliorations [516]. On pense que la sécrétine joue un rôle dans la diminution des réponses immunitaires dans la lumière intestinale. Des récepteurs à la sécrétine ont également été objectivés dans le cerveau des rats et des porcs, mais le rôle exact de la sécrétine et son mécanisme d'action dans le système nerveux central n'ont pas été déterminés. Il existe une incertitude quant au rôle de la sécrétine dans le cerveau humain [517].

Une revue systématique (2011) [518] et une revue Cochrane (2012) [517] ont toutes deux conclu à l'absence de preuve quant à l'efficacité de la sécrétine sur les symptômes cardinaux de l'autisme.

**R 6.15 : La sécrétine et les enzymes digestives ne sont pas recommandées comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

#### **6.2.2.11 Sulforaphane**

Le sulforaphane se trouve dans le brocoli, principalement dans les pousses, et est partiellement inactivé par la cuisson. Certaines études suggèrent que le sulforaphane pourrait améliorer les symptômes de l'autisme. Bien que les mécanismes d'action exacts ne soient pas entièrement compris, le sulforaphane peut cibler plusieurs mécanismes physiologiques impliqués dans l'autisme, tels que le métabolisme redox/stress oxydatif. Des recherches sont en cours sur l'utilisation du sulforaphane dans le traitement des enfants atteints de TSA. Une revue systématique (2020) a inclus cinq études sur le sulforaphane et a conclu qu'il était un complément sûr et efficace dans le traitement de l'autisme, cependant, toutes les études étaient de petite taille [519]. Une étude récente de Ou et al. (2022) sur une cohorte de 108 enfants en Chine n'a montré aucun changement significatif dans les échelles d'impression globale cotées par les parents entre le groupe ayant reçu le sulforaphane et le groupe placebo [520]. Cependant, les échelles destinées aux cliniciens ont montré une amélioration significative dans le groupe sulforaphane et une diminution de 30 % du score de sévérité de l'autisme chez un tiers des participants, après 12 semaines

de traitement. Les effets du sulforaphane ont touché tous les domaines de l'intelligence et notamment chez les participants âgés de plus de 10 ans. Le sulforaphane était sûr et bien toléré, même pour les jeunes enfants. Toutefois, les résultats incohérents entre les échelles destinés aux parents et ceux aux cliniciens suggèrent que d'autres essais cliniques sont nécessaires pour confirmer les résultats.

Dans le même sens, une étude prospective en double aveugle réalisée par Magner et al., a examiné l'effet possible du sulforaphane chez des enfants atteints de TSA âgés de trois à sept ans en utilisant des échelles d'évaluation : « Autism Diagnostic Observation Schedule- 2 (ADOS-2) », « Social Responsiveness Scale-2 (SRS-2) », et « the Aberrant Behaviour Checklist (ABC) ». Les résultats n'ont pas montré une amélioration clinique significative du comportement selon ces échelles [521].

**R 6.16 : Le sulforaphane n'est pas recommandé pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

#### **6.2.2.12 Coenzyme Q10**

La coenzyme Q10 (CoQ10 ou ubiquinol) est largement commercialisée comme « un produit chimique naturel présent dans presque toutes les cellules du corps humain, remplissant plusieurs rôles vitaux, notamment la promotion de la production d'énergie et la neutralisation des particules nocives appelées radicaux libres ». De nouvelles recherches suggèrent qu'un dysfonctionnement mitochondrial pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse du TSA chez certains patients, avec des preuves d'une augmentation des niveaux de stress oxydatif et d'une capacité antioxydante réduite. Il a été démontré que certains enfants atteints de ce trouble présentaient un taux d'ubiquinone faible, ce qui suggère qu'une supplémentation en ubiquinol pourrait être thérapeutique pour au moins un sous-groupe de ces enfants [522].

Seules deux études ont été réalisées utilisant la coenzyme Q10 seule. Dans une petite étude en double aveugle contrôlée contre placebo, une faible dose d'ubiquinol (30 à 60 mg) a amélioré les problèmes gastro-intestinaux et les troubles du sommeil ainsi que les marqueurs du stress oxydatif chez des enfants atteints de TSA [523]. Dans une autre petite étude ouverte, l'ubiquinol (100 mg) a amélioré la communication, le jeu, le sommeil et le refus alimentaire chez une minorité de participants à l'étude si le taux plasmatique de la coenzyme Q10 était supérieur à 2,5 µmol/L [524]. Il semble y avoir peu de preuves que la coenzyme Q10 soit efficace pour améliorer les symptômes cardinaux de l'autisme, bien qu'il existe des preuves émergentes de son efficacité sur l'amélioration du sommeil [525].

**R 6.17 : La coenzyme Q10 n'est pas recommandée pour le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

### **6.2.3 Autres thérapies basées sur la biologie**

#### **6.2.3.1 Thérapie antimicrobienne**

La dysbiose intestinale et la dysrégulation immunitaire chez les enfants atteints de TSA ont longtemps été considérées comme des facteurs contribuant aux symptômes autistiques. Des antibiotiques tels que la vancomycine et des antifongiques comme le fluconazole et la nystatine ont été prescrits pour traiter l'autisme. Le but de l'usage d'antibiotiques est d'éliminer les bactéries du microbiome intestinal qui peuvent produire des substances neuroactives entraînant via l'axe intestin-cerveau une perturbation des comportements. Bien que de nombreuses études se concentrent actuellement sur le microbiote intestinal

des enfants atteints de TSA, les résultats ne permettent pas de confirmer de manière unanime l'existence de changements dans leur microbiome. Ces enfants semblent présenter un microbiote globalement moins diversifié. Cependant, l'efficacité des antibiothérapies empiriques n'a pas encore été clairement démontrée.

La vancomycine administrée par voie orale a été utilisée dans le traitement de l'autisme [526–528]. Mais il n'y a pas eu d'essais contrôlés à ce sujet. La vancomycine est également connue pour être associée à une néphrotoxicité et une ototoxicité, ainsi qu'à un risque de résistance aux antibiotiques et de réactions allergiques et d'anaphylaxie. Il convient ici de noter que la vancomycine par voie orale n'est pas disponible en Tunisie [327].

L'utilisation d'une thérapie antifongique repose sur l'hypothèse que certains enfants atteints de TSA pourraient présenter une prolifération de levures, libérant des substances neuroactives et contribuant à leurs variations comportementales [529,530]. Cependant, la prolifération de levures est supposée résulter de multiples traitements antibiotiques durant la petite enfance, sans que cette théorie n'ait été validée. A ce jour, aucun essai contrôlé n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité des thérapies antifongiques ou anti-levures chez les enfants ou adolescents avec TSA. Il est important de noter que l'utilisation du fluconazole peut présenter un risque d'hépatotoxicité tandis que l'utilisation de la nystatine peut entraîner des troubles digestifs tels que la diarrhée.

En Tunisie, ces produits ne sont pas prescrits dans cette indication.

**R 6.18 : La thérapie antimicrobienne ne doit pas être utilisée dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents, vu le risque potentiel de préjudice et l'absence de preuves de bénéfice.**

#### **6.2.3.2 Thérapie par transfert de microbiote (TTM)**

Les données émergentes suggèrent la possibilité d'une altération du microbiote intestinal chez les individus atteints de TSA (en comparaison aux témoins sains), pouvant contribuer aux symptômes, en particulier en ce qui concerne les troubles du comportement. Ainsi, des études exploratoires ont été menées chez l'animal et deux essais cliniques ont porté sur l'utilisation de la TTM comme approche thérapeutique pour les personnes atteintes de ce trouble [531–533]. Deux études ont été menées chez des sujets avec TSA, utilisant la transplantation fécale, c'est-à-dire l'utilisation de microbiote fécal d'un donneur sain. Les résultats ont un niveau de preuve limité du fait d'un risque élevé de biais (études de type ouvert et absence de groupes contrôles avec placebo) [532,533].

Ainsi, à ce jour, les données disponibles ne permettent pas de conclure de manière significative quant à l'efficacité de la TTM dans le traitement de l'autisme. Des essais cliniques randomisés à grande échelle sont donc nécessaires pour approfondir cette question.

Il est à noter qu'à l'heure actuelle, cette technique n'est pas disponible en Tunisie.

**R 6.19 : La thérapie par transfert de microbiote ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents avec trouble du spectre de l'autisme vu le risque de préjudice et l'absence de preuve de bénéfice.**

### 6.2.3.3 Thérapie helminthique

L'utilisation thérapeutique des helminthes consiste à ingérer volontairement des parasites helminthiques (sous forme de vers) de différentes sortes, tels que les ascaris, les ténias et les ankylostomes. À ce jour, il n'existe pas de preuves de haut niveau pour soutenir l'efficacité de cette thérapie dans le traitement d'une quelconque maladie. Elle a été suggérée comme un traitement potentiel pour les troubles auto-immuns, notamment la maladie inflammatoire de l'intestin (tels que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique), l'eczéma et l'asthme en raison de la capacité des helminthes à réduire/moduler la réponse immunitaire, ce qui pourrait entraîner des effets bénéfiques dans ces pathologies. De même, il a été suggéré que cette thérapie pourrait être utile dans l'autisme, en raison des recherches sur l'implication du système immunitaire dans ce trouble. Cependant, il convient de noter que la thérapie par helminthes n'a pas été étudiée scientifiquement dans l'autisme, à l'exception d'un ECR mené chez des adultes avec TSA. Il n'existe actuellement aucune base de preuves solides pour recommander son utilisation [534].

Par ailleurs, les infections parasitaires peuvent entraîner divers effets néfastes sur la santé tels que l'anémie, les infections systémiques et la perte de poids, ce qui soulève des préoccupations quant aux effets indésirables potentiels de ce type de thérapie.

Il est à noter qu'à l'heure actuelle, cette technique n'est pas disponible en Tunisie.

**R 6.20 : La thérapie par les helminthes (sous n'importe quelle forme) ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme du fait d'un risque de préjudice et l'absence de preuves de bénéfice.**

### 6.2.3.4 La mésalazine

La mésalazine est un médicament utilisé pour traiter les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Ces dernières sont plus fréquentes chez les enfants avec TSA par rapport aux témoins. Les enfants avec TSA ont 47 % plus de risque d'avoir une maladie de Crohn et 94 % plus de risque d'avoir une colite ulcéreuse [535]. Il existerait donc une association entre l'autisme et les MICI, qui vient d'être confirmée par une récente revue systématique de la littérature et méta-analyse [536]. Un article publié en 2022 a également identifié un lien potentiellement causal entre l'existence d'une MICI chez les parents, en particulier chez la mère et l'occurrence d'un autisme chez les enfants [537]. Aucune recherche sur l'utilisation de la mésalazine dans le traitement de l'autisme n'a été publiée dans le monde à ce jour.

En Tunisie, mésalazine a l'AMM dans cette indication (traitement des MICI) chez l'enfant de plus de 6 ans [327].

**R 6.21 : La mésalazine n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

### 6.2.3.5 Thérapie par immunoglobulines

Des études ont révélé des liens entre l'autisme et les troubles immunitaires, notamment les affections auto-immunes chez les mères. Des anomalies des niveaux d'immunoglobulines et de cytokines inflammatoires ont été observées chez des personnes atteintes de TSA dans des études ayant une valeur scientifique faible. Cependant, les recherches sur l'utilisation des immunoglobulines dans le traitement de l'autisme sont limitées. Une seule étude contrôlée par placebo a été menée jusqu'à ce jour

et elle n'a pas montré de bénéfices clairs sur les symptômes cardinaux de l'autisme [538]. De plus, une revue systématique incluant des enfants souffrant de troubles immunitaires et d'autisme n'a pas abouti à des résultats concluants [539]. Les études récentes, apparues après 2010, ne mentionnent plus les immunoglobulines comme un traitement potentiel pour les enfants avec TSA et ceux atteints d'autres troubles immunitaires. Par conséquent, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander leur utilisation chez les enfants et adolescents avec TSA.

Il est à noter qu'à l'heure actuelle, cette technique n'est pas disponible en Tunisie.

**R 6.22 : La thérapie par immunoglobulines (quel que soit la forme d'administration) ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et adolescents atteints de trouble du spectre autistique, vu le risque de préjudice et l'absence de preuve de bénéfice.**

#### **6.2.3.6 Thérapie par cellules souches**

Au cours des cinq dernières années, plusieurs études ont examiné l'effet de l'administration de cellules souches chez les enfants présentant un TSA. Ces études ont utilisé différents types de cellules (cellules souches du sang du cordon ombilical, cellules mononucléaires ou cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse), différentes voies d'administration (intraveineuse ou intrathécale) et différents protocoles de traitement (selon la fréquence d'administration et la période de suivi). Les résultats de ces études sont controversés quant aux effets bénéfiques de l'administration de cellules souches sur les symptômes cardinaux de l'autisme [540–542]. Les études de grande valeur scientifique présentant un faible risque de biais, n'ont pas montré d'effets bénéfiques sur les différents paramètres étudiés [543–546]. En revanche, les quelques études ayant rapporté des effets bénéfiques ont des échantillons réduits, un risque élevé de biais et/ou sont des essais ouverts et non menés en aveugle [547–549]. De plus, l'administration intrathécale de cellules souches a été associée à des effets indésirables importants tels que des douleurs dorsales, des maux de tête et des vomissements. Les perfusions intraveineuses présentent moins d'effets secondaires, en particulier une absence d'effets indésirables majeurs [550]. En outre, la thérapie par cellules souches implique des coûts et des ressources importants. En conclusion, à l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir les effets bénéfiques de cette thérapie chez les enfants et adolescents avec TSA.

Il est à noter que cette thérapie n'est pas disponible en Tunisie.

**R 6.23 : La thérapie par cellules souches (sous forme intraveineuse et intrathécale) ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme vu le risque de préjudice.**

#### **6.2.3.7 L'oxygénothérapie hyperbare**

La thérapie par oxygène hyperbare (OHB) consiste à placer un individu dans une chambre à haute pression d'air atteignant 2 à 3 fois celle de la normale. Cela vise à augmenter la quantité d'oxygène inhalée dans le corps qui semblerait avoir des effets bénéfiques. L'OHB est un traitement connu pour la maladie de décompression après la plongée sous-marine et également pour le traitement d'infections et de blessures spécifiques.

De multiples études, y compris des ECR menées durant la dernière décennie, n'ont pas montré de bénéfices

constants de l'OHB sur les symptômes de l'autisme. De plus, des effets indésirables significatifs de barotraumatisme de l'oreille ont été observés à un taux significativement plus élevé chez les patients ayant reçu de l'OHB par rapport aux témoins [551–556]. Habituellement, l'OHB était administré lors de séances d'une heure dans une chambre à haute pression pour une période prédefinie et à un rythme hebdomadaire. L'étude ayant montré l'absence d'effets bénéfiques a un niveau de preuve faible, tandis que l'étude ayant montré un effet bénéfique potentiel est de qualité modérée [557–559].

Dans notre contexte tunisien, une étude s'est intéressée aux effets de l'OHB auprès d'enfants et d'adolescents atteints de TSA [560,561]. Une amélioration significative de la sévérité des symptômes autistiques a été notée après 40 séances d'OHB à un rythme de 5 séances par semaine, sur une durée de 8 semaines, avec également une amélioration significative de la symptomatologie autistique chez le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle. Il est à noter qu'un patient a été exclu de cette étude suite à la survenue d'un barotraumatisme. Une étude de Sampanthavivat et al. de qualité modérée a rapporté un risque accru d'effets indésirables dans le groupe OHB [559].

Par conséquent, il n'y a aucun bénéfice clair à recommander l'utilisation de l'OHB pour les enfants et les adolescents atteints de TSA.

**R 6.24 :** L'oxygénothérapie hyperbare ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents avec trouble du spectre de l'autisme vu le risque de préjudice et l'absence de preuve de bénéfice.

#### **6.2.3.8 Thérapie par chélation**

Des hypothèses ont été émises sur le fait que les enfants et adolescents atteints de TSA avaient des niveaux plus élevés de métaux lourds dans leur organisme par rapport à leurs pairs neurotypiques. Ces niveaux plus élevés de mercure et d'autres métaux lourds interféreraient avec le processus de développement et conduiraient ainsi à l'autisme.

La thérapie par chélation implique l'utilisation d'un agent pharmacologique (par exemple, le DMSA) qui se lie à l'excès de métal lourd, conduisant à son excrétion [562]. Ce lien causal entre les métaux lourds et l'autisme n'a pas été établi [175] (Voir Chapitre 2, Section 2.3). Deux revues systématiques, dont une revue systématique Cochrane, ont conclu toutes les deux qu'il n'y a aucune preuve suggérant que la thérapie par chélation soit une intervention efficace dans l'autisme [175,563]. Des rapports antérieurs d'effets indésirables graves, y compris des décès, ont également amené le gouvernement Fédéral des États Unis à suspendre les essais cliniques testant la thérapie par chélation [564].

Cette thérapie n'est pas disponible en Tunisie.

**R 6.25 :** La thérapie par chélation ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme vu le risque de préjudice et l'absence de preuves de bénéfice.

#### **6.2.3.9 Le neurofeedback**

La thérapie par neurofeedback est une thérapie neurologique visant à améliorer l'activité électrique cérébrale en fournissant au patient un feedback auditif ou visuel pendant la réalisation d'une tâche. Un renforcement positif est délivré lorsque la fréquence des ondes cérébrales atteint un niveau satisfaisant.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle en temps réel (rtfMRI) ou l'enregistrement électroencéphalographique (EEG) sont utilisés dans les techniques du neurofeedback. Néanmoins, seul l'EEG a été utilisé dans l'autisme. Cette technique utilise des électrodes placées sur le scalp ou les lobules des oreilles pour enregistrer l'activité électrique corticale.

Les guidelines existantes et les données de la littérature sur l'apport du neurofeedback dans le traitement de l'autisme restent de faible niveau de preuve vu la taille limitée des échantillons cibles, le manque d'ECR et le manque de méthode évaluative standardisée [565,566]. Actuellement, il n'existe aucun protocole de traitement optimal développé pour fournir des recommandations aux professionnels sur l'utilisation du neurofeedback comme traitement dans l'autisme [567]. Dans une revue systématique conduite par Van Hoogdalem et al. en 2021 [567], 19 parmi 20 études ont montré des résultats positifs, parmi lesquelles seules trois sont des ECR. Ces études ont montré des effets positifs du neurofeedback dans les domaines de la conscience sociale, la communication sociale, l'attention et les habiletés sensori-motrices. Deux des ECR ont aussi montré des effets longitudinaux jusqu'à 1 an de suivi dans les domaines des habiletés sociales et des fonctions exécutives. Dans le cadre d'un ECR de 2023 sur l'effet du neurofeedback à fréquence infra-basse auprès de 24 adolescents avec autisme de haut niveau, les résultats préliminaires ont montré une amélioration du contrôle inhibiteur [568].

Bien que la littérature actuelle montre des résultats prometteurs, les domaines suivants nécessitent encore d'être étudiés : une différence possible selon le genre, le nombre optimal de séances nécessaires, un protocole standardisé optimal pour l'autisme et la possibilité d'un modèle dirigé par le patient.

Il est à noter qu'à l'heure actuelle, cette technique n'est pas disponible en Tunisie.

**R 6.26 : Le neurofeedback n'est pas recommandé comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez l'enfant et l'adolescent. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer les bénéfices potentiels de cette technique.**

#### **6.2.3.10 La stimulation du nerf vague (SNV)**

La SNV correspond à la stimulation intentionnelle du nerf vague délivrée grâce à un générateur d'impulsions implanté au niveau du cou. Cet appareil est connecté à une électrode émettant des stimuli électriques au nerf vague à des intervalles pré-déterminés. La SNV a des effets prouvés dans l'activation des neurones sérotoninergiques et adrénnergiques avec des effets bénéfiques dans le traitement de la dépression sévère et de l'épilepsie pharmaco-résistante. Cette méthode est d'ailleurs approuvée par la Food and Drug Administration pour le traitement de ces deux troubles. Néanmoins, il existe plusieurs effets indésirables associés à la SNV, tels que les risques liés à la chirurgie d'implantation de l'électrostimulateur (hémorragie, lésion accidentelle des structures anatomiques avoisinantes, migration de l'appareil), ainsi que les risques de la surstimulation chronique du nerf vague comme la toux, la dysphonie, la dyspnée, la sténose des voies aériennes supérieures, l'aggravation de l'apnée obstructive du sommeil et la bradycardie. Étant une méthode invasive, la SNV est rarement utilisée pour le traitement de première intention de l'épilepsie et de la dépression et reste un traitement de dernier recours.

La SNV aurait certains effets positifs dans le traitement de l'autisme. En effet, certaines études observationnelles ont suggéré que la réactivité faciale atypique et les difficultés de langage observées dans l'autisme pourraient être associées à une réduction du tonus vagal et à une dysrégulation parasympathique. Des données ont suggéré que la SNV améliorerait l'humeur et la qualité de vie chez les patients souffrant

d'une épilepsie pharmaco-résistante associée autisme. Néanmoins, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune ECR ni aucune étude transversale examinant l'utilisation de la SNV chez des personnes avec TSA sans comorbidité. Les données actuelles sont limitées à des petites séries de cas ou des rapports de cas d'individus avec TSA associé à une comorbidité d'épilepsie ou d'autres syndromes, avec quelques effets sur l'humeur et la qualité de vie [569]. Une seule étude expérimentale animale, parue en 2023 a montré des effets prometteurs modulés par le sexe sur l'adaptation sociale, l'anxiété et des biomarqueurs neurodéveloppementaux chez des souris avec traits autistiques provoqués par l'acide valproïque [570]. Toutefois, il n'y a pas de preuves suffisantes pour soutenir l'utilisation de la SNV dans l'autisme. La SNV ne doit pas être recommandée ou réalisée pour le traitement de l'autisme puisqu'il s'agit d'une technique invasive, de durée prolongée et présentant des effets indésirables considérables.

A noter qu'un seul essai clinique randomisé réalisé auprès de 40 patients avec TSA à haut potentiel intellectuel en 2024, a prouvé l'efficacité de la SNV transcutanée auriculaire (taVNS) (une technique moins invasive) [571].

Cette technique est disponible en Tunisie, elle a été utilisée par les neurochirurgiens pour le traitement des épilepsies pharmaco-résistantes. Aucune donnée n'a été rapportée quant à son usage chez l'enfant avec TSA.

**R 6.27 : la stimulation du nerf vagal ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme puisqu'il existe un risque de préjudice sans preuves de bénéfice.**

#### **6.2.3.11 La stimulation transcrânienne en courant continu**

La stimulation transcrânienne en courant continu est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui permet de moduler l'excitabilité de différentes régions du cortex cérébral et de produire des effets ultérieurs sur l'excitabilité neuronale pouvant durer des minutes voir des heures lorsque la stimulation est appliquée de manière prolongée. Il y a des preuves de plus en plus importantes suggérant que les troubles touchant les habiletés sociales, la communication, les fonctions cognitives et sensorimotrices seraient liés à des anomalies de distribution des réseaux neuronaux [572]. La stimulation transcrânienne en courant continu semble pouvoir moduler la connectivité fonctionnelle cérébrale. Une revue systématique de l'utilisation de cette technique dans l'autisme a montré une amélioration dans la socialisation, les comportements répétitifs, les difficultés sensorielles et la métacognition [573]. Il y avait aussi quelques bénéfices au niveau de la cognition et du langage. Néanmoins, les études incluses dans cette revue avaient beaucoup de biais méthodologiques. Une étude clinique randomisée récente sur 105 adolescents et jeunes adultes avec TSA ayant bénéficié d'un protocole associant la stimulation transcrânienne en courant continu et un entraînement cognitif informatisé a montré des effets bénéfiques sur les interactions sociales, sans effets indésirables au long cours [574].

Une revue systématique de la littérature sur l'utilisation de la stimulation transcrânienne en courant continu chez des sujets adultes avec TSA, réalisée en 2024, a recommandé aux essais cliniques futurs dans ce domaine, de proposer des protocoles de stimulation transcrânienne ciblés, personnalisés selon les variations interindividuelles anatomiques et cérébrales fonctionnelles [575]. En conclusion, plus d'études randomisées en double aveugle ainsi que des protocoles d'évaluation standardisés restent nécessaires.

Il est à noter qu'à l'heure actuelle, cette technique n'est pas disponible en Tunisie.

**R 6.28 : La stimulation transcrânienne en courant continu n'est pas recommandée dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents.**

## 6.2.4 Les techniques à médiation corporelle

Les thérapies citées dans cette section sont considérées par certains comme non biologiques. Elles incluent la kinésithérapie, l'acupuncture, les thérapies sensorielles comme les thérapies auditives et visuelles, les thérapies avec composants corps/esprit comme le yoga et l'art-thérapie, ainsi que les psychothérapies telles que la pleine conscience.

### 6.2.4.1 L'entraînement à l'intégration auditive : les thérapies basées sur le son

L'entraînement à l'intégration auditive (EIA) a été développé comme une technique visant à améliorer les anomalies de la sensorialité auditive chez les personnes avec troubles neurodéveloppementaux dont le TSA. L'EIA est proposée aux enfants avec TSA qui présentent une hypersensorialité auditive. Dans cette technique, le sujet écoute des enregistrements musicaux adaptés via un casque pendant une durée spécifique. D'autres thérapies similaires incluent la méthode Tomatis et la thérapie Samonas. Une revue de la littérature a révélé des biais dans la plupart des études qui les ont évalués, notamment une grande hétérogénéité dans les outils de mesure des résultats. Les auteurs d'une revue systématique Cochrane ont noté les implications pratiques de l'utilisation de cette méthode à savoir les risques de retentissement sur l'audition et le coût considérable pour les parents [576]. A l'heure actuelle, il n'existe pas de données suffisantes en faveur de l'efficacité de cette technique.

En Tunisie, il existe actuellement un seul centre spécialisé accrédité pour la prise en charge des enfants avec TSA utilisant la méthode Tomatis.

**R 6.29 : La thérapie d'intégration auditive et les autres thérapies basées sur le son ne sont pas recommandées comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez l'enfant et l'adolescent.**

### 6.2.4.2 La musicothérapie

La musicothérapie utilise les expériences musicales et les relations qui peuvent se développer à travers ces expériences et qui permettent une communication et un engagement émotionnel plus important dans les relations interpersonnelles que celui qui est accessible à travers le langage verbal. La musicothérapie s'adresse donc aux symptômes cardinaux de l'autisme. La littérature et les recommandations précédentes n'étaient pas concluantes et ont souligné la nécessité d'échantillons plus grands et de mesures standardisées afin de permettre une étude des effets à long terme [577-582].

Une méta analyse de 2023 ayant inclus 23 ECR avec 1129 patients dans le groupe traité par musicothérapie et 759 patients dans le groupe contrôle a conclu que cette thérapie a amélioré l'interaction sociale et la communication verbale avec une bonne efficacité. Davantage d'études ont été recommandées pour confirmer ces résultats [583]. Les résultats d'une revue de la littérature de 2024 sont mitigés concluant que bien que la musicothérapie semble avoir un effet positif sur la communication sociale des enfants avec TSA, une conclusion générale ne peut être tirée concernant l'efficacité de cette thérapie comparée à la prise en charge habituelle de ces enfants [584]. Une deuxième méta analyse de 2024 ayant rassemblé les résultats de 18 ECR avec un total de 1457 enfants avec TSA a conclu que la musicothérapie améliore significativement la communication verbale, les habiletés sociales, le comportement, la sensorialité et l'autonomie [585].

Une attention particulière a été portée aux interventions musicales en groupe qui semblent améliorer le développement social [586,587]. Il est à préciser que les données de la littérature restent manquantes en ce qui concerne les effets à long terme de la musicothérapie avec notamment un manque d'études sur son efficacité chez les jeunes adultes avec TSA [588].

En Tunisie, un master de musicothérapie a été implémenté à l'Université de Sousse (Faculté de Médecine de Sousse) depuis 2020 et un autre récemment à l'université de Sfax. Plusieurs thérapeutes (psychiatre, pédopsychiatres, psychologues, psychomotriciens) ont été formés à cette thérapie et ont pu en faire bénéficier des enfants avec TSA.

**R 6.30 :** La musicothérapie peut être recommandée comme une prise en charge complémentaire chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Il existe un niveau modéré de preuves concernant l'amélioration au niveau du fonctionnement global, de la qualité de vie et de la sévérité de l'autisme.

#### **6.2.4.3 La thérapie basée sur la danse et le mouvement**

La thérapie basée sur la danse et le mouvement (TDM) se réfère à l'utilisation à but thérapeutique du mouvement afin de promouvoir une meilleure intégration émotionnelle, sociale, cognitive et physique de l'individu, dans l'objectif d'améliorer la santé et le bien-être [589].

Actuellement, il n'y a pas de données suffisantes dans la littérature confirmant l'efficacité de cette approche dans la prise en charge de l'autisme car la plupart des études sont des séries limitées avec des petits échantillons et des biais méthodologiques [590–592]. Des études plus récentes semblent démontrer le potentiel des thérapies basées sur la danse dans l'amélioration des habiletés sociales et du bien-être des enfants avec TSA [591,592], notamment une revue narrative récente de la littérature qui a conclu à la présence d'effets majoritairement positifs avec absence d'effets indésirables de ces thérapies [593].

**R 6.31 :** La thérapie basée sur la danse/mouvement n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Il y a une nécessité de davantage d'études afin d'établir d'éventuels bénéfices thérapeutiques.

**GPP 6.32 :** La thérapie basée sur la danse et le mouvement peut être proposée pour améliorer la santé et le bien-être de ces enfants.

#### **6.2.4.4 L'art-thérapie**

L'art-thérapie est définie dans ce contexte comme étant une discipline basée sur l'utilisation de créations d'art visuel afin d'obtenir des changements cliniques chez les patients [594]. Deux revues systématiques datant de 2014 et 2019 [595,596] avaient conclu à l'insuffisance et la faiblesse méthodologique des études disponibles pour pouvoir confirmer une efficacité thérapeutique de cette thérapie dans l'autisme et ce malgré des résultats qualitatifs suggérant une meilleure image de soi et une amélioration des habiletés sociales grâce à l'art-thérapie chez les enfants avec TSA. Une revue systématique plus récente de la littérature a colligé sept études de qualité méthodologique variable ayant toutes montré une amélioration des habiletés sociales (communication, relations interpersonnelles et socialisation), du comportement (hyperactivité/inattention et autonomie) et de la motricité (motricité fine, équilibre et flexibilité). Cette revue a conclu à la nécessité de davantage de recherche de meilleure rigueur méthodologique afin de pouvoir confirmer ces données émergentes [597].

En Tunisie, un module optionnel d'art-thérapie est enseigné à la Faculté de Médecine de Monastir.

**R 6.33 :** L'art-thérapie n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents. Davantage d'études sont nécessaires afin d'établir les bénéfices potentiels.

## **GPP 6.34 : L'art-thérapie peut être proposée pour améliorer l'engagement social chez ces enfants.**

### **6.2.4.5 Les thérapies visuelles**

Les enfants avec TSA présentent souvent des difficultés au niveau du traitement sensoriel pouvant générer des problèmes visuels comme la photosensibilité ou des écarts au niveau du traitement central et périphérique des stimuli, des problèmes au niveau de la perception des couleurs, la reconnaissance faciale, l'échange du regard, l'intégration visuelle avec les autres sens et la fermeture des yeux et d'autres difficultés au niveau du traitement visuomoteur et visuo-spatial [596] (voir chapitre 7, section 7.5.10). Les possibilités thérapeutiques chez les personnes rencontrant des difficultés visuelles comprennent la correction réfractive, les lentilles positives et prismatiques, l'utilisation de transparents, filtres et lentilles de couleur, la thérapie visuelle optométrique, l'entraînement visuomoteur et perceptif et les modifications environnementales [598,599].

Il s'avère que pour certains enfants avec TSA, l'amélioration du traitement visuel entraîne une amélioration des symptômes cardinaux du TSA. Cela aurait incité certains auteurs à étudier l'effet des différents types de thérapie visuelle sur ces symptômes. Cependant, il existe peu d'études sur l'intérêt de ce type de thérapies chez ces enfants. Les rares études menées jusqu'à présent ont montré que la thérapie visuelle, notamment les exercices visuomoteurs, peuvent avoir un impact positif sur le traitement visuel, la communication sociale et la diminution des comportements répétitifs. Il est à noter qu'à ce jour, aucun effet secondaire n'a été signalé avec l'utilisation de la thérapie visuelle chez ces patients. Comme le nombre d'études est réduit et que le niveau de preuve y est faible, les données actuelles sont insuffisantes pour prouver les bénéfices de cette approche sur les symptômes cardinaux du TSA. Pour plusieurs enfants avec TSA, rencontrer des difficultés visuelles comorbidies pourrait aggraver les troubles de la communication sociale et les comportements répétitifs. Dans ce cas, les exercices visuomoteurs peuvent être considérés comme une option thérapeutique.

En Tunisie, les orthoptistes pratiquent différentes techniques dans la prise en charge des enfants présentant des difficultés visuelles, certains présentent un TSA. Ces pratiques toutefois, ne sont pas utilisées spécifiquement dans cette population et leurs effets n'ont pas été évalués dans le TSA.

**R 6.35 : La thérapie visuelle n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, des exercices visuomoteurs peuvent être proposés sélectivement pour les enfants avec trouble du spectre de l'autisme ayant des difficultés visuelles, étant donné que de tels exercices ont prouvé leur efficacité pour améliorer la communication sociale et diminuer les comportements répétitifs chez ces enfants.**

### **6.2.4.6 Aromathérapie**

Les huiles essentielles sont des extraits qui gardent les propriétés des plantes (lavande, citronnelle, eucalyptus, géranium, cannelle, arbres à thé et menthe poivrée) dont ils sont extraits. Ces huiles peuvent être utilisées de plusieurs façons, comme la vaporisation (aromathérapie), l'application topique ou la consommation [600]. En général, les publications sur les effets des huiles essentielles chez les enfants avec TSA suggèrent des vertus pouvant améliorer la qualité de vie [601], favoriser le sommeil [601], calmer l'anxiété et le stress [601–603] et faciliter l'apprentissage, la communication et l'interaction avec les autres [600].

Dolah et al. (2022) ont étudié la littérature relative aux huiles essentielles et à l'aromathérapie afin d'évaluer leurs effets sur les enfants avec TSA [600]. La plupart des études ont été menées sur des sujets

neurotypiques, pour lesquels il semble y avoir eu un effet bénéfique sur les apprentissages. La plupart des données sont empiriques ou tirées de séries de cas. Les auteurs ont conclu qu'il n'existe pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation des huiles essentielles et de l'aromathérapie pour améliorer les symptômes cardinaux de l'autisme, de même que sur la qualité de vie, le sommeil et l'anxiété chez ces enfants. De plus, des effets indésirables ont été rapportés chez les enfants et les adolescents à la suite de l'utilisation des huiles essentielles sous différentes formes, tels que l'irritation cutanée, la photosensibilité, l'irritation des voies respiratoires, avec quelques études reliant l'usage des huiles essentielles à des gynécomasties pré pubertaires et à des crises convulsives [604]. Ainsi, il n'existe actuellement pas suffisamment d'études confirmant la sécurité et l'efficacité de l'utilisation des huiles essentielles en population pédiatrique. Par ailleurs, les enfants avec TSA peuvent avoir des réponses sensorielles inhabituelles, et peuvent percevoir les odeurs d'une façon plus intense ou moins plaisante que les enfants sans TSA.

Il a été montré que l'aromathérapie avec l'huile de bergamote diminue l'anxiété chez les sujets sains et les adultes. Les effets de cette huile sur l'anxiété induite par les consultations médicales chez des enfants âgés de 6 à 11 ans et atteints de TSA, ont été observés dans un essai clinique randomisé en aveugle. Les auteurs de cette étude ont signalé que l'exposition à l'huile de bergamote est susceptible d'augmenter l'anxiété chez ces enfants plutôt que de la diminuer [605].

En Tunisie, de multiples huiles essentielles sont disponibles. Néanmoins, il n'existe pas d'études scientifiques rapportant leur utilisation auprès d'enfants tunisiens.

**R 6.36 : L'aromathérapie ne doit pas être utilisée comme traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre autistique chez l'enfant et l'adolescent, vu qu'il existe un potentiel de préjudice.**

#### **6.2.4.7 Acupuncture**

L'acupuncture est une médecine traditionnelle chinoise dans laquelle des zones spécifiques du corps (points d'acupuncture) sont percées avec de fines aiguilles à des fins thérapeutiques. Il semblerait que la stimulation des points d'acupuncture corrige la dysharmonie et la dysrégulation des organes de système, qui pourraient se manifester par les symptômes de TSA [606].

Ces dernières années, de nombreuses recherches [607–611] ont étudié l'effet de l'acupuncture sur l'atténuation des principaux symptômes de TSA. Des constats positifs sur divers symptômes ont été rapportés dans quelques études. Cependant, comme mentionné dans les revues, il existe des incohérences considérables entre les résultats et entre les différentes études. Outre les incohérences, plusieurs problèmes méthodologiques, y compris le nombre réduit des échantillons, la forte hétérogénéité entre les participants et les protocoles de traitement, ainsi que les biais d'attribution et de dissimulation (biais de sélection), réduisent la certitude quant aux bénéfices de l'acupuncture chez les enfants et adolescents avec TSA.

Devant l'inconsistance des données et les limites méthodologiques, le niveau de preuve concernant l'efficacité de l'acupuncture comme principale stratégie d'intervention ou comme intervention complémentaire dans le traitement des symptômes cardinaux du TSA reste faible à très faible. En outre, les données disponibles sur la sécurité de cette intervention sur des enfants atteints de TSA sont également limitées.

En Tunisie, un certificat d'études complémentaires en acupuncture est implémenté à la Faculté de Médecine de Tunis et plusieurs intervenants ont été formés et peuvent proposer cette technique aux

enfants sans qu'un usage spécifiquement destiné au TSA ne soit de pratique courante.

**R 6.37 : L'acupuncture n'est pas recommandée comme traitement des principaux symptômes du trouble du spectre autistique chez l'enfant et l'adolescent.**

#### **6.2.4.8 Les thérapies par le massage**

Les thérapies par le massage sont un groupe d'interventions techniques où une tierce personne exerce une pression appropriée sur diverses parties du corps du patient. Le massage chinois traditionnel, le massage Thai traditionnel, le massage indien et le massage suédois sont les types de massage les plus populaires. Le massage Qigong est une intervention sensorielle dérivée de la médecine chinoise qui vise à normaliser les réponses tactiles de l'individu [613].

Les revues de la littérature disponibles et des recommandations cliniques existantes dans différents pays indiquent l'insuffisance des preuves justifiant le recours aux massages particulièrement le massage Qigong pour diminuer les symptômes cardinaux du TSA ou pour améliorer la motricité et les fonctions adaptatives. Un nombre réduit d'études a évalué les effets du massage Qigong [613–616], rapportant des effets positifs sur la réduction des symptômes cardinaux du TSA. Cependant, le niveau de preuve est considéré comme faible en raison de multiples biais méthodologiques, le nombre réduit des échantillons et les biais possibles de publication. Des limites méthodologiques similaires ont été observées parmi les études incluses dans d'autres revues [612].

Par ailleurs, selon une revue de la littérature réalisée en 2024, la thérapie par le massage a des effets bénéfiques sur l'efficacité du sommeil, la latence d'endormissement, le réveil après l'endormissement et la qualité du sommeil chez les enfants avec TSA [617].

**R 6.38 : Les massages ne sont pas recommandés comme traitement des symptômes cardinaux du trouble du spectre autistique chez l'enfant et l'adolescent.**

**GPP 6.39 : Les massages peuvent être proposés pour améliorer les troubles du sommeil chez ces enfants.**

#### **6.2.4.9 La chiropraxie, l'ostéopathie et la thérapie crâno-sacrale**

La chiropraxie inclut des manœuvres d'ajustement rachidien, la manipulation des articulations et des parties molles avec exercices, massages et coaching en hygiène de vie dans le but de rétablir une bonne santé. La thérapie cranio-sacrale se base sur le principe que la manipulation prudente du rachis, du crâne et des parties molles associées permet le rétablissement des fluctuations rythmiques du liquide céphalorachidien, des parties molles et du crâne. L'ostéopathie inclut la mobilisation des articulations et des muscles à l'aide de massages afin d'améliorer le bien-être. Il n'existe pas actuellement de données suffisantes permettant de conclure à une efficacité de ces méthodes thérapeutiques en matière de TSA [618,619]. En plus, des effets secondaires graves comme la mort ou des traumatismes graves ont été rapportés pour la chiropraxie et les autres thérapies manuelles [620].

En Tunisie, il existe des intervenants formés à ces différentes pratiques essentiellement l'ostéopathie. Toutefois, il n'existe pas d'études scientifiques portant sur l'usage de ces techniques dans le TSA.

**R 6.40 : La chiropraxie, l'ostéopathie et la thérapie cranio-sacrale ne doivent pas être utilisées dans le traitement des enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme devant l'existence d'un risque de préjudice.**

#### 6.2.4.10 Activité physique

L'activité physique implique le recours à l'effort physique pour améliorer les compétences, l'exécution des tâches ou le comportement. Nous pouvons citer comme exemples d'activité physique : la course à pied, le saut, l'escalade, les exercices d'aérobic, la natation, les courses d'obstacles, les jeux de balle, le yoga, les arts martiaux et d'autres activités sportives et récréatives.

Au cours de cette dernière décennie, plusieurs études ont apporté des preuves de l'efficacité de l'activité physique dans l'amélioration des symptômes cardinaux de l'autisme, ainsi que dans l'amélioration de la fonction motrice et des interactions sociales. En effet, une méta-analyse récente a montré une réduction des comportements moteurs stéréotypés chez les enfants et les adolescents atteints du spectre autistique à la suite de la pratique d'exercice physique [621]. Une revue de la littérature et méta-analyse de 2024 a conclu que la pratique régulière d'une activité physique chez les enfants avec TSA pourrait offrir des avantages en réduisant la sévérité globale et les symptômes associés chez les personnes atteintes de TSA. Cependant, compte tenu du risque élevé de biais dans les études incluses, les auteurs ont conclu que leurs résultats doivent être interprétés avec prudence [622]. De plus, la majorité des études sont limitées par la petite taille des échantillons, un risque élevé de biais et une hétérogénéité significative en ce qui concerne le type d'intervention et la manière dont elle est mise en œuvre, ce qui entraîne une faible certitude des résultats rapportés.

Malgré le manque de preuves dans cette population, les bénéfices de l'activité physique dans l'amélioration sensorimotrice, les compétences cognitives et sociales ainsi que le bien-être général de tous les enfants sont bien documentés [623–626]. Ainsi, il est recommandé aux enfants et aux adolescents présentant un TSA de s'engager dans diverses activités physiques (avec une fréquence et une intensité adaptées à l'âge), comme indiqué dans les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur l'activité physique et la sédentarité [627].

Les enfants et les adolescents avec TSA présentant des difficultés à participer à des activités physiques en raison d'un problème médical spécifique, de difficultés de traitement sensoriel ou de difficultés sociales doivent consulter les professionnels concernés pour obtenir des conseils et des recommandations personnalisées.

En Tunisie, différentes activités physiques peuvent être proposées aux enfants avec TSA avec des entraîneurs et des coachs qui ont une formation ou une expérience qui leur permet de prendre en compte leur spécificité.

**R 6.41 :** Il est recommandé aux enfants et aux adolescents avec trouble du spectre de l'autisme de s'engager dans une variété d'activités physiques, à une intensité et une fréquence adaptée à leur âge, comme indiqué dans les lignes directrices de l'OMS sur l'activité physique et la sédentarité.

#### 6.2.4.11 Zoothérapie

La zoothérapie utilise les interactions avec les animaux pour enseigner ou promouvoir le développement d'habiletés [628]. Selon la littérature actuelle, une large variété d'animaux est impliquée dans cette thérapie mais les plus étudiés restent les chevaux et les chiens. En général, il y a peu de standardisation des interventions pratiquées dans les études. La plupart des études n'étaient pas des ECR. Celles qui l'étaient ont montré des résultats contradictoires. Les revues de la littérature [628–630] ont conclu à

l'absence d'efficacité ou à des effets inconstants. Une revue récente ayant examiné 7 ECR à valeur méthodologique modérée, a identifié des effets positifs dans les domaines cognitif, social, émotionnel, comportemental et physique chez les enfants avec TSA traités par zoothérapie. La recommandation était d'employer ces thérapies avec prudence devant l'absence de protocole d'intervention standardisé et l'hétérogénéité dans les protocoles étudiés et les méthodes d'évaluation [631].

Les effets de l'équithérapie et de l'utilisation des chiens d'assistance ont été davantage examinés. Des résultats contradictoires ont été trouvés parmi les revues de la littérature ainsi que les ECR ayant évalué l'apport des chiens d'assistance [630,632,633].

En ce qui concerne l'équithérapie, des effets positifs ont été rapportés dans les domaines de l'interaction sociale et de la communication dans une méta-analyse [634]. Une amélioration de la communication sociale a aussi été rapportée dans les évaluations parentales et celles des enseignants dans les études [635–637]. Cependant, le niveau de certitude de ces résultats reste bas. Globalement, les données actuelles restent insuffisantes pour prouver l'efficacité de la zoothérapie dans la réduction des symptômes cardinaux de l'autisme et l'amélioration de la communication, l'interaction sociale, la motricité et les fonctions adaptatives des enfants avec TSA.

Une étude tunisienne a inclus 50 enfants et jeunes adultes âgés de 7 à 30 ans présentant une déficience intellectuelle et/ou un TSA. Les participants ont bénéficié d'une intervention multidisciplinaire associant orthophonie, ergothérapie, art-thérapie et zoothérapie avec des lapins entre autres, durant une période de 10 mois. Des preuves émergent de l'efficacité de l'équithérapie. Les compétences ont significativement augmenté dans les domaines suivants : la compréhension du langage verbal, la motricité globale et fine, l'hygiène corporelle, l'orientation temporo-spatiale, les résultats d'apprentissage préscolaire et scolaire et l'insertion sociale. Davantage d'études avec des méthodologies plus robustes sont nécessaires pour appuyer ces résultats [638].

**R 6.42 : La zoothérapie n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et adolescents. Davantage de recherche est nécessaire pour établir les bénéfices potentiels.**

**GPP 6.43 : La zoothérapie peut être considérée dans le cadre d'une prise en charge globale pour certains enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme dans le but d'améliorer leur bien-être général.**

#### **6.2.4.12 La pleine conscience**

La pleine conscience est définie comme la capacité de l'individu à centrer son attention sur l'ici et le maintenant sans jugement et de manière empathique. Il s'agit généralement de thérapies de groupe incluant à la fois des pratiques formelles de méditation et des enseignements visant à appliquer la pleine conscience dans la vie quotidienne [639,640]. Les interventions de pleine conscience revues dans ce guide de pratique clinique incluent les programmes de réduction du stress basés sur la pleine conscience et les thérapies cognitives, adaptés pour l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Les interventions doivent être faites par un professionnel formé. Les données en faveur de l'efficacité de ces interventions dans le traitement des symptômes cardinaux de l'autisme et le bien-être restent insuffisantes [639–641]. La plupart des échantillons étudiés sont de petite taille et les effets positifs sont limités. Une revue systématique de Loftus de 2023 a trouvé des résultats positifs prometteurs dans 23 études sur l'anxiété, les habiletés sociales et l'agressivité chez les patients avec TSA. Néanmoins, les études incluses ont comporté des biais méthodologiques rendant l'interprétation des résultats peu fiable [642].

En conclusion, les effets globalement positifs de la pleine conscience et l'absence d'effets indésirables

peuvent faire intégrer la pleine conscience dans la prise en charge globale de l'autisme en concertation avec les parents ou les personnes s'occupant de l'enfant [641,643–645].

En Tunisie, plusieurs thérapeutes sont formés en pleine conscience. Néanmoins, aucune étude scientifique n'a été menée auprès d'enfants TSA en utilisant cette thérapie.

**R 6.44 :** La pleine conscience n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et adolescents. Cependant, elle peut être considérée dans le cadre d'une prise en charge globale pour certains enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme dans le but d'améliorer le bien-être général.

#### **6.2.4.13 Communication facilitée**

La communication facilitée (CF) est une technique qui implique qu'une personne avec handicap pointe des lettres, des images ou des objets sur un clavier ou un tableau de communication, généralement avec le soutien physique d'un « facilitateur ». Les partisans de la CF affirment qu'elle révèle des compétences en alphabétisation et en communication non détectées auparavant chez les personnes souffrant de troubles de la communication.

Les revues systématiques de la littérature montrent qu'il n'existe aucune preuve que la CF soit une forme de communication valable pour les personnes souffrant de troubles graves de la communication [646]. Il n'existe toujours aucune preuve démontrant que les personnes souffrant de troubles de la communication soient les auteurs des messages générés par la CF. Elle continue d'être contestée dans des affaires judiciaires très médiatisées et de nombreuses organisations dans le monde entier publient des déclarations de position contre l'utilisation de la CF [647,648].

**R 6.45 :** La communication facilitée ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents atteints de trouble du spectre autistique, car il n'existe aucune preuve de son bénéfice.

#### **ABREVIATIONS**

TTM : Thérapie par transfert de microbiote

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin CF : Communication facilitée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé OHB : Thérapie par oxygène hyperbare

rtfMRI : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle en temps réel EEG : Électroencéphalogramme

## SYNTHESE DU CHAPITRE 6

Type de recommandation	Médecine Complémentaire et Alternative
Médecine Complémentaire et Alternative qui ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et adolescents atteints du TSA (notamment risque d'effets secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aromathérapie</li> <li>- Communication facilitée</li> <li>- La chiropraxie, l'ostéopathie et la thérapie cranio-sacrale</li> <li>- Oxygénothérapie hyperbare</li> <li>- Stimulation du nerf vagal</li> <li>- Thérapie antimicrobienne</li> <li>- Thérapie helminthique</li> <li>- Thérapie par cellules souches</li> <li>- Thérapie par chélation</li> <li>- Thérapie par immunoglobulines</li> <li>- Thérapie par transfert de microbiote</li> </ul>
Médecine Complémentaire et Alternative qui n'est pas recommandée comme traitement des symptômes cardinaux de l'autisme chez les enfants et les adolescents (manque de preuves)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acide folinique</li> <li>- Acides gras omega-3</li> <li>- Acupuncture</li> <li>- Coenzyme Q10</li> <li>- Enzymes digestives</li> <li>- Lait de chameau</li> <li>- L'entraînement à l'intégration auditive/ les thérapies basées sur le son</li> <li>- Mésalazine</li> <li>- Minéraux dont le zinc, le magnésium et le fer</li> <li>- Neurofeedback</li> <li>- Probiotiques</li> <li>- Régime céto-gène</li> <li>- Régime sans gluten et sans caséine (GFCF)</li> <li>- Sécrétine</li> <li>- Sulforaphane</li> <li>- Supplémentation en acides aminés</li> <li>- Stimulation transcrânienne en courant continu</li> <li>- Vitamines dont B12 et B6</li> </ul>
Médecine Complémentaire et Alternative pouvant être envisagée chez les enfants et adolescents atteints de TSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activité physique</li> <li>- Art-thérapie</li> <li>- Exercices visuels moteurs</li> <li>- Musicothérapie</li> <li>- Pleine conscience/mindfulness</li> <li>- Thérapie par le massage</li> <li>- Thérapie par la danse et le mouvement</li> <li>- Zoothérapie</li> </ul>

## CHAPITRE 7 : AUTISME ET TROUBLES ASSOCIÉS

### 7.1 INTRODUCTION

Une comorbidité est la coexistence, en même temps ou parallèlement, d'une maladie chronique avec une affection primaire [649,650]. En raison des préférences linguistiques, les comorbidités seront désignées par le terme « troubles associés » dans la mesure du possible. Avant la 5ème édition du DSM (DSM-5), il était difficile de diagnostiquer d'autres troubles mentaux chez les personnes atteintes de TSA. Avec le DSM-5, il est désormais possible d'établir des diagnostics doubles et supplémentaires. Ceci aura un impact sur la prise en charge, avec davantage d'informations pouvant influencer le traitement et le pronostic [649,650].

La prévalence des troubles associés varie considérablement d'une étude à une autre. L'autisme étant un trouble dont les étiologies sont multiples et la physiopathologie est variée [651], l'identification et l'évaluation de ces conditions comorbides peut donc s'avérer difficile. Une étude portant sur 42569 personnes atteintes de TSA et 11389 témoins a révélé que 74 % des personnes avec TSA présentaient au moins une affection associée [652]. Dans une autre étude, environ la moitié des personnes atteintes de TSA présentaient quatre troubles associés ou plus, tandis que 4 % seulement ne présentaient aucun autre trouble [649].

#### 7.1.1. Retentissement des troubles associés sur l'autisme

Les troubles associés à l'autisme doivent être pris en considération lorsque des symptômes de ces troubles sont présents, indépendamment des caractéristiques diagnostiques principales de l'autisme [649]. Ils se manifestent souvent pendant la petite enfance et sont souvent annonciateurs de comportements inadaptés, indépendamment de la sévérité des symptômes cardinaux de TSA. Chaque trouble peut avoir des manifestations multiples ou se présenter de manière atypique, ce qui rend le diagnostic difficile en l'absence d'un degré élevé de suspicion. Divers facteurs compliquent l'identification des comorbidités chez les personnes atteintes d'autisme, notamment les difficultés de communication, l'ambiguïté des manifestations symptomatiques, leur présentation clinique parfois différente comparée à celle observée dans la population générale, ainsi que leur variabilité au fil du temps [653]. Les comportements et les symptômes atypiques peuvent être attribués au TSA et être étiquetés comme faisant « simplement partie de l'autisme » [653]. Ainsi, du fait de leurs difficultés à communiquer et à indiquer ou exprimer leurs besoins, de nombreux enfants et adolescents atteints de TSA auront du mal à signifier une douleur ou un inconfort ou bien vont l'exprimer par un comportement inadapté [649]. Par exemple, le fait de se cogner la tête peut résulter d'un mal de tête ou d'une douleur qui ne peut être verbalisée. En outre, de nombreux enfants avec TSA, souvent plus âgés, peuvent avoir des problèmes de traitement sensoriel, des difficultés d'intéroception (conscience réduite des sensations corporelles internes), des difficultés à interpréter leurs propres sensations, ou avoir une perception atypique de l'inconfort ou de la douleur [649,653]. Les changements de comportement ainsi que les comportements inadaptés, peuvent indiquer la présence d'une pathologie associée et même dans certains cas masquer l'existence d'un TSA. Ainsi, les troubles psychiatriques et somatiques compliquent souvent la prise en charge, car ils peuvent exacerber ou atténuer les caractéristiques typiques de l'autisme. Parfois, la première manifestation de l'autisme peut être un symptôme ou un signe en rapport avec une affection associée. Les troubles comorbides peuvent, à eux seuls, entraîner des conséquences négatives au niveau de l'identification de l'autisme et des besoins en matière de santé [650]. Par conséquent, ils doivent être identifiés précocement, car ils peuvent avoir des

effets préjudiciables sur le fonctionnement général et la vie familiale, souvent supérieurs aux effets des symptômes cardinaux de l'autisme [650]. La présence de troubles associés entraîne des niveaux accrus de morbidité et de mortalité, de dépression et de réduction du bien-être social [649,653]. avec une augmentation conséquente aussi bien des coûts en matière de soin que des niveaux de stress (tant chez l'individu que chez les parents et les aidants) [[650]. Le traitement de ces troubles améliorerait ainsi la prise en charge du patient et sa qualité de vie.

### **7.1.2 Évaluation des troubles associés**

Il est important de dépister les troubles associés lorsque les enfants et les adolescents atteints de TSA se présentent aux visites de contrôle. Cela signifie également que tous les enfants et adolescents diagnostiqués avec TSA devraient faire l'objet d'un suivi médical régulier et d'une surveillance de l'apparition de troubles associés tout au long de leur vie. Les professionnels de la santé doivent suspecter fortement l'existence d'un trouble associé chez un enfant ou un adolescent atteint d'autisme en présence de [649] :

- Signes et symptômes qui ne peuvent pas être expliqués par le TSA malgré une anamnèse et un examen physique approfondis (y compris les comportements d'automutilation et d'agressivité)
- Comportements inadaptés qui ne peuvent pas être rattachés à l'autisme lors des évaluations comportementales psycho-éducatives
- Changements par rapport à la situation de départ (par exemple, régression des compétences, en particulier après l'âge de 3 ans)
- Peu ou pas d'amélioration malgré les interventions thérapeutiques
- Antécédents de visites fréquentes au service des urgences
- Recours à de nombreux médicaments hors prescription médicale et à des compléments alimentaires.

Selon la même étude, les facteurs de risque de troubles associés dans l'autisme peuvent inclure l'âge avancé et le sexe masculin [649].

L'une des difficultés rencontrées dans la détection des troubles associés est la disponibilité limitée d'outils de dépistage adaptés à ces troubles. Certains outils ont été mis au point, notamment la "Psychopathology in Autism Checklist" et l'"Autism Spectrum Disorder Comorbidity for Adults" [654].

Chez les sujets les plus jeunes, il est encore plus difficile de dépister et de diagnostiquer les affections associées. Ainsi, il existe un outil validé sur le plan psychométrique qui est le "Baby & Infant for Children with autism Traits (BISCUIT)", partie II [655,656] qui fournit des seuils basés sur l'âge pour aider au diagnostic de l'autisme et des troubles associés. De même, la version pour enfant "l'Autism Spectrum Disorders Comorbidity-Child" peut également être proposée.

Il est important que tous les enfants et adolescents atteints de TSA bénéficient d'un suivi régulier par un professionnel de la santé au cours de leur développement afin de détecter les troubles associés. L'identification précoce de ces troubles, qui peuvent être d'ordre somatique ou psychiatrique, permet de les traiter le plus tôt possible afin de réduire les conséquences négatives notamment l'impact sur le plan éducatif et cognitif.

En Tunisie, les différents services hospitalo-universitaires qui prennent en charge les enfants et les adolescents avec TSA disposent d'unités d'évaluation pluridisciplinaire dédiées entre autres activités

cliniques et thérapeutiques à la détection précoce de ces troubles associés.

**GPP 7.1 :** Les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme doivent être suivis à intervalles réguliers et de manière holistique (prenant en compte la personne dans sa globalité), car ils présentent un risque accru de difficultés neuropsychologiques, adaptatives et d'apprentissages académiques, auxquelles s'ajoutent certaines affections somatiques. Il convient d'envisager des bilans et des évaluations lorsque des anomalies sont constatées dans ces domaines.

## 7.2 ALTERATION DES FONCTIONS ADAPTATIVES

### 7.2.1 Introduction

Les fonctions adaptatives font référence aux compétences pratiques de la vie quotidienne requises pour une vie indépendante. Les compétences adaptatives sont fortement corrélées au QI chez les enfants au développement typique. Cependant, chez les enfants atteints de TSA, des retards importants avec des scores adaptatifs à -1 DS ou -2 DS par rapport à la moyenne ont été notés, même en l'absence de retards cognitifs [657-659]. Les compétences adaptatives concernent l'autonomie alimentaire, sphinctérienne et d'autres compétences liées aux soins personnels. Les retards peuvent être dus à de multiples facteurs liés à l'autisme, notamment l'hypersensibilité sensorielle et les difficultés de communication. De telles difficultés des fonctions adaptatives peuvent avoir de profondes répercussions sur les soins prodigues et la vie quotidienne du patient. Les compétences adaptatives et leur association avec la cognition et les symptômes autistiques

Il est intéressant de noter que la cognition contribue à la variabilité des compétences adaptatives chez les enfants atteints de TSA [658,660,661]. Yang et al. (2016), dans leur étude portant sur 77 jeunes enfants avec autisme, ont rapporté que ceux avec un QI plus élevé pouvaient présenter des compétences adaptatives nettement inférieures à ce qui est attendu par rapport à leurs compétences cognitives, tandis que ceux avec un QI plus faible pouvaient présenter des compétences adaptatives supérieures à ce qui est attendu [658]. Il existe également des preuves suggérant que même lorsque les enfants atteints d'autisme grandissent et progressent en QI, les gains correspondants en matière de compétences adaptatives restent réduits, ce qui entraîne une plus grande disparité entre le QI et les compétences adaptatives chez les enfants plus âgés et les adolescents [659,662,663]. Une faible corrélation entre les symptômes de l'autisme et les compétences adaptatives a été également signalée dans certaines études [657,658,664].

### 7.2.2 Evaluations

Les évaluations des fonctions adaptatives peuvent inclure des rapports parentaux et des observations cliniques. Parmi les évaluations standardisées couramment utilisées, on retrouve: Adaptive Behavior Assessment System (ABAS 3), Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS), Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI), Functional Independent Measure (WeeFIM), Canadian Occupation Performance Model (COPM) et Assessment of Motor Process Skills (AMPS/ School AMPS). Les fonctions adaptatives doivent être évaluées et suivies régulièrement pour répondre aux besoins fonctionnels de l'enfant comme indiqué [665].

Des versions validées en arabe existent pour certains de ces outils psychométriques : Adaptive Behavior Assessment System (Oman), Vineland Adaptive Behavior Scales (Palestine), Pediatric Evaluation of Disability Inventory (Arabie Saoudite), Functional Independent Measure (Egypte) et Canadian Occupation

Performance Model.

Dans notre contexte tunisien, c'est l'échelle de Vineland Adaptive Behavior Scales qui est utilisée, dans les deux versions française et arabe, pour évaluer les compétences adaptatives des enfants atteints d'autisme [666–668].

**R 7.2 :** Les professionnels devraient être attentifs au fait que les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme peuvent présenter des retards importants dans les compétences adaptatives, même en l'absence de retards cognitifs. Les fonctions adaptatives doivent être évaluées et surveillées pour répondre aux besoins fonctionnels de l'enfant à l'aide de mesures standardisées.

## 7.3 LES TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX ASSOCIES A L'AUTISME

### 7.3.1 Les difficultés d'apprentissage

#### 7.3.1.1 Introduction

Les enfants et les adolescents avec un TSA présentent des difficultés d'apprentissage associés à de nombreux défis inhérents notamment aux troubles du langage (voir la section 7.2.5), à la déficience intellectuelle (voir la section 7.2.6), et aux perturbations de l'état émotionnel, des fonctions exécutives et de la mémoire [669]. Par ailleurs, d'autres troubles comme le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), peuvent s'ajouter aux difficultés d'apprentissage des personnes atteintes de TSA.

Diverses études ont fait état de taux plus élevés de troubles spécifiques de l'apprentissage chez ces enfants en âge scolaire [670]. Environ 30 à 60 % des enfants avec TSA montrent des difficultés à acquérir des compétences en lecture et en écriture, contre 5 à 15 % de leurs pairs neurotypiques [671]. L'un des troubles spécifiques de l'apprentissage le plus étudié est ce que l'on appelait auparavant la dyslexie. Le DSM-5-TR redéfinit la dyslexie comme un trouble spécifique de la lecture, caractérisé par des problèmes de précision de la lecture des mots, de fluidité et de compréhension de la lecture qui ne résultent pas de déficits sensoriels, de troubles neurologiques, de déficiences intellectuelles ou d'une scolarité inadéquate. La prévalence des troubles spécifiques de la lecture chez les enfants avec autisme varie de 6 à 30 % [672].

Toutefois, les difficultés en lecture observées chez les enfants avec TSA sont différentes de celles des enfants non atteints et se caractérisent davantage par des difficultés phonologiques. Il est probable que les difficultés en lecture dans l'autisme soient en rapport avec des difficultés de langage, même si ce n'est pas le seul facteur. Une étude de 2015 indique que les gènes des troubles du langage et des troubles spécifiques des apprentissages expliquent également les particularités du langage chez ces enfants [673].

#### 7.3.1.2 Retentissement

Outre les difficultés de communication sociale, les enfants avec TSA rencontrent parfois des difficultés scolaires, car leurs besoins d'apprentissage diffèrent de ceux de leurs pairs. Certains des symptômes de l'autisme, tels que les difficultés à exprimer ses pensées, peuvent rendre difficile l'expression de leurs besoins de manière efficiente. Ces difficultés peuvent également avoir un impact sur la manière dont ils s'engagent avec leurs pairs et leurs enseignants. Il est essentiel de suivre ces enfants pour comprendre leurs besoins sociaux et d'apprentissage et mieux les soutenir. Par ailleurs, au fur et à mesure que les enfants progressent dans le système éducatif, les exigences scolaires et sociales augmentent et ils ont besoin d'un soutien et d'un aménagement adapté voire personnalisé. Ainsi, lorsqu'un trouble des apprentissages n'est pas pris en charge, l'enfant concerné peut être confronté à des difficultés

académiques pouvant mener à l'échec scolaire, avec des répercussions sur son bien être émotionnel et son estime de soi.

A titre d'exemple, nous citons une étude Tunisienne réalisée en 2017, sur 25 enfants et adolescents présentant un TSA, scolarisés en milieu ordinaire. Ces sujets, malgré une intégration scolaire en apparence réussie rencontraient des difficultés académiques. En parallèle à leur prise en charge pluridisciplinaire, une thérapie par remédiation cognitive a été indiquée dans le but d'améliorer leurs fonctions cognitives (flexibilité, mémoire, planification et attention) et leurs apprentissages. Au terme de l'étude, les auteurs ont rapporté une amélioration significative des capacités intellectuelles ( $p < 10-3$ ), des scores de flexibilité phonémique ( $p = 0,027$ ), de la mémoire de travail ( $p = 0,003$  pour l'empan de chiffres direct et  $p = 0,003$  pour l'empan de chiffres inversé), des symptômes cliniques ( $p < 10-3$ ) ainsi que des résultats scolaires ( $p = 0,001$ ) [307].

### **7.3.1.3 Évaluation**

Avant l'entrée à l'école primaire, certains enfants ayant des troubles du spectre de l'autisme doivent bénéficier d'une évaluation multidisciplinaire en vue d'une intégration scolaire. Les enfants chez qui des difficultés d'apprentissage sont suspectées doivent faire l'objet d'une évaluation spécifique holistique afin d'informer les soignants et les éducateurs de leurs besoins, de sorte que l'intervention et l'éducation puissent leur être adaptées. Il peut s'agir d'une évaluation cognitive suivie d'évaluations spécifiques. Parmi les évaluations spécifiques, l'évaluation orthophonique du langage et de la phonologie seront vivement recommandées [674].

Des épreuves étalonnées en population Tunisienne telles que la version tunisienne du Preschool language 4 [675] à côté d'autres épreuves adaptées au contexte tunisien permettent la réalisation de ces bilans orthophoniques.

On peut recourir aussi à une évaluation cognitive neuropsychologique afin de déterminer le profil de fonctionnement intellectuel verbal et non verbal, à travers des épreuves psychométriques standardisées ou adaptées à la population d'enfants tunisiens atteints de troubles du spectre de l'autisme.

Les conclusions de ces évaluations vont permettre l'élaboration d'un projet thérapeutique et éducatif adapté à l'enfant.

**R 7.3 : Les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme présentant des difficultés académiques doivent bénéficier d'évaluations en rapport avec leurs besoins d'apprentissage. Ceci va permettre de guider les parents et les éducateurs sur les explorations diagnostiques supplémentaires, les interventions et le soutien spécifiques nécessaires ainsi que sur les dispositifs d'accès à l'apprentissage.**

## **7.3.2 Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)**

### **7.3.2.1 Introduction**

Selon une revue systématique de la littérature ayant inclus 23 études, la prévalence des symptômes de TDAH chez des jeunes enfants atteints de TSA, n'ayant pas une déficience intellectuelle et dont l'âge est compris entre 5 et 19 ans variait entre 2.6% et 95.5% [676].

Les enfants reçoivent un double diagnostic d'autisme et de TDAH vers un âge moyen de 6 ans [677], alors que l'âge initial auquel les symptômes d'hyperactivité sont observables chez les enfants atteints de TSA se situe entre 12 et 39 mois suggérant un retard de diagnostic du TDAH associé [650]. Puisque l'autisme et le TDAH sont deux troubles neurodéveloppementaux et présentent une prévalence conjointe élevée, il a

été suggéré que les enfants atteints de TSA doivent bénéficier d'un dépistage du TDAH entre l'âge de 4 et 5 ans.

### **7.3.2.2 Retentissement**

Les données de la littérature ont également montré que les enfants atteints d'autisme dont les facultés cognitives sont normales ont tendance à être diagnostiqués à tort comme souffrant uniquement de TDAH [678,679], ceci suggère que les enfants diagnostiqués comme souffrant de TDAH devraient également faire l'objet d'un dépistage de l'autisme. Parallèlement, les enfants ayant un TSA doivent bénéficier d'un dépistage précoce du TDAH, bien qu'il n'y ait pas d'âge fixe pour le faire, car les symptômes peuvent se manifester tardivement par rapport à l'âge recommandé pour le dépistage (voir ci-dessus). Il est donc important que les professionnels de la santé soient attentifs aux symptômes communs entre l'autisme et le TDAH qui se chevauchent.

### **7.3.2.3 Évaluation**

Avant la publication du DSM-5, un diagnostic de TDAH et d'autisme ne pouvait pas être porté simultanément. Par conséquent, les outils d'évaluation qui permettent de dépister le TDAH sont généralement destinés à la population générale. Parmi les outils les plus couramment utilisés, citons la Conners Comprehensive Behavior Rating Scale (CBRS), destinée aux enfants de 6 à 18 ans ; la National Institute for Children's Health Quality (NICHQ) Vanderbilt Assessment Scale, destinée aux enfants de 6 à 12 ans ; et la Child Behavior Checklist (CBCL) pour les enfants de 6 à 18 ans.

En Tunisie, les outils le plus couramment utilisées pour le dépistage du TDAH sont l'échelle de Conners destinée aux enseignants à 28 items et celle aux parents à 48 items, en version arabe [680–682] ainsi que la CBCL [683].

Compte tenu du chevauchement des symptômes entre le TDAH et le TSA et de la difficulté d'évaluer le TDAH chez les enfants avec TSA (en particulier chez les enfants non verbaux ou présentant d'autres troubles du développement associés), il est essentiel que les professionnels de la santé procèdent à un dépistage systématique du TDAH lors des visites ordinaires d'évaluation du développement.

**R 7.4 :** Les professionnels devraient savoir que l'incidence du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité est élevée chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. En présence de symptômes du trouble déficit de l'attention/hyperactivité, en particulier après l'âge de 5 ans, il convient de procéder à un dépistage rapide et d'orienter l'enfant vers une évaluation diagnostique approfondie à l'aide de mesures validées, afin de faciliter une prise en charge précoce.

## **7.3.3 Trouble du développement de la coordination**

### **7.3.3.1 Introduction**

Le trouble du développement de la coordination (TDC) est une condition affectant la coordination et la planification motrice. Les enfants atteints de TDC sont souvent maladroits et désorganisés, et ces difficultés interfèrent de manière significative avec les activités de la vie quotidienne [684,685]. En plus de ces signes moteurs, des études récentes ont également montré que ces enfants rencontrent des difficultés importantes au niveau des fonctions exécutives [686,687]. À la suite des changements apportés au DSM en 2013, l'autisme et le TDC peuvent désormais être diagnostiqués simultanément [685]. On estime que jusqu'à 90% des enfants atteints de TSA présentent des difficultés motrices importantes [688–690]. Les

résultats de deux méta-analyses récentes ont signalé des difficultés globales sévères touchant la motricité globale et fine chez les enfants atteints de TSA par rapport aux enfants avec développement typique [691,692]. D'autres études récentes ont montré l'impact négatif des difficultés motrices sur le développement ultérieur du langage et des compétences sociales chez ces enfants. Les interventions ciblant les difficultés motrices peuvent avoir des avantages plus larges, allant au-delà de la fonction motrice pour améliorer la socialisation [693,694].

### **7.3.3.2 Retentissement**

Malgré la forte prévalence de difficultés motrices chez les enfants avec TSA [691,692], les diagnostics associés d'autisme et de TDC sont rarement posés en pratique en raison de la difficulté de déterminer si les troubles moteurs sont liés au TDC ou à l'autisme seul [695]. Dans une grande étude portant sur 11 814 enfants atteints de TSA, Bhat (2020) a rapporté que 86,9 % de ces enfants étaient à risque de TDC, mais que seulement 15,1% avaient un diagnostic de troubles associés « autisme et TDC » [696]. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élaborer des lignes directrices claires afin de déterminer quand les

difficultés motrices vont au-delà de ce que l'on attend du TSA [695,697]. Le TDC chez les enfants avec TSA est sous-diagnostiqué, en raison de ces difficultés [685]. Cette errance diagnostique peut empêcher l'accès au traitement et au soutien éducatif et professionnel requis pendant les années scolaires et au-delà [695,697].

### **7.3.3.3 Évaluation**

Il est important de surveiller le développement moteur des enfants atteints de TSA, de suivre les étapes du développement moteur, la motricité globale et fine ainsi que la planification et l'organisation motrice. Un dépistage et un diagnostic formels du TDC doivent être effectués chez les enfants présentant des difficultés motrices persistantes, en particulier au-delà des années préscolaires.

Les outils de dépistage du TDC comprennent les outils suivants : Little Developmental Coordination Disorder Questionnaire (enfants de 3 à 4 ans), Developmental Coordination Disorder Questionnaire (enfants de 5 à 15 ans) and Movement ABC motor checklist (enfants de 5 à 12 ans). Les enfants identifiés comme présentant un risque de TDC doivent être orientés vers une évaluation par un professionnel (Ergothérapeute, Psychomotricien). Il est recommandé, en outre, qu'une équipe multidisciplinaire soit impliquée dans cette évaluation, qui devrait inclure la plainte rapportée par les parents, les antécédents familiaux et sensorimoteurs, l'observation clinique et les résultats des tests standardisés. Le mouvement ABC-2 et le Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-2 sont les deux tests diagnostiques recommandés pour évaluer les difficultés motrices lorsqu'un TDC est suspecté [698–700]. Il est recommandé d'utiliser la dernière version validée du test choisi.

Un diagnostic formel est recommandé uniquement pour les enfants âgés de 5 ans et plus. Chez les enfants de moins de 5 ans, le diagnostic n'est effectué qu'en cas de symptômes graves [698]. Le 16<sup>ème</sup> percentile du score total doit être utilisé comme seuil. Si un enfant obtient un score  $\leq$  5e centile dans un domaine mais  $>$  16e centile dans d'autres domaines, un diagnostic de TDC peut être posé si d'autres critères du DSM-5-TR sont remplis [698]. Les différences cognitives, sociales et linguistiques chez les enfants avec TSA peuvent affecter l'évaluation des capacités motrices. Pour garantir une évaluation motrice précise, l'évaluateur doit être attentif à l'environnement dans lequel l'examen a lieu et à la manière dont les

instructions sont données [701].

En Tunisie, l'évaluation en cas de suspicion de TDC inclut les tests suivants : le dessin du bonhomme et l'imitation de gestes de Bergès Lézine [702], le test de la figure complexe de Rey [703] qui évalue les compétences visuo-constructives après l'âge de 6 ans et le test BHK (Brave Handwriting Kinder) qui évalue le graphisme et l'écriture [704].

**R 7.5 : Les professionnels devraient savoir que les enfants et adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme sont également susceptibles de présenter des difficultés motrices. Un dépistage et un diagnostic formels du trouble développemental de la coordination (TDC), à l'aide de tests standardisés, doit être entrepris chez les sujets ayant une lenteur et une maladresse dans l'acquisition et l'exécution de compétences de coordination motrice au-delà de la période préscolaire.**

### **7.3.4 Troubles du langage**

#### **7.3.4.1 Introduction**

Le trouble du langage est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des difficultés dans l'apprentissage et l'utilisation du langage à travers les différentes modalités de la parole, de l'écriture et de la langue des signes. Les capacités linguistiques peuvent être considérées en termes de compétences réceptives et expressives. Les compétences réceptives faisant référence à la capacité de comprendre le langage, et les compétences expressives à la capacité de produire le langage. Il est important d'évaluer à la fois les deux versants, car un individu peut présenter des difficultés plus ou moins graves dans l'une ou l'autre de ces capacités. Toutefois, la plupart des recherches ne portent que sur les compétences expressives ou fonctionnelles. Environ 30 % des enfants qui étaient peu verbaux à l'âge de 4 ans continuaient à avoir un langage limité à l'âge de 8 ans (N=535) [705]. On estime qu'environ un tiers des personnes atteintes de trouble du spectre autistique continuent à être peu verbales tout au long de leur vie [706,707].

Les différents aspects langagiers nécessitant l'évaluation de l'orthophoniste et de l'équipe pluridisciplinaire sont : les aptitudes articulatoires et phonologiques, la morphosyntaxe et la syntaxe, le lexique, les aspects sémantiques tels que la rigidité d'association, les difficultés à rapporter un mot à son contexte afin d'en comprendre la signification, l'utilisation de certains mots ou expressions dans un sens uniquement compréhensible par la personne, la dimension pragmatique et la capacité à faire usage du langage dans une gamme plus ou moins large de fonctions communicatives (demandes polies, métaphores, ironie, moqueries, humour) et la capacité à participer à une activité conversationnelle de façon fluide et en s'ajustant à un thème commun [706,708].

#### **7.3.4.2 Retentissement**

Les enfants atteints du trouble du spectre de l'autisme peuvent également avoir des capacités langagières variables, allant d'un niveau inférieur à la moyenne à un niveau supérieur à la moyenne, par rapport à d'autres enfants du même âge. Leurs capacités linguistiques peuvent avoir un impact significatif sur leur fonctionnement quotidien et académique [706].

L'expression orale occupe une place importante dans le programme d'enseignement. De ce fait, les troubles du langage peuvent avoir un impact significatif sur l'adaptation d'un enfant atteint d'autisme à l'école.

### 7.3.4.3 Évaluation

Un retard de langage peut être identifié chez les enfants dès l'âge de 1 à 2 ans. Le retard de langage est souvent une caractéristique de l'autisme et/ou de la DI. Un diagnostic différentiel clair entre la DI et les troubles du langage peut ne pas être possible avant que l'enfant ait 5 ou 6 ans, à l'aide d'évaluations standardisées des capacités intellectuelles. Poser un diagnostic associé de troubles du langage n'est pas nécessaire chez les enfants présentant une déficience intellectuelle, à moins que les difficultés linguistiques ne puissent pas être expliquées par la déficience. Même si le DSM-5-TR et la CIM-10 mettent davantage l'accent sur les capacités langagières expressives, verbales ou fonctionnelles lorsqu'ils les décrivent chez un enfant atteint d'autisme, il est également important d'évaluer les capacités réceptives de l'enfant. On sait que les enfants atteints d'autisme présentent souvent davantage de difficultés dans leurs capacités langagières réceptives qu'expressives, l'évaluation de ces capacités contribuera donc à déterminer leurs besoins en matière d'intervention et d'éducation.

Par ailleurs, l'évaluation orthophonique détermine aussi s'il y a des troubles spécifiques des apprentissages associés.

En Tunisie, les outils d'évaluation de la communication et du langage, ainsi que de la pragmatique et des habiletés sociales, utilisés par les orthophonistes sont les suivants (les trois premiers sont pratiqués par les psychologues formés à ces épreuves) :

1. Subtest vocabulaire des EDEI-A (version A (3-6 ans) et B (6 ans-12 ans)) [709]
2. Évaluation des stratégies de compréhension en situation orale ELO, version adaptée (Khomsi)
3. Epreuve d'identification des mots écrits [710]
4. Test de langage PLS4, version tunisienne validée [675]
5. Test AUDIO 4, version tunisienne adaptée [711]

**R 7.6 :** Les professionnels devraient être conscients de la nécessité d'évaluer le langage, les apprentissages ainsi que les autres troubles associés du développement chez les enfants et les adolescents sur le spectre de l'autisme afin de les aider en conséquence. Les parents/substituts doivent bénéficier de conseils concernant ces troubles associés et leur impact potentiel sur les apprentissages et le comportement adaptatif de leur enfant.

## 7.3.5 Déficience intellectuelle (DI)

### 7.3.5.1 Introduction

La DI est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par un déficit des fonctions intellectuelles et du fonctionnement adaptatif apparaissant au cours de la période de développement [685]. Le diagnostic est confirmé entre l'âge de 5 et 6 ans. Le taux d'association d'une DI à un TSA varie selon les études [712]. Les guidelines du NICE UK, (2011) ont estimé ce taux à 65 % à partir des études menées jusqu'en 2010 [713]. Aux États-Unis, 31,6 % des personnes avec TSA répondaient aux critères d'un diagnostic de DI (un score de QI  $\leq 70$ ), 24,5 % avaient un QI situé dans la fourchette limite (de 71 à 85) et 43,9 % avaient un niveau intellectuel dans la fourchette normale ou supérieur [714].

En Tunisie, dans une étude réalisée auprès de 52 enfants atteints de TSA et suivis dans une unité d'évaluation de l'autisme, 78,9% présentaient une DI répartie en déficience légère (20%), moyenne (36%) et sévère (22,9%) [715].

### **7.3.5.2 Retentissement**

En plus des principaux symptômes de l'autisme, les capacités intellectuelles peuvent avoir un impact aussi important sur le fonctionnement dans la vie quotidienne et les aptitudes scolaires d'un enfant avec TSA. L'absence de DI et la capacité de construire une phrase à l'âge de 4 ans sont prédicteurs d'un meilleur pronostic chez l'adulte avec TSA [706]. Par conséquent, évaluer le profil intellectuel et linguistique d'un enfant atteint de TSA permet de connaître ses forces et ses besoins, d'orienter les interventions spécialisées et le choix des établissements éducatifs (jardin d'enfant, milieu scolaire ordinaire, centre spécialisé, associations, etc.).

### **7.3.5.3 Évaluation**

Il est recommandé de réaliser une évaluation des différentes fonctions cognitives chez les enfants avec TSA pour déterminer leurs besoins et les domaines qui nécessitent une intervention ou une surveillance. L'âge de passation et le test utilisé dépendront des besoins individuels de l'enfant (voir Éducation, chapitre 5, section 5.3.2). Les enfants avec TSA présentent souvent un profil intellectuel hétérogène. Par conséquent, des mesures distinctes des scores verbal et non verbal de l'enfant sont souvent plus pertinentes pour avoir une idée sur le profil intellectuel. Il peut être difficile de réaliser des évaluations cognitives standardisées (par exemple, les échelles de Weschler, EDEI-AR) chez des enfants TSA à partir de 5-6 ans, suspectés d'avoir une DI modérée à sévère, du fait de leurs difficultés à communiquer ou de potentiels troubles du comportement. Dans ces cas, un diagnostic de DI peut être posé en l'absence de scores standardisés, conformément aux lignes directrices recommandées pour l'évaluation de la sévérité de la DI dans la CIM-11 et dans les éditions précédentes du DSM. Le fonctionnement adaptatif de l'individu doit être pris en compte, lors de l'évaluation clinique et du comportement selon les critères diagnostiques du DSM-5-TR ou de la CIM-11 pour la DI.

Les enfants diagnostiqués avec autisme et/ou une DI, peuvent recevoir un diagnostic de retard global du développement avant l'âge de 5 ans. Ce terme est attribué aux enfants de moins de 5 ans qui présentent des retards importants dans deux ou plusieurs domaines de développement [588]. Les lignes directrices NICE UK (2017) recommandent de déterminer si un enfant atteint d'autisme présente un retard global du développement ou une DI associées [716]. Un diagnostic de retard global du développement doit être réévalué à l'âge de 5 à 6 ans.

**R 7.7 : Les enfants atteints d'autisme qui présentent un retard global de développement doivent être réévalués vers la fin de la période préscolaire pour vérifier la présence d'une déficience intellectuelle. Le diagnostic de retard global de développement ne doit pas être retenu lorsque l'enfant a plus de 5 ans.**

## **7.3.6 Difficultés de traitement sensoriel**

### **7.3.6.1 Introduction**

Les difficultés de traitement sensoriel (DTS) peuvent être globalement classées en deux catégories : les difficultés de modulation sensorielle, caractérisées par une hyper ou hypo- réactivité aux entrées sensorielles, et les difficultés d'intégration sensorielle, qui incluent des problèmes de contrôle postural, d'intégration bilatérale, de praxis centrée sur le corps et de visuopraxis [266,717]. Il est estimé que la prévalence des DTS chez les enfants atteints de TSA varie entre 60 % et 97 %, avec des difficultés rapportées à tous les âges et niveaux de gravité de l'autisme [718-721]. Reconnaissant la forte prévalence des DTS chez les enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme, le DSM-5-TR a inclus "l'hyper ou

"hypoactivité aux entrées sensorielles" comme l'un des quatre critères de la section B pour le diagnostic des TSA [685].

### **7.3.6.2 Retentissement**

Alors que les recherches antérieures considéraient souvent les difficultés de traitement sensoriel et les difficultés de communication sociale comme indépendantes, de nouvelles données théoriques et empiriques suggèrent une relation beaucoup plus forte entre elles [722–725]. Robertson et Baron-Cohen (2017), dans leur revue des perceptions sensorielles dans l'autisme, ont conclu que les symptômes sensoriels sont une caractéristique centrale de la neurobiologie de l'autisme. Ils ont suggéré que les différences dans le traitement sensoriel au cours du développement précoce sont prédictives du diagnostic et des difficultés de communication sociale plus tard dans l'enfance. Ils ont également proposé que les recherches sur les symptômes sensoriels puissent déterminer comment le comportement moteur, les émotions, la communication et la cognition sont liés, et orienter ainsi la recherche transdisciplinaire.

### **7.3.6.3 Évaluation**

Les enfants chez qui l'on suspecte des difficultés de traitement sensoriel doivent être orientés vers des spécialistes formés, possédant une expertise appropriée dans l'évaluation de ces difficultés. Si un dépistage est nécessaire, le Sensory Profile 2 est couramment utilisé en Tunisie pour identifier les schémas de traitement sensoriel chez les enfants présentant un TSA. Parmi les autres outils d'évaluation validés, on peut citer l'évaluation de l'intégration sensorielle selon Ayres et les tests d'intégration sensorielle et de praxis (SIPT) [726–728].

En vue d'une évaluation complète, l'utilisation de méthodes multiples, incluant des questionnaires, des observations directes dans différents environnements tels que la maison, l'école et les lieux communautaires, ainsi que des outils validés, est recommandée. Il est important que ces évaluations soient réalisées par des professionnels formés. De plus, il est essentiel de collaborer avec les parents, soignants et éducateurs pour intégrer leurs observations dans le processus d'évaluation sensorielle, assurant ainsi une compréhension holistique des expériences sensorielles de l'enfant et permettant de documenter les déclencheurs sensoriels, les stratégies d'adaptation et les résultats comportementaux, afin d'ajuster les plans d'intervention de manière plus contextuelle.

**R 7.8 :** Les enfants et adolescents avec un trouble de spectre de l'autisme, présentant des difficultés de traitement sensoriel, devraient bénéficier d'une évaluation holistique (questionnaires, observations directes écologiques) qui doit être effectuée par un professionnel qualifié, utilisant des outils validés.

## **7.4 LES TROUBLES MENTAUX ASSOCIES A L'AUTISME**

### **7.4.1 Introduction**

Le diagnostic de troubles mentaux associés à l'autisme est désormais possible, ces dernières années [729], depuis le DSM-5-TR [685]. Des études récentes ont montré que 36,84% des enfants atteints d'autisme présentent au moins un trouble mental associé : 17,16 % présentent un seul trouble associé, 9,87 % en présentent deux et 10,21 % en présentent plus de trois [714,730–732]. Toutefois, il existe des différences dans les chiffres de prévalence de certains troubles mentaux à travers les populations. D'après les guidelines du NICE, les chiffres de prévalence des troubles mentaux associés à l'autisme sont les suivants : trouble anxieux 27% (extrêmes 1,47-62,0%) [733–737], trouble oppositionnel avec provocation

23% (extrêmes 12,0-48,0%) [733-735], syndrome de Gilles de la Tourette et les tic 19,0% (extrêmes 12-19,0%) [733,735,738-740], troubles obsessionnels compulsifs 8% (extrêmes 9,0-22,0%) [733-735], troubles dépressifs 9% (extrêmes 2,5- 47,1%) [733-736], troubles bipolaires 5% (extrêmes 5-21,4%) [732,741], schizophrénie (y compris psychose et troubles affectifs 4% (extrêmes 4-6,7%) [732,741,742] et troubles de l'alimentation 4,7% (extrêmes 1,4-7,9%) [741,743,744].

Une étude tunisienne a porté sur l'étude de la co-occurrence de l'anxiété chez 40 enfants avec TSA, utilisant l'échelle Anxiety Scale for Children - Autism Spectrum Disorder (ASC- ASD). L'auteur a retrouvé une anxiété importante chez 22,5% des cas, selon les deux versions de l'outil : parent et enfant [116].

#### **7.4.2 Retentissement**

Le diagnostic de troubles mentaux associés à l'autisme peut s'avérer difficile. Alors que les symptômes des troubles associés peuvent être clairs et évidents, il arrive qu'il puisse y avoir des présentations cliniques plus complexes et ambiguës. La démarche diagnostique qui consiste à considérer à tort que les symptômes psychiatriques font partie de l'autisme, peut conduire à négliger les troubles mentaux associés chez les personnes atteintes du TSA [745,746]. Inversement, la symptomatologie de l'autisme peut être parfois confondue avec des problèmes de santé mentale, par exemple l'évitement social dans l'autisme peut être assimilé à de l'anxiété sociale [747], ce qui peut conduire à sous-diagnostiquer l'autisme. L'évaluation de la présence de trouble mental associé peut être encore plus compliquée chez les enfants et les adolescents avec TSA souffrant de handicap intellectuel ou rencontrant des difficultés de communication avec un mauvais insight ou des difficultés à exprimer leurs symptômes. Ces personnes sont souvent négligées, car les professionnels et les chercheurs se concentrent plus sur les personnes qui ont de meilleures capacités cognitives [748,749]. La présence de troubles associés à l'autisme altère la qualité de vie, accentue les problèmes tels que l'agitation, la passivité, l'isolement social, l'agressivité, l'irritabilité et l'automutilation, aggrave le pronostic et augmente le risque de mortalité [750,751]. Il est donc recommandé de procéder à une évaluation appropriée lorsque l'on suspecte la présence d'un trouble mental associé chez les enfants et les adolescents atteints d'autisme. Les professionnels de la santé doivent être capables de reconnaître ces troubles comorbides et pratiquer des évaluations ou les orienter vers les services appropriés [752]. Bien qu'il n'y ait pas suffisamment de preuves scientifiques pour procéder à des évaluations systématiques de ces troubles associés, les auteurs recommandent de procéder à des explorations plus poussées lorsque cela est cliniquement indiqué [753].

Parmi les outils d'évaluation, citons l'échelle Anxiety Scale for Children with Autism Spectrum Disorder (ASC- ASD) qui a été validée chez les enfants tunisiens suivis pour trouble du spectre de l'autisme [754].

La prise en charge des troubles mentaux associés doit parfois être adaptée et ajustée aux enfants et adolescents avec TSA et ne doit pas suivre systématiquement les protocoles thérapeutiques standards destinés à la population générale (voir les chapitres 3 et 4 sur l'intervention et le traitement pharmacologique).

**R 7.9 : Les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme qui présentent des symptômes liés à des troubles mentaux (par exemple dépression, anxiété) et ayant un retentissement sur leur fonctionnement quotidien doivent bénéficier d'une évaluation plus approfondie. Les professionnels devraient être capables de détecter les troubles mentaux associés à l'autisme et recevoir une formation adéquate à ce sujet.**

## 7.5 VARIANCE DE GENRE ET DYSPHORIE

### 7.5.1 Introduction

La dysphorie de genre, terme diagnostique du DSM-5-TR, est utilisée pour définir les personnes présentant une incongruence entre le genre assigné à la naissance et le genre ressenti [685]. Il peut s'agir d'une diversité d'identités de genre, y compris transgenre, non binaire, genre fluide, agenre, genderqueer, bispiritualité, bigenre ou autres [755]. Sur la base des pratiques recommandées actuelles, le terme consensuel souvent utilisé est « transgenre et diversité de genre ». La variance de genre est un terme générique utilisé pour décrire l'identité, l'expression ou le comportement de genre qui ne correspond pas aux normes culturellement définies associées à un genre spécifique. Il pourrait souvent y avoir une association entre la détresse liée aux caractéristiques sexuelles biologiques propres de l'individu et au rôle social du genre qui lui est assigné, en raison d'une identification forte et persistante à un autre genre [756]. Par conséquent, la variance de genre n'est pas une pathologie, alors que la dysphorie est due à la détresse causée par le fait que l'esprit et le corps ne sont pas alignés et/ou par la marginalisation sociétale des personnes présentant une variance de genre [685].

Plusieurs études ont suggéré une plus grande proportion de variance de genre chez les personnes atteintes de trouble du spectre de l'autisme, avec des estimations allant de 4,7 à 5,4 % et même jusqu'à 7,76 fois plus de probabilité de variance de genre parmi les personnes atteintes de trouble du spectre autistique par rapport aux témoins [756,757]. Les enfants atteints d'autisme sont 4 fois plus susceptibles d'être diagnostiqués avec une dysphorie de genre dans une étude à grande échelle portant sur 48 672 enfants [758].

À l'inverse, le taux de diagnostic d'autisme est également plus élevé chez les personnes présentant une variance de genre. Des études ont rapporté que 7,8 à 13,8 % des enfants et des adolescents orientés vers des consultations spécialisées pour dysphorie du genre répondaient aux critères de diagnostic ou avaient reçu un diagnostic antérieur d'autisme [755,759,760].

En Tunisie, des cas sporadiques de dysphorie de genre chez des sujets avec TSA ont été rapportés mais n'ont jamais fait l'objet d'études de recherche.

### 7.5.2. Retentissement

Les troubles mentaux associés à l'autisme sont significativement plus fréquents chez les personnes atteintes de dysphorie de genre, de diversité ou d'incongruence, avec un risque plus élevé d'automutilations ou de tendances suicidaires [759].

### 7.5.3 Évaluation

Il existe des guidelines pour l'évaluation des personnes transgenres, toutefois des explorations psychologiques sont nécessaires, conformément aux normes de soins de l'Organisation professionnelle mondiale pour la santé des transgenres (WPATH), version 7 et de l'American Psychological Association [761]. La santé mentale doit également être explorée en profondeur avec un professionnel de la santé mentale qualifié.

**GPP 7.10 :** Les professionnels devraient être attentifs à une potentielle association entre la variance de genre et l'autisme. Les enfants et les adolescents atteints d'autisme qui présentent des problèmes de variance de genre peuvent avoir besoin d'une orientation pour une évaluation plus poussée et un soutien adapté à leurs besoins socio-émotionnels.

## **7.6 TROUBLES MEDICAUX**

La fréquence élevée des comorbidités somatiques rapportée par la littérature dans l'autisme souligne la nécessité d'un suivi médical régulier pour chaque enfant et adolescent avec TSA. Ce suivi permet de dépister précocement d'éventuelles pathologies émergentes et d'instaurer une prise en charge adaptée à chaque trouble associé.

### **7.6.1 Les défis alimentaires**

#### **7.6.1.1 Introduction**

L'alimentation désigne le processus d'ingestion d'aliments et de liquides et elle fait partie des compétences de la vie quotidienne. Certains rapports indiquent que 46 à 90 % des enfants avec TSA ont des problèmes d'alimentation [762,763].

Les troubles de l'alimentation, du sommeil et les pleurs excessifs pendant la première année sont qualifiés par les auteurs de problèmes de régulation. Il a été démontré que l'existence avant l'âge de 2 ans de ces problèmes de régulation, étaient prédictifs du diagnostic d'autisme à l'âge préscolaire [764] et prédictifs d'une dysrégulation du comportement, y compris les émotions négatives, les problèmes de comportement et l'hyperactivité à l'âge préscolaire et scolaire [765].

Il a été également confirmé que les habitudes alimentaires au début de la vie étaient corrélées aux caractéristiques de l'autisme durant l'enfance [766]. Les comportements alimentaires atypiques étaient cinq fois plus fréquents chez les adolescents atteints d'autisme que chez ceux atteints d'autres troubles du développement et 15 fois plus fréquents chez les enfants atteints d'autisme que chez les enfants neurotypiques [763]. Il s'agit de sélectivité alimentaire, de comportements alimentaires plus ritualisés et/ou idiosyncrasiques, de pica (ingestion de produits non comestibles) et de néophobie (peur des nouveaux aliments). Ces comportements peuvent être indépendants des autres symptômes autistiques et le rôle des parents et des aidants est primordial dans leur gestion. A noter qu'aucune caractéristique individuelle commune n'a été identifiée pour les adolescents avec TSA qui présentent ces troubles alimentaires [763].

Les problèmes de régulation sévères et surtout persistants au-delà de trois mois et considérés comme préoccupants par le parent et/ou le professionnel ont été associés à la survenue ultérieure d'autisme [767–770]. L'existence de problèmes de régulation précoce et persistants chez les personnes avec TSA était associée à la survenue ultérieure d'un trouble alimentaire [771].

#### **7.6.1.2 Modalités des troubles alimentaires dans l'autisme**

Les troubles alimentaires chez les enfants et les adolescents avec TSA sont d'origine multifactorielle et pourraient être liés à des différences dans les capacités d'expression et de communication, dans les habiletés sociales et cognitives, dans le fonctionnement global, la flexibilité de la pensée, la communication et le fonctionnement interpersonnel ainsi que les interactions sociales [762,763].

La présence de troubles alimentaires peut être une source d'inquiétude importante pour les parents. D'autant que des associations significatives ont été retrouvées entre les problèmes oro-moteurs, gastro-intestinaux et sensoriels chez des personnes avec TSA. Chez l'enfant, la présence de troubles alimentaires soulève des inquiétudes en matière de croissance et de santé ainsi que des carences nutritionnelles. Tandis que chez l'adolescent, la présence de tels troubles soulève des inquiétudes en rapport avec le poids, l'aspect et l'image corporelle [763].

Dans la littérature, 86 % des études ont montré que les troubles de l'alimentation chez les enfants avec TSA sont en rapport avec un apport sélectif. Ainsi en 2013, le diagnostic de trouble de l'alimentation évitante/restrictive (TARE), une version persistante et extrême du trouble d'aversion alimentaire ou du trouble de l'alimentation sélective, a été introduit dans le DSM-5. Ce qui a permis de relever une prévalence élevée de ce trouble (TARE) chez les enfants d'âge préscolaire atteints de TSA (28 %) [771].

Une étude tunisienne publiée en 2018 a inclus 57 enfants diagnostiqués avec TSA et 57 enfants témoins neurotypiques. Les auteurs ont rapporté que les enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme ont présenté plus de troubles alimentaires que le groupe témoin (82,4 % contre 56,1 %,  $p=0,002$ ). Dans le groupe avec TSA, il y avait davantage de pica, comparativement aux témoins ( $p<10^{-3}$ ). Les auteurs ont rapporté une plus grande sélectivité alimentaire pour les aliments riches en glucides chez les enfants avec TSA par rapport aux témoins ( $p<10^{-3}$ ). Plus les symptômes autistiques étaient sévères, plus les problèmes d'alimentation étaient présents ( $p=0,02$ ) [114].

Une autre étude auprès de 51 enfants tunisiens avec TSA a trouvé qu'ils présentaient une sélectivité alimentaire dans 92% des cas et une anorexie dans 74,5% des cas [772]. Dans une troisième étude tunisienne auprès de 38 enfants avec TSA et une moyenne d'âge de  $7\pm 3,45$  ans, les parents ont rapporté que dans 23,7% des cas, les patients refusaient les nouveaux goûts [773].

Il existe de nombreuses façons de classer les troubles de l'alimentation en fonction de la capacité de l'enfant à réguler son alimentation, en fonction de sa sensation de faim ou de sa satiété. Une classification simple impliquerait [762]: (1) un manque d'intérêt pour l'alimentation (anorexie infantile), (2) une aversion alimentaire sensorielle ou un refus alimentaire sélectif (lorsque l'individu mange selon ses préférences et ceci de manière rigide et immuable), (3) des atteintes gastro-intestinales dues à des expériences passées telles que des périodes d'alimentation par sonde de plus d'une semaine qui peut exposer l'enfant à un risque de troubles alimentaires, (4) des conditions médicales actuelles telles que les allergies, le reflux ou les autres maladies chroniques interférant avec l'alimentation, (5) la persistance de problèmes de régulation au-delà du 3ème mois (troubles du sommeil, de l'alimentation ainsi que les pleurs incessants), (6) les problèmes d'attachement.

Dovey et coll. (2009) ont décrit une catégorie supplémentaire, appelée « refus alimentaire lié à l'autisme », dans laquelle les enfants avec TSA ayant des troubles alimentaires présentent, « des règles apparemment illogiques quant à ce qui constitue un repas acceptable », sans qu'aucune étude n'ait expliqué la cause de cet état [774].

Dans une autre étude, la sélectivité alimentaire a été observée chez 86 % des enfants atteints d'autisme. La principale raison du refus dans la majorité des cas était l'existence de sensibilité sensorielle comme celle liée à certaines textures alimentaires [763].

#### **7.6.1.3 Outils d'évaluation**

Les outils suivants ont été utilisés pour évaluer l'alimentation et les comportements alimentaires [762] : Children's Eating Behaviour Inventory (CEBI-R), Brief Autism Mealtime Behaviour Inventory (BAMBI), Behavioral Pediatric Feeding Assessment Scale (BPFAS), Parent Mealtime Action Scale (PMAS), Feeding Demands Questionnaire (FDQ), About Your Child's Eating (AYCE) et le Eating Profile. Des évaluations nutritionnelles à l'aide du Youth/Adolescent Questionnaire (YAQ) et un recueil de l'histoire alimentaire peuvent également être utilisés. Des observations directes utilisant le Profil Multidisciplinaire de l'Alimentation (MFP) ainsi que le Programme d'Évaluation Oro-Motrice (SOMA) peuvent également être effectuées.

Pour notre pratique en Tunisie, rappelons qu'il existe une version validée en langue arabe du Brief Autism Mealtime Behaviour Inventory (BAMBI) [775]. De même pour l'outil Screening Tool of Feeding Problems applied to Children (STEP-CHILD), qui vient d'être validé dans une version en langue arabe et qui a été utilisé pour évaluer les problèmes d'alimentation chez des enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux, y compris ceux ayant un trouble du spectre de l'autisme [776].

**R 7.11 :** Les professionnels de la santé devraient être conscients de la prévalence accrue des troubles des conduites alimentaires chez les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme. Ces troubles peuvent être liés à divers facteurs, notamment la dysfonction alimentaire, la sensibilité sensorielle, les retards d'adaptation, les problèmes du comportement et les difficultés cognitives. Il peut s'agir également de pica (ingestion de produits non comestibles), de mérycisme (processus de régurgitation et de remastication des aliments préalablement ingérés), d'obésité et de néophobie alimentaire (peur des nouveaux aliments). Ces troubles doivent être évalués en cas de nécessité.

**GPP 7.12 :** Les enfants avec trouble du spectre de l'autisme qui ont des antécédents d'installation précoce de problèmes persistants de la régulation (problèmes d'alimentation, de sommeil et des pleurs excessifs persistants au-delà de l'âge de 3 mois) peuvent présenter un risque plus élevé de troubles des conduites alimentaires et doivent être surveillés pour ces troubles.

## 7.6.2 Les troubles du sommeil

### 7.6.2.1 Introduction

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les enfants atteints de TSA. Leur prévalence dans cette condition variait selon les études de 2,08 % à 72,5 % [652,777-783]. Cet écart dans les chiffres est probablement dû aux différentes échelles utilisées et à la variété des troubles du sommeil évalués.

Il existe une différence dans l'évolution des problèmes de sommeil entre les enfants neurotypiques et les enfants avec TSA. Ces derniers voient leurs troubles du sommeil de la petite enfance persister contrairement aux enfants neurotypiques. De plus les enfants avec TSA ont un taux plus élevé de problèmes de sommeil [784]. Les troubles du sommeil diagnostiqués chez les enfants atteints d'autisme sont l'insomnie, le trouble du rythme circadien et les troubles respiratoires du sommeil tels que l'apnée obstructive du sommeil [779]. L'insomnie est le trouble le plus fréquent, avec une prévalence entre 40 et 80% dans la population autistique. Il s'agit de difficultés à l'endormissement, de réduction du temps du sommeil, de réveils précoces voire d'inversion du rythme circadien [785].

Les troubles du sommeil résultent de l'interaction de plusieurs facteurs : biologiques (génétique, neurologique, immunologique), psychologiques, familiaux et environnementaux. Lorsqu'on élimine les facteurs d'environnement susceptibles d'induire ces troubles comme le bruit, le stress et l'absence d'un cadre propice à l'endormissement, les auteurs ont rapporté une prévalence de troubles du sommeil de 47% chez les sujets avec TSA versus 16% chez les neurotypiques [785]. C'est à partir de ce constat que les chercheurs ont exploré d'autres pistes notamment génétiques et ont évoqué la présence de mutations en particulier sur les clock genes (gènes responsables de l'horloge circadienne chez l'humain), perturbant le fonctionnement de certains neurotransmetteurs impliqués dans l'équilibre du cycle veille-sommeil comme la mélatonine, le GABA et la sérotonine [786].

### **7.6.2.2 Retentissement**

Les troubles du sommeil aggravent la symptomatologie autistique et sont corrélés à un fonctionnement social très altéré. Ils impactent la qualité de vie du sujet et de ses aidants et peuvent constituer un lourd fardeau pour la famille et la société. Outre leur répercussion sur l'aggravation de certains symptômes comme les stéréotypies et les comportements répétitifs, les troubles du sommeil sont responsables de dysrégulation émotionnelle qui va se traduire par de l'agressivité et de l'hyperactivité [785]. Par ailleurs, ces troubles du sommeil ont été également corrélés à des dysfonctionnements cognitifs (mémoire, attention, apprentissages) et à une altération des compétences sociales [785]. Enfin, les troubles du sommeil peuvent entraîner une prise de poids, avec un risque de surpoids et d'obésité (voire chapitre 7.6.4.3 Étiologie de l'obésité).

### **7.6.2.3 Évaluation**

Le choix des méthodes d'évaluation des troubles du sommeil dépend des plaintes rapportées. Les rapports des parents et les agendas de sommeil sont les méthodes les plus utilisées. Ailleurs, le clinicien peut avoir recours à des échelles afin d'aider au diagnostic, quantifier la sévérité du ou des troubles et évaluer le rendu des interventions thérapeutiques. L'outil le plus utilisé dans les études est le Children's Habits Questionnaire (CSHQ) [787], destiné aux parents d'enfants d'âge scolaire. Il existe une version arabe du CSHQ validée par une équipe égyptienne [788]. D'autres explorations peuvent être indiquées après avis de spécialistes du sommeil comme l'EEG du sommeil, la polysomnographie, l'actigraphie et la vidéosomnographie (disponibles en Tunisie).

**R 7.13 : Les troubles du sommeil sont fréquents chez les enfants et les adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme. Les professionnels de santé devraient surveiller les habitudes de sommeil et traiter les troubles du sommeil, car une mauvaise qualité du sommeil impacte le bien-être du sujet et de ses aidants et est associée à diverses conséquences délétères, notamment un risque accru de surpoids et d'obésité.**

## **7.6.3 Les défis de la puberté dans l'autisme**

### **7.6.3.1 Introduction**

La puberté est la période de la vie où la maturité sexuelle a lieu. L'âge moyen de début de la puberté est de 11 ans (entre 8 et 13 ans) pour les filles et de 12 ans (entre 9 et 14 ans) pour les garçons. La puberté précoce est définie par un début de maturation sexuelle plus tôt que la normale, soit avant 8 ans pour les filles et 9 ans pour les garçons [789]. Des études ont montré que la puberté précoce est significativement plus fréquente chez les filles avec autisme comparées aux neurotypiques [790]. Il a été aussi démontré que dans le TSA, le début de la puberté était plus avancé chez les filles comparativement aux garçons (la puberté avancée se situe entre 8 et 10 ans chez la fille et entre 9 et 11 ans chez le garçon et n'est pas considérée comme anormale). Selon une étude récente, la puberté précoce était significativement plus fréquente chez les enfants avec TSA [791].

### **7.6.3.2 Retentissement**

Dans la population générale, la puberté précoce est associée à de multiples problèmes de santé tels que le cancer du sein et de l'endomètre, l'obésité, le diabète type 2, les maladies cardio-vasculaires, une petite taille et même une mortalité plus élevée ainsi que des problèmes de santé mentale [792]. La puberté

précoce est aussi associée à un usage précoce d'alcool et à un abus de substances illégales, à un comportement sexuel précoce et à un risque plus élevé de délinquance [792]. Par ailleurs, les adolescentes avec TSA sont sujettes à des réactions émotionnelles plus intenses et plus fréquentes, avec par conséquent des difficultés relationnelles ou sexuelles et davantage de risque de dysrégulation émotionnelle et de dépression [793,794]. Cela pourrait donc aggraver le risque de comorbidités psychiatriques associées à l'autisme.

Les changements physiques dus à la puberté peuvent aussi engendrer plus de stress chez les enfants avec TSA en raison de leurs difficultés à s'adapter aux transitions entre les différentes phases du développement. Le retrait social peut s'accentuer durant la puberté et un tiers des individus avec TSA ont significativement plus de difficultés psychosociales [789]. Dans cette étude, l'écart de maturation pubertaire a été relié à la dépression et aux troubles externalisés chez les adolescents avec TSA, comparés au groupe contrôle. Parmi les adolescents avec TSA, le sous-groupe ayant une puberté précoce ont montré plus de troubles mentaux (troubles externalisés, dépression et sensibilité sensorielle) [793].

#### **7.6.3.3 Evaluation**

Durant la puberté, la maturation du système sexuel est observée à travers des changements physiques et psychologiques. Les caractères sexuels secondaires dont le développement des seins chez les filles et l'apparition des poils pubiens chez les deux sexes, indiquent le début de la puberté. Chez les filles, l'augmentation du taux d'œstrogène entraîne la ménarche et le développement des seins. Tandis que chez les garçons, l'augmentation du taux de testostérone est associée à la croissance du pénis et à des changements au niveau de la voix. Les relations sociales et sexuelles se développent également à la puberté. La classification de Tanner est généralement utilisée pour évaluer cliniquement le début de la puberté – stade génital 2 pour les garçons et stade 2 de développement mammaire chez les filles.

Outre le poids et la taille, d'autres marqueurs de début de la puberté devraient être surveillés au cours du suivi. L'orientation précoce pour d'éventuelles investigations ou une prise en charge spécialisée sont essentielles devant toute suspicion de puberté précoce chez ces enfants.

Par ailleurs, les adolescents avec TSA peuvent présenter des comportements sexuels variés, y compris une masturbation excessive ou survenant en public. Ces comportements sont souvent liés à leurs difficultés à comprendre les normes sociales, à identifier les limites appropriées ou à exprimer leurs besoins et émotions de manière adaptée. Une éducation sexuelle adaptée, ainsi qu'un soutien psychologique sont essentiels pour aider ces adolescents à développer une meilleure compréhension de leur sexualité et à adopter des comportements socialement appropriés [795].

D'autres études devraient être menées afin d'étudier les problèmes de santé mentale et les besoins psychologiques relatifs à la puberté au sein de ce groupe.

**GPP 7.14 :** Les professionnels de santé devraient être sensibilisés à la possibilité d'un début plus avancé de la puberté et du risque plus élevé d'une puberté précoce chez les filles avec trouble du spectre de l'autisme, comparées aux filles neurotypiques. Une surveillance de routine et une orientation pour d'éventuelles explorations supplémentaires doivent être mises en place devant tout signe ou symptôme inquiétant.

## 7.6.4 L'obésité

### 7.6.4.1 Introduction

L'obésité est définie comme un indice de masse corporelle ajusté selon l'âge et le sexe, égal ou supérieur au 95<sup>e</sup> percentile. Il s'agit d'une maladie chronique courante, complexe et souvent persistante [796–798]. Elle est associée à de graves conséquences sanitaires et sociales si elle n'est pas traitée [799]. La prévalence de l'obésité est plus élevée chez les enfants et les adolescents avec autisme [800–805]. Des études ont estimé les taux de prévalence de l'obésité entre 7,9 et 31,8 % chez les enfants avec TSA [800–802]. Le risque relatif d'obésité chez les enfants avec autisme par rapport aux témoins était de 1,58 selon une étude [800], alors que ce risque était de 41,1 % plus élevé selon une autre étude [802].

Néanmoins, la prévention de l'obésité est possible [806,807]. Il est important d'identifier les périodes critiques pour le développement de l'obésité pour une prévention et un traitement précoce. Hill et al. (2015) ont constaté que les enfants avec TSA avaient tendance à être obèses entre 2 et 5 ans, plus tôt comparés à la population générale [803]. La cohorte ECLS-K (Early Childhood Longitudinal Study Kindergarten Class of 2010-11) a

constaté une augmentation soudaine de l'obésité chez les enfants avec autisme à la maternelle alors qu'ils avaient un poids normal entre la première et la deuxième année, contrairement aux témoins qui ont connu une augmentation progressive [804].

Les enfants en surpoids sont plus susceptibles de rester en surpoids à l'adolescence et à l'âge adulte que les enfants ayant un poids normal. Des taux significativement élevés de surpoids et d'obésité chez les enfants avec TSA par rapport aux témoins ont été constatés dans toutes les catégories d'âge (2 à 5 ans ; 6 à 11 ans ; 12 à 15 ans ; et 16 à 20 ans) [805]. Une période de stabilisation peut se produire entre 6 et 11 ans, lorsque l'obésité n'est pas surreprésentée chez les enfants avec TSA comparés aux neurotypiques [803].

Les enfants qui présentaient des caractéristiques plus sévères de l'autisme, étaient plus susceptibles d'être classés en surpoids/obèses par rapport aux enfants présentant des caractéristiques légères, et ce, selon deux études distinctes [808,809].

### 7.6.4.2 Retentissement

L'obésité expose les enfants et les adolescents avec TSA à des risques de problèmes de santé graves à court et à long terme [810–812], notamment les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, la dyslipidémie, la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, la stéatose hépatique non alcoolique, les problèmes orthopédiques et les troubles de la motricité, ainsi que les troubles respiratoires du sommeil. En plus des conséquences physiques et métaboliques, l'obésité pendant l'enfance et l'adolescence est associée à une mauvaise santé psychologique et émotionnelle [813,814]. Cela comprend un stress accru, des symptômes dépressifs, une faible estime de soi, une fonction cognitive plus faible, des problèmes d'attention, de fonctions exécutives et des difficultés visuospatiales.

### 7.6.4.3 Étiologie de l'obésité

Les raisons d'un risque accru de développer une obésité chez les enfants et les adolescents avec autisme sont multifactorielles. Le risque accru d'obésité propre à cette population peut être lié :

- Aux médicaments (antipsychotiques, thymorégulateurs, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine)

- A des facteurs génétiques (délétion 16p11.2, duplication 15q11.2)
- A des problèmes d'alimentation (pratiques alimentaires restrictives de la part des parents, habitudes alimentaires inhabituelles, difficultés d'intégration sensorielle et de sélectivité alimentaire, comportements déviants lors des repas)
- A une limitation physique (faible tonus musculaire et instabilité posturale, difficultés de coordination et de contrôle moteur, difficultés dans les interactions personnelles)
- A une augmentation des comportements sédentaires et à de mauvaises habitudes de sommeil [815–818].
- A la présence de troubles du sommeil. Il existe des preuves suggérant une corrélation inverse entre la quantité de sommeil et l'indice de masse corporelle d'une part et le risque d'être en surpoids ou obèse d'autre part [819–824]. De plus, la somnolence diurne peut réduire les niveaux d'activité, aggravant le risque de prise de poids [825].

#### **7.6.4.4 Évaluation et prise en charge**

L'obésité doit être prise en charge chez les enfants avec trouble du spectre de l'autisme de la même manière que chez les enfants neurotypiques, en sachant qu'une attention particulière doit être accordée à des médicaments spécifiques, aux conditions génétiques, à l'hygiène du sommeil, aux problèmes d'alimentation et aux limitations physiques [826–828]. Les médecins de première ligne doivent être les principaux prestataires de soins. Les professionnels doivent encourager les mesures de prévention pour réduire ces risques et surveiller étroitement la croissance au fil du temps. Il faut discuter régulièrement de l'alimentation, dès la naissance, identifier les troubles alimentaires précoces, les préférences alimentaires déséquilibrées et fournir un soutien et une thérapie (voir la section 7.5.2). Un dépistage systématique des difficultés sociales, comportementales et motrices qui peuvent affecter l'activité physique ou encourager le comportement sédentaire doit être effectué.

Les médicaments prescrits (le cas échéant) doivent être revus régulièrement pour en minimiser l'usage (doses et durée) et en réduire les effets secondaires tels que la prise de poids et les problèmes métaboliques. Les habitudes de sommeil doivent être surveillées car une mauvaise qualité de sommeil augmente le risque de surpoids et d'obésité.

**GPP 7.15 :** Il existe un risque accru d'obésité chez les enfants et les adolescents du spectre autistique, car les différences dans les interactions sociales, les défis de la coordination motrice et les problèmes psychosociaux liés à l'autisme peuvent contribuer à augmenter les risques de sédentarité. Les professionnels devraient encourager les mesures de prévention pour réduire ces risques et surveiller le poids, la taille, l'indice de masse corporelle et tout changement significatif dans les percentiles de croissance au fil du temps.

### **7.6.5 Les troubles gastro-intestinaux**

#### **7.6.5.1 Introduction**

Les taux de prévalence des symptômes gastro-intestinaux rapportés par les différentes études varient considérablement. Les enfants avec TSA sont significativement plus susceptibles de présenter ces symptômes que les enfants neurotypiques, avec une prévalence de 9 à 91 % selon les études [829]. Ce constat a été confirmé par plusieurs études [221,604,830–834].

Il est à signaler que ces données peuvent sous-estimer la fréquence des symptômes et troubles gastro-

intestinaux car ses derniers s'expriment souvent par le biais de comportements perturbateurs, d'agressivité ou d'automutilations et peuvent être interprétés comme des caractéristiques de l'autisme et ne pas être explorés en conséquence. Malgré ce constat, plusieurs études ont rapporté que les symptômes gastro-intestinaux dans l'autisme sont deux à huit fois plus fréquents que chez les neurotypiques [829,835-837]. La présence de ces symptômes était plus fréquemment signalée chez les filles [836,838-841] et indépendamment de la gravité de l'autisme [836,840,841].

#### **7.6.5.2 Retentissement**

Les troubles gastro-intestinaux qui surviennent chez les enfants avec TSA ne diffèrent pas nécessairement de ceux survenant chez des enfants neurotypiques. Il s'agit notamment d'affections du tractus gastro-intestinal supérieur, dont le reflux gastro-œsophagien (prévalence estimée à 5,5 %) [842], les nausées (23,2-27,9%) [835,840] et les vomissements (4,2-11,4 %) [835,837-841].

Les affections du tractus gastro-intestinal inférieur comprennent la constipation (22,1 à 65% des cas) [835,837,838,841,843,844], la diarrhée (10,6-64,7%) [829,835,837,838,841] et la douleur à la défécation (7,4-29,5%) [838,841]. Un inconfort digestif généralisé avec douleur abdominale et ballonnement (22,9 à 53,7%) peut également survenir [832,835-837,841,844,845].

Dans une étude tunisienne menée auprès de 38 enfants, les auteurs ont rapporté que les patients ont présenté une constipation chronique dans 36,8% des cas, des vomissements chroniques dans 7,9% des cas, un reflux gastro-œsophagien dans 26,3% des cas et une diarrhée chronique dans 15,8% des cas [773]. Une autre étude tunisienne menée auprès d'un échantillon de 16 enfants avec TSA non syndromique et sans pathologie digestive connue, a montré des anomalies de la perméabilité intestinale évaluée par le test au lactitol/mannitol chez 4 enfants [846].

La prévalence accrue des troubles gastro-intestinaux chez les enfants avec TSA et la difficulté de les identifier peuvent constituer un défi pour les soignants en termes de diagnostic et de prise en charge. D'autant plus qu'ils s'accompagnent souvent de troubles du comportement [837,838,847-851]. Les manifestations comportementales qui pourraient exprimer une gêne gastro-intestinale comprennent : des anomalies du sommeil, des comportements moteurs stéréotypés et répétitifs, des comportements d'automutilation, des habitudes alimentaires anormales, des anomalies de l'humeur ou des émotions, des comportements oppositionnels, provocateurs ou destructeurs, de l'agressivité, des crises de colère et un discours inapproprié. Lorsque des patients souffrant de troubles gastro-intestinaux présentent des manifestations comportementales, l'évaluation diagnostique peut s'avérer complexe. Les professionnels de la santé doivent tenir compte du fait qu'un changement de comportement soudain et inexpliqué peut être le signe d'une douleur ou d'un inconfort sous-jacent, voire d'un trouble gastro-intestinal. Un traitement symptomatique à visé comportemental peut être mis en place pendant que la maladie concomitante soit recherchée, diagnostiquée (ou exclue) et traitée. Néanmoins, ce traitement ne doit pas se substituer à l'évaluation médicale.

#### **7.6.5.3 Evaluation**

La croissance, la nutrition et l'hygiène dentaire doivent faire l'objet d'un examen régulier chez les enfants et les adolescents avec TSA. Certains enfants atteints d'autisme risquent d'être exposés à des problèmes nutritionnels parce qu'ils suivent des régimes restrictifs spéciaux (le plus courant étant le régime sans

gluten et sans caséine), en raison d'allergies apparentes ou pour tenter d'améliorer leur comportement [440,442,852-855].

Les professionnels de la santé doivent être attentifs aux problèmes nutritionnels potentiels des enfants avec TSA. Ils doivent être au préalable formés et familiarisés à l'évaluation et à la prise en charge nutritionnelle afin de répondre aux plaintes éventuelles émises par les parents ou aidants (sélections, restrictions, refus, etc.). L'évaluation nutritionnelle de première ligne de chaque enfant et adolescent avec TSA doit inclure (1) le poids par rapport à la taille ou l'indice de masse corporelle, (2) le poids par rapport à l'âge, (3) la taille par rapport à l'âge, et (4) tout changement marqué sur les courbes de croissance (percentiles au fil de l'âge). Les professionnels de la santé doivent également dépister les problèmes sensoriels d'alimentation (dysoralité sensorielle : dégout ou refus précoce qui empêchent le petit enfant de trouver du plaisir en mangeant) qui peuvent entraver l'alimentation. De même pour les problèmes dentaires. Signalons par ailleurs qu'il existe un risque accru d'obésité dans le groupe d'enfants présentant une sélectivité alimentaire (voir chapitre 7.5.8).

Les enfants et les adolescents avec TSA qui présentent des symptômes gastro-intestinaux nécessitent une évaluation approfondie. Il convient d'utiliser des algorithmes fondés sur des données empiriques pour l'évaluation des douleurs abdominales, de la constipation, de la diarrhée chronique et du reflux gastro-œsophagien (RGO). L'American Academy of Paediatrics a publié une déclaration de consensus sur l'évaluation, le diagnostic et le traitement des troubles gastro-intestinaux les plus fréquents chez les personnes atteintes de TSA : « A Consensus Report as well as Recommendations for Evaluation and Treatment of Common Gastrointestinal Problems in Children With ASD » [856].

La prise de conscience du caractère particulier de la présentation des problèmes gastro-intestinaux nécessite la formation des parents et aidants ainsi que des professionnels de la santé à l'identification précoce de ces troubles et des problèmes de nutrition et d'alimentation. Cela permettra potentiellement d'améliorer les manifestations comportementales et d'éviter de graves problèmes médicaux chez les enfants et les adolescents avec TSA.

**R 7.16 :** Les professionnels de la santé devraient savoir que les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme présentent un taux plus élevé de troubles gastro-intestinaux. Ceux qui persistent ces troubles de manière chronique ou récurrente, tels que des coliques ou des douleurs abdominales récurrentes, des vomissements, une diarrhée non spécifique ou une constipation, doivent être orientés pour une évaluation approfondie.

**GPP 7.17 :** Les professionnels de la santé devraient savoir que les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme souffrant de troubles gastro-intestinaux peuvent présenter des troubles atypiques du comportement révélateurs d'une affection abdominale aiguë. La recherche d'un trouble gastro-intestinal doit être envisagée pour les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme qui manifestent des symptômes comportementaux atypiques inexpliqués, persistants ou soudains.

**GPP 7.18 :** Les professionnels de la santé devraient être attentifs aux problèmes nutritionnels potentiels des enfants et des adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Ils doivent surveiller leur croissance et leur état nutritionnel, compte tenu du risque accru de complications métaboliques et psychosociales liées au surpoids ou à l'insuffisance pondérale. En cas de croissance insuffisante ou d'obésité, il convient d'orienter l'enfant vers un spécialiste.

## 7.6.6 L'épilepsie

### 7.6.6.1 Introduction

L'autisme a été associé à de nombreuses comorbidités neurologiques, parmi lesquelles l'épilepsie a été largement étudiée. L'épilepsie est une maladie neurologique chronique caractérisée par la récurrence imprévisible de crises épileptiques. La prévalence de l'épilepsie chez les personnes avec un TSA varie considérablement avec des taux variables de 8 à 50 %, selon les populations étudiées [653,857,858]. Des nouvelles recherches sont en cours pour explorer les biomarqueurs géniques et neurophysiologiques des sujets présentant cette comorbidité TSA-épilepsie [859].

Selon Stafstrom CE, jusqu'à 60 % des enfants atteints de TSA présentaient des anomalies épileptiformes à l'enregistrement électroencéphalographique (EEG), contre 6 à 7 % dans la population générale, avec une épilepsie observée chez 10 à 30% des enfants avec TSA [860]. Le diagnostic d'épilepsie doit être établi sur la base de la présence d'une crise associée aux anomalies électroencéphalographiques [861].

Parmi les facteurs de risque associés à l'épilepsie, on retrouve la présence d'une déficience intellectuelle, d'un retard moteur, des caractéristiques syndromiques du TSA, ainsi que des âges extrêmes au moment du début des crises, c'est-à-dire avant l'âge de 5 ans ou à l'adolescence [860]. Selon diverses méta-analyses, la prévalence de l'épilepsie variait entre 21,5 % et 23,7 % chez les patients ayant un TSA associé à une déficience intellectuelle, contre 8 à 8,9% chez ceux sans déficience intellectuelle associée [653]. L'âge des patients dans cette étude est également un facteur contributif, avec un taux de prévalence estimé à 12,5 % dans la tranche d'âge de 2 à 17 ans et à 26 % chez ceux âgés de plus de 13 ans [653]. La présence d'anomalies électroencéphalographiques chez les enfants avec TSA a été associée à des formes sévères d'autisme selon une étude tunisienne [862].

### 7.6.6.2 Implications de l'épilepsie dans l'autisme

L'impact de l'épilepsie est considérable pour les enfants et les adolescents atteints de TSA. Cela inclut notamment les dysfonctionnements cognitifs liés à cette comorbidité et à la prescription de certains antiépileptiques, le risque vital en cas d'état de mal épileptique, les hospitalisations répétées, le coût des explorations supplémentaires, l'absentéisme scolaire, ainsi que d'autres problématiques sociales.

Voir le Chapitre 2, section 2.4.2, dans la partie Étiologies et investigations pour plus de détails.

**GPP 7.19 :** Les professionnels de la santé devraient être avertis quant à la possible cooccurrence d'une épilepsie chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme et devraient devant la survenue de crises épileptiques cliniques authentiques, de manifestations faisant évoquer des crises épileptiques et/ou une régression cognitive, adresser le patient à un neurologue pédiatre.

## 7.6.7 Les maladies génétiques

Plusieurs maladies génétiques sont associées au trouble du spectre de l'autisme. Parmi elles, le syndrome de l'X fragile, la neurofibromatose de type I, la sclérose tubéreuse, la trisomie 21 et la dystrophie musculaire de Duchenne. Le syndrome de l'X fragile (2–3%) est le trouble génétique le plus courant dans l'autisme.

Il est important de vérifier s'il existe une maladie génétique concomitante chez tout enfant diagnostiqué

avec un TSA. Il est recommandé de consulter un spécialiste en génétique pour une évaluation plus approfondie (voir le Chapitre 2 : Étiologie et Investigations, Sections 2.1 et 2.4 pour une discussion détaillée sur l'étiologie génétique et l'apport des investigations génétiques) [653].

**GPP 2.1 :** Les professionnels de santé devraient prendre conscience de la forte héritabilité génétique de l'autisme et procéder au dépistage systématique de cette condition dans la fratrie et les parents au premier degré avec trouble du spectre de l'autisme.

**GPP 2.2 :** Les professionnels de santé devraient savoir que certains pathologies ou syndromes génétiques peuvent être associés à l'autisme. Ils devraient de ce fait surveiller régulièrement l'enfant affecté à la recherche de symptômes autistiques associés. Parmi ces maladies ou syndromes génétiques figurent le syndrome de l'X fragile, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Rett, le syndrome des hamartomes PTEN et la trisomie 21.

**GPP 2.11 :** Les enfants qui présentent un trouble du spectre de l'autisme avec des signes cliniques évoquant une maladie génétique sous-jacente (comme une microcéphalie, des crises d'épilepsie, des traits dysmorphiques, des anomalies congénitales ou des antécédents familiaux de troubles du développement) doivent être adressés à un généticien clinicien pour une confirmation diagnostique et un conseil génétique. Parmi les exemples de maladies ou de syndromes génétiques, on peut citer le syndrome de l'X fragile, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Rett, le syndrome de l'hamartome PTEN et la trisomie 21.

**GPP 2.12 :** Les enfants diagnostiqués avec autisme peuvent bénéficier de tests génétiques qui peuvent être indiqués par un médecin. La discussion sur le(s) type(s) de test(s) génétique(s) à envisager doit être menée par un généticien clinicien.

### 7.6.8 Les erreurs innées du métabolisme

Il existe peu de données dans la littérature sur la prévalence des erreurs innées du métabolisme chez les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme. Les erreurs innées du métabolisme peuvent affecter la synthèse ou les fonctions des protéines, des graisses ou des glucides. Les symptômes et les signes se manifestent en raison de l'accumulation ou de la carence en certains métabolites en fonction des voies atteintes [653].

Marquez-Caraveo et al. (2021) ont signalé un taux de fréquence d'erreurs innées du métabolisme, par spectrométrie de masse en tandem, de 3,9 % chez 51 enfants et adolescents mexicains non apparentés âgés de 6 à 15 ans, dont 33 avaient reçu le diagnostic d'autisme [863].

Le dysfonctionnement mitochondrial était le trouble métabolique le plus souvent associé à l'autisme, avec une prévalence rapportée à 5 % selon une étude [653]. Les autres troubles comprennent les troubles du métabolisme de la créatine, les anomalies du métabolisme de certains acides aminés, les troubles du métabolisme des folates ou de la vitamine B12 et certains troubles du stockage lysosomal [653].

Une étude Tunisienne a été réalisée auprès d'un échantillon de 19 enfants atteints de phénylcétonurie, 15 avaient un diagnostic de TSA (évalué par l'ADI-R et le CARS). Un régime alimentaire spécifique et précoce était associé à une meilleure évolution des symptômes autistiques [57].

Cependant, les données à grande échelle sur ce sujet sont actuellement limitées (veuillez consulter le

chapitre 2 sur l'étiologie et les investigations, section 2.4.2 pour une discussion sur l'intérêt des investigations pour les erreurs innées du métabolisme).

**GPP 2.15 :** Un bilan métabolique doit être indiqué chez les enfants avec un trouble du spectre autistique syndromique (avec des caractéristiques cliniques : particularités morphologiques, ataxie, microcéphalie, épilepsie, déficience intellectuelle sévère, vomissements cycliques, consanguinité familiale). Si le trouble du spectre de l'autisme demeure sans étiologie évidente, un bilan métabolique à minima visant les maladies traitables devrait être envisagé. Ce bilan comporte le dosage de l'ammoniémie et de l'acide urique, un test de Guthrie avec dosage de phénylalanine, une chromatographie des acides aminés, un dosage d'homocystéine, une chromatographie des acides organiques, un dosage de gaunidinoacétate urinaire et du rapport créatine/créatinine.

## 7.6.9 Les troubles immunitaires

### 7.6.9.1 Introduction

De nouvelles publications suggèrent un rôle de la neuro inflammation dans l'autisme. Des études ont montré que le système immunitaire pourrait être impliqué. Environ 25 % des enfants avec TSA présentent un déficit ou un dysfonctionnement du système immunitaire, bien que la majorité de ces sujets soit asymptomatiques selon une étude récente [653].

Les personnes atteintes de troubles gastro-intestinaux sont plus susceptibles d'avoir des dysfonctionnements immunitaires. Des auto-anticorps dirigés contre des éléments cérébraux tels que la protéine basique de la myéline, les récepteurs de la sérotonine, le tissu cérébelleux et des enzymes tels que la décarboxylase de l'acide glutamique, ainsi que des anticorps dirigés contre les mitochondries, ont été détectés dans des études menées sur des enfants avec autisme. La présence d'auto-anticorps est corrélée à la gravité de l'autisme [653,864]. Les Paediatric Autoimmune Disorders Associated with Streptococcus infections, mieux connus sous le nom de PANDAS et les hypogammaglobulinémies ont également été associés à l'autisme [864].

Les taux de cytokines dans le sang, le cerveau et le liquide céphalorachidien sont anormaux chez les individus avec trouble du spectre autistique, avec des taux d'interleukine (IL)-1b, d'IL-6, d'IL-8, d'interféron et de protéine chimio-attractrice des monocytes-1 (MCP-1) constamment élevés par rapport aux témoins neurotypiques [864].

Cependant, des études à grande échelle pour reproduire ces résultats font actuellement défaut. Les allergies sont également plus fréquentes chez les enfants et les adolescents avec TSA et peuvent influencer la présentation des symptômes liés à l'inconfort et à la douleur. Les affections allergiques comprennent la rhinite allergique, l'asthme et les maladies atopiques. Les professionnels de santé doivent être conscients de l'impact potentiel des maladies allergiques sur les symptômes comportementaux de l'autisme [865].

### 7.6.9.2 Retentissement

Les anomalies du système immunitaire prédisposent l'individu à divers troubles infectieux, ce qui augmente les coûts des soins de santé et de l'hospitalisation ainsi que la charge familiale [653,864].

Les anomalies des cytokines peuvent être liées aux symptômes gastro-intestinaux chez les enfants avec autisme. Un faible taux d'immunoglobuline G (IgG) serait associé à une probabilité accrue de développer

un trouble autistique [653,864].

Une étude a suggéré que les enfants avec autisme ayant des titres élevés d'anticorps systémiques séropositifs devraient faire l'objet d'un suivi clinique à intervalles réguliers pour détecter d'éventuels symptômes de maladies auto-immunes systémiques [643].

La présence d'allergies augmente le niveau d'inconfort et de douleur et entraîne souvent une exacerbation des symptômes chez les enfants avec TSA. Des troubles du comportement peuvent être l'expression de cette gêne et poser des problèmes de prise en charge. Ainsi, l'atténuation des allergies peut contribuer à améliorer l'état clinique de l'enfant.

#### **7.6.9.3 Évaluation**

Une anamnèse complète et un examen clinique suffisent souvent pour un professionnel de santé de poser le diagnostic d'allergie. Il est plus difficile en revanche de mettre en évidence les caractéristiques ou les risques des troubles auto-immuns, ainsi faudrait-il les suspecter au moindre symptôme inhabituel. Les tests de laboratoire, en présence de symptômes appropriés, peuvent inclure les sous-classes d'IgG, les IgG totales et les immunoglobulines quantitatives.

Chez les enfants avec autisme présentant des symptômes d'allergie, un traitement approprié peut soulager l'inconfort et la douleur, favoriser le sommeil et améliorer le fonctionnement global. Les preuves actuelles sont insuffisantes pour un dépistage de routine des immunodéficiences ou des allergies. Des recherches supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine.

### **7.6.10 Les troubles de l'audition**

#### **7.6.10.1 Introduction**

Les données disponibles sur la prévalence des troubles auditifs chez les enfants et les adolescents avec autisme ne sont pas concluantes [866]. En effet, la coexistence de surdité chez les enfants et les adolescents avec TSA constitue un défi pour les cliniciens du fait des difficultés majeures de la communication préexistantes chez ces enfants, rendant plus complexe le processus de diagnostic. De plus, l'évaluation auditive est souvent difficile à réaliser chez ces patients. Une étude récente a montré que la prévalence de la déficience auditive variait de 0 à 4,9% chez les enfants avec autisme. Une surdité totale, profonde ou légère a été observée chez 2,9% de la population avec TSA âgée de moins de 15 ans, contre 0,5% dans la population générale. Pour les patients de 16 à 24 ans, les déficits auditifs étaient retrouvés dans 3,9% des cas contre 0,8% dans la population générale du même âge [652]. Inversement, il existe des preuves solides qu'un lien existe entre l'autisme et les troubles de l'audition. Des études ont montré que le risque d'autisme chez les personnes souffrant d'une déficience auditive était multiplié par 14 et que 2,2 à 9 % des enfants souffrant d'une déficience auditive étaient diagnostiqués comme atteints d'autisme [867,868].

A signaler par ailleurs, que l'hyperréactivité sensorielle peut être retrouvée chez ces enfants. Il s'agit de réactions comportementales exagérées face à des stimuli sensoriels habituels. C'est un dysfonctionnement de la modulation sensorielle qui peut se manifester par une hyperacousie, une hyperexcitation, une hypersensibilité, une aversion avec absence d'accoutumance, mais aussi par une attitude défensive ou d'évitement [866]. Une étude a montré qu'une hypersensibilité aux sons dans au moins une oreille, était

plus souvent retrouvée chez les enfants atteints d'autisme (37%) que chez les enfants ayant un développement normal (8 à 15%). Cette étude révèle que dans la cohorte des enfants avec TSA, au moins une mesure auditive était pathologique dans 55% des cas, contre 6% dans celle des enfants au développement normal (14,9% pour les enfants âgés de 6 à 19 ans dans la population générale) [869].

#### **7.6.10.2 Retentissement**

L'existence chez un enfant avec TSA d'un déficit auditif associé, exacerbe les troubles de la communication déjà présents, ce qui augmente les difficultés dans l'interaction verbale et non verbale et intensifie l'isolement social [870].

#### **7.6.10.3 Évaluation**

Différents tests sont proposés pour l'exploration de la fonction auditive. Certaines explorations fonctionnelles sont subjectives et nécessitent l'intervention du sujet, d'autres sont objectives.

- Les otoémissions acoustiques (OAE) spontanés ou provoqués : c'est un test objectif, rapide et non invasif qui repose sur l'enregistrement du fonctionnement des cellules neurosensorielles de l'oreille interne. Il permet de dépister les surdités et déficiences auditives.

- Les potentiels auditifs précoce du tronc cérébral complétés par les potentiels évoqués auditifs (PEA) et les potentiels évoqués auditifs stationnaires ASSR (si disponibles) permettent d'évaluer le fonctionnement des voies auditives, depuis l'oreille interne jusqu'au tronc cérébral. Cet examen objectif constitue un outil fiable pour détecter les déficiences auditives.

- L'audiométrie : c'est un examen médical qui évalue la capacité auditive du patient en mesurant sa perception des sons à différentes fréquences et intensités. Elle permet de diagnostiquer les déficiences auditives, d'en déterminer le type (transmission, perception ou mixte) et d'en évaluer le degré de sévérité. Elle se décline en deux évaluations complémentaires : l'audiométrie tonale et l'audiométrie vocale. La première évalue le seuil de perception des sons, et la seconde, la compréhension et la capacité du patient à décrypter les phénomènes environnants. C'est un test subjectif qui requiert la collaboration du patient.

L'évaluation de la fonction auditive chez les enfants et adolescents présentant des troubles du spectre autistique doit être fiable, complète et objective afin de confirmer les observations comportementales du patient, dépister une comorbidité telle qu'une déficience auditive associée et proposer une réhabilitation adaptée afin d'éviter les « sur-handicap ». L'aide auditive par prothèses ou par implant cochléaires n'est pas contre indiquée chez les enfants et les adolescents avec autisme présentant une déficience auditive. La déficience auditive chez ces enfants doit être traitée de la même manière que chez les enfants au développement normal. En cas d'association de TSA et de surdité, et si le patient est proposé pour un implant cochléaire, il est recommandé de réaliser au préalable une évaluation pédopsychiatrique qui portera sur les différents domaines du développement (langagier, cognitif, affectif et psychomoteur), ainsi qu'une IRM cérébrale afin de vérifier la faisabilité du geste, et de planifier la technique chirurgicale [871].

**R 7.20 : Une évaluation auditive complète est recommandée chez tous les enfants présentant une suspicion d'autisme, afin de ne pas retarder le diagnostic d'une déficience auditive associée et ce afin de permettre une prise en charge adaptée en cas de comorbidité entre l'autisme et la déficience auditive.**

## 7.6.11 Les problèmes visuels dans l'autisme

### 7.6.11.1 Introduction

Les problèmes visuels ont une incidence élevée chez les enfants avec TSA. Plusieurs de ces jeunes enfants n'ont pas la capacité de signaler ces troubles. Des études estiment leur prévalence entre 0 et 14,9% [652,872–875]. Les diagnostics ophtalmologiques spécifiques évoqués comportent l'amblyopie, le strabisme, la neuropathie optique, le nystagmus et la rétinopathie des prématurés. Les difficultés décrites comprennent la vision floue, la vision double, la suppression visuelle et l'amblyopie [876].

Le tableau 7.1 résume la prévalence des problèmes visuels décrits dans différentes études.

**Tableau 7.1 : La prévalence des troubles visuels chez les enfants avec TSA**

Auteur, Année	N	Prévalence	Troubles de la réfraction	Strabisme	Amblyopie
Black et al. 2013 [876]	44	52%	27%	41%	11%
Khabatas et al. 2015 [873]	324	26.9%	22%	8.6%	-
Chang et al. 2019 [874]	2555	71%	42%	32%	19%
Khanna et al. 2020 [875]	51	39%	35%	10%	-

A l'inverse, en observant les enfants ayant des troubles visuels, Do et al. (2017) ont noté que ces derniers étaient fortement associés à l'autisme, avec un taux de prévalence de TSA de 19% parmi les enfants avec troubles visuels [868].

### 7.6.11.2 Retentissement

La pathologie oculaire peut être liée à des comportements visuels atypiques et à une communication sociale altérée par des repères visuels particuliers chez les enfants avec TSA. Une mauvaise qualité de vision risque d'avoir un impact négatif sur la scolarité et la vie quotidienne et d'entraîner des troubles psychosociaux et émotionnels. Selon une étude, les enfants avec TSA présentant des troubles ophtalmologiques avaient des quotients verbaux et de performance aux évaluations significativement plus bas [874].

### 7.6.11.3 Evaluation

En se basant sur les symptômes visuels les plus représentés dans cette condition, les explorations suivantes peuvent être réalisées dans le cadre d'un examen ophtalmologique dès l'âge de 3 ans : acuité visuelle, réfraction, photo-réfraction, évaluation oculomotrice, évaluation de la vision binoculaire et évaluation de la santé oculaire.

**GPP 7.21 :** Il existe une incidence élevée de troubles visuels (exemples : strabisme, troubles de la réfraction, anisométrie et amblyopie) chez les enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme, qui peuvent se manifester par des troubles du comportement inexplicables ou des difficultés scolaires. Ces enfants doivent bénéficier d'un dépistage visuel de routine et d'une surveillance des troubles visuels et adressés en cas de besoin à un spécialiste.

## 7.6.12 Les problèmes dentaires dans l'autisme

### 7.6.12.1 Présentation

Les caries dentaires, la mauvaise hygiène buccodentaire et la gingivite étaient les affections dentaires les plus couramment observées chez les enfants atteints d'autisme [877,878]. D'autres anomalies étaient rapportées comme l'accumulation de plaque dentaire, les anomalies gingivales, la malocclusion des mâchoires, les anomalies du développement des dents, etc. [878]. Des études ont confirmé ces constats et ont rapporté une fréquence significativement plus élevée de caries, de caries compliquées, de bruxisme, de plaque dentaire, ainsi que de maladies parodontales chez ces enfants [879,880]. La sévérité des caries était proportionnelle à l'âge et à l'utilisation des médicaments [881].

Il a été également noté que les enfants atteints d'autisme étaient 2,13 fois plus susceptibles de subir une anesthésie générale pour des soins dentaires [880].

Par ailleurs, il a été rapporté que les pratiques d'hygiène buccodentaire (brossage régulier des dents et soins des gencives) étaient d'usage moins fréquent chez les enfants atteints d'autisme par rapport aux enfants neurotypiques [879,881].

### 7.6.12.2 Retentissement

Les enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme rencontrent des difficultés à s'engager dans les routines de soins buccodentaires comparés aux enfants neurotypiques. Les études ont rapporté le fait que ces enfants se brossaient les dents moins fréquemment que les enfants neurotypiques [880-884]. Par ailleurs, plus de 50% de ces enfants ont besoin d'assistance pour se brosser les dents durant l'enfance et 27% continuent à être assistés lors de cette activité à un âge supérieur à 11 ans [883].

Il a été démontré que les enfants avec TSA présentent une plus grande anxiété liée aux soins dentaires. Les craintes sont liées à la douleur, à une sensation de pincement ou d'arrachage d'une dent [885]. Les visites chez le dentiste ont également été signalées comme étant plus difficiles dans ce groupe, avec des feed-back plus élevés d'une « expérience négative » et une plus grande difficulté à se faire nettoyer les dents en raison de facteurs tels que : le bruit du forage chez le dentiste, l'exposition à des lumières vives, à des sons forts et la nécessité de s'asseoir sur un fauteuil dentaire et de coopérer à l'examen [885]. Une étude a rapporté que les parents ou substituts, ont déclaré avoir plus de difficulté à trouver un dentiste prêt à assurer des soins à ces enfants par rapport aux enfants neurotypiques. Une proportion élevée de parents signale avoir reçu un refus de soins de la part de dentistes [885]. A ce propos, les études menées auprès de dentistes généralistes aux Etats Unis, ont montré que la majorité des répondants rapportent qu'ils n'ont pas bénéficié lors de leur cursus initial, de formations leur permettant de soigner des personnes ayant des besoins spécifiques [886,887].

### **7.6.12.3 Évaluation et prise en charge**

L'American Academy of Pediatric Dentistry recommande des techniques de guidance comportementale pour aider tout enfant recevant des soins dentaires, notamment le Tell-Show-Do, le contrôle vocal, la communication non verbale et le renforcement positif. Ces stratégies peuvent également s'avérer utiles pour aider ces enfants à avoir une meilleure hygiène bucco-dentaire [888].

Des évaluations dentaires régulières peuvent faciliter une détection précoce et un traitement préventif chez les enfants et les adolescents atteints d'autisme. Cela contribuera à éviter de leur faire subir des traitements en urgence, durant lesquels ils peuvent être en plus grande détresse et moins susceptibles de coopérer.

**GPP 7.22 :** Les professionnels devraient savoir que l'incidence des caries et des problèmes des gencives est plus élevée chez les enfants et les adolescents atteints de trouble du spectre autistique, et que ces problèmes sont associés à la sélectivité et aux troubles alimentaires. Un dépistage et des soins dentaires de routine doivent être proposés et facilités, en particulier en présence de caries et de problèmes des gencives non ou insuffisamment traitées.

## **ABBREVIATIONS**

AYCE: About Your Child's Eating

BAMBI: Brief Autism Mealtime Behaviour Inventory BPFAS: Behavioral Pediatric Feeding Assessment

Scale CEBI-R: Children's Eating Behaviour Inventory

CSHQ : Children's Habits Questionnaire FDQ: Feeding Demands Questionnaire

MFP : Profil Multidisciplinaire de l'Alimentation OAE : Otoémissions acoustiques

PEA : Potentiels évoqués auditifs PMAS: Parent Mealtime Action Scale

SOMA : Programme d'Évaluation Oro-Motrice

STEP-CHILD : Screening Tool of Feeding Problems applied to Children TARE : Trouble de l'alimentation évitante/restrictive

TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme YAQ: Youth/Adolescent Questionnaire

## SYNTHESE DU CHAPITRE 7

### Trouble neurodéveloppementaux, troubles mentaux et autres troubles associés au TSA

Trouble Associé	Prévalence dans les TSA	Retentissement sur l'autisme	Evaluations disponibles en Tunisie
<b>Altération des fonctions adaptatives</b>	Retards importants chez 78,9 %	Impact sur la vie quotidienne et l'autonomie	Vineland Adaptive Behavior Scales (versions arabe)
<b>Les difficultés d'apprentissage</b>	30 à 60 %  Troubles spécifiques de la lecture: 6 à 30%	Impact sur la scolarité et l'estime de soi	- Language 4  - Evaluations neuro-psychologiques
<b>Trouble déficit de l'attention/ hyperactivité</b>	2,6 à 95,5 %	Diagnostic tardif du TDAH	-Échelle de Conners parent et enseignant  - CBCL
<b>Trouble du développement de la coordination</b>	Jusqu'à 90 %	Impact sur les activités quotidiennes et la socialisation	-Test d'imitation de gestes de Bergès Lézine  -Figure de Rey  -Test BHK
<b>Troubles du langage</b>	Un tiers des enfants avec TSA restent peu verbaux	Impact sur la communication et le fonctionnement académique	-Test de langage PLS4  -Test AUDIO 4  -Évaluation des stratégies de compréhension (khomsi)
<b>Déficience intellectuelle</b>	65 %	Impact sur les capacités d'apprentissage et l'autonomie	-EDEI  -Les matrices de Raven
<b>Difficultés de traitement sensoriel</b>	60 à 97 %	Impact sur le comportement et l'interaction sociale	-Sensory Profile 2  -L'évaluation de l'intégration sensorielle selon Ayres  -Tests d'intégration sensorielle et de praxis (SIPT)
<b>Les troubles mentaux associés à l'autisme</b>	36,9 %	Impact sur la qualité de vie et le comportement  Augmentation du risque de mortalité	Échelle Anxiety Scale for Children with Autism Spectrum Disorder (ASC-ASD)
<b>Variance de genre et dysphorie</b>	4,7 à 5,4 %	Risque accru de troubles mentaux et de conduites suicidaires	DSM-5-TR

## Pathologies médicales associées au TSA

Trouble Associé	Prévalence dans les TSA Et types de troubles	Retentissement sur l'autisme	Explorations
<b>Troubles de l'alimentation</b>	46 à 90 %	Impact sur la croissance et la santé	BAMBI STEP-CHILD
<b>Troubles du sommeil</b>	2 à 72,5 %	Impact sur la qualité de vie, le comportement, dysfonctions cognitives, prise de poids	Agenda de sommeil CSHQ
<b>Les défis de la puberté</b>	Puberté précoce et avancée	Impact sur le développement psychosocial et émotionnel.	Suivi clinique
<b>Obésité</b>	7,9 à 31,8 %	Impact sur la santé physique et mentale	Suivi régulier du poids et de l'IMC
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	9 à 91 %	Impact sur le comportement et la qualité de vie	Evaluation des symptômes, croissance et nutrition
<b>Epilepsie</b>	8 à 50%	Impact sur les capacités cognitives	Suivi neurologique et EEG
<b>Maladies génétiques</b>		Impact sur le développement et les capacités cognitives	Consultation et test génétiques
<b>Erreurs innées du métabolisme</b>	3,9 %	Impact sur le développement et les capacités cognitives.	Bilan métabolique et tests spécifiques
<b>Troubles immunitaires</b>	25 %	Impact sur la santé générale et le comportement	Tests immunitaires et suivi clinique
<b>Troubles de l'audition</b>	0 à 4,9 %	Impact sur la communication et l'interaction sociale	Les otoémissions acoustiques (OAE) PEA Audiométrie
<b>Problèmes visuels dans l'autisme</b>	0 à 14,9 %	Impact sur la scolarité et la qualité de vie.	Examen ophtalmologique complet
<b>Problèmes dentaires dans l'autisme</b>	Caries et gingivite plus fréquentes	Impact sur la santé bucco-dentaire et la qualité de vie.	Suivi dentaire régulier

## CHAPITRE 8 : SUIVI ET PRONOSTIC

Une compréhension du pronostic à court et à long terme des personnes présentant un TSA, peut aider les parents à mieux appréhender leur parcours de prise en charge. Cette compréhension peut éclairer leurs choix d'interventions et de parcours éducatifs tout en leur permettant de rester现实istes et d'adapter leurs attentes aux capacités de l'enfant. Ceci va les aider à anticiper avec acceptation la trajectoire développementale de leur enfant, de réduire leur stress et d'instaurer des relations plus sereines.

Ce chapitre développe : (1) l'évolution probable à l'âge adulte des enfants/adolescents présentant un TSA ; (2) les facteurs longitudinaux qui impactent le pronostic à long terme ; et (3) la présence de défis associés à l'autisme ainsi que les nouveaux défis à l'âge adulte.

### 8.1 PRONOSTIC À L'ÂGE ADULTE

#### 8.1.1 Les principales voies d'évolution à l'âge adulte

Malgré la variabilité des résultats dans les différentes études portant sur le pronostic à l'âge adulte, un consensus général souligne un pronostic moins favorable pour les sujets avec autisme comparés aux témoins neurotypiques. Une revue systématique de différentes études à propos de sujets adultes avec TSA menée par Howlin et Moss (2012) a montré que malgré un diagnostic et une intervention précoce, le pourcentage d'adultes ayant une évolution favorable, ou vivant de manière indépendante ou semi-indépendante, reste faible (parfois inférieur à 20 %) [889]. Une autre revue systématique menée par Magiati et al (2014) a trouvé que plusieurs études ont conclu à des capacités cognitives limitées, à des résultats pauvres ou très pauvres dans l'intégration sociale et l'autonomie, et à la présence de comorbidités médicales, comportementales ou psychiatriques à l'âge adulte [890]. La plupart des études dans cette revue ont montré également des niveaux de fonctionnement adaptatif faibles, un langage fonctionnel limité et la persistance des traits autistiques. Ces résultats ne concordent pas avec ceux de nombreuses autres études ayant conclu à une meilleure évolution à l'âge adulte [890].

Dans son article en 2021, Howlin a indiqué que malgré la bonne évolution à l'âge adulte selon plusieurs études (par rapport à la sévérité des symptômes de l'autisme, des habiletés sociales, du langage et du développement du discours ainsi que la sévérité des comportements ritualisés et des hypersensibilités sensorielles), l'amélioration sociale (travail, relations sociales et vie autonome) demeurait globalement limitée [891]. Pour une faible proportion de sujets, il peut y avoir une persistance et même une aggravation des traits autistiques à l'âge adulte [892].

Les études les plus récentes ont également rapporté les défis que les adolescents avec autisme rencontrent quand ils quittent l'école. Aux Etats Unis, Howlin (2021) a cité plusieurs études ayant souligné les défis considérables tant pour les enfants avec des atteintes cognitives modérées à sévères, que pour les individus décrits comme étant « hautement fonctionnels » (typiquement avec une cognition normale) [891]. Pour ceux ayant des troubles cognitifs modérés à sévères, l'autonomie à l'âge adulte est très peu probable. Ceci veut dire qu'ils peuvent continuer à nécessiter un soutien substantiel. Ceci souligne l'importance de la planification précoce des transitions postscolaires. Les adolescents ayant des troubles cognitifs plus sévères ont besoin de placements postscolaires sécurisés afin de réduire la probabilité de régressions à l'âge adulte [891]. Même parmi ceux qui ont des besoins de soutien moins importants, plusieurs vont continuer à présenter des difficultés sociales, émotionnelles et/ou comportementales. Leur

autonomie reste limitée et nécessite une assistance continue ; leur participation sociale en dehors de la famille demeure limitée [891]. Plus précisément, bien que les chances d'emploi puissent être améliorées pour ce groupe grâce au soutien des institutions éducatives et des familles, de nombreuses études indiquent que beaucoup de sujets continuent à souffrir de taux plus élevé de chômage comparativement à leurs pairs.

Plusieurs enfants avec TSA ont également tendance à développer des problèmes de santé mentale à l'adolescence et à l'âge adulte (voir chapitre 7, section 7.3). Bien que les prévalences rapportées puissent varier de 20-25% jusqu'à plus de 75% [891], le type de pathologies couramment observées était plus constant à travers les études. Les symptômes d'anxiété et de dépression (avec des difficultés associées telles que les phobies, le trouble obsessionnel compulsif et le trouble stress post-traumatique) ainsi que le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) étaient fréquemment retrouvés dans plusieurs études, notamment celle de Howlin P. [889]. Le risque de suicide, les idéations suicidaires ainsi que les tentatives de suicide étaient plus élevés chez les adolescents du spectre autistique (particulièrement les adolescents du genre féminin) qui avaient des capacités cognitives et verbales conservées [891,892].

## **8.2 FACTEURS PRONOSTIQUES**

### **8.2.1 Les facteurs longitudinaux à long terme**

Plusieurs revues systématiques ont conclu avec un niveau d'évidence élevé que l'évolution à l'âge adulte dans plusieurs domaines tels que le fonctionnement cognitif et social ainsi que le développement du langage et du discours est corrélée à certains facteurs prédictifs longitudinaux, tel que le quotient intellectuel et la sévérité des traits autistiques dans l'enfance.

Les facteurs pronostiques déterminants bien établis concernant le devenir à l'âge adulte incluent la présence d'une déficience intellectuelle concomitante, un développement tardif du langage, et la sévérité des symptômes de l'autisme pendant l'enfance [892]. Ainsi, les sujets du spectre autistique ayant une déficience intellectuelle concomitante, ceux n'ayant pas une acquisition du langage significativement précoce, et ceux présentant les traits autistiques les plus sévères à l'enfance, ont tendance à avoir une moins bonne évolution à l'âge adulte [889].

### **8.2.2 Les facteurs pronostiques contextuels**

En dépit de la présence des facteurs longitudinaux à long terme susmentionnés, il a été constaté que plusieurs autres facteurs contextuels peuvent également avoir un impact significatif sur l'évolution à l'âge adulte, à savoir le parenting positif des mères ainsi que la qualité de l'inclusion en milieu scolaire ordinaire. Les enfants du spectre autistique recevant plus de remarques positives de la part de leurs mères étaient significativement plus susceptibles d'avoir une trajectoire d'amélioration à l'âge adulte. En revanche, les enfants soumis à des niveaux plus élevés de critiques maternelles (par exemple : des signes d'hostilité maternelle, de négativité, de dégoût, de sévérité et de faible réactivité de la mère) ont présenté des niveaux plus élevés de problèmes de comportements externalisés (par exemple : hyperactivité exagérée, mauvais contrôle des impulsions, non-compliance et agressivité). Ceci pourrait en retour déclencher des niveaux plus élevés d'anxiété et de détresse chez les mères [893].

**GPP 8.1 :** Les interventions visant à promouvoir la parentalité positive, maternelle et paternelle, devraient être encouragées. Ceci devrait inclure les structures de support qui permettent aux parents de mieux comprendre et cela le plus préocement possible le trouble autistique de leur enfant/adolescent et les défis qui lui sont associés. La participation des parents aux formations sur la gestion des comportements préoccupants de leurs enfants ainsi qu'aux groupes de soutien devrait être encouragée.

Les enfants avec TSA qui ont fait l'expérience d'une inclusion totale ou partielle, ont également eu une trajectoire de développement plus favorable que ceux qui se trouvaient dans un environnement isolé. Et ceci, indépendamment des niveaux de fonctionnement définis par le nombre de symptômes de l'autisme et la présence d'une déficience intellectuelle [893]. Cela montre que les enfants vivant dans des milieux plus inclusifs ont plus d'opportunités de mettre en pratique leurs capacités d'adaptation comparativement à ceux vivant dans des milieux moins inclusifs. Il est ainsi essentiel que ces enfants puissent développer des compétences d'adaptation fonctionnelle.

**GPP 8.2 :** Les interventions destinées aux enfants et adolescents avec trouble du spectre de l'autisme devraient répondre aux besoins de ces individus tout au long de leur vie. Cela inclut le fonctionnement adaptatif, le bien-être émotionnel ainsi que la réussite scolaire, afin d'améliorer la qualité de vie à long terme. Les objectifs de l'enfant/adolescent et de sa famille doivent également être pris en compte.

### **8.3 PERSISTANCE DES DÉFIS ASSOCIÉS À L'AUTISME ET NOUVEAUX DÉFIS À L'ÂGE ADULTE**

Une autre préoccupation fréquente des parents ou substituts est la persistance à l'âge adulte des défis liés à la prise en charge des enfants et adolescents avec TSA. Bien que plusieurs symptômes s'améliorent avec l'âge, certains défis peuvent persister à l'âge adulte, tandis que d'autres peuvent émerger à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

A cet effet, plusieurs études ont indiqué que ces sujets présentent un taux plus élevé de troubles psychiatriques que la population générale, en particulier à l'âge adulte [889,893].

Le pourcentage de jeunes adultes avec TSA inactifs souffrant d'un trouble psychiatrique concomitant peut atteindre jusqu'à 86% des cas [894]. Cela souligne l'importance cruciale de réussir la transition postscolaire vers les structures de formation professionnelle ainsi que la réhabilitation psychosociale. Les facteurs pouvant déclencher de nouveaux troubles psychiatriques incluent des événements de vie négatifs ou des changements tels qu'un déménagement, un changement d'un principal aidant ou des perturbations de routines [895]. De même pour les événements soudains, comme le décès d'un parent ou d'un aidant, ou les transitions plus prévisibles, comme la fin des études.

En Tunisie, le manque d'études sur l'issue de l'autisme à l'âge adulte, notamment en ce qui concerne le suivi à long terme et l'intégration dans la vie professionnelle, constitue une lacune majeure de la recherche actuelle. Il existe peu de données concernant l'évolution de ces individus à l'âge adulte. Ceci rend difficile l'élaboration de stratégies adaptées pour soutenir leur transition vers une vie autonome, ainsi que leur insertion professionnelle. En conséquence, les besoins spécifiques des adultes autistes en matière d'accompagnement, de formation et d'accès à l'emploi demeurent largement sous-estimés et insuffisamment pris en compte par les politiques publiques.

## **8.4 TRANSITIONS VERS DES MILIEUX ADULTES EN TUNISIE**

À mesure que les enfants avec TSA entrent dans l'adolescence et approchent de la fin de leur scolarité, les parents ou leurs substituts sont de plus en plus soucieux des transitions postscolaires. Ils s'interrogent notamment sur leurs chances de réussir à s'intégrer dans les milieux suivants : (1) les établissements d'enseignement supérieur ; (2) un emploi rémunéré en milieu ordinaire ; (3) un emploi avec soutien ; (4) des ateliers protégés.

En Tunisie, bien qu'il n'existe pas de lois spécifiques aux personnes avec TSA, ces individus bénéficient des droits à l'emploi et sont protégés par les lois applicables aux personnes en situation de handicap. Ces lois garantissent le droit à l'accès au travail et fixent un quota de postes réservés aux personnes avec handicap dans les entreprises et les structures publiques. Ces lois prévoient également des mesures incitatives et des aides pour les employeurs qui recrutent des personnes en situation de handicap [417,896,897].

Le ministère des affaires sociales offre une aide financière aux personnes en situation de handicap pour leur permettre de créer leur propre projet. En outre, ce ministère a lancé une initiative visant à créer des centres d'hébergement pour accueillir les adultes en situation de handicap et a mis en place un programme de placement de ces personnes sans soutien familial dans des familles d'accueil [898].

Des initiatives associatives ont également été lancées, telles que le programme « Emploi et Handicap ». Ce programme, mis en œuvre par Handicap International en partenariat avec l'Agence Nationale de l'Emploi et du Travail Indépendant et la Fédération des Associations Tunisiennes œuvrant dans le domaine du Handicap, est cofinancé par l'Union Européenne. Il vise à favoriser l'accès des personnes en situation de handicap, en particulier les jeunes et les femmes, à des emplois et à des revenus suffisants [899].

Certains établissements commencent à planifier la transition postscolaire de leurs élèves en offrant des formations professionnelles et en facilitant l'accès à des milieux de travail protégés. Pour les sujets avec TSA fréquentant ces établissements, les parents/substituts doivent être encouragés à planifier précocement cette transition. Pour les enfants avec TSA scolarisés en milieu ordinaire, les parents/substituts doivent prêter attention non seulement à leurs progrès scolaires, mais aussi à leurs compétences d'adaptation sociale. Ces compétences seront essentielles pour réussir leur transition vers l'enseignement supérieur, l'emploi et l'accès à une vie autonome.

**GPP 8.3 : Une planification systématique doit être mise en place pour gérer les transitions majeures des enfants et adolescents avec un trouble du spectre de l'autisme. Cette planification doit être proactive, holistique et centrée sur la personne. Il est particulièrement important de prévoir une planification précoce des transitions pour les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme avant leur sortie de l'école ordinaire ou des centres spécialisés.**

(Voir également GPP 5.18 sur la transition d'un cadre éducatif à un autre)

## **ABREVIATIONS**

TDAH : Trouble Déficit de l'Attention/ Hyperactivité TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme

## SYNTHESE DU CHAPITRE 8

---

- Les facteurs associés à un moins bon pronostic des TSA à long terme :
    - Sévérité des traits autistiques dans l'enfance
    - Présence d'une déficience intellectuelle concomitante
    - Développement tardif du langage
  - Les facteurs pronostiques contextuels qui améliorent significativement l'évolution des TSA :
    - Parentalité positive maternelle et paternelle
    - Inclusion en milieu scolaire ordinaire
  - Principaux défis du passage à l'âge adulte dans l'autisme :
    - Difficultés d'autonomie et besoin de soutien continu
    - Taux élevé de troubles psychiatriques à l'âge adulte (anxiété, dépression, TDAH)
    - Risque de comportement suicidaires (particulièrement les adolescents du genre féminin, avec des capacités cognitives conservées)
    - Difficultés d'intégration sociale et professionnelle
  - Nécessité de planification précoce des transitions postscolaires pour réussir la réhabilitation psychosociale, la formation professionnelle, le travail protégé, etc.
  - Manque de données et de recherches sur l'évolution des adultes avec TSA en Tunisie.
-

## CHAPITRE 9 : SOUTIEN AUX AIDANTS ET FAMILLES

Le soutien aux parents et aux familles d'enfants et adolescents avec TSA est reconnu à l'échelle nationale et internationale comme une stratégie clé pour améliorer l'évolution à court et à long terme des personnes avec handicap et leur famille [430,900,901]. Ce chapitre met l'accent sur les parents/substituts/aidants d'enfants et adolescents avec TSA. Le terme « aidants » est utilisé dans ce guide pour inclure les parents, les frères et sœurs, les membres de la famille, le conjoint ou le proche qui a pris la responsabilité de s'occuper de la personne avec autisme. Ce chapitre couvre une synthèse des connaissances et de la littérature sur le soutien aux familles afin de formuler des recommandations basées sur des données probantes pour aider les professionnels à les soutenir de manière optimale.

### 9.1 POURQUOI EST-IL IMPORTANT DE SOUTENIR LES PARENTS ET LES FAMILLES DES ENFANTS ET DES ADOLESCENTS AVEC TSA ?

La persistance de quelques symptômes de l'autisme et des difficultés associées, telles que la spécificité de l'interaction sociale et de la communication, les schémas de comportement restreints (intérêts spécifiques, stéréotypies) et les difficultés émotionnelles et comportementales, n'affectent pas seulement les personnes avec TSA, mais aussi la vie de leurs familles. Les parents subissent des niveaux élevés de stress, liés aux soins, à l'épuisement physique, à l'isolement social et aux tensions conjugales et financières [902–905]. Parmi les facteurs qui influencent le niveau de stress des parents citons, la disponibilité ou l'absence d'un soutien social et financier, la gravité des symptômes de l'autisme, le niveau des connaissances sur l'autisme et les inquiétudes suscitées quant à l'avenir de leurs enfants [906,907].

Une étude tunisienne menée par Khmekhem et al en 2020, a colligé 80 parents d'enfants avec TSA afin d'évaluer leur niveau d'anxiété et de dépressivité. Les résultats ont montré que plus de la moitié des participants souffraient de troubles dépressifs et anxieux. Le niveau de sévérité de l'autisme était plus élevé chez les parents avec dépression. Cette dernière était significativement associée au sexe féminin. Les parents étaient d'autant plus anxieux lorsque leur enfant était de sexe masculin et qu'ils vivaient en zone rurale. Une altération de la qualité de vie des aidants a été constatée chez 60,7% des cas. Elle l'était encore plus quand il s'agissait de jeunes enfants [908,909].

**GPP 9.1 :** Les professionnels devraient être en mesure de reconnaître l'impact du trouble du spectre de l'autisme sur les parents et les familles en termes de bien-être social, économique, physique et mental, afin de leur apporter un soutien optimal.

### 9.2 COMMENT SOUTENIR LES PARENTS ET LES FAMILLES ?

#### 9.2.1 Éléments importants à prendre en compte pour soutenir les parents et les familles

##### 9.2.1.1 Fournir de l'information et du soutien aux parents ou substituts

Les parents ou leurs substituts ont besoin d'informations continues pour les aider à comprendre le TSA, les options d'éducation et d'intervention disponibles, et les sources de soutien social et financier. Des programmes de psychoéducation parentale sont proposés en Tunisie par certains établissements d'enseignement spécialisé, hôpitaux et structures spécialisées. C'est l'un des axes prioritaires du programme national de santé mentale concernant le TSA [417,910].

### **9.2.1.2 Information sur le diagnostic de TSA**

Des informations écrites et verbales appropriées sur le dépistage, le diagnostic et l'évaluation du TSA doivent être fournies. Les parents ou leurs substituts ainsi que les jeunes avec TSA auront besoin d'informations sur l'autisme et sur les structures d'intervention et de suivi disponibles. Les informations fournies aux patients doivent être adaptées à l'âge et aux capacités de l'enfant ou de l'adolescent. Les parents et leurs familles doivent bénéficier régulièrement de séances de formations sur la psychoéducation et les stratégies d'intervention. Outre les actions du plan national de santé mentale relatives à l'information des parents et du grand public sur les TSA, citons également les nombreux protocoles de psychoéducation dispensés par les structures spécialisées. Parmi ces derniers, le programme BREF de psychoéducation destiné aux aidants a été adapté au TSA par l'équipe du service de pédopsychiatrie de l'Hôpital Razi de Tunis [911].

Toutes ces informations sont prodiguées par le pédopsychiatre, le psychologue ou tout professionnel intervenant auprès de l'enfant ainsi que par le biais de documentations spécialisées et par les différents guides proposés par les structures de diagnostic et de prise en charge. Citons, à titre d'exemple, le « Guide des parents » pour l'inclusion des enfants atteints de TSA élaboré par la Société Tunisienne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent en collaboration avec le Ministère de la Famille, de la Femme, de l'Enfance et des Personnes âgées et le soutien de UNICEF [912]; et le Guide de l'autisme élaboré par l'École Supérieure des Sciences et Techniques de la Santé de Sousse et le service de pédopsychiatrie Monastir et l'association ATPSM Monastir (Annexe 6).

L'annonce du diagnostic est une étape importante permettant de bien démarrer la prise en charge. Elle représente un moment clé pour les parents, mêlant émotions intenses et besoins complexes. Elle nécessite un cadre bien structuré, solidement empathique, intégrant une information personnalisée et un soutien psychologique immédiat pour renforcer la capacité des parents à s'engager positivement dans l'accompagnement de leur enfant. La qualité de la communication par le clinicien est également cruciale : des retours clairs, empathiques et chaleureux favorisent une meilleure préparation émotionnelle et cognitive. Les besoins des parents sont multidimensionnels d'ordre informationnel, émotionnel et relationnel et leur satisfaction conditionne la résilience parentale et l'efficacité des interventions.

L'annonce du diagnostic peut provoquer une multitude de réactions psychologiques chez les parents. Ces réactions peuvent varier d'un parent à l'autre et évoluer avec le temps, souvent en fonction du parcours de chaque famille et de la manière dont le diagnostic est annoncé. Les réactions psychologiques les plus courantes chez les parents sont : le choc et le déni, la tristesse et le besoin de faire le deuil de l'enfant idéalisé, l'anxiété et les incessantes interrogations face à l'avenir de l'enfant (langage, scolarité, autonomie sociale, etc.), la culpabilité, la colère et la frustration (contre le corps médical, soi-même ou les autres) liées à un sentiment d'injustice, enfin le soulagement surtout après une errance diagnostique et avec la possibilité d'accéder aux ressources et soutiens.

Dans l'étude de Hugues et al., les parents décrivent une réaction initiale de sidération, suivie d'une volonté de reprendre le contrôle en accédant rapidement aux informations et ressources. Plutôt que de tout dévoiler lors d'une seule séance, les parents disent préférer des réunions d'annonce progressives, qui permettent un dialogue constant avec les professionnels, ceci afin de mieux intégrer le diagnostic et entamer le processus d'acceptation. Dans cette étude, les parents rapportent que l'annonce a transformé profondément leur perception de soi en tant que parent, leurs aspirations et leur rôle au sein de la famille [913].

Certains parents accèdent progressivement à une résolution adaptative acceptant le diagnostic et passant à l'action, tandis que d'autres expriment un deuil prolongé et des difficultés à accepter le trouble. Ces derniers montrent une altération de leur santé physique et psychologique persistant un an après l'annonce. Ceci souligne bien l'impact durable de l'annonce du diagnostic sur le bien être des parents et leur engagement dans la prise en charge [914].

Une étude tunisienne menée en 2020 par Cherif et al, avait colligé 60 parents d'enfants avec TSA dans le but de recueillir leurs opinions quant à l'attitude des professionnels lors de l'annonce du diagnostic. Les résultats ont montré que dans 66,7 % des cas, l'annonce du diagnostic d'un TSA a été faite par un pédopsychiatre et dans près de 42% lors de la première consultation. Les trois quarts des parents ont jugé que les professionnels ont adopté une bonne attitude lors de l'annonce, en décrivant les troubles de l'enfant mais surtout en relevant les forces de ce dernier. L'annonce a suscité des affects anxieux chez 91,6 % et de la tristesse chez 85 % des parents qui rapportent malgré tout avoir accepté le diagnostic dans 70% des cas [86].

#### **9.2.1.3 Intervention et éducation**

Les parents et substituts auront également besoin d'informations et de soutien sur les options d'intervention précoce et d'éducation pour les aider dans leur prise de décision en tenant compte des capacités cognitives et de la sévérité de l'autisme de leur enfant. Pour obtenir des informations sur les options d'intervention précoce et d'éducation, nous incitons le lecteur à consulter le Guide de l'éducateur : Vers l'inclusion des enfants atteints de troubles du spectre autistique dans les institutions de la petite enfance » [420].

Les professionnels devraient orienter les enfants et adolescents présentant des troubles importants du comportement, vers une évaluation spécialisée holistique afin de mettre en place une prise en charge appropriée.

#### **9.2.1.4 Soutien social, émotionnel et financier**

Des informations sur les adresses où les parents peuvent rechercher un soutien et des informations sur les programmes d'assistance financières, devraient être disponibles [409,907,910]. Bien que le gouvernement tunisien apporte un soutien financier aux personnes avec handicap (aide pour les familles à faible revenu ainsi que des subventions pour les centres spécialisés), cette assistance reste toujours au-delà des besoins financiers nécessaires à la prise en charge de l'enfant avec TSA [417,910,915,916]. Le ministère de la femme, de la famille, de l'enfance et des personnes âgées a lancé en 2022, un programme d'inclusion des enfants avec trouble du spectre autistique dans les établissements de la petite enfance intégrant la participation aux frais de l'éducation préscolaire [420].

Les professionnels doivent tenir compte des réactions émotionnelles des parents et des familles en réponse au diagnostic d'autisme de leur enfant et durant les différentes étapes de la vie [902,904,906]. En outre, les comportements de l'enfant et adolescent avec TSA peuvent avoir un impact sur la vie de sa famille. Par conséquent, les besoins émotionnels des frères et sœurs et de la famille élargie devraient également être pris en considération. Si nécessaire, les professionnels doivent les orienter de manière appropriée vers des structures de santé mentale.

**Le Soutien parental** : comprend à la fois le soutien social informel et le soutien formel par les professionnels. Le soutien social informel comprend le soutien mutuel que peuvent trouver les parents et

les familles entre eux ainsi que le soutien communautaire entre les familles d'enfants avec TSA en organisant des groupes de paroles, en encourageant la création d'associations d'usagers ainsi que les manifestations de sensibilisation [906,917].

**Soutien à la fratrie :** Les frères et sœurs d'enfants avec TSA peuvent être confrontés à différents défis. Certains peuvent présenter des difficultés psychiques, relationnelles, de gestion émotionnelle et comportementale [918–920]. Pour mieux les accompagner, les parents et les professionnels doivent veiller à ce qu'ils aient accès à des informations adaptées à leur âge ainsi qu'à un soutien social et psychologique si nécessaire.

**GPP 9.2 :** Les professionnels devraient fournir aux aidants des informations adaptées à l'âge et aux besoins de développement de l'enfant et de l'adolescent avec trouble du spectre de l'autisme. Ils devraient également les aider à accéder aux services appropriés.

**GPP 9.3 :** Les professionnels devraient adopter une approche collaborative centrée sur la famille afin d'aider les parents/substituts à obtenir des résultats thérapeutiques optimaux.

**GPP 9.4 :** Les professionnels devraient évaluer le bien-être émotionnel des parents/substituts ainsi que leur capacité d'adaptation afin de fournir le soutien nécessaire en vue d'une prise en charge holistique.

## **9.2.2 Étapes de vie et impact sur les aidants**

Le TSA est une maladie neurodéveloppementale ayant des implications à long terme pour l'individu et sa famille. A chaque étape de la vie, la personne avec TSA devra faire face à de nouvelles opportunités et à de nouveaux défis [420,910]. Le respect mutuel et la collaboration entre les professionnels et les familles contribuent à responsabiliser les aidants et à les soutenir dans leur parcours de soins [921,922]. Ainsi, ces derniers auront besoin d'informations et de soutien tout au long de ce parcours notamment lors des moments de transition.

### **9.2.2.1 Changements physiologiques et puberté**

Les parents/substituts jouent un rôle important dans le soutien apporté à leurs enfants avec TSA avant et pendant la phase d'adolescence. En raison de leurs différences en matière de compétences sociales et de communication, ces enfants ont besoin d'une éducation spécialisée et d'un accompagnement pour gérer leur développement social, émotionnel et physiologique [795]. L'éducation sexuelle doit commencer dès le plus jeune âge et doit être adaptée aux capacités de compréhension de l'individu. Par conséquent, les aidants auront besoin d'une formation sur les techniques de gestion de certaines manifestations liées à la puberté telles que l'excitation physique, la masturbation, les menstruations, les sentiments amoureux, etc.

### **9.2.2.2 Transitions - Informations sur les mesures de soutien disponibles à l'école et dans la communauté**

En raison des spécificités de l'autisme, certains enfants et adolescents avec TSA peuvent avoir plus de difficultés que d'autres à s'adapter aux changements et aux transitions. Certains de ces changements concernent l'environnement physique, les enseignants, l'emploi du temps et les horaires de l'école. Par conséquent, les personnes qui s'occupent des enfants devraient bénéficier d'échanges d'informations ou de conseils de la part des professionnels sur la manière avec laquelle ils peuvent soutenir ces personnes

à chaque phase transitionnelle : de l'école maternelle à la scolarisation en milieu ordinaire ou de la scolarisation formelle à l'enseignement universitaire, à l'emploi ou aux services de soins pour adultes [420,910].

#### **9.2.2.3 Planification de l'avenir**

Plusieurs études ont rapporté des réactions anxiées et des inquiétudes vécues par les parents portant sur l'avenir de leur enfant ou adolescent [906,923,924]. Ainsi ces derniers auront besoin de soutien et d'information sur les options postscolaires, telles que les centres spécialisés et les possibilités d'emploi protégé ou assisté [910,925].

**GPP 9.5 : Les professionnels devraient soutenir les parents/substituts à chaque étape de vie de l'enfant et de l'adolescent, en particulier pour planifier les soins futurs.**

### **9.3 QUEL TYPE D'EDUCATION ET DE FORMATION DES AIDANTS ?**

L'utilité de l'éducation et de la formation des aidants pour améliorer le pronostic de l'enfant a été largement étudiée et ce depuis les années 1970 [926–935]. L'amélioration de l'interaction parent-enfant, de la communication, du sommeil et des symptômes de l'autisme a été à chaque fois évaluée par les études. De nombreuses terminologies ont été utilisées pour désigner le soutien, l'éducation et la formation des parents/substituts. Nous utiliserons le terme « Soutien, Éducation et Formation des aidants » (SEF) comme synonyme des terminologies couramment utilisées telles que l'Éducation et la Formation des Parents (EFP) [936], l'Intervention Précoce Médiaxisée par les Parents [937,938], l'Éducation des Parents ou substituts [939] ou les programmes de Psychoéducation, la Formation des Parents [940,941], les Interventions Médiaxisées par les Parents [942,943], les Interventions pour les Parents [944], les Interventions Axées sur les Parents [945], les Interventions Mises en Œuvre par les Parents [234], la Formation des Compétences des donneurs de soins [946] ainsi que les programmes d'entraînement aux habiletés parentales. Dans ce cadre, le SEF est défini comme « le transfert d'informations ou de compétences aux parents ou substituts à l'aide de certaines modalités (présentations, jeux de rôle, discussions, conseils vidéo) dans un contexte où les aidants formés sont des intervenants directs ». L'accent principal est mis sur le transfert de connaissances et de compétences et les principaux concernés sont les parents/substituts (par exemple, l'enfant n'est pas présent pendant que la formation est dispensée aux aidants).

Les dispositifs existants varient en format, cadre, intensité, durée et groupe cible [937,940,947]. Ils peuvent être dispensés en groupe, en tête-à-tête ou en auto- apprentissage. Les lieux de formation peuvent être l'hôpital, l'école, le domicile ou via la télémédecine. Les interventions peuvent varier en intensité, allant de faible à élevée (par exemple, de réunions bimensuelles à hebdomadaires avec un thérapeute) et en durée, allant de quelques jours à quelques années. Certaines interventions peuvent cibler un groupe d'âge spécifique (par exemple, les enfants d'âge préscolaire, scolarisés ou les adolescents).

Les programmes sont centrés autour de trois thèmes : les compétences de base de l'autisme, les comportements non adaptés et les compétences parentales [941,947]. Les interventions qui se concentrent sur les compétences de base de l'autisme comprennent la formation aux compétences en communication et en langage, aux compétences d'interaction et de jeu, et aux compétences de la vie

quotidienne. Les interventions qui se concentrent sur les comportements non adaptés comprennent la formation à l'analyse comportementale fonctionnelle, à l'utilisation appropriée du renforcement, à l'enseignement de réponses communicatives alternatives et à la modulation de l'affect et de l'excitation de l'enfant. Enfin, les interventions qui se concentrent sur les compétences parentales visent à faciliter l'ajustement et la réactivité des parents, à créer des opportunités pour discuter des comportements de l'enfant et des stratégies d'adaptation des parents.

Des directives pratiques majeures (telles que Individuals with Disabilities Education Act [2004] [948] ; National Autism Center [2015] [239] ; Organisation Mondiale de la Santé, 2013 [901] et un nombre important de recherches ont mis en évidence l'efficacité du SEF dans l'amélioration des enfants et adolescents avec TSA et du bien-être des parents/substituts. Dans une revue récente menée par le National Professional Development Center on Autism Spectrum Disorders [949] et mise à jour par le National Clearinghouse on Autism Evidence and Practice [234], le SEF a été identifié comme l'un des outils les plus efficaces pour améliorer la qualité de vie des patients.

Un certain nombre de revues [247,936,950,951] et de méta-analyses [937,940,942,944] ont synthétisé et interprété les effets globaux du SEF. De plus, des méta-analyses et des revues ont mis en évidence l'efficacité de ces dispositifs dans l'amélioration du pronostic [943].

### **9.3.1 Avantages du « Soutien, éducation, formation » (SEF) des aidants sur l'évolution du TSA**

L'examen des six méta-analyses les plus récentes [937,940,942–944,952] a révélé que le SEF améliore le pronostic du trouble du spectre de l'autisme en termes de sévérité des symptômes, des troubles du langage, de la communication et de l'anxiété. Comme les parents passent beaucoup de temps avec leur enfant ou adolescent, les inclure comme médiateurs d'intervention aiderait à faciliter la gestion de ces derniers et la généralisation de nouvelles compétences [953]. Former les parents en tant que médiateurs de l'intervention précoce permet le démarrage précoce de la prise en charge. Cette formation vise à fournir aux parents des stratégies d'interaction pour améliorer les premières relations sociales de l'enfant. Il est important, compte tenu de la nature des différences de développement de l'enfant, que les parents aident ce dernier à établir un intérêt pour l'autre et pour les objets, et à apprendre l'imitation. Si les parents agissent d'une manière

« synchrone » avec la concentration et les intentions de l'enfant, alors le langage et la communication s'améliorent [954]. Les avantages secondaires peuvent être une réduction de la frustration pour l'enfant, diminuant ainsi les comportements perturbateurs et les séquelles émotionnelles telles que l'anxiété. Lorsque le SEF est un complément à une intervention basée sur l'éducation, il est conseillé de généraliser les apprentissages aux différents environnements et personnes. Bon nombre de modèles de traitement comportent des composantes d'interventions écologiques pour généraliser des compétences essentielles en milieu naturel, incluant les parents et les différents partenaires sociaux de l'enfant.

### **9.3.2 Avantages de SEF pour les aidants**

Les SEF ont permis d'améliorer les résultats en termes d'interaction parent-enfant, comme attesté par les résultats de deux méta-analyses [937,944].

Dans l'ensemble, ces dispositifs contribuent à accroître la confiance et les compétences des aidants. Le fait de fournir aux parents les informations et les compétences nécessaires leur permet d'assurer un soutien à domicile à leurs enfants et adolescents et ainsi de compléter le travail des services d'intervention précoce ou des professionnels de la santé. En outre, la formation des aidants effectuée en groupes permet un soutien mutuel et une réduction potentielle du stress chez ces derniers. En effet, fournir aux parents les connaissances et les compétences nécessaires pour faire face aux défis de l'autisme peut entraîner de nombreux avantages pour les familles, tels que la réduction des comportements perturbateurs [940], une amélioration des interactions parent-enfant [942], et une diminution de la détresse parentale [944].

**R 9.6 : La formation et l'éducation des parents/substituts devraient être intégrées dans les programmes d'intervention pour les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme chaque fois que possible, étant donné leurs effets positifs aussi bien pour l'enfant ou l'adolescent que pour l'aidant.**

## **9.4 QUELS SERVICES DE SOUTIEN SONT DISPONIBLES EN TUNISIE POUR LES AIDANTS D'ENFANTS ET ADOLESCENTS AVEC TSA ?**

### **9.4.1 État des lieux des services d'assistance aux aidants en Tunisie**

Le panel de ce service commence à se développer en Tunisie. Un plan national de santé mentale a été élaboré et devrait être concrétisé en collaboration avec des organismes sociaux, des partenaires communautaires et des services spécialisés.

L'aide aux parents fait partie de la prise en charge holistique des enfants avec TSA telle que celle dispensée par les services hospitalo-universitaires de pédopsychiatrie (Hôpital Razi de La Manouba, Hôpital Mongi Slim de La Marsa, Hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir, Hôpital Hédi Chaker de Sfax et Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis) par le biais de séances individuelles ou de groupe. Plusieurs autres actions sont menées comme le projet « entraînement aux Habilétés parentales » mis en place par le Ministère de la Famille, de la Femme, de l'Enfance et des Séniors, en collaboration avec les centres « les Colombes » de Sousse, Monastir et Mahdia. Ce projet avait comme objectif d'évaluer l'efficacité du programme de formation nommé « Blue Hope » développé pour soutenir les parents d'enfants atteints de TSA en Tunisie [955]. Les auteurs recommandent de s'inspirer de ces expériences pour pouvoir proposer des services adaptés aux spécificités culturelles, économiquement possibles et socialement acceptables et réalisables. La prise en charge des patients avec TSA devrait davantage s'appuyer sur une bonne éducation et sur un renforcement des compétences parentales plutôt que sur la création de services offrant des programmes de prise en charge qui ne répondent pas aux exigences des pays à revenu faible ou intermédiaire comme le nôtre [955].

### **9.4.2 Liste de ressources des services de soutien aux aidants en Tunisie**

De nombreux répertoires et listes de ressources utiles sont disponibles pour aider les familles à accéder à des services appropriés pour les personnes à leur charge et pour eux- mêmes. Il s'agit notamment de l'Annuaire Autisme Professionnels Tunisie, qui est un espace virtuel d'information et d'orientation dédié aux personnes avec autisme et à leurs familles (<https://autisme-professionnels-tunisie.tn/>).

Les SEF pour les enfants et les adolescents avec TSA sont actuellement principalement fournis par les professionnels de la santé mentale, et par quelques associations spécialisées. Il s'agit notamment des

différents services hospitalo-universitaires de pédopsychiatrie, les consultations de pédopsychiatrie (dans les centres de médecine scolaire et les hôpitaux régionaux), les URR, les associations telles que l'ATPSM, et d'autres centres d'intervention précoce et écoles spécialisées.

À l'avenir, un plus grand nombre d'institutions en Tunisie devraient proposer des programmes de soutien aux aidants. Ces programmes devraient être plus variés et standardisés. Des recherches supplémentaires permettraient de généraliser le SEF pour l'autisme et d'évaluer les coûts-bénéfices de ces programmes.

## **ABREVIATIONS**

ATPSM : Association Tunisienne pour la Promotion de la Santé Mentale EFP : Éducation et Formation des Parents

SEF : Soutien, Éducation et Formation des aidants TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme

URR : Unités Régionales de Réhabilitation

## SYNTHESE DU CHAPITRE 9

---

- Importance du soutien aux aidants et familles :
    - Le soutien aux parents est crucial pour améliorer l'évolution des personnes avec TSA et de leur famille
    - Les parents subissent des niveaux élevés de stress dus aux soins, à l'épuisement physique, à l'isolement social, et aux tensions conjugales et financières
  - Facteurs influençant le stress des parents :
    - Disponibilité ou absence de soutien social et financier
    - Gravité des symptômes de l'autisme
    - Niveau de connaissances sur l'autisme
    - Inquiétudes quant à l'avenir des enfants
  - **Recommandations pour les professionnels pour soutenir les parents et familles :**
    - Reconnaître l'impact du TSA sur le bien-être social, économique, physique et mental des parents
    - Fournir des informations continues sur le TSA, le diagnostic, l'évaluation, les structures d'intervention, les options d'éducation, les phases de transition et les sources de soutien social et financier
    - Adopter une approche collaborative centrée sur la famille
    - Évaluer le bien-être émotionnel des parents et de la fratrie et prendre en compte leur besoin émotionnel
    - Apporter un soutien aux aidants lors des transitions et informer sur les options postscolaires et les possibilités d'emploi
    - Les programmes de soutien, éducation et formation des aidants sont efficaces pour améliorer les compétences parentales et réduire le stress, améliorer la qualité de vie des patients et des familles et le pronostic du TSA
  - **Services de soutien et ressources pour les aidants et familles en Tunisie :**
    - L'aide aux parents est dispensée par les services de pédopsychiatrie, les URR et quelques associations
    - Programme BREF de psychoéducation destiné aux aidants adapté au TSA
    - Projet « entraînement aux Habilétés parentales »
    - Guide des parents et Guide de l'éducateur pour l'inclusion des enfants atteints de TSA dans les institutions de la petite enfance
    - L'Annuaire Autisme Professionnels Tunisie : espace virtuel d'information et d'orientation dédié aux TSA
-

## CHAPITRE 10 : FORMATION PROFESSIONNELLE

La prise en charge de l'enfant ou de l'adolescent avec TSA est assurée par tout un écosystème de professionnels qui est au service du patient et de sa famille, de manière directe ou indirecte. Cette communauté englobe divers professionnels qui ne se limitent pas à ceux qui prodiguent les soins primaires : (1) Les professionnels de la santé de première ligne (infirmiers, médecins généralistes, médecins de famille) ; (2) Les spécialistes (pédopsychiatres, pédiatres, neurologues pédiatres, psychiatres, dentistes et autres spécialistes) ; (3) Les professionnels de santé alliés (orthophonistes, ergothérapeutes, psychologues, psychomotriciens, éducateurs spécialisés, physiothérapeutes, puéricultrices et travailleurs sociaux) ; (4) Les professionnels des centres d'intervention précoce, les éducateurs à différents niveaux et dans les écoles : les psychologues scolaires, les enseignants, le cadre pédagogique (inspecteurs et assistants pédagogiques) et les AVS. Il est important que toute cette communauté ait pour objectif de fournir des soins optimaux à ces enfants et adolescents. Le manque d'information et de formation sur l'autisme a été identifié par des professionnels de multiples secteurs comme un obstacle dans leur exercice [956–958].

Afin d'améliorer les soins prodigués, il est recommandé que tout professionnel travaillant directement ou indirectement avec ces patients ait accès à des informations sur l'autisme. L'apprentissage peut être basé sur les compétences ou sur les connaissances et peut inclure diverses formes de transmission, de niveau et de contexte. Il doit être adapté aux besoins et au cadre de travail du personnel concerné. L'apprentissage devrait également inclure des informations sur la neurodiversité, promouvoir la reconnaissance de l'autisme comme une forme d'identité et impliquer, dans la mesure du possible, des personnes avec TSA afin de faciliter l'échange d'informations. Des informations sur les ressources permettant de fournir du matériel supplémentaire et de faciliter l'apprentissage autonome en cas de besoin devraient être transmises. Les ressources fournies doivent également promouvoir un langage affirmant la neurodiversité.

En Tunisie, la formation et l'information du personnel de la santé, souffre de lacunes importantes comme vient de le confirmer une enquête récente incluant 600 professionnels dont la moitié étaient des infirmiers et qui a évalué leurs connaissances, attitudes et pratiques sur les TSA. L'étude a montré que la plupart avaient des connaissances limitées sur cette condition. Près du tiers ne connaissaient pas la triade autistique et 79 % n'avaient aucune idée sur les signes d'alerte précoce. Les auteurs recommandent la mise en place de formations pratiques et de campagnes de sensibilisation afin d'améliorer le dépistage précoce, l'orientation et le suivi de ces patients [959].

**GPP 10.1** Le personnel qui interagit avec les enfants et les adolescents avec trouble du spectre de l'autisme ou qui s'en occupe (directement ou indirectement) doit avoir accès aux informations relatives à l'autisme. L'étendue et le niveau de l'information doivent être adaptés aux besoins spécifiques des professionnels.

## **10.1 PRESTATAIRES DE SOINS DE SANTÉ PRIMAIRES ET TERTIAIRES**

Il a été démontré que la formation des prestataires de soins de santé en milieu hospitalier, comme en atteste l'évaluation des observateurs, améliore les compétences auto-évaluées et les attitudes à l'égard de l'autisme [960,961]. Les programmes de formation qui ont été étudiés varient en fonction du pays et du contexte d'utilisation. Ils sont proposés sous forme de cours magistraux didactiques, de discussions interdisciplinaires basées sur des cas cliniques, de formations pratiques et de formations par vidéo. Les approches d'apprentissage par les pairs par le biais de l'observation et de la supervision, constituent une approche prometteuse. Des formations et/ou des qualifications postuniversitaires supplémentaires peuvent compléter ces stratégies d'apprentissage par les pairs.

Jusqu'à présent, il n'existe pas de programme de formation unique qui ait été évalué dans plusieurs contextes. Le contenu de la formation peut inclure la reconnaissance des symptômes et le diagnostic de l'autisme, la coordination des soins et l'accès aux services [962].

## **10.2 PROFESSIONNELS DE SANTE ALLIES**

Tous les professionnels de santé alliés qui travaillent avec des enfants et des adolescents avec TSA doivent avoir les qualifications appropriées reconnues par leurs organismes professionnels respectifs.

En Tunisie, plusieurs spécialités alliées sont regroupées en sociétés savantes, en associations ou en syndicats. Citons l'Association Tunisienne des Ergothérapeutes, l'Association Nationale Tunisienne des Orthophonistes, la Chambre Syndicale Nationale des Orthophonistes Tunisiens du secteur privé, la Société Tunisienne de Psychologie, l'Association Tunisienne de la Psychologie de la Santé, le Syndicat des Psychologues, la Chambre Syndicale Nationale des Psychomotriciens Tunisiens. Les psychologues d'exercice privé devraient être inscrits au registre des psychologues de la Tunisie et posséder les qualifications et l'expérience nécessaires avant de procéder à l'évaluation et à la prise en charge de l'enfant (liste des psychologues de libre pratique autorisés : <http://www.santetunisie.rns.tn/images/psychologuesfr2023.pdf>).

Ces organismes et sociétés savantes, ont pour mission de promouvoir la profession et d'assurer une formation continue pour leurs adhérents.

## **10.3 LES SERVICES ET LE PERSONNEL AUXILIAIRES DANS LE CONTEXTE MÉDICAL ET ÉDUCATIF PLUS LARGE**

La nécessité d'une formation sur l'autisme pour les différents professionnels qui travaillent et interagissent avec des personnes avec TSA (directement ou indirectement) est de plus en plus reconnue. Un certain nombre d'études ont démontré les avantages potentiels des programmes de formation dans l'amélioration des connaissances, des attitudes et des compétences dans la prise en charge. Elles ont conclu à une amélioration des connaissances et de la confiance entre les personnes avec TSA et le personnel des hôpitaux, les enseignants et la communauté composée de parents et autres intervenants [963–965]. Cependant, il n'existe pas de formation standardisée ayant fait l'objet d'une étude à haut niveau de preuve scientifique. En outre, nous ne disposons pas actuellement de données permettant de déterminer si ces programmes améliorent directement la prise en charge de ces patients.

## **ABREVIATIONS**

AVS : Auxiliaire de vie scolaire

TSA : Trouble du spectre de l'Autisme

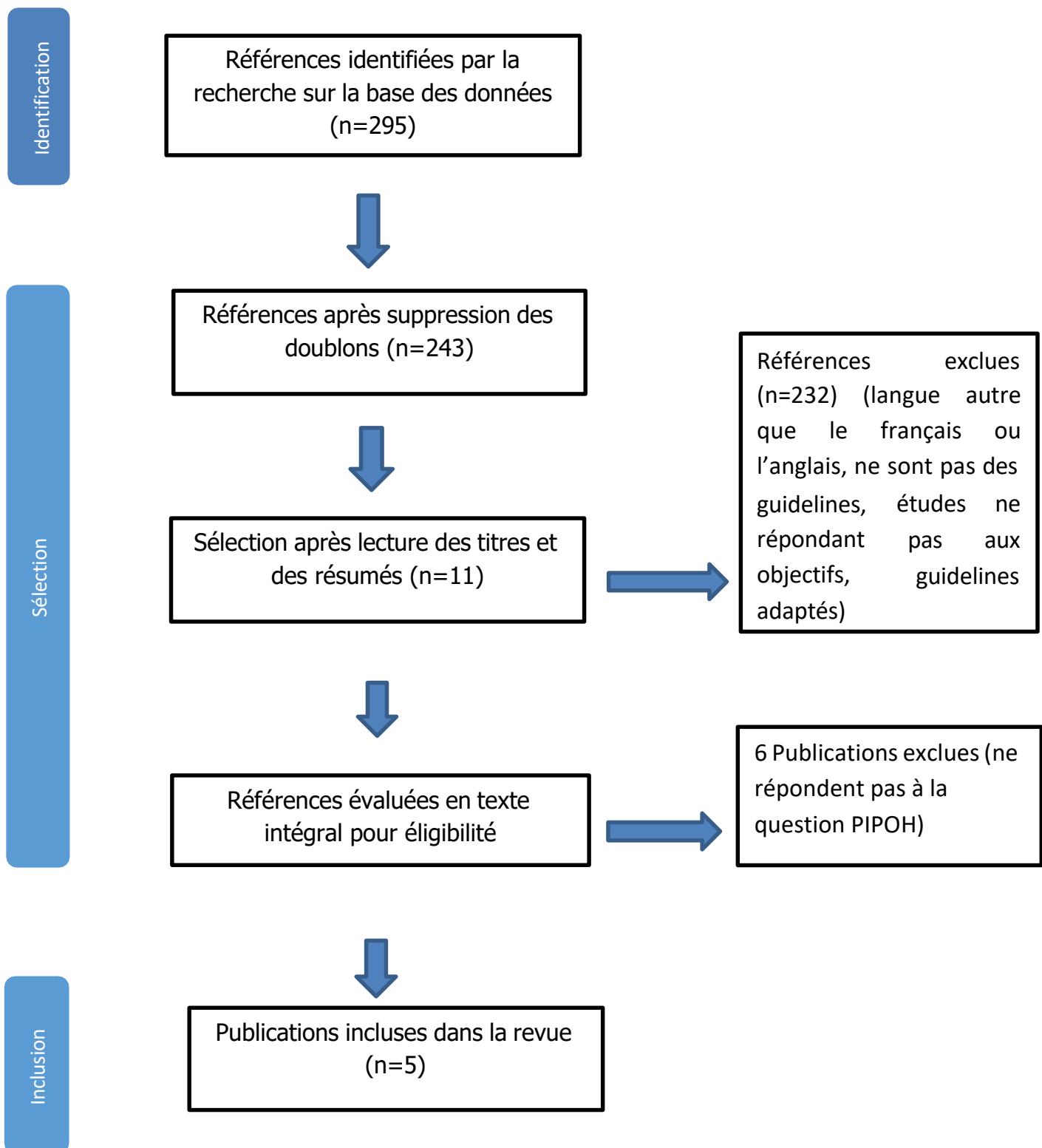
## **SYNTHESE DU CHAPITRE 10**

---

- **Importance de la formation** : Tous les professionnels impliqués dans la prise en charge des enfants et adolescents avec TSA, qu'ils soient de première ligne, spécialistes, ou alliés, doivent avoir accès à une formation adaptée sur l'autisme. Cette formation doit inclure des informations sur la neurodiversité et être adaptée aux besoins spécifiques des professionnels.
-

# **ANNEXES**

## ANNEXE 1 : Diagramme de Flux Prisma



## ANNEXE 2 : Evaluation des guides sur le trouble du spectre de l'autisme

### Scores par domaine de l'outil AGREE II pour les 5 guidelines évaluées sur le TSA

Guide	Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Domain 5	Domain 6	OA1	OA2
NICE	100%	97%	97%	94%	75%	88%	92%	Yes - 1, Yes with modifications - 1, No - 0
Singapore	94%	100%	93%	94%	81%	88%	83%	Yes - 0, Yes with modifications - 2, No - 0
Australien	94%	94%	88%	83%	77%	83%	83%	Yes - 0, Yes with modifications - 2, No - 0
SIGN	100%	83%	84%	92%	88%	88%	83%	Yes - 0, Yes with modifications - 2, No - 0
ESCAP	72%	14%	31%	42%	17%	71%	33%	Yes - 0, Yes with modifications - 0, No - 2

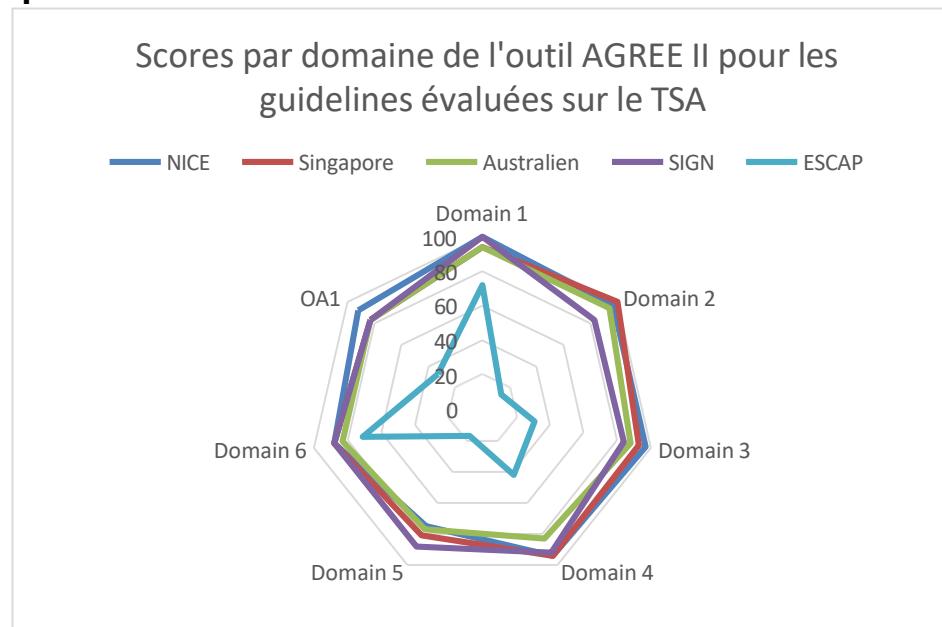
AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network

ESCAP: European Society for Child and Adolescent Psychiatry

### Scores par domaine de l'outil AGREE II



## ANNEXE 3 : Demande d'autorisation pour l'adaptation du guide de Singapore



Société Tunisienne de Psychiatrie de l'Enfant et l'Adolescent  
Tunisian Association for Child and Adolescent Psychiatry

الجمعية التونسية للطب النفسي للطفل و المراهق

VISA 2014T0103APSF1

RIB : 08005010082020105621

Tunis, 08/04/2024

**Présidents d'honneur**

Feu Mohamed Béchir Halayem  
Farhat Ghribi

**Past President :**

Youss Moalla  
moalla\_yousr@medecinesfax.org

**Président :**

Asma Bouden  
asmabouden@gmail.com  
70162218/22324576

**Vice-président :**

Fatma Charfi  
fatmacherfi1@gmail.com

**Secrétaire général**

Khaoula Khemakhem  
khemakhemkhawia@yahoo.fr

**Secrétaire général adj :**

Abir Ben Hamouda  
abirovabenhamouda@yahoo.fr

**Trésorier :**

Ons Nouira  
ons.nouira@yahoo.fr

**Trésorier adjoint :**

Jawher Boudabous  
boudabous\_jawher@yahoo.fr

**Membres :**

Hela Ben Abid  
helabenabid1988@gmail.com

Imene Chaabene  
imen\_chaabane@yahoo.fr

Randaline Ayoub

ayoub.randaline@gmail.com

*Dear honourable members of the Academy of Medicine & of the College of Paediatrics and Child Health of Singapore,*

*My name is Pr. Asma Bouden, and I am writing to you as the President of the Tunisian Society of child and adolescent Psychiatry. I am reaching out to seek your permission regarding the adaptation of the **Autism Spectrum Disorder Clinical Practice Guidelines (CPG)** published by the **College of Paediatrics and Child Health, Singapore (CPCHS)** in May 2023.*

*Our team is currently working on a project related to autism intervention and support using the ADAPTE methodology and AGREE II. Your Guideline has been chosen to be adapted by the working group (highest AGREE II score).*

*We believe that your comprehensive CPG provides valuable insights and evidence-based recommendations for the management of autism spectrum disorder in children and adolescents. As such, we would like to adapt certain sections of the guidelines to tailor them to our local context.*

*We assure you that proper attribution will be given to the original CPG, and any modifications will be clearly indicated. Our goal is to enhance the accessibility and applicability of these guidelines within our community.*

*Could you kindly grant us permission to adapt and utilize relevant portions of the CPG? If there are any specific terms or conditions associated with this request, please feel free to share them with us.*

*Looking forward to your favorable response.*

*President of Association*

*Pr. Asma Bouden*

Hôpital Razi Manouba  
Professeur Asma Bouden  
Chef de Service de Pédiopsychiatrie

Adresse : 26 Rue Samaoul, Mutualleville, Tunis  
Email : pedopsy tunisienne@gmail.com

## ANNEXE 4 : Circulaire 2024

الجمهورية التونسية	وزارة التربية	
6012774-010-2024-10	وزارة التربية	
وزارة التربية	وزارة التربية	
الصحة	الشئون الاجتماعية	
منشور عدد 53	منشور عدد 12	منشور عدد 76
2024 سبتمبر 26		

إلى السيدات والمسادة  
المندوبات والمندوبيين الجهويين للتربية  
المديرات والمديرين الجهويين للشئون الاجتماعية  
المديرات والمديرين الجهويين للصحة

الموضوع: منشور مشترك بين وزارة التربية ووزارة الصحة ووزارة الشئون الاجتماعية يتعلق بضبط إجراءات تسجيل الأطفال ذوي الإعاقة بالمسار العادي للتعليم وخدمات الدعم والرافقة بالنسبة إلى المسنة الدراسية 2024/2025.

بعد الاطلاع على المراجع:

- دستور الجمهورية التونسية وخاصة الفصل 54 منه،  
- القانون التوجيبي عدد 80 لسنة 2002 المؤرخ في 23 جويلية 2002 المتعلق بال التربية والتعليم المدرسي  
كما تم تقييده وإتمامه بالقانون عدد 9 لسنة 2008 المؤرخ في 11 فيفري 2008 وخاصة الفصل 4 منه،

القانون التوجيبي عدد 83 لسنة 2005 المؤرخ في 15 أوت 2005 المتعلق بالهوض بالأشخاص ذوي الإعاقة وحمايهم كما تم تقييده وإتمامه بالقانون عدد 41 لسنة 2016 المؤرخ في 16 ماي 2016 وخاصة الفصول 19 و 20 و 21.

القانون عدد 4 لسنة 2008 المؤرخ في 11 فيفري 2008 المتعلق بالصادقة على اتفاقية لحقوق الأشخاص ذوي الإعاقة وعلى البروتوكول الاختياري المتعلق بهذه الاتفاقية،

- الأمر عدد 3086 لسنة 2005 المؤرخ في 29 نوفمبر 2005 المتعلق بإحداث اللجان الجهوية للأشخاص المعوقين وتحديد مقاييس الإعاقة وشروط إسناد بطاقة إعاقة كما تم تنقيحه بالأمر عدد 1856 لسنة 2006 المؤرخ في 3 جويلية 2006،
- منشور مشترك حول الإحاطة بذوي الاحتياجات الخصوصية وضبط مسار مرافقتهم وألياته عدد 40

، 2024-01 المؤرخ في 2 أبريل 2024،

وبعد،

تعينا لمقتضيات المراجع المذكورة أعلاه وخاصة منها المتعلقة بالتزامات الدولة بضمان حقوق الأشخاص ذوي الإعاقة وحمايتهم من كل أشكال التمييز واتخاذ كل التدابير الكفيلة بتيسير اندماجهم الكامل في المجتمع تجسيما لمبادئ المساواة والإنصاف وتكافؤ الفرص، وحرصا على تمكين الأطفال ذوي الإعاقة من حقهم في النجاح للتعليم المجاني والجيد بجميع مراحله بما تستوجبه مصلحتهم الفضلى، وعملاً على ضرورة توفير الظروف الملائمة والميسرة لدمج الأطفال ذوي الإعاقة في المسار العادي للتعليم بالمؤسسات التربوية العمومية والخاصة، تعمل كل الأطراف المعنية من مؤسسات الدولة في مختلف مصالحها العمومية ذات العلاقة والأولى ومؤسسات المجتمع المدني بصفة تشاركتية ومنظمة على دعم برنامج الدمج المدرسي للأطفال ذوي الإعاقة بالمسار العادي للتعليم وتطوير مختلف آلياته وتجويد خدماته بما يكسبه المزيد من النجاعة من خلال تيسير الإجراءات والقيام بالتكيفات والتطبيقات البيداغوجية الممكنة وفقاً لمقاربة دامجة.

#### أ. التوجهات العامة:

##### 1. تعميم الدمج المدرسي بالمؤسسات التربوية العمومية والخاصة وتجويده:

###### 1.1. تعميم الدمج المدرسي بأقسام السنة التحضيرية:

في إطار السعي إلى تعميم الدمج بأقسام السنة التحضيرية وتجويده، يتعين احتضان الأطفال ذوي الإعاقة الصادرة في شأنهم قرارات دمج داخل المدارس الابتدائية العمومية والخاصة التي بها أقسام تحضيرية والعمل على توفير الظروف الملائمة لتجويد عملية الدمج بما يضمن حقوقهم.

###### 2.1. تعميم الدمج بالمدارس الابتدائية والإعدادية والمعاهد وتجويده:

تسعى جميع الأطراف المتدخلة إلى مواصلة العمل على تجويد عملية الدمج بالمدارس الابتدائية والمدارس الإعدادية والمعاهد العمومية والخاصة وتهيئتها عند الاقتضاء لاحتضان التلميذ ذوي الإعاقة في مفتاح السنة الدراسية 2024/2025 وتحرص على توفير الظروف الملائمة لضمان حق التلميذ ذي الإعاقة في بيئة تربوية دامجة.

2. الفئات المعنية بالدمج المدرسي:

2.1. الأطفال الحاملون لبطاقة إعاقة:

2.1.1. نوع الإعاقات المعنية بالتسجيل:

- إعاقة عضوية،
- إعاقة سمعية،
- إعاقة بصرية (ضعف البصر)،
- إعاقة ذهنية درجة خفيفة،
- اضطرابات طيف التوحد للقابلين للتمدرس،
- متعددة الإعاقات،

2.1.2. المرحلة العمرية:

- أ. بالنسبة إلى السنة التحضيرية: من 05 إلى 08 سنوات، وهم الأطفال المولودون خلال الفترة الممتدة من 01 جانفي 2016 إلى 31 ديسمبر 2019 مع إمكانية دمج الأطفال البالغين 9 سنوات بصفة استثنائية، كما يمكن لوزير التربية أن يرخص في أي تسجيل آخر خارج الشبكة العمرية وذلك في صورة حصول الطفل المعنى على قرار من اللجنة الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة يقضي بقابليته الدمج المدرسي.
- ب. بالنسبة إلى السنة الأولى من التعليم الأساسي: من 06 إلى 10 سنوات، وهم الأطفال المولودون خلال الفترة الممتدة من 01 جانفي 2014 إلى 31 ديسمبر 2018، ويمكن بصفة استثنائية تسجيل الأطفال ذوي الإعاقة الذين تجاوزوا السن المبيتة أعلاه بترخيص استثنائي من وزارة التربية، وذلك في صورة حصول الطفل المعنى على قرار من اللجنة الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة يقضي بقابليته الدمج المدرسي.

2.2. الترتيب والإجراءات المتعلقة بعملية الدمج:

يتم تقديم ملف التسجيل عملاً بمقتضيات هذا المنشور إلى الجهات المعنية وفي الأجال المضبوطة تباعاً.

2.2.1. الوثائق المطلوبة ملف الدمج:

- مطلب دمج مدرسي لطفل ذي إعاقة يوجه إلى السيد المدير الجهوي للشؤون الاجتماعية الراجع بالنظر تراثياً ومن ضمن فقراته الإشارة إلى المدرسة أو المدارس الابتدائية التي يفضل تسجيل متضوره بها (مراعاة رغبة الأولياء قدر الإمكان عند عملية التوجيه فيما تستوجبه المصلحة الفضلى للطفل/ توفر بنية تحتية ملائمة للطفل ذي الإعاقة)،
- مضمون ولادة حديث،
- نسخة من بطاقة إعاقة سارية المفعول،
- نسخة من بطاقة علاج سارية المفعول،
- الملف الطبي للطفل،

وعلى الإدارات المعنية توفير هذه الوثائق عبر الترابط البياني بين مختلف قواعد البيانات في حالة توفر ذلك،

#### 2.2.2. الاجال المحددة لتقديم مطلب في الدمج المدرسي لطفل ذي إعاقة:

تُضبط بصفة استثنائية بالنسبة إلى السنة الدراسية 2024/2025 مواعيد تقديم مطالب في الدمج للأطفال ذوي الإعاقة بالمسار العادي للتعليم في أجل أقصاه يوم 15 أكتوبر 2024.

#### 3. دراسة الملف وأخذ القرارات وإجراءات التوجيه والإعلام:

• تتولى اللجنة الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة دراسة ملفات الدمج المدرسي والنظر في الملفات المعروضة عليها والتقارير الفنية الصادرة عن الجهات المختصة (الوحدات الجهوية للتأهيل) واتخاذ القرار المناسب فيما يتعلق بالدمج المدرسي والتوجيه،

• يمكن للجنة المذكورة الاستثناء برأي أخصائين (طبيب اختصاص، أخصائي نفسي، أخصائي في تقويم النطق...) كلما دعت الحاجة إلى ذلك،

• تُدلون أشغال اللجنة في محضر يمضى وجوها من قبل كل أعضاء اللجنة الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة،

• إعلامولي الطفل كتابياً بقرار اللجنة الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة (بالمواقة أو عدم المواقة وبرفقة أو دون مرافق) من قبل الإدارة الجهوية للشؤون الاجتماعية المختصة تربياً، وبالنسبة إلى الملفات المقبولة يتم دعوة الولي أو من يتقدم عن الطفل ذي الإعاقة قانوناً للاتصال بالمندوبيّة الجهوية للتربية المختصة تربياً قصد متابعة إتمام إجراءات التسجيل،

• يتولى المدير الجهوي للشؤون الاجتماعية إحالة الملفات المقبولة إلى المندوبيّة الجهوية للتربية،

• يتولى المندوب الجهوي للتربية تفعيل قرار اللجنة من خلال:  
أ. تسجيل الطفل في المنظومة،

ب. إعداد قرار الدمج وتوجهه إلى المؤسسة التربوية المعنية الملائمة لحاجيات الطفل الخصوصية.

#### 4. الاعتراض على قرار اللجنة الجهوية وإجراءات مراجعة قرار التوجيه بعد عملية الدمج:

##### أ. اعتراض الولي على القرار المتخذ في شأن منظوره:

• يمكن للولي أو المتقدم قانوناً عن الطفل ذي الإعاقة أن يعتراض على قرار اللجنة الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة عندما يكون هذا القرار بالرفض وتقديم مطلب في الغرض مدعوم بمؤيدات يودع بالإدارة الجهوية للشؤون الاجتماعية المختصة في أجل 05 أيام من تاريخ الإعلام،

• تتولى اللجنة الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة إعادة النظر في الملفات المعترض على قراراتها في ظرف لا يتجاوز 10 أيام من تاريخ إيداع الملف بمكتب الضبط التابع للإدارة الجهوية للشؤون الاجتماعية المعنية وأعلام الولي كتابياً بمال طلبه.

ب. مراجعة قرار التوجيه أثناء مسار الدمج المدرسي:

• يمكن مراجعة قرار التوجيه من قبل اللجنة الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة في الحالات التالية:

– إذا ما تبين ظهور أعراض حادة أو مُلوكات عنيفة أو مضاعفات مرضية أثناء ممارسة العملية التربوية لم يتم التقطن لها سابقاً وحالت دون مواصلة دمجه بالقسم. ويتم بالنسبة إلى هذه الوضعيّات إشعار المندوبية الجهوية للتربية من خلال تقرير مفصل حول الطفل ذي الإعاقة يعده الإخصائني النفسي لل التربية بالاعتماد على ملاحظات المدرس أو مدير المدرسة الذي يتولى بناء على ذلك اتخاذ كل الإجراءات وتسخير كل الإمكانيّات المتوفّرة لإيجاد تسوّيات داخلية مثل هذه الوضعيّات بالتنسيق مع مختلف المتدخلين ومع المحافظة على إبقاء الطفل ذي الإعاقة داخل القسم.

– وفي الحالات القصوى وعند التأكيد من استفادة كل المُيل الممكّنة لمواصلة تفعيل قرار الدمج، يتعوّل المندوب الجهوي للتربية مراقبة المدير الجهوي للشّؤون الاجتماعية لطلب مراجعة قرار التوجيه مدعماً بنتائج تدخلاته في الغرض. ويتوّل المدير الجهوي للشّؤون الاجتماعية دعوة اللجنة الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة للانعقاد في أسرع الأجال للبت في قرار إعادة التوجيه واتخاذ الإجراءات المناسبة وفقاً للمُستجدات وإعلام المندوبية الجهوية للتربية والولي بالقرار الذي تم اتخاذة في الغرض وذلك وفقاً لما تمهّله المصلحة القضيّة للطفل.

## ١١. تعهّدات الأطراف الوطنية المعنية بالدمج المدرسي للأطفال ذوي الإعاقة بالمسار العادي للتّعليم:

### ١. تعهّدات وزارة التربية:

أ. تهيئة البنية التحتية للمؤسسات التربوية من حيث تيسير النّفاذ والتنّقل داخل الفضاء المدرسي وتمكّنها من المراقبة الضروريّة الملازمة لنّفاذ واستعمال التلاميذ من ذوي الإعاقة.

ب. اتخاذ إجراءات بيداغوجيّة استثنائية عند الاقتضاء علّوة على إدخال التّطوعيّات البيداغوجيّة الممكّنة حسب الحالات بما يستحبّ للتوصيات الواردة في ملف التوجيه في جزئه المتعلّق بإجراءات المراقبة والدعم.

ج. العمل على تكوين المتدخلين (الإطار البيداغوجي وإطار التّدريس والخصائص النفسيّتين والإطار الإداري) في مادة الإعاقة وخصوصيّة تدريس التلميذ ذي الإعاقة في المسار العادي للتّعليم، بالاستناد بالوسائل والأدلة البيداغوجيّة المتوفّرة لفائدة المدرسين عند انطلاق البرنامج الوطني للدمج المدرسي للأطفال ذوي الإعاقة بالمسار العادي للتّعليم.

د. العمل على توفير المساعد البيداغوجي المكّف بخدمات الدعم بالأقسام الدامجة وذلك من خلال تحفيز أولياء التلاميذ ذوي الإعاقة من تسمّح ظروفهم بذلك وتشريّفهم في تأمين هذه الخدمة إلى جانب تشجيع الجمعيّات على غرار جمعيّات العمل التّنموي الشّريكة في دعم الحياة المدرسيّة باعتبارها رافداً لصيغة (de proximité) بالمؤسسة التربوية، على أن يكون التعهّد بهذا الدور المهم بالتنسيق مع المؤسسات التربوية المعنية والمندوبيّات الجهوية للتربية.

هـ السعي إلى دعم الأقسام المعنية بقبول الأطفال ذوي الإعاقة بالتجهيزات التقنيّة الخصوصيّة الملازمة لبعض حالات الإعاقة (ضعف البصر مثلاً...) عبر تحديد الحاجيات الضروريّة من قبل المصالح المعنية بالمندوبيّات الجهوية للتربية والتنسيق مع الإدارة الجهوية للشّؤون الاجتماعية لتوفيرها.

## 2. تعهدات وزارة الشؤون الاجتماعية:

- أ. التصرّع في إجراءات إسناد أو تجديد بطاقة إعاقة للأطفال ذوي الإعاقة المعينين بالدّمج المدرسي وفقاً للإجراءات الجاري بها العمل على أن يتم ذلك قبل انطلاق السنة الدراسية.
- ب. تمكين كل الأطفال ذوي الإعاقة المعينين بالدّمج المدرسي من الكرامي المتحركة والآلات التّعويضية والأجهزة المقومة للأعضاء والمعينات الفنية (Aides techniques) وفقاً للمواصفات الطبية وذلك قبل انطلاق السنة الدراسية.
- ج. تعزيز جهود وزارة التربية، في دعم الأقسام المعينة بقبول الأطفال ذوي الإعاقة بالتجهيزات التقنية الخصوصية الملائمة لبعض حالات الإعاقة (ضعف البصر مثلاً...).
- د. التصرّع في تمكين الأطفال ذوي الإعاقة المعينين لعائلات فقيرة وعائلات محدودة الدخل من مساعدات مالية وعينية مضافة بمناسبة العودة المدرسية وتقديم الدعم والرافقة المادية لهم أثناء السنة الدراسية.
- هـ تمكين التلاميذ ذوي الإعاقة وأولياءهم المصطحبين لهم من مجانية التنقل بوسائل النقل الخاصة (تحمل كلفة التنقل) بالنسبة إلى المناطق التي لا يتوفر بها نقل عمومي منتظم.
- وـ إعطاء الأولوية في التّمتع باشتراكات النقل المدرسي للأطفال ذوي الإعاقة المعينين لعائلات فقيرة وعائلات محدودة الدخل خاصة بالنسبة إلى التنقلات بين المدن التي تستوجبها عملية التّمدرس.
- زـ إعطاء الأولوية للأطفال ذوي الإعاقة المدمجين بالمسار العادي للّتعليم من حيث خدمات الإحاطة والرافقة لهم ولأسرهم في إطار خدمات برنامج العمل الاجتماعي بالوسط المدرسي.
- نـ دعم جهود وزارة التربية في توفير من يتولّ المساعدة البيداغوجية داخل المؤسسات التّربوية المعينة بالدّمج المدرسي للتلاميذ ذوي الإعاقة وذلك من خلال تشجيع الجمعيات العاملة في مجال الإعاقة باعتبارها شريكاً فاعلاً لاتجاه هذا المسار، على أن يتم التعهد بهذا الدور لهم بالتنسيق مع المؤسسات التّربوية المعينة والمندوبيات الجهوية للتّربية وفي إطار عقود برامج وفقاً للإجراءات والصيغ المعمول بها.
- حـ الإسهام إلى جانب وزارة التربية وبالتنسيق مع مصالحها المختصة، في عملية تكوين الأعوان المكلفين بالمساعدة والدعم البيداغوجي داخل الوسط المدرسي وكذلك الموجهة للأسلاك التّربوية، في مادة الإعاقة قصد تأهيلهم للقيام بمهامهم وفقاً لبرنامج توزيع الأدوار بين مختلف المتدخلين والذي يضيّعه البرنامج التّربوي الإفرادي (إن أمكن) لكن تلميذ من ذوي الإعاقة تم دمجه بالمسار العادي للّتعليم. وفي هذا السياق تضع وزارة الشّؤون الاجتماعية كل الكفاءات والخبرات التابعة للمعهد الأعلى للتّربية المختصة على ذمة البرنامج.

## 3. تعهدات وزارة الصحة:

- أـ تأمين خدمات التعهد والرافقة والمتابعة الطبية وشبه الطبية لكل الأطفال المعينين بالدّمج المدرسي وخاصة من خلال تدخلات فرق الطّلب المدرسي والوحدات الجهوية للتأهيل.
- بـ تخصيص مخاطب عن مصالح الطّلب المدرسي بكل ولاية مهمته التنسيق مع كافة أطراف الشّراكة للتدخل السريع عند الطلب وفي الحالات الطارئة ذات المساعدة الطبية.

ج. العمل على تأهيل الوحدات الجهوية للتأهيل للرّفع من أداء متطلباتها من إطار طبي وشبه طبي ونفساني، بالاستناد إلى التجارب الناجحة في بعض الجهات وتنميتها البعض منها.

د. العمل على توحيد أدوات التشخيص والتقييم والتوجيه وإعداد جداول موحدة يقع اعتمادها على المستوى الوطني في إشغال ومُخرجات أعمال الوحدات الجهوية للتأهيل والمصالح الجهوية لفرق الطلب المدرسي والجامعي وذلك في مجال التعهد بالطفل ذي الإعاقة وتقييم مؤقتاته الجسمية والذهنية والحسية وتحديد حاجياته للدعم والرافقة والأجهزة التعويضية.

هـ التعهد بالإسهام في إنجاح إشغال جلسات اللجان الجهوية للأشخاص ذوي الإعاقة بمختلف الولايات وخاصة الجلسات المخصصة لدراسة ملفات الأطفال ذوي الإعاقة المعينين بالدمج المدرسي بالمسار العادي للتعليم باعتبار الدور المُحوري للأطباء المنسقين الجهويين في معالجة هذه الملفات وتحديد مالها تظر لانعكاسات قرار اللجنة على الطفل والولي.

زـ. تأمين الفحوصات الطبية الضرورية المعمول بها قبل إجراء عملية التسجيل المدرسي.  
ونظراً إلى أهمية هذا الموضوع وخاصة من ناحية تجسيم المقاربة الحقوقية في مجال التربية والتعليم وتوفير أفضل الإجراءات والتدابير الملائمة لضمان المزيد من النجاعة والفاعلية لمسار الدمج المدرسي لفائدة الأطفال ذوي الإعاقة، فإنكم مدعوون إلى إيلاء هذا المنشور ما يستحقه من أهمية والعمل على المزيد دعم التعاون وإحكام التنسيق فيما بينكم وبين مختلف أطراف الشراكة والالتزام بالتعهدات الموكولة لكن الأطراف المشار إليها أعلاه في إطار عمل شبهي متعدد الاختصاص يتميز بالانتظام والمرنة في التشاور وتبادل المعلومات في انتظار مأسسة آليات القيادة والمتابعة والتقييم على المستوى الوطني والجهوي.

كما أنكم مدعوون إلى إبلاغ البياكل المعنية الراجعة إليكم بالنظر جهويًا ومحليًا بمرجعيات هذا البرنامج الطموح وتبسيط كل المضامين المدرجة بهذا المنشور وبالدقة المطلوبة واحترام كل الإجراءات والوثائق المنظمة لعملية الدمج من أجل تحقيق الغايات التibilية لهذا البرنامج.

وزير الصحة



وزير الشؤون الاجتماعية



وزير التربية



## ANNEXE 5 : Centres éétatiques pour enfants avec trouble du spectre de l'autisme

### قائمة المؤسسات والجمعيات التي تعنى بالأطفال المصابين بطيف التوحد

العنوان	اسم المؤسسة / الجمعية	ر/ع
<b>ولاية: تونس</b>		
<b>المراکز والمؤسسات الحكومية</b>		
حي عمر المختار سidi حسين السيجومي	المركب التربوي الاجتماعي بسيدي حسين	
<b>الجمعيات</b>		
11 شارع الشدلي زويتن -مرسى صفصف-تونس- 2078 الهاتف: 124.71.729	جمعية حماية الأطفال المصابين بالأنكماش النفسي الصبيان و بطيف التوحد APPAI « »	<b>1</b>
سوق ربع، بالقرب من مقهى العناء في مدينة تونس الهاتف: 20.761.221	جمعية الفرات للتوحد	<b>2</b>
شارع الإمام سحنون -سيدي داود -تونس -2046 الهاتف: 71.777.668	الجمعية التونسية لرعاية المصابين بالأنكماش النفسي والذهان الصبياني	<b>3</b>
<b>ولاية: أريانة</b>		
21 شارع ليون تولستوي - سكرة- تونس-2036 الهاتف: 20.814.243	« La Voix Des Leos »	<b>4</b>
<b>ولاية بن عروس</b>		
المغيرة قرب المعهد الهاتف: 31.536.681	جمعية المعاقين بالمغيرة APH	<b>5</b>

29 شارع خير الدين باشا، بن عروس-تونس-2013 الهاتف: 98.349.998	جمعية فرح لإدماج الأطفال المصابين بالتوحد	<b>6</b>
<b>ولاية: منوبة</b>		
حي سبرولس منوبة الوسطى نهج اليمن – تونس- 2010 الهاتف: 70.523.492	جمعية المصابين بالأنكماش النفسي والذهان الصبياني فرع منوبة	<b>7</b>
<b>ولاية القصرين</b>		
7 شارع أحمد، حي المعلمين، القصرين الهاتف: 98.462.145/77.414.623 contact@associationautismekasserine.org	جمعية اطفال التوحد بالقصرين (الاء)	<b>8</b>
<b>ولاية: سidi بوزيد</b>		
الهاتف : 92.719.492 ikramnsiri64@gmail.com	الجمعية التونسية للنهوض بالصحة النفسية الحمائم فرع سidi بوزيد	<b>9</b>
شارع غارة حديد-سidi بوزيد-9100 الهاتف: 99.090.174 / 28.518.547	جمعية الرحمة للتوحد سidi بوزيد	<b>10</b>
<b>ولاية: قفصة</b>		
نهج الهادي دغيس حي الرياض ص ب عدد 2 طريق تونس السند قفصة الهاتف: 76.290.617 snedhandicapes@yahoo.fr	الجمعية المحلية لرعاية المعاقين بالسند قفصة	<b>11</b>
الهاتف: 53.429.368	الجمعية التونسية للنهوض بالصحة النفسية الحمائم فرع قفصة	<b>12</b>
الهاتف: 97.864.908 atpsmredeyef@gmail.com	الجمعية التونسية للنهوض بالصحة النفسية الحمائم فرع الرييف	<b>13</b>

<b>ولاية: توزر</b>		
جمعية تحدي لأطفال التوحد رأس الطابية منزل عدد 18 الشابية طريق نفطة – توزر-2200 assostahaddi21@gmail.com	الجمعية تحدي لأطفال طيف التوحد	<b>14</b>
<b>ولاية: قبلي</b>		
حي الوكالة العقارية لسكنى-قبلي -4200 <a href="mailto:reve.innocence.autisme@gmail.com">reve.innocence.autisme@gmail.com</a> الهاتف: 98.967.685	جمعية حلم البراءة للتوحد	<b>15</b>
شارع الإمام سخنون- دوز- قبلي - 4260 الهاتف: 087.95.662 <a href="mailto:ibtissama.autisme@gmail.com">ibtissama.autisme@gmail.com</a> 99.255.255/24.163.948/890.24.784	الجمعية المحلية لرعاية الأشخاص ذوي الإعاقة بدور "إبتسامة"	<b>16</b>
<b>ولاية: قابس</b>		
155 شارع الحبيب بورقيبة الهاتف: 75.220.700	الجمعية التونسية للنهوض بالصحة النفسية فرع قابس	<b>17</b>
<a href="mailto:autismegabes@gmail.com">autismegabes@gmail.com</a> الهاتف: 75.291.215 / 22.725.906	جمعية أطفالنا لمرضى التوحد	<b>18</b>
شارع ابن شرف - قابس- 6052 <a href="mailto:tahabenzaiied123@gmail.com">tahabenzaiied123@gmail.com</a> الهاتف: 27.677.687	جمعية احتواء لمرضى التوحد بمدينة وذرف	<b>19</b>
الهاتف: 22.725.906 / 75.291.215	جمعية فرح لإدماج أطفال التوحد بالحامة	<b>20</b>
<b>ولاية: مدنين</b>		
autismed@hotmail.fr 91 شارع مصباح جربوع – مدنين-4100 الهاتف: 98.640.590/75.642.228	جمعية الأمل للتوحد بمدنين	<b>21</b>

95.244.773	الهاتف: جمعية سالمة لأطفال التوحد بين قردان	<b>22</b>
<a href="mailto:seisouu@yahoo.fr">seisouu@yahoo.fr</a>	جمعية أولياء أمور وأصدقاء الأطفال المصابين بالتوحد جربة	<b>23</b>
24 شارع الجمهورية – الماي- جربة-4175 <a href="mailto:Utaim_elmay@yahoo.fr">Utaim_elmay@yahoo.fr</a> الهاتف: 75.676.164	مركز التدخل المبكر للأطفال المصابين بالتوحد « EL MAY»	<b>24</b>
<b>ولاية: تطاوين</b>		
شارع الحبيب بورقيبة -تطاوين، تونس -3200 الهاتف: 75.857.908/ 29.115.800 <a href="mailto:associationautismetataouine@gmail.com">associationautismetataouine@gmail.com</a>	جمعية ادم للتوحد بتطاوين	<b>25</b>
تطاوين الجديدة عمارة (I ) CNRPS الهاتف: 75.870.017 / 75.846.513 <a href="mailto:ileftataouine@gmail.com">ileftataouine@gmail.com</a>	جمعية ايلاف	<b>26</b>

## REFERENCES

- [1] Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf* 2011;20:228–36.
- [2] Wong CM, Aljunied M, Chan DKL, Cheong JMY, Chew B, Chin CH, et al. 2023 clinical practice guidelines on autism spectrum disorder in children and adolescents in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2024.
- [3] World Health Organization. Autism, key facts. Published online 2023. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- [4] Manaa R. Étude de prévalence du trouble de spectre de l'autisme dans une population du centre tunisien [thèse: médecine]. Monastir: Université de Monastir; 2023.
- [5] Pediatrics AA of. Committee on children with disabilities. Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics* 2001;108:192–6.
- [6] Disabilities C on CW, Pediatrics S on DB, Committee BFS, Committee MHI for CWSNPA. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118:405–20.
- [7] Zubler J, Whitaker T. CDC's Revised Developmental Milestone Checklists. vol. 106. 2022.
- [8] Lipkin PH, Macias MM, Norwood KW, Brei TJ, Davidson LF, Davis BE, et al. Promoting optimal development: identifying infants and young children with developmental disorders through developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2020;145.
- [9] Zubler JM, Wiggins LD, Macias MM, Whitaker TM, Shaw JS, Squires JK, et al. Evidence-Informed Milestones for Developmental Surveillance Tools. *Pediatrics* 2022;149:e2021052138.
- [10] UNICEF. Rapport national sur la situation de l'enfance en Tunisie en 2022 : Les enfants en milieu rural. [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/tunisia/rapports/rapport-national-sur-la-situation-de-l-enfance-en-tunisie-en-2022>
- [11] Ministère de la Santé. Carte sanitaire scolaire et universitaire. Available from: <http://www.santetunisie.rns.tn/fr/carte-sanitaire/carte-sanitaire-scolaire-et-universitaire?id=52>
- [12] Zwaigenbaum L, Bauman ML, Stone WL, Yirmiya N, Estes A, Hansen RL, et al. Early Identification of Autism Spectrum Disorder: Recommendations for Practice and Research. *Pediatrics* 2015;136:S10-40.
- [13] Zwaigenbaum L, Bauman ML, Choueiri R, Kasari C, Carter A, Granpeesheh D, et al. Early Intervention for children with autism spectrum disorder under 3 years of age: Recommendations for practice and research. *Pediatrics* 2015;136:S60–81.
- [14] Tripathi I, Estabillo JA, Moody CT, Laugeson EA. Long-Term Treatment Outcomes of PEERS® for Preschoolers: A Parent-Mediated Social Skills Training Program for Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 2022;52:2610–26.
- [15] Vinen Z, Clark M, Paynter J, Dissanayake C. School age outcomes of children with autism spectrum disorder who received community-based early interventions. *J Autism Dev Disord* 2018;48:1673–83.
- [16] Landa RJ, Kalb LG. Long-term Outcomes of Toddlers With Autism Spectrum Disorders Exposed to Short-term Intervention. *Pediatrics* 2012;130:S186–90.
- [17] Micheletti M, McCracken C, Constantino J, Mandell D, Jones W, Klin A. Outcomes of 24-to 36-month-old children with ASD vary by ascertainment strategy: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2019;61:4.
- [18] Ozonoff S, Young GS, Landa RJ, Brian J, Bryson S, Charman T, et al. Diagnostic stability in young children at risk for autism spectrum disorder: a baby siblings research consortium study. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:988–98.
- [19] Miller LE, Dai YG, Fein DA, Robins DL. Characteristics of toddlers with early versus later diagnosis of autism spectrum disorder. *Autism* 2021;25:416–28.
- [20] Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: A critical review. *Autism* 2014;18:583–97.
- [21] Locke J, Ibanez LV, Posner E, Frederick L, Carpenter P, Stone WL. Parent Perceptions About Communicating With Providers Regarding Early Autism Concerns. *Pediatrics* 2020;145:S72–80.
- [22] Sacrey L-AR, Zwaigenbaum L, Bryson S, Brian J, Smith IM, Roberts W, et al. Parent and clinician agreement regarding early behavioral signs in 12-and 18-month-old infants at-risk of autism spectrum disorder. *Autism Res* 2018;11:539–47.
- [23] Becerra-Culqui TA, Lynch FL, Owen-Smith AA, Spitzer J, Croen LA. Parental First Concerns and Timing of Autism Spectrum Disorder Diagnosis. *J Autism Dev Disord* 2018;48:3367–77.
- [24] Zuckerman KE, Lindly OJ, Sinche BK. Parental concerns, provider response, and timeliness of autism spectrum disorder diagnosis. *J Pediatr* 2015;166:1431–1439.e1.
- [25] Matheis M, Matson JL, Burns CO, Jiang X, Peters WJ, Moore M, et al. Factors related to parental age of first concern in toddlers with autism spectrum disorder. *Dev Neurorehabilitation* 2017;20:228–35.
- [26] Lian WB, Ho SKY, Yeo CL, Ho LY. General

- practitioners' knowledge on childhood developmental and behavioural disorders. *Singapore Med J* 2003;44:397–403.
- [27] Suhumaran S, Ying Glk, Wong Cm. Knowledge and Awareness of Autism Spectrum Disorder among Paediatricians and Primary Healthcare Professionals in Singapore n.d.
- [28] Baker J, Kohlhoff J, Onobrakpor SI, Woolfenden S, Smith R, Knebel C, et al. The Acceptability and Effectiveness of Web-Based Developmental Surveillance Programs: Rapid Review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020;8:e16085–e16085.
- [29] Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. Prevalence and Onset of Regression within Autism Spectrum Disorders: A Meta-Analytic Review. *J Autism Dev Disord* 2013;43:817–28.
- [30] Hansen SN, Schendel DE, Francis RW, Windham GC, Bresnahan M, Levine SZ, et al. Recurrence risk of autism in siblings and cousins: A multinational, population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:866–75.
- [31] Werling DM, Geschwind DH. Recurrence rates provide evidence for sex-differential, familial genetic liability for autism spectrum disorders in multiplex families and twins. *Mol Autism* 2015;6:1–14.
- [32] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2021 surveillance of autism (NICE guidelines CG128, CG142, and CG170). London: NICE; 2021. Available from : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg142/resources/2021-surveillance-of-autism-nice-guidelines-cg128-cg142-and-cg170-pdf-11846121650629>.
- [33] Ben Touhemi Donia, et al. Early Screening for Autism Spectrum Disorder in Ex-preterm Infants: A Tunisia Prospective Survey. *Acta Scientific Paediatrics*. 2022;5(1):14-20.
- [34] Carlsson T, Molander F, Taylor MJ, Jonsson U, Bölte S. Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorders—a systematic review of twin and sibling studies. *Dev Psychopathol* 2021;33:1448–95.
- [35] Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)* 2016;92:595–601.
- [36] Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e017248.
- [37] Vajda F, O'Brien T, Graham J, Hitchcock A, Perucca P, Lander C, et al. Specific fetal malformations following intrauterine exposure to antiseizure medication. *Epilepsy Behav* 2023;142:109219.
- [38] Rostı R, GÜzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, Yekeler E, et al. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017;15.
- [39] Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. Is carbamazepine a human teratogen? *J Clin Neurosci* 2016;23:34–7.
- [40] Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:29–41.
- [41] Slama S, Bahia W, Soltani I, Gaddour N, Ferchichi S. Risk factors in autism spectrum disorder: A Tunisian case-control study. *Saudi J Biol Sci* 2022;29:2749–55.
- [42] Qiu S, Qiu Y, Li Y, Cong X. Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Transl Psychiatry* 2022;12:249.
- [43] Richards C, Jones C, Groves L, Moss J, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:909–16.
- [44] Cummings K, Watkins A, Jones C, Dias R, Welham A. Behavioural and psychological features of PTEN mutations: a systematic review of the literature and meta-analysis of the prevalence of autism spectrum disorder characteristics. *J Neurodev Disord* 2022;14:1–27.
- [45] Laje G, Morse R, Richter W, Ball J, Pao M, Smith AC. Autism spectrum features in Smith–Magenis syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, vol. 154, Wiley Online Library; 2010, p. 456–62.
- [46] Osorio A, Sampaio A, Regueiro RM, Heinze EG, Carracedo A, Prieto MF. Autism spectrum symptoms in Smith–Magenis syndrome and Williams syndrome: comparisons and contrasts. *Int J Dev Disabil* 2015;61:49–55.
- [47] Tergui W. Etude clinique et génétique du syndrome de RETT en Tunisie [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2024.
- [48] Rejeb I, Jilani H, Elaribi Y, Hizem S, Hila L, Zillahrdt JL, et al. First case report of Cohen syndrome in the Tunisian population caused by VPS13B mutations. *BMC Med Genet* 2017;18:1–5.
- [49] Ziadi A. Diagnostic moléculaire des syndromes dysmorphiques par séquençage haut débit : Apport et limites d'un panel de gènes [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar. 2024.
- [50] Dolgov AY. Abstracts from the 54th European society of human genetics (ESHG) conference: e-posters. *Eur J Hum Genet* 2022;30:574–574.
- [51] Azzaza A. Syndrome d'Angelman: Etude clinique et génétique de 34 patients tunisiens [thèse: médecine]. Sfax: Université de Sfax, 2020.
- [52] Rekik R. Etude moléculaire du gène PTEN chez des patients suspects du syndrome de Cowden. Institut National des Sciences Appliquées et de la Technologie, 2022.
- [53] Achour A. Aspects épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21 en Tunisie [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2017.
- [54] Safraoui H. Les Rasopathies: Étude clinique et

génétique de 27 patients tunisiens [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2017.

[55] Gabteni S. Etude clinique et génétique du syndrome de Williams: A propos de 60 patients tunisiens [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2020.

[56] Skouri S. Etude clinique et génétique du syndrome de délétion 22q11.2 [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2021.

[57] Khemir S, Halayem S, Azzouz H, Siala H, Ferchichi M, Guedria A, et al. Autism in phenylketonuria patients: from clinical presentation to molecular defects. *J Child Neurol* 2016;31:843–9.

[58] Chaabène M. Retrait relationnel chez les bébés et lien avec la dépression maternelle postnatale [thèse: médecine]. Tunis: Université de Sfax, 2024.

[59] Guedeney A, Fermanian J. A validity and reliability study of assessment and screening for sustained withdrawal reaction in infancy: the alarm distress baby scale. *Infant Ment Health J Off Publ World Assoc Infant Ment Health* 2001;22:559–75.

[60] Guedeney A, Matthey S, Puura K. Social withdrawal behavior in infancy: a history of the concept and a review of published studies using the alarm distress baby scale. *Infant Ment Health J* 2013;34:516–31.

[61] Guédeney A, Charron J, Delour M, Fermanian J. L'évaluation du comportement de retrait relationnel du jeune enfant lors de l'examen pédiatrique par l'échelle d'alarme détresse bébé (adbb). *Psychiatr Enfant* 2001;44:211–31.

[62] Khemakhem K, Chaabène M, Ben Touhemi D, Ayadi H, Deprez A, Moalla Y. Une description du comportement de retrait relationnel du bébé avec l'échelle Alarme Détresse Bébé (ADBB) et la M -ADBB en Tunisie dans deux groupes contrastés, centre de vaccination et pouponnière. 2024.

[63] Mancini P, Mariani L, Nicastri M, Cavicchiolo S, Giallini I, Scimemi P, et al. Cochlear implantation in children with Autism Spectrum Disorder (ASD): Outcomes and implant fitting characteristics. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021;149:110876.

[64] Meinzen-Derr J, Wiley S, Bishop S, Manning-Courtney P, Choo DI, Murray D. Autism spectrum disorders in 24 children who are deaf or hard of hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:112–8.

[65] Petrocchi S, Levante A, Lecciso F. Systematic review of level 1 and level 2 screening tools for autism spectrum disorders in toddlers. *Brain Sci* 2020;10:180.

[66] Glascoe FP. Screening for developmental and behavioral problems. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11:173–9.

[67] Sanchez-Garcia AB, Galindo-Villardón P, Nieto-Librero AB, Martin-Rodero H, Robins DL. Toddler screening for autism spectrum disorder: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J*

*Autism Dev Disord* 2019;49:1837–52.

[68] Barbaro J, Sadka N, Gilbert M, Beattie E, Li X, Ridgway L, et al. Diagnostic accuracy of the social attention and communication Surveillance-Revised with preschool tool for early autism detection in very young children. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2146415–e2146415.

[69] Inada N, Koyama T, Inokuchi E, Kuroda M, Kamio Y. Reliability and validity of the Japanese version of the Modified Checklist for autism in toddlers (M-CHAT). *Res Autism Spectr Disord* 2011;5:330–6.

[70] Kamio Y, Inada N, Koyama T, Inokuchi E, Tsuchiya K, Kuroda M. Effectiveness of using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in two-stage screening of autism spectrum disorder at the 18-month health check-up in Japan. *J Autism Dev Disord* 2014;44:194–203.

[71] Chesnut SR, Wei T, Barnard-Brak L, Richman DM. A meta-analysis of the social communication questionnaire: Screening for autism spectrum disorder. *Autism* 2017;21:920–8.

[72] Robins DL, Casagrande K, Barton M, Chen C-MA, Dumont-Mathieu T, Fein D. Validation of the modified checklist for autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics* 2014;133:37–45.

[73] Constantino JN, Gruber CP. Social responsiveness scale second edition (SRS-2): Manual. Western Psychological Services (WPS); 2012.

[74] Allison C, Matthews FE, Ruta L, Pasco G, Soufer R, Brayne C, et al. Quantitative Checklist for Autism in Toddlers (Q-CHAT). A population screening study with follow-up: the case for multiple time-point screening for autism. *BMJ Paediatr Open* 2021;5:e000700.

[75] Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *J Autism Dev Disord* 1999;29:129–41.

[76] Auyeung B, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Allison C. The autism spectrum quotient: Children's version (AQ-Child). *J Autism Dev Disord* 2008;38:1230–40.

[77] Einfeld SL, Piccinin AM, Mackinnon A, Hofer SM, Taffe J, Gray KM, et al. Psychopathology in young people with intellectual disability. *Jama* 2006;296:1981–9.

[78] Gilliam JE. GARS-3: Gilliam Autism Rating Scale—Third Edition. Pro-Ed Publishers Austin; 2014.

[79] Scallytt de Oliveira Holanda N, Delgado Oliveira da Costa L, Suelen Santos Sampaio S, Gomes da Fonseca Filho G, Batista Bezerra R, Guerra Azevedo I, et al. Screening for autism spectrum disorder in premature subjects hospitalized in a neonatal intensive care unit. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:7675.

[80] Bradbury K, Robins DL, Barton M, Ibañez LV, Stone WL, Warren ZE, et al. Screening for autism spectrum disorder

- in high-risk younger siblings. *J Dev Behav Pediatr* 2020;41:596–604.
- [81] Dudova I, Markova D, Kasparova M, Zemankova J, Beranova S, Urbanek T, et al. Comparison of three screening tests for autism in preterm children with birth weights less than 1,500 grams. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;2201–8.
- [82] Boone KM, Brown AK, Keim SA. Screening accuracy of the brief infant toddler social-emotional assessment to identify autism spectrum disorder in toddlers born at less than 30 weeks' gestation. *Child Psychiatry Hum Dev* 2018;49:493–504.
- [83] Koh HC, Lim SH, Chan GJ, Lin MB, Lim HH, Choo SHT, et al. The clinical utility of the modified checklist for autism in toddlers with high risk 18–48 month old children in Singapore. *J Autism Dev Disord* 2014;44:405–16.
- [84] Wong CM, Mohd Zambri N, Fan HH, Lau LH, Daniel LM, Koh HC. A Direct Comparison of Three Screening Methods for Autism Spectrum Disorder in a High-Likelihood Sibling Population. *J Autism Dev Disord* 2024;1–12.
- [85] Van't Hof M, Tisseur C, van Berkeleer-Onnes I, van Niewenhuyzen A, Daniels AM, Deen M, et al. Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. *Autism* 2021;25:862–73.
- [86] Cherif L, Yaich K, Sahnoun C, Khemekhem K, Boudabbous J, HadjKacem I, et al. Autism: Diagnosis announcement and parents' experience. *Ann. Med. Psychol.* (Paris), vol. 179, Masson Editeur 21 Street Camille Desmoulins, Issy, 92789 Moulineaux Cedex 9; 2021, P. 907–11.
- [87] Chaabène I, Halayem S, Mrabet A, Hajri M, Bouden A. Quality of live among parents of children with autism spectrum disorders in Tunisia. *Tunis Med* 2018;96:172–7.
- [88] Guelfi J-D, Crocq M-A, Boehrer AE, Association AP. *DSM-5-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé*. Elsevier Health Sciences; 2023.
- [89] World Health Organization. Internal Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11): Autism Disorder. Published online 2021. Retrieved from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/437815624>
- [90] Kulage KM, Goldberg J, Usseglio J, Romero D, Bain JM, Smaldone AM. How has DSM-5 affected autism diagnosis? A 5-year follow-up systematic literature review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2020;50:2102–27.
- [91] Yayıci F, Miral S. A comparison of DSM-IV-TR and DSM-5 diagnostic classifications in the clinical diagnosis of autistic spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2017;47:101–9.
- [92] McPartland JC, Reichow B, Volkmar FR. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:368–83.
- [93] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A National Clinical Guideline [SIGN 145]: Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. 2016.
- [94] Wong CM, Koh HC. Brief report: investigating the implications of applying the new DSM-5 criteria for diagnosing autism spectrum disorder in a preschool population in Singapore. *J Autism Dev Disord* 2016;46:3177–82.
- [95] Sung M, Goh TJ, Tan BLJ, Chan JS, Liew HSA. Comparison of DSM-IV-TR and DSM-5 criteria in diagnosing autism spectrum disorders in Singapore. *J Autism Dev Disord* 2018;48:3273–81.
- [96] Carpenter P. Diagnosis and assessment in autism spectrum disorders. *Adv Ment Health Intellect Disabil* 2012;6:121–9.
- [97] Rutherford M, Maciver D, Johnston L, Prior S, Forsyth K. Development of a pathway for multidisciplinary neurodevelopmental assessment and diagnosis in children and young people. *Children* 2021;8:1033.
- [98] Whitehouse AJ, Evans K, Eapen V, Wray J. A national guideline for the assessment and diagnosis of autism spectrum disorders in Australia. *Brisb Aust Autism Coop Res Cent CRC* 2018.
- [99] Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994;24:659–85.
- [100] Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord* 1989;19:185–212.
- [101] Wing L, Leekam SR, Libby SJ, Gould J, Larcombe M. The diagnostic interview for social and communication disorders: Background, inter-rater reliability and clinical use. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43:307–25.
- [102] Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980.
- [103] South M, Williams BJ, McMahon WM, Owley T, Filipek PA, Shernoff E, et al. Utility of the Gilliam Autism Rating Scale in research and clinical populations. *J Autism Dev Disord* 2002;32:593–9.
- [104] Skuse D, Warrington R, Bishop D, Chowdhury U, Lau J, Mandy W, et al. The developmental, dimensional and diagnostic interview (3di): a novel computerized assessment for autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:548–58.
- [105] Randall M, Egberts KJ, Samtani A, Scholten RJ, Hooft L, Livingstone N, et al. Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018.
- [106] Lebersfeld JB, Swanson M, Clesi CD, O'Kelley SE. Systematic review and meta-analysis of the clinical utility of the

- ADOS-2 and the ADI-R in diagnosing autism spectrum disorders in children. *J Autism Dev Disord* 2021;1:1–14.
- [107] Moon SJ, Hwang JS, Shin AL, Kim JY, Bae SM, Sheehy-Knight J, et al. Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2019;61:1030–8.
- [108] Vermeirsch J, Verhaeghe L, Casaer A, Faes F, Oostra A, Roeyers H. Diagnosing autism spectrum disorder in toddlers born very preterm: estimated prevalence and usefulness of screeners and the autism diagnostic observation schedule (ADOS). *J Autism Dev Disord* 2021;51:1508–27.
- [109] Lai KY, Yuen EC, Hung SF, Leung PW. Autism diagnostic interview-revised within DSM-5 framework: Test of reliability and validity in Chinese children. *J Autism Dev Disord* 2022;52:1807–20.
- [110] Greene RK, Vasile I, Bradbury KR, Olsen A, Duvall SW. Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2) elevations in a clinical sample of children and adolescents who do not have autism: Phenotypic profiles of false positives. *Clin Neuropsychol* 2022;36:943–59.
- [111] Evers K, Debbaut E, Maljaars J, Steyaert J, Noens I. Do parental interviews for ASD converge with clinical diagnoses? An empirical comparison of the 3di and the DISCO in children with ASD, a clinically-referred Group, and typically developing children. *J Autism Dev Disord* 2020;50:1324–36.
- [112] Halayem S, Touati M, Belhaj A, Gouider R, Mrad R, Bouden A. Contributions of autism evaluation unit in the clinical diagnosis of autism spectrum disorders. *Tunis Med* 2019;97:352–9.
- [113] Charfi N, Halayem S, Touati M, Mrabet A, Bouden A. Étude des facteurs de risque des comportements agressifs dans les troubles du spectre autistique. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2016;64:147–54.
- [114] Cherif L, Boudabous J, Khemekhem K, Mkawer S, Ayadi H, Moalla Y. Feeding problems in children with autism spectrum disorders. *J Fam Med* 2018;1:30–9.
- [115] Hajri M, Abbes Z, Dhouib S, Ouanes S, Mrabet A, Daghfous R, et al. Bumetanide in the management of autism. Tunisian experience in Razi Hospital. *Tunis Med* 2019;97:971–7.
- [116] Ben Abid H. L'anxiété dans le trouble du spectre de l'autisme : étude clinique et rôle des aspects sensoriels [thèse: médecine]. Monastir: Université de Monastir; 2020.
- [117] Hajri M. Apport de la remédiation cognitive dans la prise en charge des enfants présentant un trouble du spectre autistique [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2016.
- [118] Albanna A, Sultan M, Derby H, Arjamand F, AlShuaibat S, Alloub Z, et al. Dubai Clinical Practice Guidelines for Autism Spectrum Disorder (ASD) in Children and Adolescents (from Birth to 18 Years of Age) 2021. *Dubai Med J* 2024;7:345–93.
- [119] Akoury-Dirani L, Alameddine M, Salamoun M. Validation of the Lebanese Childhood Autism Rating Scale—Second Edition—High Functioning Version. *Res Autism Spectr Disord* 2013;7:1332–8.
- [120] Alasmari M, Alduais A, Qasem F, Almaghlouth S, AlAmri L. Examining Language, Speech and Behaviour Characteristics: A Cross-Sectional Study in Saudi Arabia Using the Arabic Version of Gilliam Autism Rating Scale. *Children* 2024;11:472.
- [121] Dow D, Holbrook A, Toolan C, McDonald N, Sterrett K, Rosen N, et al. The brief observation of symptoms of autism (BOSA): development of a new adapted assessment measure for remote telehealth administration through COVID-19 and beyond. *J Autism Dev Disord* 2022;52:5383–94.
- [122] Keehn RM, Enneking B, James C, Tang Q, Rouse M, Hines E, et al. Telehealth evaluation of pediatric neurodevelopmental disabilities during the COVID-19 pandemic: Clinician and caregiver perspectives. *J Dev Behav Pediatr* 2022;43:262–72.
- [123] Décret Présidentiel n° 2022-318 du 8 avril 2022, fixant les conditions générales d'exercice de la télémédecine et les domaines de son application. *Journal Officiel de la République Tunisienne* 2022;2022(040).
- [124] Chiha K. Hospitalisation postnatale : Vécu des mères et impact sur les relations mère-bébé [thèse: médecine]. Sfax: Université de Sfax, 2020.
- [125] Lai M-C, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:11–24.
- [126] Lockwood Estrin G, Milner V, Spain D, Happé F, Colvert E. Barriers to autism spectrum disorder diagnosis for young women and girls: A systematic review. *Rev J Autism Dev Disord* 2021;8:454–70.
- [127] Rynkiewicz A, Janas-Kozik M, Słopień A. Girls and women with autism. *Psychiatr Pol* 2019;53:737–52.
- [128] Harrison AJ, Long KA, Tommet DC, Jones RN. Examining the role of race, ethnicity, and gender on social and behavioral ratings within the Autism Diagnostic Observation Schedule. *J Autism Dev Disord* 2017;47:2770–82.
- [129] Huang M, Zhou Z. Perceived self-efficacy, cultural values, and coping styles among Chinese families of children with autism. *Int J Sch Educ Psychol* 2016;4:61–70.
- [130] Tonnisen BL, Boan AD, Bradley CC, Charles J, Cohen A, Carpenter LA. Prevalence of autism spectrum disorders among children with intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil* 2016;121:487–500.
- [131] Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. *Nature* 1977;265:726–8.
- [132] Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA. Characteristics and concordance of

- autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:907–14.
- [133] Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63–77.
- [134] Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *Jama* 2014;311:1770–7.
- [135] Grønborg TK, Schendel DE, Parner ET. Recurrence of autism spectrum disorders in full-and half-siblings and trends over time: a population-based cohort study. *JAMA Pediatr* 2013;167:947–53.
- [136] Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Kuo DZ, Apkon S, Davidson LF, et al. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2020;145.
- [137] Huguet G, Bourgeron T. Genetic causes of autism spectrum disorders. *Neuronal Synaptic Dysfunct. Autism Spectr. Disord. Intellect. Disabil.*, Elsevier; 2016, p. 13–24.
- [138] Clifford S, Dissanayake C, Bui QM, Huggins R, Taylor AK, Loesch DZ. Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. *J Autism Dev Disord* 2007;37:738–47.
- [139] Ciobanu C-G, Nucă I, Popescu R, Antoci L-M, Caba L, Ivanov AV, et al. Narrative Review: Update on the Molecular Diagnosis of Fragile X Syndrome. *Int J Mol Sci* 2023;24:9206.
- [140] Baker EK, Godler DE, Bui M, Hickerton C, Rogers C, Field M, et al. Exploring autism symptoms in an Australian cohort of patients with Prader-Willi and Angelman syndromes. *J Neurodev Disord* 2018;10:1–8.
- [141] Dagli A, Mathews J, Willimas C. Angelman Syndrome. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors., Washington: GeneReviews; 1998.
- [142] Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B, Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:327–32.
- [143] Erlandson A, Hagberg B. MECP2 abnormality phenotypes: clinicopathologic area with broad variability. *J Child Neurol* 2005;20:727–32.
- [144] Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:344–55.
- [145] Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, Whitaker AH. Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing < 2000 grams. *Pediatrics* 2011;128:883–91.
- [146] Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr* 2012;161:830–6.
- [147] Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:287–300.
- [148] Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6696.
- [149] Palmer N, Beam A, Agniel D, Eran A, Manrai A, Spettell C, et al. Association of sex with recurrence of autism spectrum disorder among siblings. *JAMA Pediatr* 2017;171:1107–12.
- [150] Sumi S, Taniai H, Miyachi T, Tanemura M. Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya, Japan. *J Hum Genet* 2006;51:518–22.
- [151] Gangai M, Karim E, Paruk S. Clinical profile of children and adolescents with autism spectrum disorder in Durban, South Africa. *South Afr J Psychiatry* 2024;30:2230.
- [152] Ahrens AP, Hyötyläinen T, Petrone JR, Igelström K, George CD, Garrett TJ, et al. Infant microbes and metabolites point to childhood neurodevelopmental disorders. *Cell* 2024;187:1853–1873. e15.
- [153] Lian W-B, Selina K-Y. Profile of children diagnosed with autistic spectrum disorder managed at a tertiary child development unit. *Singapore Med J* 2012;794–800.
- [154] Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res* 2016;9:951–8.
- [155] Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702–13.
- [156] Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Estebar R, Galán IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45:1987–96.
- [157] Stergiakouli E, Thapar A, Smith GD. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood: evidence against confounding. *JAMA Pediatr* 2016;170:964–70.
- [158] Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, et al. Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood. *JAMA Psychiatry* 2020;77:180–9.
- [159] Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to acetaminophen and risk for attention deficit hyperactivity disorder and autistic spectrum disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of cohort studies. *Am J Epidemiol* 2018;187:1817–27.
- [160] Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Estebar R, Inoue K, Cadman T, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-

- deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. vol. 36. Springer; 2021.
- [161] Patel R, Sushko K, van den Anker J, Samiee-Zafarghandy S. Long-term safety of prenatal and neonatal exposure to paracetamol: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:2128.
- [162] Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzknecht ZE, Gentry L, Rao R, et al. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *J Int Med Res* 2017;45:407–38.
- [163] Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Jama* 2013;309:1696–703.
- [164] Meyyazhagan A, Bhotla HK, Tsibizova V, Pappuswamy M, Chaudhary A, Arumugam VA, et al. Nutrition paves the way to environmental toxicants and influences fetal development during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023;89:102351.
- [165] Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet* 1998;351:637–41.
- [166] World Health Organization. MMR and autism. Published online 2002. Retrieved from <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/mmr-vaccines-and-autism>
- [167] Centers for Disease Control and Prevention USD of H& HS. Autism and Vaccines. Published online 2021. Retrieved from <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>
- [168] Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Evidence-Based Child Health Cochrane Rev J* 2013;8:2076–238.
- [169] Gidengil C, Goetz MB, Maglione M, Newberry SJ, Chen P, O'Hollaren K, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: an update 2021.
- [170] Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, mumps, rubella vaccination and autism: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2019;170:513–20.
- [171] DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr* 2013;163:561–7.
- [172] Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology* 2014;44:121–31.
- [173] Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32:3623–9.
- [174] Saghazadeh A, Rezaei N. Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and mercury. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;79:340–68.
- [175] James S, Stevenson SW, Silove N, Williams K. Chelation for autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
- [176] Sulaiman R, Wang M, Ren X. Exposure to aluminum, cadmium, and mercury and autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis. *Chem Res Toxicol* 2020;33:2699–718.
- [177] Wright B, Pearce H, Allgar V, Miles J, Whitton C, Leon I, et al. A comparison of urinary mercury between children with autism spectrum disorders and control children. *PLoS One* 2012;7:e29547.
- [178] Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2014;4:e360–e360.
- [179] Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci* 2019;76:1275–97.
- [180] Chehbani F, Gallello G, Brahim T, Ouanes S, Douki W, Gaddour N, et al. The status of chemical elements in the blood plasma of children with autism spectrum disorder in Tunisia: A case-control study. *Environ Sci Pollut Res* 2020;27:35738–49.
- [181] Paz Y, Roth-Hanania R, Gabis LV, Orlitsky T, Zilka-Cohen N, Zahn-Waxler C, et al. Predicting autism from young Infants' empathic responding: A prospective study. *Dev Psychopathol* 2024;1–15.
- [182] Lapointe M, Poirier N, Abouzeid N. Le degré de sécurité d'attachement et les comportements problématiques des enfants présentant un trouble du spectre de l'autisme. *Devenir* 2020;32:201–28.
- [183] Teague SJ, Newman LK, Tonge BJ, Gray KM. Caregiver mental health, parenting practices, and perceptions of child attachment in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2018;48:2642–52.
- [184] Bayar C. Qualité de l'attachement chez les enfants avec trouble du spectre de l'autisme [thèse: médecine]. Monastir: Université de Monastir; 2024.
- [185] Pichou P, Marec-Breton N, Lemoine L. Revue de littérature sur la qualité d'attachement des enfants avec un trouble du spectre de l'autisme avec ou sans une déficience intellectuelle associée. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2024;72:31–46.
- [186] Yuan G, Zhu Z, Guo H, Yang H, Zhang J, Zhang K, et al. Screen Time and Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Systematic Review of Risk, Usage, and

Addiction. J Autism Dev Disord 2024;1–15.

- [187] Liu H, Zhu X, Ge B, Huang M, Li X. The association between screen exposure and autism spectrum disorder in children: meta-analysis. Rev Environ Health 2025;40:437–44.
- [188] Harlé B. Intensive early screen exposure as a causal factor for symptoms of autistic spectrum disorder: The case for «Virtual autism». Trends Neurosci Educ 2019;17:100119.
- [189] Sarfraz S, Shlaghya G, Narayana SH, Mushtaq U, Ameen BS, Nie C, et al. Early screen-time exposure and its association with risk of developing autism spectrum disorder: a systematic review. Cureus 2023;15.
- [190] Sadeghi S, Pouretemad HR, Badv RS, Brand S. Associations between symptom severity of autism spectrum disorder and screen time among toddlers aged 16 to 36 months. Behav Sci 2023;13:208.
- [191] Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. Genet Med 2013;15:399–407.
- [192] Simonoff E. Genetic counseling in autism and pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord 1998;28:447–56.
- [193] Kreiman BL, Boles RG. State of the art of genetic testing for patients with autism: a practical guide for clinicians. Semin. Pediatr. Neurol., vol. 34, Elsevier; 2020, p. 100804.
- [194] Chehbani F, Tomaiuolo P, Picinelli C, Baccarin M, Castronovo P, Scattoni ML, et al. Yield of array-CGH analysis in Tunisian children with autism spectrum disorder. Mol Genet Genomic Med 2022;10:e1939.
- [195] Schaefer GB, Starr L, Pickering D, Skar G, DeHaai K, Sanger WG. Array comparative genomic hybridization findings in a cohort referred for an autism evaluation. J Child Neurol 2010;25:1498–503.
- [196] Jacquemont M-L, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. J Med Genet 2006;43:843–9.
- [197] Weinstein V, Tanpaiboon P, Chapman KA, Mew NA, Hofherr S. Do the data really support ordering fragile X testing as a first-tier test without clinical features? Genet Med 2017;19:1317–22.
- [198] Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaur G, Thiruvahindrapuram B, Lionel AC, et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. JAMA 2015;314:895–903.
- [199] Kalsner L, Twachtman-Bassett J, Tokarski K, Stanley C, Dumont-Mathieu T, Cotney J, et al. Genetic testing including targeted gene panel in a diverse clinical population of children with autism spectrum disorder: Findings and implications. Mol

Genet Genomic Med 2018;6:171–85.

- [200] Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. Genet Med 2019;21:2413–21.
- [201] Arteche-López A, Gómez Rodríguez MJ, Sanchez Calvin MT, Quesada-Espinosa JF, Lezana Rosales JM, Palma Milla C, et al. Towards a change in the diagnostic algorithm of autism spectrum disorders: evidence supporting whole exome sequencing as a first-tier test. Genes 2021;12:560.
- [202] Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2021;23:2029–37.
- [203] Byrne D, Fisher A, Baker L, Twomey EL, Gorman KM. Yield of brain MRI in children with autism spectrum disorder. Eur J Pediatr 2023;182:3603–9.
- [204] Du Y, Chen L, Yan M-C, Wang Y-L, Zhong X-L, Xv C-X, et al. Neurometabolite levels in the brains of patients with autism spectrum disorders: A meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies (N= 1501). Mol Psychiatry 2023;28:3092–103.
- [205] Thomson AR, Pasanta D, Arichi T, Puts NA. Neurometabolite differences in Autism as assessed with Magnetic Resonance Spectroscopy: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2024:105728.
- [206] Boddaert N, Zilbovicius M, Philipe A, Robel L, Bourgeois M, Barthélémy C, et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. PLOS One 2009;4:e4415.
- [207] Gurau O, Bosl WJ, Newton CR. How useful is electroencephalography in the diagnosis of autism spectrum disorders and the delineation of subtypes: a systematic review. Front Psychiatry 2017;8:121.
- [208] Lukmanji S, Manji SA, Kadhim S, Sauro KM, Wirrell EC, Kwon C-S, et al. The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. Epilepsy Behav 2019;98:238–48.
- [209] Assuah FB, Emanuel B, Lacasse BM, Beggs J, Lou J, Motta FC, et al. A literature review of similarities between and among patients with autism spectrum disorder and epilepsy. Cureus 2023;15.
- [210] Mkaouer S. Troubles du spectre de l'autisme chez les enfants épileptiques : fréquence et facteurs de risque [thèse: médecine]. Sfax: Université de Sfax, 2020.
- [211] Zarakoviti E, Shafran R, Skuse D, McTague A, Batura N, Palmer T, et al. Factor associated with the occurrence of epilepsy in autism: a systematic review. J Autism Dev Disord 2023;53:3873–90.
- [212] Campistol J, Díez-Juan M, Callejón L, Fernandez-De

- Miguel A, Casado M, Garcia Cazorla A, et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:842–7.
- [213] Schiff M, Benoit J-F, Aissaoui S, Boepsflug-Tanguy O, Mouren M-C, de Baulny HO, et al. Should Metabolic Diseases Be Systematically Screened in Nonsyndromic Autism Spectrum Disorders? *Autism* 2011;182:66.
- [214] Kraoua I, Benrhouma H, Rouissi A, Youssef-Turki IB, Zouari B, Kaabachi N, et al. Diagnostic et prise en charge des maladies neurométaboliques en Tunisie. Etude prospective sur trois ans. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:568–74.
- [215] Ben Halim N, Ben Alaya Bouafif N, Romdhane L, Kefi Ben Atig R, Chouchane I, Bouyacoub Y, et al. Consanguinity, endogamy, and genetic disorders in Tunisia. *J Community Genet* 2013;4:273–84.
- [216] Gogou M, Evangelou A. Is metabolic screening necessary in children with autism spectrum disorder? A Mini Review. *J Pediatr Neurol* 2019;17:199–205.
- [217] Žigman T, Petković Ramadža D, Šimić G, Barić I. Inborn errors of metabolism associated with autism spectrum disorders: approaches to intervention. *Front Neurosci* 2021;15:673600.
- [218] Ng M, de Montigny JG, Ofner M, Docé MT. Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003–2013. *Health Promot Chronic Dis Prev Can Res Policy Pract* 2017;37:1.
- [219] Son JS, Zheng LJ, Rowehl LM, Tian X, Zhang Y, Zhu W, et al. Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the Simons simplex collection. *PLoS One* 2015;10:e0137725.
- [220] Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci* 2018;194:111–9.
- [221] McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133:872–83.
- [222] Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P. Parent mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *BMJ* 2010;375:2152–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60587-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60587-9).
- [223] Kaale A, Smith L, Sponheim E. A randomized controlled trial of preschool-based joint attention intervention for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2012;53:97–105.
- [224] Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, Kwon S, Locke J. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. *J Autism Dev Disord* 2010;40:1045–56.
- [225] Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Effects of joint attention mediated learning for toddlers with autism spectrum disorders: An initial randomized controlled study. *Early Child Res Q* 2013;28:249–58.
- [226] Zheng S, Kim H, Salzman E, Ankenman K, Bent S. Improving Social Knowledge and Skills among Adolescents with Autism: Systematic Review and Meta-Analysis of UCLA PEERS® for Adolescents. *Autism Dev Disord* n.d.;51:4488–503. [DOI:10.1007/s10803-021-04885-1](https://doi.org/10.1007/s10803-021-04885-1).
- [227] American Speech-Language-Hearing Association. Roles and responsibilities of speech-language pathologists with respect to augmentative and alternative communication: Position Statement n.d.
- [228] White EN, Ayres KM, Snyder SK, Cagliani RR, Ledford JR. Augmentative and alternative communication and speech production for individuals with ASD: A systematic review. *J Autism Dev Disord* 2021;51:4199–212.
- [229] Sigafoos J, Green VA, Payne D, SON SH, O'Reilly MF, Lancioni GE, et al. Technology-Assisted Communication Interventions for Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review 2020.
- [230] Koegel LK, Koegel RL, Harrower JK, Carter CM. Pivotal response intervention I: Overview of approach. *J Assoc Pers Sev Handicaps* 1999;24:174–85.
- [231] Mohammadzaheri F, Koegel LK, Bakhshi E, Khosrowabadi R, Soleymani Z. The effect of teaching initiations on the communication of children with autism spectrum disorder: A randomized clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2021;1–12.
- [232] Ona HN, Larsen K, Nordheim LV, Brurberg KG. Effects of pivotal response treatment (PRT) for children with autism spectrum disorders (ASD): A systematic review. *Rev J Autism Dev Disord* 2020;7:78–90.
- [233] Pacia C, Holloway J, Gunning C, Lee H. A systematic review of family-mediated social communication interventions for young children with autism. *Rev J Autism Dev Disord* 2022;9:208–34.
- [234] Steinbrenner JR, Hume K, Odom SL, Morin KL, Nowell SW, Tomaszewski B, et al. Evidence-based practices for children, youth, and young adults with autism. *FPG Child Dev Inst* 2020.
- [235] Trembath D, Varcin K, Waddington H, Sulek R, Pillar S, Allen G, et al. National guideline for supporting the learning, participation, and wellbeing of autistic children and their families in Australia 2022.
- [236] Hampton LH, Kaiser A. Intervention effects on spoken-language outcomes for children with autism: a systematic review and meta-analysis. *J Intellect Disabil Res* 2016;60:444–63.
- [237] Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, Evans EW, Scampini R, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr* 2010;157:259–64.

- [238] Holbrook S, Israelsen M. Speech prosody interventions for persons with autism spectrum disorders: A systematic review. *Am J Speech Lang Pathol* 2020;29:2189–205.
- [239] Center NA. Findings and conclusions: National standards project, phase 2. Randolph MA 2015. Published online 2015. Retrieved from <https://www.nationalautismcenter.org/wp-content/uploads/2015/04/NSP2.pdf>
- [240] Gosling CJ, Cartigny A, Mellier BC, Solanes A, Radua J, Delorme R. Efficacy of psychosocial interventions for Autism spectrum disorder: an umbrella review. *Mol Psychiatry* 2022;27:3647–56.
- [241] Tachibana Y, Miyazaki C, Ota E, Mori R, Hwang Y, Kobayashi E, et al. A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PLOS ONE* 2017;12:1–28.
- [242] Gaddour N, Jabnouni N, Bahri J, Nouira O. Expérience avec le DIR-FloorTime. *Handicap et Prévention* 2011.
- [243] Asta L, Persico AM. Differential predictors of response to early start Denver model vs. early intensive behavioral intervention in young children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Brain Sci* 2022;12:1499.
- [244] Reichow B, Barton EE, Boyd BA, Hume K. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
- [245] Wilkenfeld DA, McCarthy AM. Ethical concerns with applied behavior analysis for autism spectrum" disorder". *Kennedy Inst Ethics J* 2020;30:31–69.
- [246] Binns AV, Oram Cardy J. Developmental social pragmatic interventions for preschoolers with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism Dev Lang Impair* 2019;4:2396941518824497.
- [247] Parsons L, Cordier R, Munro N, Joosten A, Speyer R. A systematic review of pragmatic language interventions for children with autism spectrum disorder. *PloS One* 2017;12:e0172242.
- [248] Sandbank M, Bottema-Beutel K, Crowley S, Cassidy M, Dunham K, Feldman JI, et al. Project AIM: Autism intervention meta-analysis for studies of young children. *Psychol Bull* 2020;146:1.
- [249] Young RL, Posselt M. Using the transporters DVD as a learning tool for children with autism spectrum disorders (ASD). *J Autism Dev Disord* 2012;42:984–91.
- [250] Zhang Q, Wu R, Zhu S, Le J, Chen Y, Lan C, et al. Facial emotion training as an intervention in autism spectrum disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Autism Res* 2021;14:2169–82.
- [251] Berggren S, Fletcher-Watson S, Milenkovic N, Marschik PB, Bölte S, Jonsson U. Emotion recognition training in autism spectrum disorder: A systematic review of challenges related to generalizability. *Dev Neurorehabilitation* 2018;21:141–54.
- [252] Bahri, J. Utilisation de la méthode "neuropsychological educational approach to remediation": vers une approche intégrative cognitivo-sociale dans l'autisme. médecine. Université de Tunis El Manar, 2024.
- [253] Ben Fraj S. Programme d'Education et d'Enrichissement des Relations Sociales (PEERS): effets sur les compétences sociales des adolescents avec trouble du spectre autistique. médecine [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2024.
- [254] Bahri J, Abbes ZS, Ben Yahia H, Halayem S, Jelili S, Hajri M, et al. Toward an integrative socio-cognitive approach in autism spectrum disorder: NEAR method adaptation—study protocol. *Front Psychiatry* 2023;14.
- [255] Schreibman L, Dawson G, Stahmer AC, Landa R, Rogers SJ, McGee GG, et al. Naturalistic developmental behavioral interventions: Empirically validated treatments for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2015;45:2411–28.
- [256] Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010;125:e17–23.
- [257] Rogers SJ, Estes A, Lord C, Munson J, Rocha M, Winter J, et al. A multisite randomized controlled two-phase trial of the Early Start Denver Model compared to treatment as usual. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:853–65.
- [258] Yi J, Kim W, Lee J. Effectiveness of the SCERTS model-based interventions for autistic children: A systematic review. *J Speech Lang Hear Res* 2022;65:2662–76.
- [259] Waddington H, Reynolds JE, Macaskill E, Curtis S, Taylor LJ, Whitehouse AJ. The effects of JASPER intervention for children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism* 2021;25:2370–85.
- [260] Ingersoll B, Berger N, Carlsen D, Hamlin T. Improving social functioning and challenging behaviors in adolescents with ASD and significant ID: A randomized pilot feasibility trial of reciprocal imitation training in a residential setting. *Dev Neurorehabilitation* 2017;20:236–46.
- [261] Brian JA, Smith IM, Zwaigenbaum L, Roberts W, Bryson SE. The Social ABCs caregiver-mediated intervention for toddlers with autism spectrum disorder: Feasibility, acceptability, and evidence of promise from a multisite study. *Autism Res* 2016;9:899–912.
- [262] Tiede G, Walton KM. Meta-analysis of naturalistic developmental behavioral interventions for young children with autism spectrum disorder. *Autism* 2019;23:2080–95.
- [263] Crank JE, Sandbank M, Dunham K, Crowley S,

- Bottema-Beutel K, Feldman J, et al. Understanding the effects of naturalistic developmental behavioral interventions: A project AIM meta-analysis. *Autism Res* 2021;14:817–34.
- [264] Kent C, Cordier R, Joosten A, Wilkes-Gillan S, Bundy A, Speyer R. A systematic review and meta-analysis of interventions to improve play skills in children with autism spectrum disorder. *Rev J Autism Dev Disord* 2020;7:91–118.
- [265] Schoen SA, Lane SJ, Mailloux Z, May-Benson T, Parham LD, Smith Roley S, et al. A systematic review of ayres sensory integration intervention for children with autism. *Autism Res* 2019;12:6–19.
- [266] Lane SJ, Mailloux Z, Schoen S, Bundy A, May-Benson TA, Parham LD, et al. Neural Foundations of Ayres Sensory Integration®. *Brain Sci* 2019;9:153.
- [267] Kashefimehr B, Kayihan H, Huri M. The effect of sensory integration therapy on occupational performance in children with autism. *OTJR Occup Particip Health* 2018;38:75–83.
- [268] Omairi C, Mailloux Z, Antoniuk SA, Schaaf R. Occupational therapy using Ayres Sensory Integration®: A randomized controlled trial in Brazil. *Am J Occup Ther* 2022;76.
- [269] Chan PL, Poon MY, Bux V, Wong SK, Chu AW, Louie FT, et al. Occupational therapy using an Ayres Sensory integration® approach for school-age children—a randomized controlled trial. *World Fed Occup Ther Bull* 2023;79:228–35.
- [270] Pfeiffer BA, Koenig K, Kinnealey M, Sheppard M, Henderson L. Effectiveness of sensory integration interventions in children with autism spectrum disorders: A pilot study. *Am J Occup Ther* 2011;65:76–85.
- [271] Schaaf RC, Benevides T, Mailloux Z, Faller P, Hunt J, Van Hooydonk E, et al. An intervention for sensory difficulties in children with autism: A randomized trial. *J Autism Dev Disord* 2014;44:1493–506.
- [272] Raditha C, Handryastuti S, Pusponegoro HD, Mangunatmadja I. Positive behavioral effect of sensory integration intervention in young children with autism spectrum disorder. *Pediatr Res* 2023;93:1667–71.
- [273] Bodison SC, Parham LD. Specific sensory techniques and sensory environmental modifications for children and youth with sensory integration difficulties: A systematic review. *Am J Occup Ther* 2018;72:7201190040p1–11.
- [274] Gill K, Thompson-Hodgetts S, Rasmussen C. A critical review of research on the Alert Program®. *J Occup Ther Sch Early Interv* 2018;11:212–28.
- [275] Weitlauf AS, Sathe N, McPheeters ML, Warren ZE. Interventions targeting sensory challenges in autism spectrum disorder: a systematic review. *Pediatrics* 2017;139.
- [276] Wetherby AM, Guthrie W, Woods J, Schatschneider C, Holland RD, Morgan L, et al. Parent-implemented social intervention for toddlers with autism: An RCT. *Pediatrics* 2014;134:1084–93.
- [277] Ramdoss S, Machalicek W, Rispoli M, Mulloy A, Lang R, O'Reilly M. Computer-based interventions to improve social and emotional skills in individuals with autism spectrum disorders: A systematic review. *Dev Neurorehabilitation* 2012;15:119–35.
- [278] Wolstencroft J, Kerry E, Denyer H, Watkins A, Mandy W, Skuse D. New approaches to social skills training: Blended group interventions for girls with social communication difficulties. *Autism Res* 2021;14:1061–72.
- [279] Cheung PP, Brown T, Yu M, Siu AM. The effectiveness of a school-based social cognitive intervention on the social participation of Chinese children with autism. *J Autism Dev Disord* 2021;51:1894–908.
- [280] Afsharnejad B, Falkmer M, Black MH, Alach T, Lenhard F, Fridell A, et al. Cross-cultural adaptation to Australia of the KONTAKT® social skills group training program for youth with autism spectrum disorder: A feasibility study. *J Autism Dev Disord* 2020;50:4297–316.
- [281] Idris S, van Pelt BJ, Jagersma G, Duvekot J, Maras A, van der Ende J, et al. A randomized controlled trial to examine the effectiveness of the Dutch version of the Program for the Education and Enrichment of Relational Skills (PEERS®). *BMC Psychiatry* 2022;22:293.
- [282] O'Donoghue M, O'Dea A, O'Leary N, Kennedy N, Forbes J, Murphy CA. Systematic review of peer-mediated intervention for children with autism who are minimally verbal. *Rev J Autism Dev Disord* 2021;8:51–66.
- [283] Reichow B, Steiner AM, Volkmar F. Social skills groups for people aged 6 to 21 with autism spectrum disorders (ASD). *Campbell Syst Rev* 2012;8:1–76.
- [284] Yamada T, Miura Y, Oi M, Akatsuka N, Tanaka K, Tsukidate N, et al. Examining the treatment efficacy of PEERS in Japan: Improving social skills among adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2020;50:976–97.
- [285] Hall LJ, Leinert S, Jacquez J. A review of social skills manuals for adolescents with autism spectrum disorder. *Curr Dev Disord Rep* 2018;5:77–88.
- [286] Ke F, Whalon K, Yun J. Social skill interventions for youth and adults with autism spectrum disorder: A systematic review. *Rev Educ Res* 2018;88:3–42.
- [287] Attia M. Groupe de compétences sociales pour enfants avec autisme : Module d'auto apprentissage. [Mémoire de master professionnel en thérapies comportementales et cognitives]. Sousse: Université de Sousse, 2017.
- [288] Schopler E, Lansing M, Reichler R, Marcus L. Psychoeducational Profile, Third Edition (PEP-3). Pro-Ed. Austin, TX: 2004.
- [289] Abderrahmane A, Mehrez Karim, Elferdjani Shiradje. La fiabilité du PEP-3 dans le contexte arabe (Algérie-Tunisie) 2024.

- [290] Rachman S. The evolution of behaviour therapy and cognitive behaviour therapy. *Behav Res Ther* 2015;64:1–8.
- [291] Drahota A, Wood JJ, Sze KM, Van Dyke M. Effects of cognitive behavioral therapy on daily living skills in children with high-functioning autism and concurrent anxiety disorders. *J Autism Dev Disord* 2011;41:257–65.
- [292] Hillman K, Dix K, Ahmed K, Lietz P, Trevitt J, O’Grady E, et al. Interventions for anxiety in mainstream school-aged children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Campbell Syst Rev* 2020;16:e1086.
- [293] Tseng A, Biagioli B, Francis SM, Conelea CA, Jacob S. Social cognitive interventions for adolescents with autism spectrum disorders: A systematic review. *J Affect Disord* 2020;274:199–204.
- [294] Sharma S, Hucke A, Matthews T, Grohmann D, Laws KR. Cognitive behavioural therapy for anxiety in children and young people on the autism spectrum: A systematic review and meta-analysis. *Bmc Psychol* 2021;9:1–16.
- [295] Perihan C, Bicer A, Bocanegra J. Assessment and treatment of anxiety in children with autism spectrum disorder in school settings: A systematic review and meta-analysis. *School Ment Health* 2022;14:153–64.
- [296] Clifford P, Gevers C, Jonkman KM, Boer F, Begeer S. The effectiveness of an attention-based intervention for school-aged autistic children with anger regulating problems: A randomized controlled trial. *Autism Res* 2022;15:1971–84.
- [297] McCrae CS, Chan WS, Curtis AF, Nair N, Deroche CB, Munoz M, et al. Telehealth cognitive behavioral therapy for insomnia in children with autism spectrum disorder: A pilot examining feasibility, satisfaction, and preliminary findings. *Autism* 2021;25:667–80.
- [298] Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: A randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700–9.
- [299] Ho BP, Stephenson J, Carter M. Cognitive-behavioral approach for children with autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Rev J Autism Dev Disord* 2014;1:18–33.
- [300] Weston L, Hodgekins J, Langdon PE. Effectiveness of cognitive behavioural therapy with people who have autistic spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2016;49:41–54.
- [301] Dandil Y, Smith K, Kinnaird E, Toloza C, Tchanturia K. Cognitive Remediation Interventions in Autism Spectrum Condition: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2020;11:1–12.
- [302] Delahunty A, Morice R. Rehabilitation of frontal/executive impairments in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30:760–7.
- [303] Delahunty A, Morice R, Frost B. Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psychol Med* 1993;23:221–7.
- [304] Abbes Z, Ben Yahia H, Hamza M, Boudén A. Module Guide du thérapeute et flexibilité cognitive. Version Enfant., Centre de Publication Universitaire de Tunisie; 2019.
- [305] Abbes Z, Ben Yahia H, Hamza M, Boudén A. Module Mémoire A et B. Version Enfant, Centre de Publication Universitaire de Tunisie; 2019.
- [306] Abbes Z, Ben Yahia H, Hamza M, Boudén A. Module Planification A et B. Version Enfant., Centre de Publication Universitaire de Tunisie; 2018.
- [307] Hajri M, Abbes Z, Ben YH, Boudali M, Hamza M, Boudén A. Place of cognitive remediation therapy in the management of autism spectrum disorder. *Int J Psychos Rehabil* 2017;21:55–6.
- [308] Hajri M, Abbes Z, Yahia HB, Ouane S, Halayem S, Boudén A, et al. Effects of cognitive remediation therapy in children with autism spectrum disorder: study protocol. *Int J Sci Res* 2016;5:2007–12.
- [309] Hajri M, Abbes Z, Yahia HB, Jelili S, Halayem S, Mrabet A, et al. Cognitive deficits in children with autism spectrum disorders: Toward an integrative approach combining social and non-social cognition. *Front Psychiatry* 2022;13:917121.
- [310] Boudali M. Utilisation de la remédiation cognitive chez les enfants souffrant de troubles spécifiques des apprentissages autistique [thèse : médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2019.
- [311] Taleb S. Adolescents à ultra haut risque de psychose : Parcours de soins en remédiation cognitive et réhabilitation sociale [thèse : médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2020.
- [312] Abbes Z, Taleb S, Yahia HB, Hmidi H, Hajri M, Jelili S, et al. Tunisian Adolescents at CHR for Psychosis: A Pilot Study of Cognitive Remediation in a LMIC. *Early Interv Psychiatry* 2025;19:e13614.
- [313] Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
- [314] Patra S, Nebhinani N, Viswanathan A, Kirubakaran R. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism Res* 2019;12:542–52.
- [315] Eslamzadeh M, Hebrani P, Behdani F, Moghadam MD, Panaghi L, Mirzadeh M, et al. Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iran J Psychiatry Behav Sci* n.d.;12.
- [316] Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 2015;172:1197–206.

- [317] Politte LC, Scahill L, Figueroa J, McCracken JT, King B, McDougle CJ. A randomized, placebo-controlled trial of extended-release guanfacin in children with autism spectrum disorder and ADHD symptoms: an analysis of secondary outcome measures. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1772–8.
- [318] Autism. Pharmacological treatment. *Medicina (Mex)* 2023;83:46–51.
- [319] Jaselskis CA, COOK JR EH, Fletcher KE, LEVENTHAL BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:322–7.
- [320] A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry* 1992;53:77–82.
- [321] Mano-Sousa BJ, Pedrosa AM, Alves BC, Galduroz JCF, Belo VS, Chaves VE, et al. Effects of risperidone in autistic children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Curr Neuropharmacol* 2021;19:538–52.
- [322] Persico AM, Ricciardello A, Lamberti M, Turriziani L, Cucinotta F, Brogna C, et al. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review-Part I: The past and the present. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;110:1–27.
- [323] Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Child Psychiatry Hum Dev* 2017;48:796–806.
- [324] Ichikawa H, Hiratani M, Yasuhara A, Tsujii N, Oshima T, Ono H, et al. An open-label extension long-term study of the safety and efficacy of aripiprazole for irritability in children and adolescents with autistic disorder in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:84–94.
- [325] DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, Williams JE, Carpenter LA, Raven S, et al. Pharmacotherapy of autism spectrum disorder: results from the randomized BAART clinical trial. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2019;39:626–35.
- [326] Williams K, Brignell A, Randall MJ, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:51.
- [327] Direction de la Pharmacie et du Médicament. Available from: <http://www.dpm.tn/medicaments-a-usage-humain/amms-par-nom-de-specialite>.
- [328] Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, Woolfenden S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
- [329] Hirota T, Veenstra-VanderWeele J, Hollander E, Kishi T. Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2014;44:948–57.
- [330] Wang M, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;2321–6.
- [331] McDougle CJ, Thom RP, Ravichandran CT, Palumbo ML, Politte LC, Mullett JE, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled pilot trial of mirtazapine for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology* 2022;47:1263–70.
- [332] Ghanizadeh A, Ayoobzadehshirazi A. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of adjuvant buspirone for irritability in autism. *Pediatr Neurol* 2015;52:77–81.
- [333] Ceranoglu TA, Wozniak J, Fried R, Galdo M, Hoskova B, DeLeon Fong M, et al. A retrospective chart review of buspirone for the treatment of anxiety in psychiatrically referred youth with high-functioning autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019;29:28–33.
- [334] Asadabadi M, Mohammadi M-R, Ghanizadeh A, Modabbernia A, Ashrafi M, Hassanzadeh E, et al. Celecoxib as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;225:51–9.
- [335] Ghaleiha A, Ghyasvand M, Mohammadi M-R, Farokhnia M, Yadegari N, Tabrizi M, et al. Galantamine efficacy and tolerability as an augmentative therapy in autistic children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2014;28:677–85.
- [336] Hayashi M, Mishima K, Fukumizu M, Takahashi H, Ishikawa Y, Hamada I, et al. Melatonin treatment and adequate sleep hygiene interventions in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord* n.d.:1–10.
- [337] Jones AP, Williamson PR, Whitehouse WP, Choonara I. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *Bmj* 2012;345.
- [338] Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:948–957. e4.
- [339] Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL, Breddy J, et al. Pediatric prolonged-release melatonin for sleep in children with autism spectrum disorder: impact on child behavior and caregiver's quality of life. *J Autism Dev Disord* 2019;49:3218–30.
- [340] Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med*

- Child Neurol 2011;53:783–92.
- [341] Cortese S, Wang F, Angriman M, Masi G, Bruni O. Sleep disorders in children and adolescents with autism spectrum disorder: diagnosis, epidemiology, and management. *CNS Drugs* 2020;34:415–23.
- [342] Keogh S, Bridle C, Siriwardena NA, Nadkarni A, Laparidou D, Durrant SJ, et al. Effectiveness of non-pharmacological interventions for insomnia in children with Autism Spectrum Disorder: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2019;14:1–13.
- [343] Frye RE. Social skills deficits in autism spectrum disorder: potential biological origins and progress in developing therapeutic agents. *CNS Drugs* 2018;32:713–34.
- [344] Erickson CA, Early M, Stigler KA, Wink LK, Mullett JE, McDougle CJ. An open-label naturalistic pilot study of acamprosate in youth with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:565–9.
- [345] Erickson CA, Wink LK, Early MC, Stiegelmeyer E, Mathieu-Frasier L, Patrick V, et al. Brief report: pilot single-blind placebo lead-in study of acamprosate in youth with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2014;44:981–7.
- [346] King BH, Wright DM, Handen BL, Sikich L, Zimmerman AW, McMahon W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:658–65.
- [347] Mohammadi M-R, Yadegari N, Hassanzadeh E, Farokhnia M, Yekehtaz H, Mirshafiee O, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus amantadine in children with autism: a 10-week randomized study. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:179–84.
- [348] Erickson CA, Veenstra-VanderWeele JM, Melmed RD, McCracken JT, Ginsberg LD, Sikich L, et al. STX209 (arbaclofen) for autism spectrum disorders: an 8-week open-label study. *J Autism Dev Disord* 2014;44:958–64.
- [349] Veenstra-VanderWeele J, Cook EH, King BH, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K, et al. Arbaclofen in children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:1390–8.
- [350] Parellada M, San José Cáceres A, Palmer M, Delorme R, Jones E, Parr J. Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Arbaclofen Administered for the Treatment of Social Function in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: Study Protocol for AIMS-2-. *Front Psychiatry* 2021;12.
- [351] Grandgeorge M, Lemonnier E, Degrez C, Jallot N. The effect of bumetanide treatment on the sensory behaviours of a young girl with Asperger syndrome. *Case Rep* 2014;2014:bcr2013202092.
- [352] Ben-Ari Y. NKCC1 chloride importer antagonists attenuate many neurological and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* 2017;40:536–54.
- [353] Lemonnier E, Ben-Ari Y. The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects. *Acta Paediatr* 2010;99:1885–8.
- [354] Hadjikhani N, Zürcher NR, Rogier O, Ruest T, Hippolyte L, Ben-Ari Y, et al. Improving emotional face perception in autism with diuretic bumetanide: a proof-of-concept behavioral and functional brain imaging pilot study. *Autism* 2015;19:149–57.
- [355] Hadjikhani N, Johnels JA, Lassalle A, Zürcher NR, Hippolyte L, Gillberg C, et al. Bumetanide for autism: more eye contact, less amygdala activation. *Sci Rep* 2018;8:3602.
- [356] Fernell E, Gustafsson P, Gillberg C. Bumetanide for autism: Open-label trial in six children. *Acta Paediatr* 2021;110:1548–53.
- [357] Lemonnier E, Degrez C, Phelep M, Tyzio R, Josse F, Grandgeorge M, et al. A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl Psychiatry* 2012;2:e202.
- [358] Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, Serret S, Rosier A, Roue M, et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2017;7.
- [359] Du L, Shan L, Wang B, Li H, Xu Z, Staal WG, et al. A pilot study on the combination of applied behavior analysis and bumetanide treatment for children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:585–8.
- [360] Zhang L, Huang CC, Dai Y, Luo Q, Ji Y, Wang K, et al. Symptom improvement in children with autism spectrum disorder following bumetanide administration is associated with decreased GABA/glutamate ratios. *Transl Psychiatry* 2020;10:9–9.
- [361] Sprengers JJ, Van Andel DM, Zuithoff NP, Keijzer-Veen MG, Schulp AJ, Scheepers FE, et al. Bumetanide for core symptoms of autism spectrum disorder (BAMBI): a single center, double-blinded, participant-randomized, placebo-controlled, phase-2 superiority trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2021;60:865–76.
- [362] Crutel V, Lambert E, Penelaud P-F, Albarrán Severo C, Fuentes J, Rosier A, et al. Bumetanide oral liquid formulation for the treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: Design of two phase III studies (SIGN Trials). *J Autism Dev Disord* 2021;51:2959–72.
- [363] Aye SZ, Ni H, Sein HH, Mon ST, Zheng Q, Wong YKY. The effectiveness and adverse effects of D-cycloserine compared with placebo on social and communication skills in individuals with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2021.
- [364] Minshawi NF, Wink LK, Shaffer R, Plawecki MH, Posey

- DJ, Liu H, et al. A randomized, placebo-controlled trial of D-cycloserine for the enhancement of social skills training in autism spectrum disorders. *Mol Autism* 2016;7:1–10.
- [365] Hardan AY, Hendren RL, Aman MG, Robb A, Melmed RD, Andersen KA, et al. Efficacy and safety of memantine in children with autism spectrum disorder: Results from three phase 2 multicenter studies. *Autism* 2019;23:2096–111.
- [366] Aman MG, Findling RL, Hardan AY, Hendren RL, Melmed RD, Kehinde-Nelson O, et al. Safety and efficacy of memantine in children with autism: randomized, placebo-controlled study and open-label extension. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:403–12.
- [367] Joshi G, Wozniak J, Faraone SV, Fried R, Chan J, Furtak S, et al. A prospective open-label trial of memantine hydrochloride for the treatment of social deficits in intellectually capable adults with autism spectrum disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:262–71.
- [368] Nikvarz N, Alaghband-Rad J, Tehrani-Doost M, Alimadadi A, Ghaeli P. Comparing efficacy and side effects of memantine vs. risperidone in the treatment of autistic disorder. *Pharmacopsychiatry* 2017;50:19–25.
- [369] Soorya LV, Fogg L, Ocampo E, Printen M, Youngkin S, Halpern D, et al. Neurocognitive outcomes from memantine: A pilot, double-blind, placebo-controlled trial in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2021;31:475–84.
- [370] Ghaleiha A, Asadabadi M, Mohammadi M-R, Shahei M, Tabrizi M, Hajiaghaei R, et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:783–9.
- [371] Karahmadi M, Javad Tarrahi M, Vatankhah Ardestani SS, Omranifard V, Farzaneh B. Efficacy of Memantine as Adjunct Therapy for Autism Spectrum Disorder in Children Aged. *Adv Biomed Res* 2018;2018:1–7.
- [372] Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, Spielholz C, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:294–321.
- [373] Wink LK, Adams R, Wang Z, Klaunig JE, Plawski MH, Posey DJ, et al. A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2016;7:1–9.
- [374] Main PA, Angley MT, O'Doherty CE, Thomas P, Fenech M. The potential role of the antioxidant and detoxification properties of glutathione in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab* 2012;9:1–37.
- [375] Lee T-M, Lee K-M, Lee C-Y, Lee H-C, Tam K-W, Loh E-W. Effectiveness of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55:196–206.
- [376] Dean OM, Gray K, Dodd S, Villagonzalo K-A, Brown E, Tonge B, et al. Does N-acetylcysteine improve behaviour in children with autism?: a mixed-methods analysis of the effects of N-acetylcysteine. *J Intellect Dev Disabil* 2019;44:474–80.
- [377] Ghanizadeh A, Moghimi-Sarani E. A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry* 2013;13:1–7.
- [378] Nikoo M, Radnia H, Farokhnia M, Mohammadi M-R, Akhondzadeh S. N-acetylcysteine as an adjunctive therapy to risperidone for treatment of irritability in autism: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Clin Neuropharmacol* 2015;38:11–7.
- [379] Miller RG, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
- [380] Ghaleiha A, Mohammadi E, Mohammadi M-R, Farokhnia M, Modabbernia A, Yekhtaz H, et al. Riluzole as an adjunctive therapy to risperidone for the treatment of irritability in children with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pediatr Drugs* 2013;15:505–14.
- [381] Nicolson R, Bennett T, Akintan O, Harvey C, Brian JA, Capano L, et al. A randomized controlled trial of riluzole in autism spectrum disorder. *Int. Meet. Autism Res. INSAR*, 2017.
- [382] Wink LK, Adams R, Horn PS, Tessier CR, Bantel AP, Hong M, et al. A randomized placebo-controlled cross-over pilot study of riluzole for drug-refractory irritability in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2018;48:3051–60.
- [383] Kohlhoff J, Cibralic S, Hawes DJ, Eapen V. Oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and social, emotional and behavioral functioning in children and adolescents: a systematic narrative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;135:104573.
- [384] Preti A, Melis M, Siddi S, Vellante M, Doneddu G, Fadda R. Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:54–68.
- [385] Bolognani F, del Valle Rubido M, Squassante L, Wandel C, Derkx M, Murtagh L, et al. A phase 2 clinical trial of a vasopressin V1a receptor antagonist shows improved adaptive behaviors in men with autism spectrum disorder. *Sci Transl Med* 2019;11.
- [386] Umbricht D, del Valle Rubido M, Hollander E, McCracken JT, Shic F, Scahill L, et al. A single dose, randomized, controlled proof-of-mechanism study of a novel vasopressin 1a receptor antagonist (RG7713) in high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:1914–23.
- [387] Jacob S, Veenstra-VanderWeele J, Murphy D, McCracken J, Smith J, Sanders K, et al. Efficacy and safety of balovaptan for socialisation and communication difficulties in

- autistic adults in North America and Europe: a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2022;9:199–210.
- [388] Hollander E, Jacob S, Jou RJ, McNamara N, Sikich L, Tobe R, et al. A Phase 2 Randomized Controlled Trial of Balovaptan in Pediatric Participants With Autism Spectrum Disorder. 2020 Virtual Meet., AACAP; 2020.
- [389] Vahdatpour C, Dyer AH, Tropea D. Insulin-Like Growth Factor 1 and Related Compounds in the Treatment of Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci* 2016;10.
- [390] Glaze DG, Neul JL, Kaufmann WE, Berry-Kravis E, Condon S, Stoms G, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology* 2019;92:e1912–25.
- [391] Kolevzon A, Breen MS, Siper PM, Halpern D, Frank Y, Rieger H, et al. Clinical trial of insulin-like growth factor-1 in Phelan-McDermid syndrome. *Mol Autism* 2022;13:1–5.
- [392] Berry-Kravis E, Horrigan JP, Tartaglia N, Hagerman R, Kolevzon A, Erickson CA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study of trofinetide in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatr Neurol* 2020;110:30–41.
- [393] Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, Sato A. Brain Symptoms of Tuberous Sclerosis Complex: Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2021;22:6677.
- [394] Jozwiak S, Kotulska K, Wong M, Bebin M. Modifying genetic epilepsies—results from studies on tuberous sclerosis complex. *Neuropharmacology* 2020;166:107908.
- [395] Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, et al. Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain Dev* 2019;41:1–10.
- [396] Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, Bindels-de Heus K, Rizopoulos D, Ten Hoopen LW, et al. A randomized controlled trial with everolimus for IQ and autism in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2019;93:e200–9.
- [397] Dy ABC, Tassone F, Eldeeb M, Salcedo-Arellano MJ, Tartaglia N, Hagerman R. Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. *Clin Genet* 2018;93:216–22.
- [398] Aman MG, Hollway JA, Veenstra-VanderWeele J, Handen BL, Sanders KB, Chan J, et al. Effects of metformin on spatial and verbal memory in children with ASD and overweight associated with atypical antipsychotic use. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018;28:266–73.
- [399] Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, Sanders KB, Shui A, Hollway JA, et al. Metformin for treatment of overweight induced by atypical antipsychotic medication in young people with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73:928–37.
- [400] Rossignol DA, Frye RE. The use of medications approved for Alzheimer's disease in autism spectrum disorder: a systematic review. *Front Pediatr* 2014;2:87–87.
- [401] Gabis LV, Ben-Hur R, Shefer S, Jokel A, Shalom DB. Improvement of language in children with autism with combined donepezil and choline treatment. *J Mol Neurosci* 2019;69:224–34.
- [402] Ure A, Cox GR, Haslam R, Williams K. Acetylcholinesterase inhibitors for autistic spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;2023:CD013851.
- [403] Da Silva Junior EA, Medeiros WMB, Torro N, de Sousa JMM, de Almeida IBCM, da Costa FB, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* 2022;44:e20200149.
- [404] Fusar-Poli L, Cavone V, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, et al. Cannabinoids for People with ASD: A Systematic Review of Published and Ongoing Studies. *Brain Sci* 2020;10:572.
- [405] Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism* 2021;12:1–11.
- [406] Naviaux RK, Curtis B, Li K, Naviaux JC, Bright AT, Reiner GE, et al. Low-dose suramin in autism spectrum disorder: a small, phase I/II, randomized clinical trial. *Ann Clin Transl Neurol* 2017;4:491–505.
- [407] Hough D, Mao A, Aman M, Yu F, Lozano R, Smith-Hicks C, et al. Suramin Intravenous Infusion for Treating Boys With Autism Spectrum Disorder: Results of a 14-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multidose, Phase 2 Study. 68th Annu. Meet., AACAP; 2021.
- [408] Hough D, Mao AR, Aman M, Lozano R, Smith-Hicks C, Martinez-Cerdeno V, et al. Randomized clinical trial of low dose suramin intravenous infusions for treatment of autism spectrum disorder. *Ann Gen Psychiatry* 2023;22:1–12.
- [409] Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:587–93.
- [410] Roy A, Roy M, Deb S, Unwin G, Roy A. Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: a systematic review. *J Intellect Disabil Res* 2015;59:293–306.
- [411] Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi M-R, Mohammadi M, Nouroozinejad G-H, Shabstari OL, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2008;39:237–45.
- [412] Samouh Y, Meftah A, Rahmoune I, Benjelloun G, Filali H. Étude transversale de prescription hors-AMM des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2021;69:422–6.
- [413] Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, Curatolo P. Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2013;35:119–27.

- [414] Campbell M, Anderson LT, Meier M. A comparison of haloperidol, behavior therapy, and their interaction in autistic children [proceedings]. *Psychopharmacol Bull* 1979;15:84–6.
- [415] Campbell M. On the use of neuroleptics in children and adolescents. vol. 15. SLACK Incorporated Thorofare, NJ; 1985.
- [416] Daoud M, Charfi F, Behi F, Hammouda AB, Bourgou S, Belhadj A. Les psychotropes en pédopsychiatrie et leur prescription hors AMM: une étude transversale en population clinique tunisienne. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2023;71:52–9.
- [417] Loi d'orientation n°2005-83 du 15 août 2005 relative à la promotion et à la protection des personnes handicapée. *Journal Officiel de la République Tunisienne*, 19 août 2005, N°66. p 2123.
- [418] Smida S. Inclusion scolaire des enfants avec trouble du spectre de l'autisme au gouvernorat de Monastir : Etat des lieux [thèse: médecine]. Tunis: Université de Monastir, 2024.
- [419] <http://www.femmes.gov.tn/fr/2023/12/26/la-ministre-de-la-famille-a-confirmed-lors-d'une-seance-de-travail-sur-le-programme-d'inclusion-des-enfants-atteints-du-spectre-autistique-dans-les-établissements-de-la-petite-enfance> n.d.
- [420] Ministère de la Femme, de la Famille, de l'Enfance et des Personnes Âgées, Société Tunisienne de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Guide de l'éducateur: vers l'inclusion des enfants avec trouble du spectre de l'autisme dans les institutions de la petite enfance. 2023. [Disponible en ligne] : <http://www.femmes.gov.tn/wp-content/uploads/2023/04/Guide-autisme-.pdf>
- [421] Tunisie | INCLUSION | Education Profiles [Internet]. [consulté 17 avr 2025]. Disponible sur : <https://education-profiles.org/fr/afrique-du-nord-et-asie-occidentale/tunisie/~inclusion>
- [422] Heflin LJ, Alberto PA. Establishing a behavioral context for learning for students with autism. *Focus Autism Dev Disabil* 2001;16:93–101.
- [423] Alberto P, Troutman AC. Applied behavior analysis for teachers. Merrill/Pearson Upper Saddle River; 2009.
- [424] UNICEF. Curriculum des compétences de vie. Published online 2019. Retrieved from <https://www.unicef.org/tunisia/media/1631/file/Curriculum-Compe%CC%81tences- de-vie-VF-Publication-Final-2019.pdf>
- [425] Ministre de la Santé Publique. Arrêté portant approbation du manuel des procédures relatives à la gestion des affaires de la médecine scolaire et universitaire. 1999. <http://www.legislation.tn/sites/default/files/fraction-journal-officiel/1999/1999F/044/TF19993044.pdf>
- [426] Segall MJ, Campbell JM. Factors influencing the educational placement of students with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2014;8:31–43.
- [427] McDonald CA, Donnelly JP, Feldman-Alguire AL, Rodgers JD, Lopata C, Thomeer ML. Special education service use by children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2019;49:2437–46.
- [428] Clarke L, Fung LK. The impact of autism-related training programs on physician knowledge, self-efficacy, and practice behavior: A systematic review. *Autism* 2022;26:1626–40.
- [429] Ministry of Education S. Preparing your child for a new school: A resource kit for parents of children with additional needs. 2018. Available from: <https://www.moe.gov.sg/-/media/files/special-education/preparing-your-child-for-a-new-school---a-resource-kit-for-parents-of-children-with-additional-needs.pdf>
- [430] Ministry of Social and Family Development S. Enabling Masterplan 2030 - Working Together Towards An Inclusive Singapore 2022. Available from: [https://www.msf.gov.sg/docs/default-source/enabling-masterplan/enablingmasterplan2030summary.pdf?sfvrsn=b54089e0\\_3](https://www.msf.gov.sg/docs/default-source/enabling-masterplan/enablingmasterplan2030summary.pdf?sfvrsn=b54089e0_3)
- [431] Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of complementary and alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism* 2017;21:387–402.
- [432] Matson JL, Sturmey P. Handbook of autism and pervasive developmental disorder: Assessment, diagnosis, and treatment. Springer Nature; 2022.
- [433] Hoffer LJ. Complementary or alternative medicine: the need for plausibility. *Cmaj* 2003;168:180–2.
- [434] Choo S, Choo S. Chapter 21. Complementary and Alternative Medicine for Children with Special Needs. In: Rainbow Dreams – A Holistic Approach to Helping Children with Special Needs. 3rd ed. Rainbow Centre, Singapore; 2012. Rainbow Dreams – Holist. Approach Help. Child. Spec. Needs, n.d.
- [435] Chtourou M, Naifar M, Grayaa S, Hajkacem I, Touhemi DB, Ayadi F, et al. Nutritional status in Tunisian children with autism spectrum disorders. *Clin Chim Acta* 2019;493:S621.
- [436] Chtourou M. Profil biochimique dans les troubles du spectre de l'autisme Thèse de doctorat en médecine [thèse: médecine]. Sfax: Université de Sfax, 2017.
- [437] Pancheva R, Chamova R, Marinov D, Toneva A, Dzhogova M, Eyubova S, et al. Therapeutic diets and supplementation: exploring their impact on autism spectrum disorders in childhood–A narrative review of recent clinical trials. *Res Autism Spectr Disord* 2024;112:102352.
- [438] Piwowarczyk A, Horvath A, Łukasik J, Pisula E, Szajewska H. Gluten-and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr* 2018;57:433–40.
- [439] Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi SS, Rhoads JM. Are 'leaky gut' and behavior associated

- with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci* 2015;18:177–85.
- [440] Piwowarczyk A, Horvath A, Pisula E, Kawa R, Szajewska H. Gluten-free diet in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled, single-blinded trial. *J Autism Dev Disord* 2020;50:482–90.
- [441] Quan L, Xu X, Cui Y, Han H, Hendren RL, Zhao L, et al. A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. *Nutr Rev* 2022;80:1237–46.
- [442] Keller A, Rimestad ML, Friis Rohde J, Holm Petersen B, Bruun Korfitsen C, Tarp S, et al. The effect of a combined gluten-and casein-free diet on children and adolescents with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021;13:470.
- [443] Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, et al. The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2016;46:205–20.
- [444] Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2006;36:413–20.
- [445] Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr* 2016;12:436–42.
- [446] Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K. Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: a pilot study. *J Dev Phys Disabil* 2011;23:213–25.
- [447] Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg A-M, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten-and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci* 2010;13:87–100.
- [448] Pusponegoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr* 2015;104:e500–5.
- [449] Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002;5:251–61.
- [450] Varesio C, Grumi S, Zanaboni MP, Mensi MM, Chiappedi M, Pasca L, et al. Ketogenic dietary therapies in patients with autism spectrum disorder: facts or fads? A scoping review and a proposal for a shared protocol. *Nutrients* 2021;13:2057.
- [451] Castro K, Faccioli LS, Baronio D, Gottfried C, Perry IS, dos Santos Riesgo R. Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord* 2015;20:31–8.
- [452] Lim J-M, Letchumanan V, Tan LT-H, Hong K-W, Wong S-H, Ab Mutalib N-S, et al. Ketogenic diet: a dietary intervention via gut microbiome modulation for the treatment of neurological and nutritional disorders (a narrative review). *Nutrients* 2022;14:3566.
- [453] Raising Children Network. Parent Guide: Therapies - Camel milk. 2022. Retrieved from <https://raisingchildren.net.au/autism/therapiesguide/camel-milk>.
- [454] Kandeel M, El-Deeb W. [Retracted] The Application of Natural Camel Milk Products to Treat Autism-Spectrum Disorders: Risk Assessment and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Bioinorg Chem Appl* 2022;2022:6422208.
- [455] Brister D, Rose S, Delhey L, Tippett M, Jin Y, Gu H, et al. Metabolomic signatures of autism spectrum disorder. *J Pers Med* 2022;12:1727.
- [456] Bjørklund G, Waly MI, Al-Farsi Y, Saad K, Dadar M, Rahman MM, et al. The role of vitamins in autism spectrum disorder: what do we know? *J Mol Neurosci* 2019;67:373–87.
- [457] Robea M-A, Luca A-C, Ciobica A. Relationship between vitamin deficiencies and co-occurring symptoms in autism spectrum disorder. *Medicina (Mex)* 2020;56:245.
- [458] Stewart PA, Hyman SL, Schmidt BL, Macklin EA, Reynolds A, Johnson CR, et al. Dietary supplementation in children with autism spectrum disorders: common, insufficient, and excessive. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1237–48.
- [459] Adams JB, Kirby J, Audhya T, Whiteley P, Bain J. Vitamin/mineral/micronutrient supplement for autism spectrum disorders: a research survey. *BMC Pediatr* 2022;22:590.
- [460] Wang J, Huang H, Liu C, Zhang Y, Wang W, Zou Z, et al. Research progress on the role of vitamin D in autism spectrum disorder. *Front Behav Neurosci* 2022;16:859151.
- [461] Li B, Xu Y, Zhang X, Zhang L, Wu Y, Wang X, et al. The effect of vitamin D supplementation in treatment of children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci* 2022;25:835–45.
- [462] Guo M, Zhu J, Yang T, Lai X, Liu X, Liu J, et al. Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): a pilot study. *Brain Res Bull* 2018;137:35–40.
- [463] Liu Z, Wang J, Xu Q, Hong Q, Zhu J, Chi X. Research progress in vitamin A and autism spectrum disorder. *Behav Neurol* 2021;2021:5417497.
- [464] Sato K. Why is vitamin B6 effective in alleviating the symptoms of autism? *Med Hypotheses* 2018;115:103–6.
- [465] Nye C, Brice A. Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
- [466] Khan F, Rahman MS, Akhter S, Momen ABI, Raihan SG. Vitamin B6 and magnesium on neurobehavioral status of

- autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bangladesh J Med* 2021;32:12–8.
- [467] Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippett M, et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry* 2018;23:247–56.
- [468] Renard E, Leheup B, Gueant-Rodriguez R-M, Oussalah A, Quadros EV, Guéant J-L. Folinic acid improves the score of Autism in the EFFET placebo-controlled randomized trial. *Biochimie* 2020;173:57–61.
- [469] Batebi N, Moghaddam HS, Hasanzadeh A, Fakour Y, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Folinic acid as adjunctive therapy in treatment of inappropriate speech in children with autism: a double-blind and placebo-controlled randomized trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2021;52:928–38.
- [470] Ramaekers VT, Sequeira JM, DiDuca M, Vrancken G, Thomas A, Philippe C, et al. Improving Outcome in Infantile Autism with Folate Receptor Autoimmunity and Nutritional Derangements: A Self-Controlled Trial. *Autism Res Treat* 2019;2019:7486431.
- [471] Frye RE, Melnyk S, Fuchs G, Reid T, Jernigan S, Pavliv O, et al. Effectiveness of methylcobalamin and folinic acid treatment on adaptive behavior in children with autistic disorder is related to glutathione redox status. *Autism Res Treat* 2013;2013:609705.
- [472] Talib M, Rachdi M, Papazova A, Nicolis H. The Role of Dietary Patterns and Nutritional Supplements in the Management of Mental Disorders in Children and Adolescents: An Umbrella Review of Meta-Analyses: Le rôle des habitudes alimentaires et des suppléments nutritionnels dans la prise en charge des troubles mentaux chez les enfants et les adolescents: une méta-revue de méta-analyses. *Can J Psychiatry* 2024;69:567–89.
- [473] Rossignol DA, Frye RE. The effectiveness of cobalamin (B12) treatment for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Pers Med* 2021;11:784.
- [474] Gogou M, Kolios G. The effect of dietary supplements on clinical aspects of autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Brain Dev* 2017;39:656–64.
- [475] Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatr* 2011;11:1–30.
- [476] Smith AM, King JJ, West PR, Ludwig MA, Donley EL, Burrier RE, et al. Amino acid dysregulation metabotypes: potential biomarkers for diagnosis and individualized treatment for subtypes of autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2019;85:345–54.
- [477] Chen W-X, Chen Y-R, Peng M-Z, Liu X, Cai Y-N, Huang Z-F, et al. Plasma amino acid profile in children with autism spectrum disorder in southern China: analysis of 110 cases. *J Autism Dev Disord* 2024;54:1567–81.
- [478] Kern JK, Miller VS, Caulier L, Kendall R, Mehta J, Dodd M. Effectiveness of N, N-dimethylglycine in autism and pervasive developmental disorder. *J Child Neurol* 2001;16:169–73.
- [479] Dhanjal DS, Bhardwaj S, Chopra C, Singh R, Patocka J, Plucar B, et al. Millennium nutrient N, N-dimethylglycine (DMG) and its effectiveness in autism spectrum disorders. *Curr Med Chem* 2022;29:2632–51.
- [480] Malaguarnera M, Cauli O. Effects of L-carnitine in patients with autism spectrum disorders: review of clinical studies. *Molecules* 2019;24:4262.
- [481] Shakibaei F, Jelvani D. Effect of adding L-carnitine to risperidone on behavioral, cognitive, social, and physical symptoms in children and adolescents with autism: A randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 2023;46:55–9.
- [482] Shimmura C, Suda S, Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Ohno K, Matsuzaki H, et al. Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PLoS One* 2011;6:e25340.
- [483] Cochran DM, Sikoglu EM, Hodge SM, Edden RA, Foley A, Kennedy DN, et al. Relationship among glutamine,  $\gamma$ -aminobutyric acid, and social cognition in autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:314–22.
- [484] Abraham DA, Undela K, Narasimhan U, Rajanand MG. Effect of L-Carnosine in children with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Amino Acids* 2021;53:575–85.
- [485] Randazzo M, Prato A, Messina M, Meli C, Casabona A, Rizzo R, et al. Neuroactive amino acid profile in autism spectrum disorder: Results from a clinical sample. *Children* 2023;10:412.
- [486] Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;61:551–3.
- [487] Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RL. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2011;41:545–54.
- [488] James S, Montgomery P, Williams K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
- [489] Cheng Y-S, Tseng P-T, Chen Y-W, Stubbs B, Yang W-C, Chen T-Y, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;2531–43.
- [490] De Crescenzo F, D'Alò GL, Morgano GP, Minozzi S, Mitrova Z, Saulle R, et al. Impact of polyunsaturated fatty acids

- on patient-important outcomes in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2020;18:1–12.
- [491] Bent S, Hendren RL, Zandi T, Law K, Choi J-E, Widjaja F, et al. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:658–66.
- [492] Doaei S, Bourbou F, Teymoori Z, Jafari F, Kalantari N, Torki SA, et al. The effect of omega-3 fatty acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2021;27:12–8.
- [493] Mankad D, Dupuis A, Smile S, Roberts W, Brian J, Lui T, et al. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Mol Autism* 2015;6:1–11.
- [494] Mazahery H, Conlon CA, Beck KL, Mugridge O, Kruger MC, Stonehouse W, et al. A randomised-controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of core symptoms of autism spectrum disorder in children. *J Autism Dev Disord* 2019;49:1778–94.
- [495] Parellada M, Llorente C, Calvo R, Gutierrez S, Lázaro L, Graell M, et al. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:1319–30.
- [496] Raine A, Ang RP, Choy O, Hibbels JR, Ho RM, Lim CG, et al. Omega-3 (ω-3) and social skills interventions for reactive aggression and childhood externalizing behavior problems: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled, factorial trial. *Psychol Med* 2019;49:335–44.
- [497] Voigt RG, Mellon MW, Katusic SK, Weaver AL, Matern D, Mellon B, et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:715–22.
- [498] Yui K, Koshiba M, Nakamura S, Kobayashi Y. Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:200–6.
- [499] De Andrade Wobido K, de Sá Barreto da Cunha M, Miranda SS, da Mota Santana J, da Silva DCG, Pereira M. Non-specific effect of omega-3 fatty acid supplementation on autistic spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci* 2022;25:1995–2007.
- [500] Grayaa S, Ben Touhemi D, Chtourou M, Mseddi M, Turki M, Naifer M, et al. Effet d'une supplémentation en oméga 3 sur le profil biologique chez des enfants atteints de trouble de spectre de l'autisme (TSA). *Nutri Santé*. 2017;6(1 Suppl):S1-173.
- [501] Jiang Y, Dang W, Nie H, Kong X, Jiang Z, Guo J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and/or vitamin D in autism spectrum disorders: a systematic review. *Front Psychiatry* 2023;14:1238973.
- [502] Oh D, Cheon K-A. Alteration of gut microbiota in autism spectrum disorder: An overview. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;31:131.
- [503] Chamtouri M, Gaddour N, Merghni A, Mastouri M, Arboleya S, De Los Reyes-Gavilán CG. Age and severity-dependent gut microbiota alterations in Tunisian children with autism spectrum disorder. *Sci Rep* 2023;13:18218.
- [504] Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Soh AYS, Yeo WS. A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Medicina (Mex)* 2019;55:129.
- [505] Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Kung JY, Tun HM, Wine E, et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism Res* 2021;14:1820–36.
- [506] Rahim F, Toguzbaeva K, Qasim NH, Dzhusupov KO, Zhumagaliuly A, Khozhamkul R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for patients with autism spectrum disorder: a meta-analysis and umbrella review. *Front Nutr* 2023;10:1294089.
- [507] Mazzone L, Dooling SW, Volpe E, Uljarević M, Waters JL, Sabatini A, et al. Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial. *Cell Host Microbe* 2024;32:106–116. e6.
- [508] Barba-Vila O, García-Mieres H, Ramos B. Probiotics in autism spectrum disorders: a systematic review of clinical studies and future directions. *Nutr Rev* 2025;83:329–43.
- [509] He X, Liu W, Tang F, Chen X, Song G. Effects of probiotics on autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Nutrients* 2023;15:1415.
- [510] Zeng P, Zhang C, Fan Z, Yang C, Cai W, Huang Y, et al. Effect of probiotics on children with autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2024;50:120.
- [511] Johnson K. Leaky Gut Syndrom. *Encycl. Autism Spectr. Disord.* Springer, 2013, p. 2929.
- [512] Tarnowska K, Gruczyńska-Sękowska E, Kowalska D, Majewska E, Kozłowska M, Winkler R. The opioid excess theory in autism spectrum disorders-is it worth investigating further? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023;63:3980–93.
- [513] Cass H, Gringras P, March J, McKendrick I, O'Hare AE, Owen L, et al. Absence of urinary opioid peptides in children with autism. *Arch Dis Child* 2008;93:745–50.
- [514] Saad K, Eltayeb AA, Mohamad IL, Al-Atram AA, Elserogy Y, Bjørklund G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of digestive enzymes in children with autism spectrum disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015;13:188.

- [515] Munasinghe SA, Oliff C, Finn J, Wray JA. Digestive enzyme supplementation for autism spectrum disorders: a double-blind randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2010;40:1131–8.
- [516] Information Autism J, Foundation LW. Secretin and Autism. <https://www.informationautism.org/interventions/8/secretin-and-autism/history> 2022.
- [517] Williams K, Wray JA, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
- [518] Krishnaswami S, McPheeters ML, Veenstra-VanderWeele J. A systematic review of secretin for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011;127:e1322–5.
- [519] McGuinness G, Kim Y. Sulforaphane treatment for autism spectrum disorder: A systematic review. *EXCLI J* 2020;19:892.
- [520] Ou J, Smith RC, Tobe RH, Lin J, Arriaza J, Fahey JW, et al. Efficacy of sulforaphane in treatment of children with autism spectrum disorder: A randomized double-blind placebo-controlled multi-center trial. *J Autism Dev Disord* 2024;54:628–41.
- [521] Magner M, Thorová K, Župová V, Houška M, Švandová I, Novotná P, et al. Sulforaphane treatment in children with autism: a prospective randomized double-blind study. *Nutrients* 2023;15:718.
- [522] Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012;17:290–314.
- [523] Mousavinejad E, Ghaffari MA, Riahi F, Hajmohammadi M, Tiznobeyk Z, Mousavinejad M. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and decreases antioxidant enzyme activity in children with autism spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2018;265:62–9.
- [524] Gvozdjaková A, Kucharská J, Ostatníková D, Babinská K, Nakládal D, Crane FL. Ubiquinol improves symptoms in children with autism. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:798957.
- [525] Zambrelli E, Lividini A, Spadavecchia S, Turner K, Canevini MP. Effects of supplementation with antioxidant agents on sleep in autism spectrum disorder: a review. *Front Psychiatry* 2021;12:689277.
- [526] Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väistönen M-L, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000;15:429–35.
- [527] Kuhn M, Grave S, Bransfield R, Harris S. Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorder. *Med Hypotheses* 2012;78:606–15.
- [528] Pettit NN, DePestel DD, Fohl AL, Eyler R, Carver PL. Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:119–26.
- [529] Baker S, Shaw W. Case study: rapid complete recovery from an autism spectrum disorder after treatment of aspergillus with the antifungal drugs itraconazole and sporanox. *Integr Med Clin J* 2020;19:20.
- [530] Shaw W, Kassen E, Chaves E. Assessment of antifungal drug therapy in autism by measurement of suspected microbial metabolites in urine with gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Pract Altern Med* 2000;1:15–26.
- [531] Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017;5:1–16.
- [532] Kang D-W, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep* 2019;9:5821.
- [533] Li N, Chen H, Cheng Y, Xu F, Ruan G, Ying S, et al. Fecal microbiota transplantation relieves gastrointestinal and autism symptoms by improving the gut microbiota in an open-label study. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:759435.
- [534] Hollander E, Uzunova G, Taylor BP, Noone R, Racine E, Doernberg E, et al. Randomized crossover feasibility trial of helminthic *Trichuris suis* ova versus placebo for repetitive behaviors in adult autism spectrum disorder. *World J Biol Psychiatry* 2020;21:291–9.
- [535] Lee M, Krishnamurthy J, Susi A, Sullivan C, Gorman GH, Hisle-Gorman E, et al. Association of autism spectrum disorders and inflammatory bowel disease. *J Autism Dev Disord* 2018;48:1523–9.
- [536] Kim JY, Choi MJ, Ha S, Hwang J, Koyanagi A, Dragioti E, et al. Association between autism spectrum disorder and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Autism Res* 2022;15:340–52.
- [537] Sadik A, Dardani C, Pagoni P, Hovdahl A, Stergiakouli E, Jakob et al. Parental inflammatory bowel disease and autism in children. *Nat Med* 2022;28:1406–11.
- [538] Handen BL, Melmed RD, Hansen RL, Aman MG, Burnham DL, Bruss JB, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of oral human immunoglobulin for gastrointestinal dysfunction in children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2009;39:796–805.
- [539] Rossignol DA, Frye RE. A systematic review and meta-analysis of immunoglobulin g abnormalities and the therapeutic use of intravenous immunoglobulins (IVIG) in autism spectrum disorder. *J Pers Med* 2021;11:488.
- [540] Qu J, Liu Z, Li L, Zou Z, He Z, Zhou L, et al. Efficacy and safety of stem cell therapy in children with autism

- spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2022;10:897398.
- [541] Villarreal-Martínez L, González-Martínez G, Sáenz-Flores M, Bautista-Gómez AJ, González-Martínez A, Ortiz-Castillo M, et al. Stem cell therapy in the treatment of patients with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Rev Rep* 2022;1:1–10.
- [542] Paprocka J, Kaminiów K, Kozak S, Sztuba K, Emich-Widera E. Stem cell therapies for cerebral palsy and autism spectrum disorder—a systematic review. *Brain Sci* 2021;11:1606.
- [543] Dawson G, Sun JM, Davlantis KS, Murias M, Franz L, Troy J, et al. Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: results of a single-center phase I open-label trial. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1332–9.
- [544] Chez M, Lepage C, Parise C, Dang-Chu A, Hankins A, Carroll M. Safety and observations from a placebo-controlled, crossover study to assess use of autologous umbilical cord blood stem cells to improve symptoms in children with autism. *Stem Cells Transl Med* 2018;7:333–41.
- [545] Dawson G, Sun JM, Baker J, Carpenter K, Compton S, Deaver M, et al. A phase II randomized clinical trial of the safety and efficacy of intravenous umbilical cord blood infusion for treatment of children with autism spectrum disorder. *J Pediatr* 2020;222:164–173. e5.
- [546] Sun JM, Dawson G, Franz L, Howard J, McLaughlin C, Kistler B, et al. Infusion of human umbilical cord tissue mesenchymal stromal cells in children with autism spectrum disorder. *Stem Cells Transl Med* 2020;9:1137–46.
- [547] Riordan NH, Hincapié ML, Morales I, Fernández G, Allen N, Leu C, et al. Allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of autism spectrum disorder in children: safety profile and effect on cytokine levels. *Stem Cells Transl Med* 2019;8:1008–16.
- [548] Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, Nagrajan A, Paranjape A, Kulkarni P, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study. *Stem Cells Int* 2013;2013:623875.
- [549] Nguyen Thanh L, Nguyen H-P, Ngo MD, Bui VA, Dam PT, Bui HTP, et al. Outcomes of bone marrow mononuclear cell transplantation combined with interventional education for autism spectrum disorder. *Stem Cells Transl Med* 2021;10:14–26.
- [550] Barmada A, Sharan J, Band N, Prodromos C. Serious adverse events have not been reported with spinal intrathecal injection of mesenchymal stem cells: A systematic review. *Curr Stem Cell Res Ther* 2023;18:829–33.
- [551] Podgórska-Bednarz J, Perenc L. Hyperbaric oxygen therapy for children and youth with autism spectrum disorder: a review. *Brain Sci* 2021;11:916.
- [552] El-Tellawy MM, Ahmad AR, Saad K, Alruwaili TA, AbdelMoneim IM, Shaaban I, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy and Tomatis sound therapy in children with autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2022;113:110457.
- [553] Abdel-Rahman EA, Zaky EA, Aboulsaoud M, Elhossiny RM, Youssef WY, Mahmoud AM, et al. Autism spectrum disorder (ASD)-associated mitochondrial deficits are revealed in children's platelets but unimproved by hyperbaric oxygen therapy. *Free Radic Res* 2021;55:26–40.
- [554] Kostukow A, Samborski W. The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in children with autism spectrum disorders. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek* 2020;48:15–8.
- [555] Rizzato A, D'Alessandro N, Berenci E, Rinchi A, Enten G, Vezzani G, et al. Effect of mild hyperbaric oxygen therapy on children diagnosed with autism. *Undersea Hyperb Med* 2018;45:639–45.
- [556] Sakulchit T, Ladish C, Goldman RD. Hyperbaric oxygen therapy for children with autism spectrum disorder. *Can Fam Physician* 2017;63:446–8.
- [557] Granpeesheh D, Tarbox J, Dixon DR, Wilke AE, Allen MS, Bradstreet JJ. Randomized trial of hyperbaric oxygen therapy for children with autism. *Res Autism Spectr Disord* 2010;4:268–75.
- [558] Rossignol DA, Rossignol LE, Smith S. Hyperbaric treatment for autistic children. *Brown Univ Child Adolesc Psychopharmacol Update* 2009;11.
- [559] Sampanthavivat M, Singkhwa W, Chaiyakul T, Karoonyawanich S, Ajpru H. Hyperbaric oxygen in the treatment of childhood autism: a randomised controlled trial. *Diving Hyperb Med* 2012;42:128–33.
- [560] Chérif E. Place de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de l'autisme [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2022.
- [561] Messaoud S. Impact de l'oxygénothérapie hyperbare sur l'autisme: effets sur l'inflammation et le stress oxydatif [thèse: médecine]. Tunis: Université de Tunis El Manar, 2024.
- [562] Lagan NC, Balfé J. Does heavy metal chelation therapy improve the symptoms of autism spectrum disorder. *Arch Dis Child* 2018;archdischild-2018-315338.
- [563] Davis TN, O'Reilly M, Kang S, Lang R, Rispoli M, Sigafoos J, et al. Chelation treatment for autism spectrum disorders: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord* 2013;7:49–55.
- [564] Mitka M. Chelation therapy trials halted. *Jama* 2008;300:2236–2236.
- [565] Coben R, Linden M, Myers TE. Neurofeedback for autistic spectrum disorder: a review of the literature. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35:83–105.
- [566] Mekkawy L. Efficacy of neurofeedback as a treatment

- modality for children in the autistic spectrum. *Bull Natl Res Cent* 2021;45:1–7.
- [567] Van Hoogdalem LE, Feijs HM, Bramer WM, Ismail SY, van Dongen JD. The effectiveness of neurofeedback therapy as an alternative treatment for autism spectrum disorders in children. *J Psychophysiol* 2020.
- [568] Esmaeilzadeh Kanafgourabi SN, Shabani M, Mirchi Z, Aliyari H, Mahdavi P. The impact of ILF neurofeedback on inhibitory control in high-functioning adolescents with autism spectrum disorder: Preliminary evidence of a randomized controlled trial. *Appl Neuropsychol Child* 2025;14:55–73.
- [569] van Hoorn A, Carpenter T, Oak K, Laugharne R, Ring H, Shankar R. Neuromodulation of autism spectrum disorders using vagal nerve stimulation. *J Clin Neurosci* 2019;63:8–12.
- [570] Çalikuşu A, Topa E, Kılinc H, Atalar K, Barc ED, Bolay H, et al. Bilateral transauricular vagal nerve stimulation modifies social adaption, anxiety, and neurodevelopmental biomarkers in an autism model: sex matters. *IBRO Neurosci Rep* 2023;15:S75.
- [571] Sun K, Li Y, Zhai Z, Yin H, Liang S, Zhai F, et al. Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and exploration of brain network mechanisms in children with high-functioning autism spectrum disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Front Psychiatry* 2024;15:1337101. doi:10.3389/fpsyg.2024.1337101.
- [572] Müller R-A, Fishman I. Brain Connectivity and Neuroimaging of Social Networks in Autism. *Trends Cogn Sci* 2018;22:1103–16. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.09.008>.
- [573] García-González S, Lugo-Marín J, Setien-Ramos I, Gisbert-Gustems L, Arteaga-Henríquez G, Díez-Villoria E, et al. Transcranial direct current stimulation in Autism Spectrum Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;48:89–109. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.02.017>.
- [574] Han YM, Chan MM, Shea CK, Mo FY, Yiu KW, Chung RC, et al. Effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on social functioning in autism spectrum disorder: A randomized clinical trial. *Autism* 2023;27:2465–82. <https://doi.org/10.1177/13623613231169547>.
- [575] Hensel L, Lüdtke J, Brouzou KO, Eickhoff SB, Kamp D, Schilbach L. Noninvasive brain stimulation in autism: review and outlook for personalized interventions in adult patients. *Cereb Cortex* 2024;34:8–18. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhae096>.
- [576] Sinha Y, Silove N, Hayen A, Williams K. Auditory integration training and other sound therapies for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2011. doi:10.1002/14651858.CD003681.pub3.
- [577] Applewhite B, Cankaya Z, Heiderscheit A, Himmerich H. A Systematic Review of Scientific Studies on the Effects of Music in People with or at Risk for Autism Spectrum Disorder. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:5150. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095150>.
- [578] Geretsegger M, Fusar-Poli L, Elefant C, Mössler KA, Vitale G, Gold C. Music therapy for autistic people. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004381.pub4>.
- [579] Gassner L, Geretsegger M, Mayer-Ferbas J. Effectiveness of music therapy for autism spectrum disorder, dementia, depression, insomnia and schizophrenia: update of systematic reviews. *Eur J Public Health* 2022;32:27–34.
- [580] Marquez-Garcia AV, Magnuson J, Morris J, Iarocci G, Doesburg S, Moreno S. Music therapy in autism spectrum disorder: A systematic review. *Rev J Autism Dev Disord* 2022;9:91–107.
- [581] Mayer-Benarous H, Benarous X, Vontron F, Cohen D. Music therapy for children with autistic spectrum disorder and/or other neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Front Psychiatry* 2021;12:643234.
- [582] James R, Sigafoos J, Green VA, Lancioni GE, O'Reilly MF, Lang R, et al. Music therapy for individuals with autism spectrum disorder: A systematic review. *Rev J Autism Dev Disord* 2015;2:39–54.
- [583] Amarah S, Abdurrahman MF, Akbar RF, Mulya IC. Music therapy improves social interaction and verbal communication skill among children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Narra X* 2023;1.
- [584] Tsirigoti A, Georgiadi M. The Efficacy of Music Therapy Programs on the Development of Social Communication in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Educ Sci* 2024;14:373.
- [585] Shi Z, Wang S, Chen M, Hu A, Long Q, Lee Y. The effect of music therapy on language communication and social skills in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychol* 2024;15:1336421.
- [586] Bédard-Bruyère F, Bolduc J, Després J-P. Des interventions musicales en groupe pour favoriser le développement social d'enfants ayant un trouble du spectre de l'autisme: une revue de la littérature. *Can J Educ* 2022;45:80–98.
- [587] Di Rinaldi SS, Gepner B. Rapport scientifique: bénéfices de la musicothérapie pour les personnes ayant des troubles du spectre de l'autisme. *Rev Fr Music* 2024;41.
- [588] Ministry of Education, Ministry of Social and Family Development and Early Childhood, Development Agency Singapore. Professional Practice Guidelines: Developmental and Psycho-Educational Assessments and Provisions For Preschool-Aged Children 2021.
- [589] American Dance Therapy Association. What is Dance/Movement Therapy? 2020.
- [590] Chen T, Wen R, Liu H, Zhong X, Jiang C. Dance

- intervention for negative symptoms in individuals with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract* 2022;47:101565.
- [591] Souza-Santos C, dos Santos JF, Azevedo-Santos I, Teixeira-Machado L. Dance and equine-assisted therapy in autism spectrum disorder: crossover randomized clinical trial. *Clin Neuropsychiatry* 2018;15.
- [592] Athal S, Moula Z, Karkou V, Karaminis T, Powell J, Makris S. A systematic review of the contribution of dance movement psychotherapy towards the well-being of children with autism spectrum disorders. *Front Psychol* 2021;12:719673.
- [593] Morris P, Hope E, Foulsham T, Mills JP. Dancing out for a voice; a narrative review of the literature exploring autism, physical activity, and dance. *J Bodyw Mov Ther* 2023;33:202–15.
- [594] Cohen-Yatziv L, Regev D. The effectiveness and contribution of art therapy work with children in 2018—what progress has been made so far? A systematic review. *Int J Art Ther* 2019;24:100–12.
- [595] Schweizer C, Knorth EJ, Spreen M. Art therapy with children with Autism Spectrum Disorders: A review of clinical case descriptions on 'what works.' *Arts Psychother* 2014;41:577–93.
- [596] Coulter RA. Understanding the visual symptoms of individuals with autism spectrum disorder (ASD). *Optom Vis Dev* 2009;40:164.
- [597] Vogel SW, Mullins KL, Kumar S. Art therapy for children and adolescents with autism: a systematic review. *Int J Art Ther* 2024;1–10.
- [598] Miyasaka JDS, Vieira RVG, Novalo-Goto ES, Montagna E, Wajnsztejn R. Irlen syndrome: systematic review and level of evidence analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77:194–207.
- [599] Pandey RK, Optom B, Optom M, Pandey P, Dahal HN. TICLE. *Autism* n.d.;4:3–4.
- [600] Dolah J, Singh AKCA, Ahmad AC, Mustafa M, Majid AZA, Azraai NZ, et al. Review on the effectiveness of aromatherapy oils in the learning of autistic children in an educational setting. *J Hum Centered Technol* 2022;1:1–9.
- [601] Hollway Ja, Ucedo Nc, Pan X, Wong T, Li C, Williams Ce, et al. 12.1 essential oils for improving quality of life and anxiety in ASD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:S316.
- [602] Arnold LE. Placebo-Controlled Pilot Data for Three Complementary/Alternative Treatments in Autism. 65th Annu. Meet., AACAP; 2018.
- [603] Christie LG. Use of essential oils on the development of academic and social skills in an autistic child [Master's thesis]. Christchurch: University of Canterbury; 2016.
- [604] Manion CR, Widder RM. Essentials of essential oils. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:e153–62.
- [605] Hawkins JR, Weatherby N, Wrye B, Ward KU. Bergamot aromatherapy for medical office–induced anxiety among children with an autism spectrum disorder: A randomized, controlled, blinded clinical trial. *Holist Nurs Pract* 2019;33:285–94.
- [606] Cheuk DK, Wong V, Chen WX. Acupuncture for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
- [607] Yau CH, Ip CL, Chau YY. The therapeutic effect of scalp acupuncture on natal autism and regressive autism. *Chin Med* 2018;13:1–11.
- [608] Lee MS, Choi T-Y, Shin B-C, Ernst E. Acupuncture for children with autism spectrum disorders: a systematic review of randomized clinical trials. *J Autism Dev Disord* 2012;42:1671–83.
- [609] Lee B, Lee J, Cheon J-H, Sung H-K, Cho S-H, Chang GT. The efficacy and safety of acupuncture for the treatment of children with autism Spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2018;2018:1057539.
- [610] Wang L, Peng J-L, Qiao F-Q, Cheng W-M, Lin G-W, Zhang Y, et al. Clinical randomized controlled study of acupuncture treatment on children with autism spectrum disorder (ASD): A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2021;2021:5549849.
- [611] Yi H, Han Y, Li M, Wang J, Yang L. Scalp acupuncture for Autism spectrum disorder: a systematic review. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 440, IOP Publishing; 2020, p. 042094.
- [612] Ruan H, Eungpinichpong W, Wu H, Shen M, Zhang A. Medicine insufficient evidence for the efficacy of massage as intervention for autism spectrum disorder: A systematic review. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2022;2022:5328320.
- [613] Silva LM, Schalock M, Gabrielsen KR, Budden SS, Buenrostro M, Horton G. Early Intervention with a Parent-Delivered Massage Protocol Directed at Tactile Abnormalities Decreases Severity of Autism and Improves Child-to-Parent Interactions: A Replication Study. *Autism Res Treat* 2015;2015:904585.
- [614] Silva LM, Schalock M, Gabrielsen K. Early intervention for autism with a parent-delivered qigong massage program: A randomized controlled trial. *Am J Occup Ther* 2011;65:550–9.
- [615] Silva LMT, Schalock M, Gabrielsen KR, Gretchen HD. One-and two-year outcomes of treating preschool children with autism with a qigong massage protocol: an observational follow-along study. *Altern Integ Med* 2016;5:2.
- [616] Tal-Atzili O, Salls J. Qigong Sensory Training pilot study: A tactile home program for children with or at-risk for autism. *J Occup Ther Sch Early Interv* 2017;10:366–88.
- [617] Ekradi S, Shahrbanian S, Todd T, Hassani F. Effects of Physical Activity and Massage Therapy on Sleep Disorders Among Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic

- Review. *Rev J Autism Dev Disord* 2024;1–17.
- [618] Kronau S, Thiel B, Jäkel A, Liem T. Clinical effects of spinal manipulation in the management of children and young adults diagnosed with autism spectrum disorder—a systematic review of the literature. *J Clin Chiropr Pediatr* 2016;15:1280–91.
- [619] Bramati-Castellarin I, Patel VB, Drysdale IP. Repeat-measures longitudinal study evaluating behavioural and gastrointestinal symptoms in children with autism before, during and after visceral osteopathic technique (VOT). *J Bodyw Mov Ther* 2016;20:461–70.
- [620] Todd AJ, Carroll MT, Robinson A, Mitchell EK. Adverse events due to chiropractic and other manual therapies for infants and children: a review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 2015;38:699–712.
- [621] Teh EJ, Vijayakumar R, Tan TXJ, Yap MJ. Effects of Physical Exercise Interventions on Stereotyped Motor Behaviours in Children with ASD: A Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord* 2022;52:2934–57.
- [622] Wu Y, Ding L, Zhang Q, Dong Y, Tao C, Li Z, et al. The effect of physical exercise therapy on autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2024;116074.
- [623] Andermo S, Hallgren M, Nguyen T-T-D, Jonsson S, Petersen S, Friberg M, et al. School-related physical activity interventions and mental health among children: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med-Open* 2020;6:1–27.
- [624] Farooq A, Martin A, Janssen X, Wilson MG, Gibson A-M, Hughes A, et al. Longitudinal changes in moderate-to-vigorous-intensity physical activity in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2020;21:e12953.
- [625] Yarimkaya E, Esentürk OK. Promoting physical activity for children with autism spectrum disorders during Coronavirus outbreak: benefits, strategies, and examples. *Int J Dev Disabil* 2022;68:430–5.
- [626] Health Promotion Board S. Singapore Physical Activity Guidelines. Published online 2022. Retrieved from [https://www.healthhub.sg/programmes/142/moveit/moveit-singaporephysical-activityguidelines?utm\\_source=gov.sg&utm\\_medium=organis&utm\\_campaign=s pag&utm\\_content](https://www.healthhub.sg/programmes/142/moveit/moveit-singaporephysical-activityguidelines?utm_source=gov.sg&utm_medium=organis&utm_campaign=s pag&utm_content)
- [627] Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices de l'OMS sur l'activité physique et la sédentarité: En un coup d'oeil. Lignes Directrices L'OMS Sur L'activité Phys. Sédentarité En Un Coup D'oeil, 2020.
- [628] Çetin D, Çuhadar S. A review of studies conducted with animal assisted interventions for children with autism spectrum disorder. *Psikiyatration Guncel Yaklasimlar* 2021;13:619–39.
- [629] Davis TN, Scalzo R, Butler E, Stauffer M, Farah YN, Perez S, et al. Animal assisted interventions for children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Educ Train Autism Dev Disabil* 2015;316–29.
- [630] Hill J, Ziviani J, Driscoll C, Cawdell-Smith J. Can canine-assisted interventions affect the social behaviours of children on the autism spectrum? A systematic review. *Rev J Autism Dev Disord* 2019;6:13–25.
- [631] Rehn AK, Caruso VR, Kumar S. The effectiveness of animal-assisted therapy for children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 2023;50:101719.
- [632] Abadi MRH, Hase B, Dell C, Johnston JD, Kontulainen S. Dog-assisted physical activity intervention in children with autism Spectrum disorder: a feasibility and efficacy exploratory study. *Anthrozoös* 2022;35:601–12.
- [633] Wijker C, Leontjevas R, Spek A, Enders-Slegers M-J. Effects of dog assisted therapy for adults with autism spectrum disorder: An exploratory randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2020;50:2153–63.
- [634] Dimolareva M, Dunn TJ. Animal-assisted interventions for school-aged children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2021;51:2436–49.
- [635] Coman DC, Bass MP, Alessandri M, Ghilain CS, Llabre MM. Effect of equine-assisted activities on social and sensory functioning of children with autism. *Soc Anim* 2018;26:551–75.
- [636] Gabriels RL, Pan Z, Dechant B, Agnew JA, Brim N, Mesibov G. Randomized controlled trial of therapeutic horseback riding in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:541–9.
- [637] Zhao M, Chen S, You Y, Wang Y, Zhang Y. Effects of a therapeutic horseback riding program on social interaction and communication in children with autism. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:2656.
- [638] Halayem S, Chennoufi F, Ouali U, Lajmi Y, Moumni R, Boudin A, et al. Ferme thérapeutique «GAIA»: Etude prospective de l'efficacité de la prise en charge multidisciplinaire. *Tunis Médicale* 2024;102:622.
- [639] Hartley M, Dorstyn D, Due C. Mindfulness for children and adults with autism spectrum disorder and their caregivers: A meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2019;49:4306–19.
- [640] Kabat-Zinn J. Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness 1990.
- [641] Semple RJ. Yoga and mindfulness for youth with autism spectrum disorder: review of the current evidence. *Child Adolesc Ment Health* 2019;24:12–8.
- [642] Loftus T, Mathersul DC, Ooi M, Yau SH. The efficacy of mindfulness-based therapy for anxiety, social skills, and aggressive behaviors in children and young people with autism spectrum disorder: a systematic review. *Front Psychiatry*

- 2023;14:1079471.
- [643] Reangsing C, Punswun S, Schneider JK. Effects of mindfulness interventions on depressive symptoms in adolescents: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2021;115:103848.
- [644] Drüsedau L, Schoba A, Conzelmann A, Sokolov A, Hautzinger M, Renner TJ, et al. A structured group intervention (TüTASS) with focus on self-perception and mindfulness for children with autism spectrum disorder, ASD. A pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022;1–9.
- [645] Binda DD, Greco CM, Morone NE. What are adverse events in mindfulness meditation? *Glob Adv Health Med* 2022;11:2164957X221096640.
- [646] Hemsley B, Bryant L, Schlosser RW, Shane HC, Lang R, Paul D, et al. Systematic review of facilitated communication 2014–2018 finds no new evidence that messages delivered using facilitated communication are authored by the person with disability. *Autism Dev Lang Impair* 2018;3:2396941518821570.
- [647] American Speech-Language-Hearing Association. Facilitated Communication. Published online 2018. Retrieved from: <https://www.asha.org/policy/ps2018-00352>
- [648] International Society for Augmentative and Alternative Communication. ISAAC position statement on facilitated communication. *Augment Altern Commun* 2014;30:357–8. <https://doi.org/10.3109/07434618.2014.971492>.
- [649] Casanova MF, Frye RE, Gillberg C, Casanova EL. Comorbidity and autism spectrum disorder. vol. 11. Frontiers Media SA; 2020.
- [650] Matson J. Comorbid Conditions Among Children with Autism Spectrum Disorders 2016.
- [651] Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Comorbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry* 2021;12:744709.
- [652] Khachadourian V, Mahjani B, Sandin S, Kolevzon A, Buxbaum JD, Reichenberg A, et al. Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies. *Transl Psychiatry* 2023;13:71.
- [653] Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities. *World J Clin Pediatr* 2021;10:15–28.
- [654] DuBois D, Ameis SH, Lai M-C, Casanova MF, Desarkar P. Interoception in autism spectrum disorder: A review. *Int J Dev Neurosci* 2016;52:104–11.
- [655] Mannion A, Leader G. Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Res Autism Spectr Disord* 2013;7:1595–616.
- [656] Konst MJ. The Baby and Infant Screen for Children with Autism Traits: A DSM-5 Update. Louisiana State University and Agricultural & Mechanical College; 2016.
- [657] Kanne SM, Gerber AJ, Quirmbach LM, Sparrow SS, Cicchetti DV, Saulnier CA. The role of adaptive behavior in autism spectrum disorders: Implications for functional outcome. *J Autism Dev Disord* 2011;41:1007–18.
- [658] Yang S, Paynter JM, Gilmore L. Vineland adaptive behavior scales: II profile of young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2016;46:64–73.
- [659] Pugliese CE, Anthony LG, Strang JF, Dudley K, Wallace GL, Naiman DQ, et al. Longitudinal examination of adaptive behavior in autism spectrum disorders: Influence of executive function. *J Autism Dev Disord* 2016;46:467–77.
- [660] Alvares GA, Bebbington K, Cleary D, Evans K, Glasson EJ, Maybery MT, et al. The misnomer of 'high functioning autism': Intelligence is an imprecise predictor of functional abilities at diagnosis. *Autism* 2020;24:221–32.
- [661] Bussu G, Jones EJ, Charman T, Johnson MH, Buitelaar JK. Latent trajectories of adaptive behaviour in infants at high and low familial risk for autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2019;10:1–12.
- [662] Tillmann J, San José Cáceres A, Chatham CH, Crawley D, Holt R, Oakley B, et al. Investigating the factors underlying adaptive functioning in autism in the EU-AIMS Longitudinal European Autism Project. *Autism Res* 2019;12:645–57.
- [663] McQuaid GA, Pelphrey KA, Bookheimer SY, Dapretto M, Webb SJ, Bernier RA, et al. The gap between IQ and adaptive functioning in autism spectrum disorder: Disentangling diagnostic and sex differences. *Autism* 2021;25:1565–79.
- [664] Ray-Subramanian CE, Huai N, Ellis Weismer S. Brief report: Adaptive behavior and cognitive skills for toddlers on the autism spectrum. *J Autism Dev Disord* 2011;41:679–84.
- [665] Hayden-Evans M, Milbourn B, D'Arcy E, Chamberlain A, Afsharnejad B, Evans K, et al. An Evaluation of the Overall Utility of Measures of Functioning Suitable for School-Aged Children on the Autism Spectrum: A Scoping Review. *IJERPH* 2022;19:1–29.
- [666] Emam MM, Al-Sulaimani H, Omara E, Al-Nabhan R. Assessment of adaptive behaviour in children with intellectual disability in Oman: an examination of ABAS-3 factor structure and validation in the Arab context. *Int J Dev Disabil* 2020;66:317–26.
- [667] Abd El Qadir C, Berte DZ, Barakat A, Mahamid FA. Validation of the Vineland Adaptive Behavior scale in Arabic language within a Palestinian context. *Int J Indian Psychol*, 2020;8(4):12–25
- [668] Al-Khudair RI, Al-Eisa E. Applicability of the pediatric evaluation of disability inventory among Saudi children. *Disabil Rehabil* 2014;36:658–64.
- [669] Sun IYI, Cortez ACM, Fernandes FDM. Learning disabilities in children with autism. *Learn. Disabil.-Neurol. Bases Clin. Featur. Strateg. Interv.*, IntechOpen; 2019.
- [670] Ibrahim I. Specific learning disorder in children with

- autism spectrum disorder: Current issues and future implications. *Adv Neurodev Disord* 2020;4:103–12.
- [671] Westerveld MF, Trembath D, Shellshear L, Paynter J. A systematic review of the literature on emergent literacy skills of preschool children with autism spectrum disorder. *J Spec Educ* 2016;50:37–48.
- [672] Hendren RL, Haft SL, Black JM, White NC, Hoeft F. Recognizing psychiatric comorbidity with reading disorders. *Front Psychiatry* 2018;9:101.
- [673] Eicher JD, Gruen JR. Language impairment and dyslexia genes influence language skills in children with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2015;8:229–34.
- [674] Haute autorité de santé. Trouble du spectre de l'autisme Des signes d'alerte à la consultation dédiée en soins primaires 2018.
- [675] Hadrich S, Marrakchi J, Daghari M, Ouni R. Adaptation tunisienne et validation de la batterie de langage: Preschool Language Scale-4th edition sur la tranche d'âge de 60 à 77 mois (5 ans à 6 ans et 5 mois) [Projet de fin d'études]. Tunis: Ecole Supérieure des Sciences et Techniques de la Santé de Tunis, 2024.
- [676] Eaton C, Roarty K, Doval N, Shetty S, Goodall K, Rhodes SM. The prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder without intellectual disability: a systematic review. *J Atten Disord* 2023;27:1360–76.
- [677] Stevens T, Peng L, Barnard-Brak L. The comorbidity of ADHD in children diagnosed with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord* 2016;31:11–8.
- [678] Perry R. Misdiagnosed add/adhd; rediagnosed pdd. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:113–4.
- [679] Kentrou V, de Veld DM, Mataw KJ, Begeer S. Delayed autism spectrum disorder recognition in children and adolescents previously diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Autism* 2019;23:1065–72.
- [680] Mghaieth S. Prévalence du trouble déficit de l'attention/ Hyperactivité dans une population d'enfants scolarisés du grand Tunis [thèse: médecine]. Sousse: Université de sousse. 2016.
- [681] Mghaieth S, Halayem, S, Fakhfakh R, Bouden, A. Prévalence du TDAH chez les enfants scolarisés du grand Tunis. L'enfant Hyperactif, Centre de Publication Universitaire de Tunisie; 2016.
- [682] Khemakhem K, Ayedi H, Moalla Y, Yaich S, Hadjkacem I, Walha A, et al. Comorbidité psychiatrique au trouble déficit de l'attention/hyperactivité en population scolaire dans la région de Sfax. Tunisie: étude transversale. *L'Encéphale* 2015;41:56–61.
- [683] Kacem Babay S. Dépistage des troubles du développement psychologique à la petite enfance avec l'échelle CBCL. 2009.
- [684] Caçola P, Miller HL, Williamson PO. Behavioral comparisons in autism spectrum disorder and developmental coordination disorder: A systematic literature review. *Res Autism Spectr Disord* 2017;38:6–18.
- [685] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. (DSM-5-TR). American Psychiatric Association Publishing. 2022.
- [686] Wilson P, Ruddock S, Rahimi-Golkhandan S, Piek J, Sugden D, Green D, et al. Cognitive and motor function in developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:1317–23.
- [687] Ke L, Duan W, Xue Y, Wang Y. Developmental coordination disorder in Chinese children is correlated with cognitive deficits. *Front Psychiatry* 2019;10:404.
- [688] Green D, Charman T, Pickles A, Chandler S, Loucas TOM, Simonoff E, et al. Impairment in movement skills of children with autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:311–6.
- [689] Zíkli P, Petrú D, Daňková A, Doležalová H, Šafaříková K. Motor skills of children with autistic spectrum disorder. *SHS Web Conf.*, vol. 26, EDP Sciences; 2016, p. 01076.
- [690] Miller HL, Sherrod GM, Mauk JE, Fears NE, Hynan LS, Tamplain PM. Shared features or co-occurrence? Evaluating symptoms of developmental coordination disorder in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2021;1–13.
- [691] Coll S-M, Foster NE, Meilleur A, Brambati SM, Hyde KL. Sensorimotor skills in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Res Autism Spectr Disord* 2020;76:101570.
- [692] Wang LAL, Petrulla V, Zampella CJ, Waller R, Schultz RT. Gross motor impairment and its relation to social skills in autism spectrum disorder: A systematic review and two meta-analyses. *Psychol Bull* 2022;148:273–300.
- [693] Kilroy E, Ring P, Hossain A, Nalbach A, Butera C, Harrison L, et al. Motor performance, praxis, and social skills in autism spectrum disorder and developmental coordination disorder. *Autism Res* 2022;15:1649–64.
- [694] Peyre H, Peries M, Madieu E, David A, Picot M-C, Pickles A, et al. Association of difficulties in motor skills with longitudinal changes in social skills in children with autism spectrum disorder: findings from the ELENA French Cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2024;33:2731–41.
- [695] Hus Y, Segal O. Challenges surrounding the diagnosis of autism in children. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;3509–29.
- [696] Bhat AN. Is motor impairment in autism spectrum disorder distinct from developmental coordination disorder? A report from the SPARK study. *Phys Ther* 2020;100:633–44.
- [697] Camden C, Hérault E, Fallon F, Couture M. Children with autism and potential developmental coordination disorder: results from a literature review to inform the diagnosis process.

- Curr Dev Disord Rep 2022;9:1–8.
- [698] Blank R, Barnett AL, Cairney J, Green D, Kirby A, Polatajko H, et al. International clinical practice recommendations on the definition, diagnosis, assessment, intervention, and psychosocial aspects of developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol* 2019;61:242–85.
- [699] College of Occupational Therapists. Practice briefing: diagnosis of developmental coordination disorder. London: Royal College of Occupational Therapists
- [700] Developmental Occupational Therapy (WA) Inc. Developmental Coordination Disorder Clinical Practice Guidelines for Occupational Therapists in Western Australia 2019.
- [701] Breslin CM, Liu T. Do you know what i'm saying? Strategies to assess motor skills for children with autism spectrum disorder. *J Phys Educ Recreat Dance* 2015;86:10–5.
- [702] Bergès J, Lézine I. Test d'imitation de gestes: Techniques d'exploration du schéma corporel et des praxies chez l'enfant de 3 à 6 ans. 1963.
- [703] Rey A. Test de copie d'une figure complexe. Centre de psychologie appliquée; 1959.
- [704] Charles M, Soppelsa R, Albaret JM. BHK-Echelle d'évaluation rapide de l'écriture de l'enfant. Paris Ed Cent Psychol Appliquée 2003.
- [705] Wodka EL, Mathy P, Kalb L. Predictors of phrase and fluent speech in children with autism and severe language delay. *Pediatrics* 2013;131:e1128–34.
- [706] Howlin P, Magiati I. Autism spectrum disorder: Outcomes in adulthood. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30:69–76.
- [707] Speaks A. Autism and health: A special report by autism speaks. Retrieved Dec 2017;19:2018–09.
- [708] Boulnois L. Évaluation des compétences pragmatiques des adultes ayant un trouble du spectre autistique sans déficience intellectuelle: étude exploratoire de la grille d'analyse linguistique d'Interaction libre 2021.
- [709] Ben Rejeb MR. Quels outils pour évaluer l'intelligence de l'enfant tunisien? À propos de l'adaptation des échelles différentielles d'efficiences intellectuelles (EDEI) au contexte tunisien. *Bull Psychol* 2000;53:459–68.
- [710] Romdhane MN. Déterminants de l'acquisition de la lecture compréhension en arabe. *Apprentiss Lect* 2003;99–112.
- [711] Hadrich S, Marrakchi J, Daghari M, Marouane H, Bouhajeb F. Adaptation tunisienne du test Audio 4: outil de dépistage de la surdité par l'orthophoniste. PFE. Ecole Supérieure des Sciences et Techniques de la Sante de Tunis, 2023.
- [712] British Psychological Society. Working with autism: Best practice guidelines for psychologists. 2021.
- [713] National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline [CG128: Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis 2017.
- [714] Christensen DL. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2016;65.
- [715] Amor AB, Touati M, Belhaj A, Gouider R, Mrad R, Boudjen A. Apports de l'unité d'évaluation de l'autisme dans le diagnostic clinique des troubles du spectre autistique 2019.
- [716] Singapore Ministry of Education. Professional Practice Guidelines: Psychoeducational Assessment & Placement of Students with Special Educational Needs. 2018.
- [717] Schaaf RC, Mailoux Z, Ridgway E, Berruti AS, Dumont RL, Jones EA, et al. Sensory phenotypes in autism: Making a case for the inclusion of sensory integration functions. *J Autism Dev Disord* 2023;53:4759–71.
- [718] Ben-Sasson A, Gal E, Fluss R, Katz-Zetler N, Cermak SA. Update of a meta-analysis of sensory symptoms in ASD: A new decade of research. *J Autism Dev Disord* 2019;49:4974–96.
- [719] Dellapiazza F, Vernhet C, Blanc N, Miot S, Schmidt R, Baghdadli A. Links between sensory processing, adaptive behaviours, and attention in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Psychiatry Res* 2018;270:78–88.
- [720] Tavassoli T, Bellesheim K, Siper PM, Wang AT, Halpern D, Gorenstein M, et al. Measuring sensory reactivity in autism spectrum disorder: application and simplification of a clinician-administered sensory observation scale. *J Autism Dev Disord* 2016;46:287–93.
- [721] Fernández-Andrés MI, Pastor-Cereuela G, Sanz-Cervera P, Tárraga-Mínguez R. A comparative study of sensory processing in children with and without autism spectrum disorder in the home and classroom environments. *Res Dev Disabil* 2015;38:202–12.
- [722] Casartelli L, Molteni M, Ronconi L. So close yet so far: Motor anomalies impacting on social functioning in autism spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;63:98–105.
- [723] Ronconi L, Molteni M, Casartelli L. Building blocks of others' understanding: A perspective shift in investigating social-communicative deficit in Autism. *Front Hum Neurosci* 2016;10:1–5.
- [724] Robertson CE, Baron-Cohen S. Sensory perception in autism. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:671–84.
- [725] Thye MD, Bednarz HM, Herringshaw AJ, Sartin EB, Kana RK. The impact of atypical sensory processing on social impairments in autism spectrum disorder. *Dev Cogn Neurosci* 2018;29:151–67.
- [726] DuBois D, Lymer E, Gibson BE, Desarkar P, Nalder E. Assessing sensory processing dysfunction in adults and adolescents with autism spectrum disorder: A scoping review. *Brain Sci* 2017;7:108.
- [727] Jorquera-Cabrera S, Romero-Ayuso D, Rodriguez-Gil G, Triviño-Juárez J-M. Assessment of sensory processing

- characteristics in children between 3 and 11 years old: A systematic review. *Front Pediatr* 2017;5:57.
- [728] Yeung LHJ, Thomacos N. Assessments of sensory processing in infants and children with autism spectrum disorder between 0–12 years old: A scoping review. *Res Autism Spectr Disord* 2020;72:101517.
- [729] Romero M, Aguilar JM, Del-Rey-Mejías Á, Mayoral F, Rapado M, Peciña M, et al. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. *Int J Clin Health Psychol* 2016;16:266–75.
- [730] Brown KA, Sarkar IN, Chen ES. Mental Health Comorbidity Analysis in Pediatric Patients with Autism Spectrum Disorder Using Rhode Island Medical Claims Data. *AMIA Annu. Symp. Proc. AMIA Symp.*, vol. 2020, 2021, p. 263–72.
- [731] Ivanović I. Psychiatric Comorbidities in Children With ASD: Autism Centre Experience. *Front Psychiatry* 2021;12:673169.
- [732] Lai M-C, Kassee C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:819–29.
- [733] Mattila M-L, Hurtig T, Haapsamo H, Jussila K, Kuusikko-Gauffin S, Kielinen M, et al. Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/high-functioning autism: a community-and clinic-based study. *J Autism Dev Disord* 2010;40:1080–93.
- [734] De Bruin EI, Ferdinand RF, Meester S, de Nijs PF, Verheij F. High rates of psychiatric co-morbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord* 2007;37:877–86.
- [735] Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:921–9.
- [736] Mazefsky CA, Filipink R, Link J, Lubetsky MJ. Medical evaluation and co-morbid psychiatric disorders. *Autism Spectr Disord* 2011;41:84.
- [737] Kim JA, Szatmari P, Bryson SE, Streiner DL, Wilson FJ. The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. *Autism* 2000;4:117–32.
- [738] Gadow KD, DeVincent CJ. Clinical significance of tics and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with pervasive developmental disorder. *J Child Neurol* 2005;20:481–8.
- [739] Canitano R, Vivanti G. Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. *Autism* 2007;11:19–28.
- [740] Ringman JM, Jankovic J. Occurrence of tics in Asperger's syndrome and autistic disorder. *J Child Neurol* 2000;15:394–400.
- [741] Hossain MM, Khan N, Sultana A, Ma P, McKyer ELJ, Ahmed HU, et al. Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Res* 2020;287:112922.
- [742] Zheng Z, Zheng P, Zou X. Association between schizophrenia and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Autism Res* 2018;11:1110–9.
- [743] Carpita B, Muti D, Cremone IM, Fagiolini A, Dell'Osso L. Eating disorders and autism spectrum: Links and risks. *CNS Spectr* 2022;27:272–80.
- [744] Nickel K, Maier S, Endres D, Joos A, Maier V, Tebartz van Elst L, et al. Systematic review: overlap between eating, autism spectrum, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Psychiatry* 2019;10:708.
- [745] Taylor L, Brown P, Eapen V, Midford S, Paynter J, Quarmby L, et al. Autism spectrum disorder diagnosis in Australia: Are we meeting best practice standards? 2016.
- [746] Whitehouse AJO, Evans K, Eapen V, Prior M, Wray J. The diagnostic process for children, adolescents and adults referred for assessment of autism spectrum disorder in Australia: A national guideline (Draft version for community consultation). *Autism CRC* 2017.
- [747] Kerns CM, Rump K, Worley J, Kratz H, McVey A, Herrington J, et al. The differential diagnosis of anxiety disorders in cognitively-able youth with autism. *Cogn Behav Pract* 2016;23:530–47.
- [748] Tager-Flusberg H, Kasari C. Minimally verbal school-aged children with autism spectrum disorder: The neglected end of the spectrum. *Autism Res* 2013;6:468–78.
- [749] Lerner MD, Mazefsky CA, Weber RJ, Transue E, Siegel M, Gadow KD. Verbal ability and psychiatric symptoms in clinically referred inpatient and outpatient youth with ASD. *J Autism Dev Disord* 2018;48:3689–701.
- [750] Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner MD. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *Int Rev Psychiatry* 2018;30:40–61.
- [751] Brown-Lavoie SM, Viecili MA, Weiss J. Sexual knowledge and victimization in adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2014;44:2185–96.
- [752] Nassar N, Dixon G, Bourke J, Bower C, Glasson E, De Klerk N, et al. Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol* 2009;38:1245–54.
- [753] Australian Human Rights Commission. Children's Rights Report 2017. Available from: [https://humanrights.gov.au/sites/default/files/document/publication/AHRC\\_CRR\\_2017.pdf](https://humanrights.gov.au/sites/default/files/document/publication/AHRC_CRR_2017.pdf)
- [754] Ayoub R. Validation de l'échelle "Anxiety Scale for Children with Autism Spectrum Disorder (ASC-ASD)" chez les enfants suivis pour trouble du spectre de l'autisme. [thèse: ]

- médecine]. Monastir : Faculté de Médecine de Monastir. 2020.
- [755] Warrier V, Greenberg DM, Weir E, Buckingham C, Smith P, Lai M-C, et al. Elevated rates of autism, other neurodevelopmental and psychiatric diagnoses, and autistic traits in transgender and gender-diverse individuals. *Nat Commun* 2020;11:1–12.
- [756] Glidden D, Bouman WP, Jones BA, Arcelus J. Gender dysphoria and autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Sex Med Rev* 2016;4:3–14.
- [757] Strang JF, Kenworthy L, Dominska A, Sokoloff J, Kenealy LE, Berl M, et al. Increased gender variance in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Sex Behav* 2014;43:1525–33.
- [758] Hisle-Gorman E, Landis CA, Susi A, Schvey NA, Gorman GH, Nylund CM, et al. Gender dysphoria in children with autism spectrum disorder. *LGBT Health* 2019;6:95–100.
- [759] Kallitsounaki A, Williams DM. Autism spectrum disorder and gender dysphoria/incongruence. A systematic literature review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2023;53:3103–17.
- [760] Thrower E, Bretherton I, Pang KC, Zajac JD, Cheung AS. Prevalence of autism spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder amongst individuals with gender dysphoria: A systematic review. *J Autism Dev Disord* 2020;50:695–706.
- [761] Shulman GP, Holt NR, Hope DA, Mocarski R, Eyer J, Woodruff N. A review of contemporary assessment tools for use with transgender and gender nonconforming adults. *Psychol Sex Orientat Gend Divers* 2017;4:304.
- [762] Nadon G, Feldman D, Gisel E. Feeding issues associated with the autism spectrum disorders. *Recent Adv. Autism Spectr. Disord.-Vol. I*, IntechOpen; 2013.
- [763] Baraskewich J, von Ranson KM, McCrimmon A, McMorris CA. Feeding and eating problems in children and adolescents with autism: A scoping review. *Autism* 2021;25:1505–19.
- [764] Barnevik Olsson M, Carlsson LH, Westerlund J, Gillberg C, Fernell E. Autism before diagnosis: crying, feeding and sleeping problems in the first two years of life. *Acta Paediatr* 2013;102:635–9.
- [765] Ammitzbøll J, Thygesen LC, Holstein BE, Andersen A, Skovgaard AM. Predictive validity of a service-setting-based measure to identify infancy mental health problems: a population-based cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018;27:711–23.
- [766] Van't Hof M, Ester WA, van Berckelaer-Onnes I, Hillegers MH, Hoek HW, Jansen PW. Do early-life eating habits predict later autistic traits? Results from a population-based study. *Appetite* 2021;156:104976.
- [767] Hemmi MH, Wolke D, Schneider S. Associations between problems with crying, sleeping and/or feeding in infancy and long-term behavioural outcomes in childhood: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 2011;96:622–9.
- [768] Olsen AL, Ammitzbøll J, Olsen EM, Skovgaard AM. Problems of feeding, sleeping and excessive crying in infancy: a general population study. *Arch Dis Child* 2019;104:1034–41.
- [769] Schmid G, Schreier A, Meyer R, Wolke D. A prospective study on the persistence of infant crying, sleeping and feeding problems and preschool behaviour. *Acta Paediatr* 2010;99:286–90.
- [770] Wolke D. Persistence of infant crying, sleeping and feeding problems: need for prevention. vol. 104. BMJ Publishing Group Ltd; 2019.
- [771] Nygren G, Linnstrand P, Hermansson J, Dinkler L, Johansson M, Gillberg C. Feeding problems including avoidant restrictive food intake disorder in young children with autism spectrum disorder in a multiethnic population. *Front Pediatr* 2021;9:780680.
- [772] Kharroubi H. Evaluation des troubles du comportement alimentaire et du profil nutritionnel chez une population d'enfants autistes: A propos de 51 cas. Mastère professionnel en nutrition humaine. Ecole supérieure des sciences et techniques de la santé de Tunis, 2014.
- [773] Ben Farah J. Etude du comportement alimentaire d'enfants et d'adolescents atteints de trouble du spectre autistique. Licence Appliquée en Sciences et Techniques de la Santé. Ecole supérieure des sciences et techniques de la santé de Tunis., 2017.
- [774] Dovey TM, Farrow CV, Martin CI, Isherwood E, Halford JC. When does food refusal require professional intervention? *Curr Nutr Food Sci* 2009;5:160–71.
- [775] Al-Kindi NM, Al-Farsi YM, Waly MI, Al-Shafaee MS, Bakheit CS, Al-Sharbati MM, et al. Comparative assessment of eating behavior among children with autism to typically developing children in Oman. *Can J Clin Nutr* 2016;4:51–64.
- [776] El-Kassas O, Saad M, Afsah O, Baz H, Abou-Elsaad T. Adaptation and validation of Arabic version of the screening tool of feeding problems applied to children (STEP-CHILD). *Int J Dev Disabil* 2024;1–12.
- [777] Houghton R, Liu C, Bolognani F. Psychiatric comorbidities and psychotropic medication use in autism: a matched cohort study with ADHD and general population comparator groups in the United Kingdom. *Autism Res* 2018;11:1690–700.
- [778] Houghton R, Ong RC, Bolognani F. Psychiatric comorbidities and use of psychotropic medications in people with autism spectrum disorder in the United States. *Autism Res* 2017;10:2037–47.
- [779] Soke GN, Maenner MJ, Christensen D, Kurzius-Spencer M, Schieve L. Prevalence of co-occurring medical and behavioral conditions/symptoms among 4-and 8-year-old children with autism spectrum disorder in selected areas of the

- United States in 2010. *J Autism Dev Disord* 2018;48:2663–76.
- [780] Supekar K, Iyer T, Menon V. The influence of sex and age on prevalence rates of comorbid conditions in autism. *Autism Res* 2017;10:778–89.
- [781] Vargason T, Frye RE, McGuinness DL, Hahn J. Clustering of co-occurring conditions in autism spectrum disorder during early childhood: A retrospective analysis of medical claims data. *Autism Res* 2019;12:1272–85.
- [782] Aldinger KA, Lane CJ, Veenstra-VanderWeele J, Levitt P. Patterns of risk for multiple co-occurring medical conditions replicate across distinct cohorts of children with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2015;8:771–81.
- [783] Elrod MG, Nylund CM, Susi AL, Gorman GH, Hisle-Gorman E, Rogers DJ, et al. Prevalence of diagnosed sleep disorders and related diagnostic and surgical procedures in children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2016;37:377–84.
- [784] Maxwell-Horn A, Malow BA. Sleep in Autism. *Semin. Neurol.*, vol. 37, 2017, p. 413–8.
- [785] Al Lihabi A. A literature review of sleep problems and neurodevelopment disorders. *Front Psychiatry* 2023;14:1122344.
- [786] Ji Q, Li S-J, Zhao J-B, Xiong Y, Du X-H, Wang C-X, et al. Genetic and neural mechanisms of sleep disorders in children with autism spectrum disorder: a review. *Front Psychiatry* 2023;14:1079683.
- [787] Johnson CR, DeMand A, Lecavalier L, Smith T, Aman M, Foldes E, et al. Psychometric properties of the children's sleep habits questionnaire in children with autism spectrum disorder. *Sleep Med* 2016;20:5–11.
- [788] Abou-Khadra MK. Sleep patterns and sleep problems among Egyptian school children living in urban, suburban, and rural areas. *Sleep Biol Rhythms* 2009;7:84–92.
- [789] National Institute of Child Health and Human Development. About Puberty and Precocious Puberty. 2021.
- [790] Corbett BA, Vandekar S, Muscatello RA, Tanguturi Y. Pubertal timing during early adolescence: Advanced pubertal onset in females with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2020;13:2202–15.
- [791] Geier DA, Geier MR. A longitudinal cohort study of precocious puberty and autism spectrum disorder. *Horm Res Paediatr* 2021;94:219–28.
- [792] Casey BJ, Duhoux S, Cohen MM. Adolescence: what do transmission, transition, and translation have to do with it? *Neuron* 2010;67:749–60.
- [793] Groenman A, Geurts H. The bumpy road to adulthood: pubertal development in autism spectrum conditions and its relation to mental health n.d.
- [794] Burke LM, Kalpakjian CZ, Smith YR, Quint EH. Gynecologic issues of adolescents with Down syndrome, autism, and cerebral palsy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:11–5.
- [795] Beddows N, Brooks R. Inappropriate sexual behaviour in adolescents with autism spectrum disorder: what education is recommended and why. *Early Interv Psychiatry* 2016;10:282–9.
- [796] Centers for Disease Control and Prevention USD of H& HS. Childhood obesity facts 2021.
- [797] Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. *Jama* 2018;319:1723–5.
- [798] Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, Freedman DS, Carroll MD, Gu Q, et al. Trends in obesity prevalence by race and Hispanic origin—1999-2000 to 2017-2018. *Jama* 2020;324:1208–10.
- [799] Centers for Disease Control and Prevention USD of H& HS. Childhood obesity causes and consequences 2021.
- [800] Sammels O, Karjalainen L, Dahlgren J, Wentz E. Autism spectrum disorder and obesity in children: a systematic review and meta-analysis. *Obes Facts* 2022;15:305–20.
- [801] Kamal Nor N, Ghozali AH, Ismail J. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents with autism spectrum disorder and associated risk factors. *Front Pediatr* 2019;7:38.
- [802] Kahathuduwa CN, West BD, Blume J, Dharavath N, Moustaid-Moussa N, Mastergeorge A. The risk of overweight and obesity in children with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2019;20:1667–79.
- [803] Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and autism. *Pediatrics* 2015;136:1051–61.
- [804] Eliasziw M, Kral TV, Segal M, Sikich L, Phillips S, Tybor DJ, et al. Healthy-Weight Kindergarten Children with Autism Spectrum Disorder May Become Overweight and Obese during the First Few Years of Elementary School. *J Pediatr X* 2021;7:100074.
- [805] Broder-Fingert S, Brazauskas K, Lindgren K, Iannuzzi D, Van Cleave J. Prevalence of overweight and obesity in a large clinical sample of children with autism. *Acad Pediatr* 2014;14:408–14.
- [806] Pediatrics AA of. Policy statement-health equity and children's rights. *Pediatrics* 2010;125:838–49.
- [807] Karnik S, Kanekar A. Childhood obesity: a global public health crisis. *Int J Prev Med* 2012;3:1–7.
- [808] Healy S, Aigner CJ, Haegele JA. Prevalence of overweight and obesity among US youth with autism spectrum disorder. *Autism* 2019;23:1046–50.
- [809] Levy SE, Pinto-Martin JA, Bradley CB, Chittams J, Johnson SL, Pandey J, et al. Relationship of weight outcomes, co-occurring conditions, and severity of autism spectrum disorder in the study to explore early development. *J Pediatr*

2019;205:202–9.

[810] Li X, Keown-Stoneman CD, Lebovic G, Omand JA, Adeli K, Hamilton JK, et al. The association between body mass index trajectories and cardiometabolic risk in young children. *Pediatr Obes* 2020;15:e12633.

[811] Umer A, Kelley GA, Cottrell LE, Giacobbi P, Innes KE, Lilly CL. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health* 2017;17:1–24.

[812] Chen M-H, Lan W-H, Hsu J-W, Huang K-L, Su T-P, Li C-T, et al. Risk of developing type 2 diabetes in adolescents and young adults with autism spectrum disorder: a nationwide longitudinal study. *Diabetes Care* 2016;39:788–93.

[813] Moradi M, Mozaffari H, Askari M, Azadbakht L. Association between overweight/obesity with depression, anxiety, low self-esteem, and body dissatisfaction in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;62:555–70.

[814] Schwartz BS, Glass TA, Pollak J, Hirsch AG, Bailey-Davis L, Moran TH, et al. Depression, its comorbidities and treatment, and childhood body mass index trajectories. *Obesity* 2016;24:2585–92.

[815] Zheng Z, Zhang L, Li S, Zhao F, Wang Y, Huang L, et al. Association among obesity, overweight and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:11697–11697.

[816] Curtin C, Jovic M, Bandini LG. Obesity in children with autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22:93–103.

[817] Matheson BE, Douglas JM. Overweight and obesity in children with autism spectrum disorder (ASD): A critical review investigating the etiology, development, and maintenance of this relationship. *Rev J Autism Dev Disord* 2017;4:142–56.

[818] Dhaliwal KK, Orsso CE, Richard C, Haqq AM, Zwaigenbaum L. Risk Factors for Unhealthy Weight Gain and Obesity among Children with Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci* 2019;20.

[819] Li L, Zhang S, Huang Y, Chen K. Sleep duration and obesity in children: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Paediatr Child Health* 2017;53:378–85.

[820] Slugett L, Wagner SL, Harris RL. Sleep duration and obesity in children and adolescents. *Can J Diabetes* 2019;43:146–52.

[821] Lee JH, Cho J. Sleep and obesity. *Sleep Med Clin* 2022;17:111–6.

[822] Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17:1154–66.

[823] Han S-H, Yee J-Y, Pyo J-S. Impact of Short Sleep Duration on the Incidence of Obesity and Overweight among

Children and Adolescents. *Medicina (Mex)* 2022;58:1037.

[824] Wu Y, Gong Q, Zou Z, Li H, Zhang X. Short sleep duration and obesity among children: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Res Clin Pract* 2017;11:140–50.

[825] Zuckerman KE, Hill AP, Guion K, Voltolina L, Fombonne E. Overweight and obesity: prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2014;44:1708–19.

[826] American Psychological Association. Clinical Practice Guideline for Multicomponent Behavioral Treatment of Obesity and Overweight in Children and Adolescents 2018.

[827] Tully L, Arthurs N, Wyse C, Browne S, Case L, McCrea L, et al. Guidelines for treating child and adolescent obesity: a systematic review. *Front Nutr* 2022;9:902865.

[828] Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023;151.

[829] Leader G, Abberton C, Cunningham S, Gilmartin K, Grudzien M, Higgins E, et al. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Nutrients* 2022;14.

[830] Holingue C, Newill C, Lee L-C, Pasricha PJ, Daniele Fallin M. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res* 2018;11:24–36.

[831] Hsiao EY. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22:104–11.

[832] Lefter R, Ciobica A, Timofte D, Stanciu C, Trifan A. A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. *Medicina (Mex)* 2019;56:11.

[833] Lai KY, Leung PW, Hung SF, Shea CK, Mo F, Che KK, et al. Gastrointestinal problems in Chinese children with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;1807–15.

[834] Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Pannier I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord* 2014;44:1117–27.

[835] Neuhaus E, Bernier RA, Tham SW, Webb SJ. Gastrointestinal and Psychiatric Symptoms Among Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:515.

[836] Mazefsky CA, Schreiber DR, Olino TM, Minshew NJ. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism* 2014;18:493–501.

[837] Ferguson BJ, Dovgan K, Takahashi N, Beversdorf DQ. The Relationship Among Gastrointestinal Symptoms, Problem Behaviors, and Internalizing Symptoms in Children and

- Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry* 2019;10:194–194.
- [838] Prosperi M, Santocchi E, Balboni G, Narzisi A, Bozza M, Fulceri F, et al. Behavioral phenotype of ASD preschoolers with gastrointestinal symptoms or food selectivity. *J Autism Dev Disord* 2017;47:3574–88.
- [839] Prosperi M, Santocchi E, Muratori F, Narducci C, Calderoni S, Tancredi R, et al. Vocal and motor behaviors as a possible expression of gastrointestinal problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *BMC Pediatr* 2019;19:1–10.
- [840] Babinska K, Celusakova H, Belica I, Szapuova Z, Waczulikova I, Nemcsicsova D, et al. Gastrointestinal Symptoms and Feeding Problems and Their Associations with Dietary Interventions, Food Supplement Use, and Behavioral Characteristics in a Sample of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. *IJERPH* 2020;17:1–18.
- [841] Restrepo B, Angkustsiri K, Taylor SL, Rogers SJ, Cabral J, Heath B, et al. Developmental–behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms. *Autism Res* 2020;13:1778–89.
- [842] Penzol MJ, Salazar de Pablo G, Llorente C, Moreno C, Hernández P, Dorado ML, et al. Functional gastrointestinal disease in autism spectrum disorder: a retrospective descriptive study in a clinical sample. *Front Psychiatry* 2019;10:179.
- [843] Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, McGrew SG, Levitt P. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res* 2012;5:101–8.
- [844] Leader G, O'Reilly M, Gilroy SP, Chen JL, Ferrari C, Mannion A. Comorbid feeding and gastrointestinal symptoms, challenging behavior, sensory issues, adaptive functioning and quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Dev Neurorehabilitation* 2021;24:35–44.
- [845] Lanyi J, Flynn C, Mannion A, Maher L, Naughton K, Leader G. Abdominal pain in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Rev J Autism Dev Disord* 2022;9:280–9.
- [846] Boukthirl S, Matoussi N, Belhadj A, Mammouli S, Ben Dlala S, Helayem M. Anomalies de la perméabilité intestinale chez l'enfant autiste. *Tunis Médicale* 2010;88:685–6.
- [847] Fulceri F, Morelli M, Santocchi E, Cena H, Del Bianco T, Narzisi A, et al. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Dig Liver Dis* 2016;48:248–54.
- [848] Wasilewska J, Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks—a possible new overlap syndrome. *Pediatr Health Med Ther* 2015;153–66.
- [849] Bresnahan M, Hornig M, Schultz AF, Gunnes N, Hirtz D, Lie KK, et al. Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: evidence from a prospective birth cohort. *JAMA Psychiatry* 2015;72:466–74.
- [850] Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, Kirby RS, Nicholas JS, Durkin MS. Brief report: Association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2012;42:1520–5.
- [851] Yang X-L, Liang S, Zou M-Y, Sun C-H, Han P-P, Jiang X-T, et al. Are gastrointestinal and sleep problems associated with behavioral symptoms of autism spectrum disorder? *Psychiatry Res* 2018;259:229–35.
- [852] Baspinar B, Yardimci H. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems? *Eurasian J Med* 2020;52:292–7.
- [853] Elder JH, Kreider CM, Schaefer NM, de Laosa MB. A review of gluten-and casein-free diets for treatment of autism: 2005–2015. *Nutr Diet Suppl* 2015:87–101.
- [854] Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:572–5.
- [855] Whiteley P, Shattock P, Knivsberg A-M, Seim A, Reichelt KL, Todd L, et al. Gluten-and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci* 2013;6:344.
- [856] Buie T, Campbell DB, Fuchs 3rd GJ, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* 2010;125:S1–18.
- [857] Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:19–29.
- [858] Buckley AW, Holmes GL. Epilepsy and Autism. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6:a022749.
- [859] Canitano R, Bozzi Y. Autism Spectrum Disorders (ASD) with epilepsy: a research protocol for a clinical and genetic study. *GENES* 2024;15:1–13.
- [860] Stafstrom CE, Hagerman PJ, Pessah IN. Pathophysiology of Epilepsy in Autism Spectrum Disorders. *Jaspers Basic Mech Epilepsies* 2012:900–14.
- [861] Loussouarn A, Dozières-Puyravel B, Auvin S. Autistic spectrum disorder and epilepsy: diagnostic challenges. *Expert Rev Neurother* 2019;19:579–85.
- [862] Kammoun I, BenTouhem I, Hadjikacem I, Zouari H, Kamoun F, Khemekhem K, et al. Autism spectrum disorder and eeg specificity: A cross–Sectional tunisian study specificite de l'eeg dans le trouble du spectre autistique: Une etude transversale tunisienne. *J L'inf Méd Sfax* 2022;41:41–7.
- [863] Márquez-Caraveo ME, Ibarra-González I, Rodríguez-

- Valentín R, Ramírez-García MÁ, Pérez-Barrón V, Lazcano-Ponce E, et al. Brief report: delayed diagnosis of treatable inborn errors of metabolism in children with autism and other neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2021;51:2124–31.
- [864] Frye RE, Rossignol DA. Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes. *Clin Med Insights Pediatr* 2016;43:56.
- [865] Jyonouchi H. Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:397–411.
- [866] Beers AN, McBoyle M, Kakande E, Santos RCD, Kozak FK. Autism and peripheral hearing loss: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:96–101.
- [867] Fitzpatrick EM, Lambert L, Whittingham J, Leblanc E. Examination of characteristics and management of children with hearing loss and autism spectrum disorders. *Int J Audiol* 2014;53:577–86.
- [868] Do B, Lynch P, Macris E-M, Smyth B, Stavrinakis S, Quinn S, et al. Systematic review and meta-analysis of the association of Autism Spectrum Disorder in visually or hearing impaired children. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017;37:212–24.
- [869] Demopoulos C, Lewine JD. Audiometric profiles in autism spectrum disorders: Does subclinical hearing loss impact communication? *Autism Res* 2016;9:107–20.
- [870] Alzahrani AN. Hearing Loss and Autism Spectrum Disorders (ASD): Information for New First Parents and Families. Online Submiss 2015.
- [871] INEAS. Implant cochléaire Indications et bilan préimplantation 2024.
- [872] Chang MY, Doppee D, Yu F, Perez C, Coleman AL, Pineles SL. Prevalence of ophthalmologic diagnoses in children with autism spectrum disorder using the optum dataset: A population-based study. *Am J Ophthalmol* 2021;221:147–53.
- [873] Kabatas EU, Ozer PA, Ertugrul GT, Kurtul BE, Bodur S, Alan BE. Initial ophthalmic findings in Turkish children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2015;45:2578–81.
- [874] Chang MY, Gandhi N, O'Hara M. Ophthalmologic disorders and risk factors in children with autism spectrum disorder. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2019;23:337. e1-337. e6.
- [875] Khanna RK, Kovarski K, Arsene S, Siwiaszczyk M, Pisella P-J, Bonnet-Brilhault F, et al. Ophthalmological findings in children with autism spectrum disorder. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:909–16.
- [876] Black K, McCarus C, Collins MLZ, Jensen A. Ocular manifestations of autism in ophthalmology. *Strabismus* 2013;21:98–102.
- [877] Blair N, Feingold J, Qian F, Weber-Gasparoni K.

- Comorbidities in children with autism spectrum disorder undergoing oral rehabilitation under general anesthesia. *J Dent Child* 2022;89:88–94.
- [878] Rekha CV, Arangannal P, Shahed H. Oral health status of children with autistic disorder in Chennai. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012;13:126–31.
- [879] Vajawat M, Deepika PC. Comparative evaluation of oral hygiene practices and oral health status in autistic and normal individuals. *J Int Soc Prev Community Dent* 2012;2:58–63.
- [880] Hasell S, Hussain A, Da Silva K. The Oral Health Status and Treatment Needs of Pediatric Patients Living with Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Study. *Dent J* 2022;10:224–224.
- [881] Kalyoncu İö, Tanboga I. Oral Health Status of Children with Autistic Spectrum Disorder Compared with Non-authentic Peers. *Iran J Public Health* 2017;46:1591–3.
- [882] Como DH, Duker LIS, Polido JC, Cermak SA. Oral Health and Autism Spectrum Disorders: A Unique Collaboration between Dentistry and Occupational Therapy. *IJERPH* 2020;18:1–10.
- [883] Stein LI, Polido JC, Najera SOL, Cermak SA. Oral care experiences and challenges in children with autism spectrum disorders. *Pediatr Dent* 2012;34:387–91.
- [884] Du RY, Yiu CK, King NM. Oral health behaviours of preschool children with autism spectrum disorders and their barriers to dental care. *J Autism Dev Disord* 2019;49:453–9.
- [885] Park Y, Guzick AG, Schneider SC, Fuselier M, Wood JJ, Kerns CM, et al. Dental anxiety in children with autism spectrum disorder: understanding frequency and associated variables. *Front Psychiatry* 2022;13:838557.
- [886] Isong IA, Rao SR, Holifield C, Iannuzzi D, Hanson E, Ware J, et al. Addressing dental fear in children with autism spectrum disorders: a randomized controlled pilot study using electronic screen media. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53:230–7.
- [887] Inglehart MR, Schneider BK, Bauer PA, Dharia MM, McDonald NJ. Providing care for underserved patients: endodontic residents', faculty members', and endodontists' educational experiences and professional attitudes and behavior. *J Dent Educ* 2014;78:735–44.
- [888] American Academy of Pediatric Dentistry. Behavior guidance for the pediatric dental patient. The Reference Manual of Pediatric Dentistry 2021.
- [889] Howlin P, Moss P. Adults with autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry* 2012;57:275–83.
- [890] Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: A systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin Psychol Rev* 2014;34:73–86.
- [891] Howlin P. Adults with autism: Changes in understanding since DSM-111. *J Autism Dev Disord*

- 2021;51:4291–308.
- [892] Woodman AC, Smith LE, Greenberg JS, Mailick MR. Contextual factors predict patterns of change in functioning over 10 years among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2016;46:176–89.
- [893] Woodman AC, Mailick MR, Greenberg JS. Trajectories of internalizing and externalizing symptoms among adults with autism spectrum disorders. *Dev Psychopathol* 2016;28:565–81.
- [894] Taylor JL, Seltzer MM. Employment and post-secondary educational activities for young adults with autism spectrum disorders during the transition to adulthood. *J Autism Dev Disord* 2011;41:566–74.
- [895] Hutton J, Goode S, Murphy M, Le Couteur A, Rutter M. New-onset psychiatric disorders in individuals with autism. *Autism* 2008;12:373–90.
- [896] Loi d'orientation relative à la protection des personnes handicapées (Chapitre VII). vol. 2005–83. 2005.
- [897] Journal Officiel De La République Tunisienne. Décret fixant les normes techniques d'accessibilité facilitant le déplacement des personnes handicapées à l'intérieur des bâtiments publics, des espaces, des équipements collectifs, des complexes d'habitation et des bâtiments privés ouverts au public. vol. 2006–1467. 2006.
- [898] Journal Officiel de la République Tunisienne. Décret relatif à la création des commissions régionales des personnes handicapées, à la fixation des critères d'handicap et aux conditions d'attribution de la carte d'handicap. vol. 2005–3086. 2005.
- [899] Handicap International. Fiche pays : Tunisie [Internet]. Publié en 2022 [consulté 17 Avr 2025]. Disponible sur: [https://www.handicapinternational.be/sn\\_uploads/country/2022-Fiche-Pays-TUNISIE-FR.pdf](https://www.handicapinternational.be/sn_uploads/country/2022-Fiche-Pays-TUNISIE-FR.pdf)
- [900] 3rd Enabling Masterplan Steering Committee. 3rd Enabling Masterplan 2017-2021: Caring Nation, Inclusive Society. 2016.
- [901] Organization WH. Meeting report: autism spectrum disorders and other developmental disorders: from raising awareness to building capacity: World Health Organization, Geneva, Switzerland 16-18 September 2013. Meet. Rep. Autism Spectr. Disord. Dev. Disord. Rais. Aware. Build. Capacity World Health Organ. Geneva Switz. 16-18 Sept. 2013, 2013.
- [902] Shorey S, Ng ED, Haugan G, Law E. The parenting experiences and needs of Asian primary caregivers of children with autism: A meta-synthesis. *Autism* 2020;24:591–604.
- [903] Padden C, James JE. Stress among parents of children with and without autism spectrum disorder: A comparison involving physiological indicators and parent self-reports. *J Dev Phys Disabil* 2017;29:567–86.
- [904] Ooi KL, Ong YS, Jacob SA, Khan TM. A meta-synthesis on parenting a child with autism. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;745–62.
- [905] Osborne LA, McHugh L, Saunders J, Reed P. Parenting stress reduces the effectiveness of early teaching interventions for autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1092–103.
- [906] Ilias K, Cornish K, Kummar AS, Park MS-A, Golden KJ. Parenting stress and resilience in parents of children with autism spectrum disorder (ASD) in Southeast Asia: A systematic review. *Front Psychol* 2018;9:280.
- [907] Abid N, Hassine AB, Gaddour N, Hmissa S. Challenges and unmet needs of mothers of preschool children with autism spectrum disorders in Tunisia: a qualitative study. *Pan Afr Med J* 2022;43.
- [908] Khemakhem K, Cherif L, Kammoun W, Ziraoui M, Baccouche K, Zouair L, et al. Quality of Life in Caregivers of Children with Autism Spectrum Disorders: A Tunisian Study. *Acta Scientific Paediatrics* 2020.
- [909] Khemakhem K, Cherif L, Kammoun W, Ziraoui M, Baccouche K, Zouair L, et al. Depression, Anxiety and Related Factors in Tunisian Caregivers of Children with Autism Spectrum Disorders: A Cross Sectional Survey. *Acta Scientific PAEDIATRICS* 2020;3.
- [910] Journal Officiel de la République Tunisienne. Loi pour l'égalité des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. vol. 2005–105. 2005.
- [911] Rey R, de Martène B, Baltazar M, Geoffray M-M, d'Amato T, Demily C, et al. A 1-Day Training Course to Disseminate the BREF Psychoeducational Program to Caregivers and Promote Network Establishment between Psychiatry Departments and Family Associations. *Acad Psychiatry* 2023;47:496–503.
- [912] Ministère de la Femme, de la Famille, de l'Enfance et des Personnes Âgées, La Société Tunisienne de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent. Guide des parents pour l'inclusion des enfants avec trouble du spectre de l'autisme. Disponible sur: <http://www.femmes.gov.tn/wp-content/uploads/2023/04/Guide-autisme-.pdf>
- [913] Hughes R, Curley K, Kotera Y. Parents' Experiences after Their Child's Autism Diagnosis: A Reflexive Thematic Analysis. *Psychiatry Int* 2024;5:370–94.
- [914] Abbott M, Bernard P, Forge J. Communicating a diagnosis of Autism Spectrum Disorder-a qualitative study of parents' experiences. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2013;18:370–82.
- [915] Ministère des Affaires Sociales. Circulaire n° 20 relative à une subvention destinée à couvrir les dépenses de réadaptation, d'éducation spécialisée et de maintien à domicile des personnes handicapées au profit des associations d'aide aux personnes handicapées.

- [916] Journal Officiel de la République Tunisienne. Loi fondamentale portant création du Programme de Sécurité Sociale. vol. 2019-10. 2019.
- [917] Bearss K, Burrell TL, Stewart L, Scahill L. Parent training in autism spectrum disorder: What's in a name? *Clin Child Fam Psychol Rev* 2015;18:170-82.
- [918] Shivers CM, Jackson JB, McGregor CM. Functioning among typically developing siblings of individuals with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2019;22:172-96.
- [919] Watson L, Hanna P, Jones CJ. A systematic review of the experience of being a sibling of a child with an autism spectrum disorder. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2021;26:734-49.
- [920] Rixon L, Hastings RP, Kovshoff H, Bailey T. Sibling adjustment and sibling relationships associated with clusters of needs in children with autism: A novel methodological approach. *J Autism Dev Disord* 2021;51:4067-76.
- [921] Fontil L, Gittens J, Beaudoin E, Sladeczek IE. Barriers to and facilitators of successful early school transitions for children with autism spectrum disorders and other developmental disabilities: A systematic review. *J Autism Dev Disord* 2020;50:1866-81.
- [922] King S, King G, Rosenbaum P. Evaluating health service delivery to children with chronic conditions and their families: development of a refined measure of processes of care (MPOC- 20). *Child Health Care* 2004;33:35-57.
- [923] Poon KK. Parental expectations regarding postschool social attainments of adolescents with autism spectrum disorders in Singapore. *Am J Intellect Dev Disabil* 2013;118:95-107.
- [924] Han E, Tan MMJ, Crane L, Legido-Quigley H. A qualitative study of autism services and supports in Singapore: Perspectives of service providers, autistic adults and caregivers. *Autism* 2021;25:2279-90.
- [925] Journal Officiel De La République Tunisienne (jort). Loi Portant Approbation De La Convention Relative Aux Droits Des Personnes Handicapées Et Du Protocole Facultatif Se Rapportant À Cette Convention. vol. 2008-4. 2008.
- [926] Schopler E, Reichler RJ. Parents as cotherapists in the treatment of psychotic children. *J Autism Child Schizophr* 1971;1:87-102.
- [927] Howlin P, Rutter M, Berger M, Hemsley R, Hersov L, Yule W. Treatment of autistic children. John Wiley & Sons; 1987.
- [928] Koegel RL, Bimbela A, Schreibman L. Collateral effects of parent training on family interactions. *J Autism Dev Disord* 1996;26:347-59.
- [929] Dawson G. Early intervention in autism. *Eff Early Interv* 1997.
- [930] Prizant BM, Meyer EC, Lobato DJ. Brothers and sisters of young children with communication disorders. *Semin Speech Lang.*, vol. 18, © 1997 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1997, p. 263-82.
- [931] Jocelyn LJ, Casiro OG, Beattie D, Bow J, Kneisz J. Treatment of children with autism: A randomized controlled trial to evaluate a caregiver-based intervention program in community day-care centers. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19:326-34.
- [932] Aldred C, Green J, Adams C. A new social communication intervention for children with autism: pilot randomised controlled treatment study suggesting effectiveness. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:1420-30.
- [933] Rickards AL, Walstab JE, Wright-Rossi RA, Simpson J, Reddiough DS. A randomized, controlled trial of a home-based intervention program for children with autism and developmental delay. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:308-16.
- [934] Vriend JL, Corkum PV, Moon EC, Smith IM. Behavioral interventions for sleep problems in children with autism spectrum disorders: current findings and future directions. *J Pediatr Psychol* 2011;36:1017-29.
- [935] McConachie H, Diggle T. Parent implemented early intervention for young children with autism spectrum disorder: A systematic review. *J Eval Clin Pract* 2007;13:120-9.
- [936] Dawson-Squibb J-J, Davids EL, Harrison AJ, Molony MA, de Vries PJ. Parent education and training for autism spectrum disorders: Scoping the evidence. *Autism* 2020;24:7-25.
- [937] Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Evidence-Based Child Health Cochrane Rev* 2013;8:2380-479.
- [938] Diggle TT, McConachie HH, Cochrane Developmental P and LPG. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 1996;2010.
- [939] Schultz TR, Schmidt CT, Stichter JP. A review of parent education programs for parents of children with autism spectrum disorders. *Focus Autism Dev Disabil* 2011;26:96-104.
- [940] Postorino V, Sharp WG, McCracken CE, Bearss K, Burrell TL, Evans AN, et al. A systematic review and meta-analysis of parent training for disruptive behavior in children with autism spectrum disorder. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2017;20:391-402.
- [941] Deb S, Retzer A, Roy M, Acharya R, Limbu B, Roy A. The effectiveness of parent training for children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analyses. *BMC Psychiatry* 2020;20:1-24.
- [942] Nevill RE, Lecavalier L, Stratis EA. Meta-analysis of parent-mediated interventions for young children with autism spectrum disorder. *Autism* 2018;22:84-98.
- [943] Liu Q, Hsieh W-Y, Chen G. A systematic review and

- meta-analysis of parent-mediated intervention for children and adolescents with autism spectrum disorder in mainland China, Hong Kong, and Taiwan. *Autism* 2020;24:1960–79.
- [944] Tarver J, Palmer M, Webb S, Scott S, Slonims V, Simonoff E, et al. Child and parent outcomes following parent interventions for child emotional and behavioral problems in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Autism* 2019;23:1630–44.
- [945] Rutherford M, Singh-Roy A, Rush R, McCartney D, O'Hare A, Forsyth K. Parent focused interventions for older children or adults with ASD and parent wellbeing outcomes: A systematic review with meta-analysis. *Res Autism Spectr Disord* 2019;68:101450.
- [946] World Health Organization. Mental health and substance use. Geneva: World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/about/how-we-work/programmes/mental-health-and-substance-abuse>
- [947] Bearss K, Johnson C, Smith T, Lecavalier L, Swiezy N, Aman M, et al. Effect of parent training vs parent education on behavioral problems in children with autism spectrum disorder: A randomized clinical trial. *Jama* 2015;313:1524–33.
- [948] Yell ML, Shriner JG, Katsiyannis A. Individuals with disabilities education improvement act of 2004 and IDEA regulations of 2006: Implications for educators, administrators, and teacher trainers. *Focus Except Child* 2006;39:1–24.
- [949] Wong C, Odom SL, Hume KA, Cox AW, Fettig A, Kucharczyk S, et al. Evidence-based practices for children, youth, and young adults with autism spectrum disorder: A comprehensive review. *J Autism Dev Disord* 2015;45:1951–66.
- [950] Harrop C. Evidence-based, parent-mediated interventions for young children with autism spectrum disorder: The case of restricted and repetitive behaviors. *Autism* 2015;19:662–72.
- [951] Dawson-Squibb J-J, Davids EL, de Vries PJ. Scoping the evidence for EarlyBird and EarlyBird Plus, two United Kingdom-developed parent education training programmes for autism spectrum disorder. *Autism* 2019;23:542–55.
- [952] Kreslins A, Robertson AE, Melville C. The effectiveness of psychosocial interventions for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2015;9:1–12.
- [953] Lutzker JR, Guastaferro KM. A guide to programs for parenting children with autism spectrum disorder, intellectual disabilities or developmental disabilities: Evidence-based guidance for professionals. Jessica Kingsley Publishers; 2018.
- [954] Siller M, Sigman M. Modeling longitudinal change in the language abilities of children with autism: parent behaviors and child characteristics as predictors of change. *Dev Psychol* 2008;44:1691.
- [955] Abid N, Gaddour N, Hmissa S. Effectiveness of a training program among parents of preschool children with ASD in Tunisia: a randomized controlled trial. *Humanit Soc Sci Commun* 2024;11:1–9.
- [956] Hurt L, Langley K, North K, Southern A, Copeland L, Gillard J, et al. Understanding and improving the care pathway for children with autism. *Int J Health Care Qual Assur* 2019;32:208–23.
- [957] Zwaigenbaum L, Nicholas DB, Muskat B, Kilmer C, Newton AS, Craig WR, et al. Perspectives of health care providers regarding emergency department care of children and youth with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2016;46:1725–36.
- [958] Hayat AA, Meny AH, Salahuddin N, MAlnemary F, Ahuja K-R, Azeem MW. Assessment of knowledge about childhood autism spectrum disorder among healthcare workers in Makkah-Saudi Arabia. *Pak J Med Sci* 2019;35:951.
- [959] Amari AM. Troubles du spectre de l'autisme: connaissance, attitudes et pratiques des professionnels de santé. médecine. Université de Tunis El Manar, 2025.
- [960] Silva LC, Teixeira MC, Ribeiro EL, Paula CS. Impact of a provider training program on the treatment of children with autism spectrum disorder at psychosocial care units in Brazil. *Braz J Psychiatry* 2017;40:296–305.
- [961] Tsilimingras D, Scipio WG, Clancy K, Hudson L, Liu X, Mendez J, et al. Interprofessional education during an autism session. *J Commun Disord* 2018;76:71–8.
- [962] Hine JF, Wagner L, Goode R, Rodrigues V, Taylor JL, Weitlauf A, et al. Enhancing developmental-behavioral pediatric rotations by teaching residents how to evaluate autism in primary care. *Autism* 2021;25:1492–6.
- [963] Lucarelli J, Welchons L, Sideridis G, Sullivan NR, Chan E, Weissman L. Development and evaluation of an educational initiative to improve hospital personnel preparedness to care for children with autism spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2018;39:358–64.
- [964] Rutledge A, Cathcart J. An evaluation of sensory processing training on the competence, confidence and practice of teachers working with children with autism. *Ir J Occup Ther* 2019;47:2–17.
- [965] Murray MM, Ackerman-Spain K, Williams EU, Ryley AT. Knowledge is power: empowering the autism community through parent-professional training. *Sch Community J* 2011;21:19–36.



**INEAS**  
Instance Nationale d'Evaluation  
et d'Accréditation en Santé

[www.ineas.tn](http://www.ineas.tn)

<https://stpea.tn/>

Résidence Al-Bortoukal immeuble Delta 4- Appartement  
n° 121- La Manouba - Tunisie

ISBN 978-9909-9857-1-7



9 789909 985717