

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Comportements-défis dans les troubles du neurodéveloppement de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte : trouble du spectre de l'autisme, trouble du développement intellectuel, et maladies rares à expression psychiatrique

**Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique (Pr David Cohen)
Hôpital Pitié-Salpêtrière – Paris
Filière DéfiScience**

PNDS coordonné par le Dr Cora Cravero

Décembre 2025

Argumentaire du PNDS

Le PNDS est téléchargeable sur le site du Centre de Référence des Maladies Rares à expression psychiatrique PsyRare (<https://ideal.aphp.fr/>) et sur le site de la Filière DéfiScience (<http://www.defiscience.fr/>)

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	3
PREAMBULE	7
ARGUMENTAIRE	8
1 Recommandations de bonne pratique (Tableau 1, N=1)	8
2 Revues de la littérature (Tableaux 2a (N=21 + 39 inclus dans Woodcock & Blackwell, 2019) et 2b (N=14)) 8	
2.1 Revues systématiques de la littérature (Tableau 2a).....	8
2.2 Revues non systématiques de la littérature (Tableau 2b)	15
3 Etudes cliniques (Tableaux 3a (N=38), 3b (N=37) et 3c (N=15)).....	19
3.1 Essais Contrôlés Randomisés (Tableau 3a)	19
3.2 Autres études cliniques (Tableau 3b).....	27
3.3 Séries de cas et rapports de cas (Tableau 3c)	40
ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES.....	45
FIGURE 1 : DIAGRAMME DE FLUX PRISMA DU PROCESSUS DE SELECTION DES ARTICLES..	47
ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS	48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS

ABA	Applied Behavior Analysis (Analyse Appliquée du Comportement)
ABC	Aberrant Behavior Checklist (grille de recueil des comportements aberrants)
ABC-CV	Aberrant Behavior Checklist (grille de recueil des comportements aberrants) – Community Version
ABC-I	Aberrant Behavior Checklist – Irritability (grille de recueil des comportements aberrants, sous-échelle d'irritabilité)
ABC-J	Aberrant Behavior Checklist (grille de recueil des comportements aberrants) – Japanese Version
ACT	Aggression Control Training
ADEXI	ADult EXecutive functioning Inventory
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADL	Activities of Daily Living
ADNP	Activity-Dependent Neuroprotective Protein (protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité)
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
ANESM	Agence Nationale de l'Évaluation et de la qualité des établissements et Services sociaux et Médico-sociaux
APA	antipsychotique atypique
APSI	Autism Parenting Stress Index
ASD-BPA	Autism Spectrum Disorder – Behavior Problems for Adults
ASD-CA	Autism Spectrum Disorders – Comorbidity for Adults
ASM	Active Support Measure
ASR	Adult Self-Report
BADS	Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome
BAS	Brown Aggression Scale
BDI-II	Beck Depression Inventory-II
BFCRS	Bush-Francis Catatonia Rating Scale
BPI-S	Behavior Problems Inventory-Short Form
CAA	Communication Alternative Augmentée
CAARS-O	Conners' Adult ADHD Rating Scales – Observer version
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CBD	Cannabidiol
CBCL	Child Behavior Checklist
CD	Comportements-défis
CDI-2	Children's Depression Inventory, 2 nd Edition
CdLS	Cornelia de Lange Syndrome (syndrome de Cornélia de Lange)
CDSPB	Criteria for Determining Severe Problem Behavior
CES	Contingent Electric Shock
CFTMEA	Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent
CGAS	Children's Global Assessment Scale
CGI	Clinical Global Impression scale
CGI-AD	Clinical Global Impression – Autism Domain
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement scale
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity scale
CGPL	Contrôleur Général des Lieux de Privation de Liberté
CGSQ	Caregiver Strain Questionnaire
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIRS-CI	Cumulative Illness Rating Scale – Comorbidity Index

CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric
CIRS-SI	Cumulative Illness Rating Scale – Severity Index
CPI	Crisis Prevention Institute
CPRS	Connors' Parent Rating Scale
CREAI	Centre Régional d'Etudes d'Actions et d'Informations
CY-BOCS	Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
CY-BOCS-PDD	Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale-for Pervasive Developmental Disorders
DAS-B	Diagnostic Assessment for the Severely handicapped – Behavior Scale
DASH-II	Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped – Second Edition
DASS	Depression Anxiety Stress Scales
DBC	Developmental Behaviour Checklist
DBI	Drug Burden Index
DBS	Direct Deep Brain Stimulation
DEX	DysExecutive questionnaire
DHK	Dykens Hyperphagia Questionnaire
DiBAS-R	Diagnostic Behavioral Assessment for Severe disorders – Revised
DISCO	Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders
DM-ID	Diagnostic Manual – Intellectual Disability
DM/Q	DextroMéthorphane/Quinidine
DRA	Differential Reinforcement of Alternative behaviors
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel Diagnostique et Statistique en Santé Mentale)
DSQIID	Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities
ECAA	Echelle des Comportements Auto-Agressifs
ECHA	Echelle des Comportements Hétéro-Agressifs
ECR	Essai Clinique Randomisé
ECT	Electroconvulsivothérapie
EDA	Electrodermal activity
EEG	Electroencéphalogramme
EGF	Echelle Globale de Fonctionnement
EI	Effets indésirables
EMAC-R	Engagement in Meaningful Activity and Choice – Revised
EPI	Equipements de Protection Individuelle
EPOCAA	Echelle Pour l'Observation des Comportements-problèmes d'Adultes avec Autisme
EQ-5D-Y	EuroQol Five-Dimensional Questionnaire – Youth Version
ESRS	Extrapyramidal Symptoms Rating Scale
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FCT	Functional Communication Training
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid (Acide Gamma-Aminobutyrique)
GAFS	Global Assessment of Functioning Scale (Echelle Globale de Fonctionnement, EGF)
GARS	Gilliam Autism Rating Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
HSQ-ASD	Home Situations Questionnaire – Autism Spectrum Disorder
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IPPA	Inventory of Parent and Peer Attachment
IQVMR	Inventaire de Qualité de Vie en Milieu Résidentiel
IReSP	Institut pour la Recherche en Santé Publique

IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSNa	Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
MASS	Mental health in Autism Spectrum Scale
MBPBS	Mindfulness-Based Positive Behavior Support
MBS	Maladaptive Behavior Scale
MBSMR	Maladaptive Behaviour Scale for the Mentally Retarded
Mini PAS-ADD	Mini Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disability
n	Nombre
NAC	N-acétyl-cystéine
NCR	Noncontingent Reinforcement
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIMH-GOCS	National Institute of Mental Health – Global Obsessive-Compulsive Scale
NST	Nombre de Sujets à Traiter
OAS	Overt Aggression Scale
OAS-M	Overt Aggression Scale-Modified
OCD	Obsessive Compulsive Disorder (Trouble Obsessionnel Compulsif, TOC)
OR	Odd Ratio
PAC	Psychopathology in Autism Checklist
PAMS	Programme Autisme Méthode Structurée
PBI	Problem Behavior Inventory
PBIS	Positive Behavioral Interventions and Supports
PBS	Positive Behavioral Support (Soutien Positif au Comportement)
PECS	Picture Exchange Communication System
PHQ-9	Patient Health Questionnaire – 9 items
PL-ADOS	Pre-Linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule
PLS-3	Preschool Language Scale – Third Edition
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PROMPT	Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets
PRT	Pivotal Response Training
PSS-10	Perceived Stress Scale – 10 items
PWS	Prader-Willi Syndrome (syndrome de Prader-Willi)
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QI	Quotient Intellectuel
QTc	Intervalle QT corrigé
RBP	Recommandations de bonne pratique
RBS-R	Repetitive Behavior Scale-Revised
RCT	Randomised Controlled Trial (Essai Contrôlé Randomisé, ECR)
RDoC	Research Domain Criteria
RSMB	Reisse Screen for Maladaptive Behaviour
rTMS	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAAM	State Adult Attachment Measure
SCQ	Social Communication Questionnaire
SED	Syndrome d'Ehlers-Danlos
SFSMR	Social Functioning Scale for the Mentally Retarded
SIB-	Self-Injurious Behavior-Questionnaire
SIBS	Self-Injurious Behavior Scale
SIS	Supports Intensity Scale
SMD	Standardized Mean Difference
SOCCSS	Social stories, situation, Options, Consequences, Choices, Strategies, Simulation

SRS	Social Responsiveness Scale
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
STOMP	Stopping Over Medication of People with a learning disability, autism or both
SWPBS	Setting-Wide Positive Behaviour Support
TAU	Treatment As Usual
TDAH	Trouble De l'Attention avec Hyperactivité
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation (stimulation transcrânienne à courant direct)
TDI	Trouble du Développement Intellectuel
TEACCH	Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped CHildren (traitement et éducation des enfants autistes ou souffrant de handicaps de communication apparentés)
TED	Trouble Envahissant du Développement
TED-NOS	Trouble Envahissant du Développement-Not Otherwise Specified (TED non spécifié)
THC	Tétrahydrocannabinol
TND	Troubles du Neuro-Développement
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TSA	Trouble du Spectre de l'Autisme
TSA/TDI	Trouble du Spectre de l'Autisme et Trouble du Développement Intellectuel associés
TSPT	Trouble de Stress Post-Traumatique
TBW	Therapeutic Body Wraps (enveloppements corporels thérapeutiques)
UMI	Unité Mobile Interdépartementale
USA	United States of America (Etats-Unis)
USIDATU	Unité Sanitaire Interdépartementale D'Accueil Temporaire d'Urgence
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scales
vs	Versus
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WBS	Williams-Beuren Syndrome (syndrome de Williams-Beuren)
X-fra	Syndrome d'X-fragile

PREAMBULE

Le PNDS sur les **Comportements-défis dans les troubles du neurodéveloppement de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte : trouble du spectre de l'autisme, trouble du développement intellectuel, et maladies rares à expression psychiatrique** a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le présent argumentaire comporte les données bibliographiques de l'ensemble des articles ayant été **inclus** à l'issue du processus de sélection (cf. infra, **Figure 1** : Diagramme de flux PRISMA), et ayant été **cités** lors de la rédaction du PNDS.

ARGUMENTAIRE

1 Recommandations de bonne pratique (Tableau 1, N=1)

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
ANESM, 2017, France	Élaborer des recommandations de bonnes pratiques (RBP) pour la prévention et la gestion des comportements-problèmes chez les personnes en situation de handicap	non	oui, groupe de travail pluridisciplinaire (professionnels, représentants d'usagers, personnes qualifiées/experts), méthode du consensus formalisé	non	Personnes en situation de handicap (enfants, adolescents, et adultes), accompagnées en établissements et services sociaux et médico-sociaux ; techniques d'évaluation, outils d'accompagnement, organisation du quotidien et de l'environnement	Recommandations structurées selon les niveaux de prévention (primaire, secondaire, tertiaire) et les volets d'intervention (prévention, gestion, aménagement, continuité de l'accompagnement). Pas de grade de recommandations explicite, mais label RBP.

*date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

2 Revues de la littérature (Tableaux 2a (N=21 + 39 inclus dans Woodcock & Blackwell, 2019) et 2b (N=14))

2.1 Revues systématiques de la littérature (Tableau 2a)

Tableau 2a. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bakken, 2021, Norvège	Identifier les équivalents comportementaux de la schizophrénie chez les sujets avec TSA/TDI pauci-communicants	oui	Articles cliniques concernant des patients avec TSA/TDI, schizophrénie, et capacités verbales limitées	Adolescents (âge ≥16 ans) et adultes avec TSA/TDI et schizophrénie. 8 articles cliniques ont été retenus.	Critères diagnostiques DSM-5 de la schizophrénie et observations comportementales	Les équivalents comportementaux observables (discours désorganisé, comportements désorganisés, symptômes négatifs) permettent d'évoquer un diagnostic de schizophrénie malgré une expression verbale limitée. Les idées délirantes ne sont pas observables/verbalisées (mais sont parfois rapportées a posteriori après quelques mois de traitement bien conduit) ; les hallucinations sont suspectées sur des comportements inhabituels sémiologiquement compatibles, en association avec les autres équivalents comportementaux observés. Un âge de début des troubles à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, ainsi qu'une

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Tableau 2a. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						altération marquée du fonctionnement global sont évocateurs.
Cohen et al., 2013, France, Italie	Evaluer l'efficacité et les effets indésirables (EI) de la rispéridone et de l'aripiprazole, deux antipsychotiques de seconde génération ayant été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) aux USA, dans le traitement des CD associés au TSA et/ou au TDI chez l'enfant et l'adolescent	oui	Méta-analyse bayésienne de 8 ECR (18 bras, 782 patients) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole ou de la rispéridone vs placebo chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement des CD associés au TSA et/ou au TDI. Niveau de preuve élevé (synthèse quantitative d'ECR).	782 patients, enfants et adolescents (6-17 ans) avec TSA et/ou TDI, présentant des troubles graves du comportement. Traitements étudiés : aripiprazole ou rispéridone vs placebo.	Réponse clinique (CGI) ; surveillance des EI du traitement (gain de poids, variations métaboliques, sédation/ somnolence, symptômes extrapyramidaux)	Les deux molécules sont supérieures au placebo en termes de réponse clinique (OR aripiprazole 6,09, IC95% [2.3-12.63] ; rispéridone 12,8, IC95% [5.57-27.33]). EI fréquents : sédation/somnolence (OR aripiprazole 25,8 ; rispéridone 9,6), gain de poids (OR aripiprazole 6,3 ; rispéridone 7,8), EI extrapyramidaux surtout avec la rispéridone, EI métaboliques non évaluables par manque de données renseignées. Efficacité comparable de l'aripiprazole et de la rispéridone à court terme, mais EI fréquents nécessitant une surveillance étroite (et une documentation des EI métaboliques potentiels).
Cravero et al., 2020, France, Israël	Réaliser une revue de la littérature sur le syndrome ADNP (protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité), pouvant être associé à un TSA/TDI syndromiques avec CD, et sur ses caractéristiques cliniques, diagnostiques et thérapeutiques	oui	Articles décrivant des cas cliniques, séries de cas, et cohortes de patients présentant un syndrome ADNP	Enfants, adolescents, et adultes porteurs d'un syndrome ADNP. 18 articles offrant une description clinique, 6 séries de cas ou mentionnant une étude de cohorte génétique, 12 rapports de cas uniques.	Descriptions cliniques, génétiques, outils diagnostiques, et trajectoires développementales	Un séquençage entier de l'exome est indispensable pour un diagnostic précoce du syndrome ADNP en cas de TSA et/ou TDI associés à un syndrome polymalformatif. Une prise en charge multidimensionnelle et intégrative, associant somaticiens et psychiatres, est indispensable pour améliorer la trajectoire développementale et la qualité de vie. Des recherches cliniques sont en cours afin d'offrir aux enfants atteints du syndrome ADNP une stratégie thérapeutique ciblée, utilisant un nouveau peptide ADNP biologiquement actif.
Deb et al., 2014, Royaume-Uni	Évaluer l'efficacité de l'aripiprazole dans la prise en charge des CD chez les sujets avec TSA, TDI et/ou TND	oui	Toute étude rapportant l'effet de l'aripiprazole sur des CD (agression, automutilation, comportements perturbateurs) ; tout âge ; avec ou sans comorbidité psychiatrique. Exclusion : études uniquement sur les EI.	20 études (n=843 patients, dont 755 sous aripiprazole, 88 placebo). Majorité enfants/adolescents avec TSA, quelques adultes avec TDI/TND. 2 Essais Contrôlés Randomisés (ECR), 1 extension ouverte, 4 études prospectives ouvertes, 11 cas rétrospectifs, 2 séries de cas.	Outils principaux : Aberrant Behavior Checklist – Irritability (ABC-I), Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) et – Severity (CGI-S), Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS), échelles adaptatives observations cliniques	Les 2 ECR (Owen et al., 2009, Marcus et al., 2009) montrent une amélioration significative de l'irritabilité/agressivité par rapport au placebo. Extension (52 sem.) : maintien de l'efficacité. Études ouvertes et cas : amélioration générale mais hétérogène, réponses partielles ou non-réponses. EI fréquents : prise de poids, sédation, tremblements, hypersialie ; mais amélioration du profil prolactine par rapport à la rispéridone. Pas d'impact négatif sur le QTc. L'aripiprazole a une efficacité démontrée à court terme (surtout chez les enfants avec TSA), bien toléré globalement, mais données limitées chez les adultes et qualité méthodologique faible. Nécessité d'essais indépendants et robustes.
Deb et al., 2023, Royaume-Uni, France, Italie	Évaluer l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques sur les CD chez les patients avec TSA/TDI, tous âges confondus	oui	ECR selon critères de qualité Cochrane et métanalyse des ECR. Exclusion des études cross-over	21 ECR primaires (39 articles, n=1482 ; 85% enfants/adolescents, 1 étude adulte) ;	ABC-I, CGI-I, CY-BOCS, EI (poids, appétit, sédation, prolactinémie, symptômes extrapyramidaux)	Amélioration significative des CD sous rispéridone et aripiprazole (ABC-I : -8.25 et -5.23 respectivement, p<0.00001 ; CGI-I effet global 0.84). Olanzapine efficace mais étude minuscule

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris /
Décembre 2025

Tableau 2a. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
			phase II.	antipsychotiques vs placebo ou autre comparateur. Rispéridone (14 ECR), aripiprazole (5), lurasi done (1), olanzapine (1).		(n=8). Lurasidone inefficace (n=150). Pas de preuve chez les adultes. Risque accru d'EI (poids, appétit, sédation, hyperprolactinémie). Aripiprazole moins hyperprolactinémiant. Données solides concernant les enfants/adolescents avec TSA/TDI, pas d'évidence pour les adultes ni pour les autres antipsychotiques ; nécessité d'ECR robustes et à long terme avec critères de qualité de vie.
Hinze et al., 2024, Australie	Revue systématique sur la présentation et les spécificités de la dépression chez les personnes avec TSA +/- TDI diagnostiquées comme dépressives, y compris au-delà des critères du DSM-5-TR	oui	Etudes qualitatives et quantitatives ; participants avec diagnostic formel d'autisme (DSM ou versions antérieures) et de dépression (diagnostic clinique, score seuil sur des échelles reconnues, ou auto-rapport validé) ; toutes langues, tous âges. Exclusion des troubles bipolaires et des études sans données spécifiques sur la présentation de la dépression.	24 études incluses, n=243 sujets avec TSA et dépression (enfants, adolescents, adultes, 6-80 ans) ; ~30% avec TDI associé. Sources : auto-rapports, rapports de parents/professionnels, observations cliniques.	DSM-5-TR : humeur dépressive, anhédonie, troubles du sommeil, appétit/poids, agitation/ralentissement, fatigue, culpabilité/inutilité, concentration, idées suicidaires. Échelles : PHQ-9 (Patient Health Questionnaire – 9 items), BDI-II (Beck Depression Inventory-II), DASS (Depression Anxiety Stress Scales), CDI-2 (Children's Depression Inventory, 2 nd Edition), PAC (Psychopathology in Autism Checklist), ASR (Adult Self-Report), MASS (Mental health in Autism Spectrum Scale), etc.	92% des études rapportent des présentations au-delà du DSM-5-TR avec des symptômes atypiques. Symptômes classiques souvent présents (humeur dépressive, anhédonie, culpabilité), mais formes spécifiques observées : anhédonie sans tristesse, augmentation des stéréotypies, rigidité accrue, intérêts restreints modifiés, irritabilité, régression développementale, auto-agressivité, repli extrême. Variabilité inter-informants (cliniciens vs parents vs patients) : les auto-rapports décrivent davantage d'états internes (tristesse, culpabilité, concentration) ; les informants décrivent davantage de comportements observables (expressions faciales, sommeil, appétit, agitation). La dépression chez les personnes avec TSA présente des manifestations partiellement distinctes, d'où un besoin d'outils diagnostiques adaptés pour éviter un sous- ou mauvais diagnostic.
Iffland et al., 2023, Australie, Royaume-Uni, etc. (Cochrane Collaboration)	Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements pharmacologiques pour l'irritabilité, l'agressivité et l'automutilation chez les enfants, adolescents, et adultes avec TSA, avec et sans TDI	oui	Revue Cochrane : ECR uniquement, critères stricts ; réalisées chez des participants avec un diagnostic clinique de TSA, comparant une intervention pharmacologique vs placebo, autre médicament, soins standards ou liste d'attente	131 études incluses, 7014 participants (en majorité des enfants et adolescents, mais aussi des adultes) avec TSA +/- TDI. Médicaments étudiés : antipsychotiques atypiques, neurohormones (ocytocine, sécrétine...), psychostimulants/autres traitements du trouble de l'attention avec hyperactivité (TDAH), antidépresseurs,	Critères principaux : comportements préoccupants (irritabilité, agressivité, automutilations). Secondaires : EI (neurologiques, métaboliques, etc.), qualité de vie, tolérance/acceptabilité.	Les antipsychotiques atypiques réduisent probablement l'irritabilité (SMD (Standardized Mean Difference) -0,90, IC (Intervalle de Confiance) 95% -1,25 à -0,55 ; certitude modérée), et possiblement l'automutilation (SMD -1,43, faible certitude). Effet incertain sur l'agressivité. Médicaments du TDAH : petit effet possible sur l'irritabilité (SMD -0,20, faible certitude). Neurohormones : effet minime/incertain. Antidépresseurs : pas d'efficacité claire. EI : ↑ risques neurologiques et métaboliques avec les antipsychotiques, et les psychostimulants. Seuls les antipsychotiques atypiques apportent une amélioration significative de

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris /
Décembre 2025

Tableau 2a. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				antiépileptiques, autres classes.		l'irritabilité ; autres classes peu concluantes ; risques d'EI à surveiller.
Liang et al., 2022, Taïwan	Évaluer l'efficacité des antidépresseurs sur les symptômes constitutifs du TSA (dont les comportements répétitifs et stéréotypés) et sur l'irritabilité et l'hyperactivité	oui	ECR comparant antidépresseurs vs placebo (ou halopéridol). Diagnostic formel de TSA (DSM/CIM). Exclusion : études non cliniques, autres diagnostics, absence de données exploitables.	16 ECR inclus, n=899 patients (enfants, adolescents, adultes, âge moyen 12,6 ans, 19% de femmes) avec TSA +/- TDI. Médicaments : ISRS (fluoxétine, citalopram, sertraline, fluvoxamine), tricycliques (clomipramine, désipramine), IRSNa (mirtazapine), buspirone. Durée 2-48 semaines.	ABC, CGI-I, CGI-S, CY-BOCS (-PDD), NIMH-GOCS (National Institute of Mental Health – Global Obsessive-Compulsive Scale), BAS (Brown Aggression Scale), CPRS (Conners' Parent Rating Scale), SRS (Social Responsiveness Scale), EVA (Echelle Visuelle Analogique)	Symptômes répétitifs/ intérêts restreints : amélioration significative vs placebo ($g=0.27$). Amélioration globale : large effet ($g=1.0$). Irritabilité ($g=0.33$) et hyperactivité ($g=0.22$) améliorées significativement. Pas d'effet sur le retrait social, le langage inapproprié, l'anxiété. Sous-groupes : clomipramine > ISRS ; adultes > enfants/adolescents ; meilleure réponse si sévérité moindre. Pas de différence significative avec le placebo pour les abandons, EI ou événements graves. Antidépresseurs utiles pour les symptômes principaux du TSA et l'irritabilité ; surtout chez les adultes et les formes moins sévères ; effet modeste, variabilité interindividuelle : usage prudent et personnalisé.
Limbu et al., 2022, Royaume-Uni	Évaluer l'efficacité et la tolérance des régulateurs de l'humeur (y compris des antiépileptiques) chez les sujets avec TSA (évaluation de symptômes spécifiques du TSA, dont comportements répétitifs et stéréotypies) et troubles associés (irritabilité de l'humeur, agressivité)	oui	ECR uniquement (≥ 10 participants) incluant des personnes avec diagnostic de TSA, comparant régulateur de l'humeur vs placebo, autre médicament ou psychoéducation. Exclusion des études non humaines, non ECR, ou sujets non TSA.	8 ECR (310 participants, majoritairement des enfants, quelques adultes, 3-40 ans). Médicaments : divalproate/ valproate de sodium, lamotrigine, lévétiracétam, topiramate (en association avec la rispéridone)	Outils principaux : ABC-I, CGI-I, OAS/OAS-M (Overt Aggression Scale-Modified), CY-BOCS, CARS, VABS (Vineland Adaptive Behavior Scales). EI rapportés systématiquement.	Résultats hétérogènes : 2 petits essais sur le divalproate de sodium positifs, 1 étude de non-infériorité défavorable (vs rispéridone). Lamotrigine : pas d'effet, sauf tendance marginale VABS-interactions sociales. Lévétiracétam : 1 étude positive en association avec la psychoéducation, 1 négative vs placebo. Topiramate + rispéridone : bénéfice sur irritabilité/hyperactivité/stéréotypies. Valproate de sodium : négatif. Méta-analyses (ABC-I, CGI-I, OAS-M) : pas de différence significative vs placebo. EI le plus souvent bénins/modérés, peu d'arrêts. Pas de preuve solide d'efficacité des régulateurs de l'humeur sur les symptômes principaux du TSA et sur les troubles associés (irritabilité, agressivité) ; nécessité d'ECR robustes et de plus grande taille.
Maguire et al., 2022, Irlande, USA	Faire le point sur la littérature concernant les adultes âgés avec TDI et/ou TSA et/ou TSA/TDI, en particulier en termes de diagnostic, prévalence, comorbidités psychiatriques et conséquences fonctionnelles	oui	Articles ayant inclus des adultes ≥ 35 ans avec TDI, TSA et/ou TSA/TDI. Critères d'exclusion : âge <35 ans, études génétiques/métaboliques, non en Anglais, cas <5 , syndromes spécifiques (ex. X-fragile), études sans sous-groupe TDI ou TSA, études uniquement sur les aidants	85 articles inclus, adultes avec TDI, TSA, ou TSA/TDI (+ quelques données de prévalence chez les enfants pour se projeter sur les générations futures)	Domaines examinés : diagnostic, prévalence, comorbidités psychiatriques, traitements médicamenteux, conséquences fonctionnelles (autonomie, qualité de vie, soins)	Peu de recherches sur les adultes/sujets âgés avec TSA, particulièrement ceux avec TDI. Les adultes âgés avec TSA/TDI présentent : ↓ indépendance fonctionnelle, ↑ comorbidités psychiatriques, ↑ prescriptions psychotropes, CD plus marqués qu'en cas de TDI seul. Manque de données longitudinales. Besoin urgent d'études prospectives sur le vieillissement chez les sujets avec TSA/TDI pour adapter les soins et les ressources.
Maniram et al., 2022, Afrique	Passer en revue les traitements	oui	Principalement des ECR, certaines	Enfants/adolescents avec	Différents outils selon les symptômes	Risperidone et aripiprazole : efficacité établie pour l'irritabilité/

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Tableau 2a. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
du Sud, Ghana	pharmacologiques dans le TSA (symptômes principaux) et les comorbidités psychiatriques (anxiété, TDAH, troubles de l'humeur, irritabilité, sommeil) chez les enfants et adolescents		revues de la littérature incluses	TSA. Médicaments évalués : antipsychotiques (rispéridone, aripiprazole), antidépresseurs (ISRS, clomipramine), psychostimulants (méthylphénidate), antiépileptiques (valproate de sodium, lamotrigine, lévétiracétam, topiramate), mélatonine	: ABC, CGI-I, échelles anxiété, TDAH, sommeil	l'agressivité. ISRS/clomipramine : résultats mixtes, peu concluants pour stéréotypies/anxiété. Méthylphénidate : bénéfices sur l'inattention/l'hyperactivité, mais EI fréquents. Antiépileptiques : résultats incohérents, pas de preuve solide d'efficacité sur les symptômes constitutifs du TSA ou l'irritabilité. Mélatonine : efficace et sûre pour les troubles du sommeil. Seuls la rispéridone, l'aripiprazole et la mélatonine ont une indication/preuve robuste ; autres médicaments avec efficacité limitée/inconsistante.
McCarthy & Chaplin, 2022, Royaume-Uni, Nouvelle-Zélande	Évaluer les données récentes (2009-2021) sur la polypharmacie psychotrope dans la gestion des CD des adultes avec TDI sévère +/- TSA, et identifier les thèmes émergents (pharmacogénéétique, politiques de prescription, sécurité)	oui	Adultes > 18 ans, études publiées de 2009 à 2021, polypharmacie (≥ 2 psychotropes). Exclusion : cas uniques, articles pas en Anglais	4 études : (1) revue pharmacogénétique (ayant inclus 28 études, seulement 3 adultes avec TSA/TDI) ; (2) cohorte en Espagne n=83, (3) cohorte en France n=63, (4) étude THIN database Royaume-Uni. Médicaments : antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, thymorégulateurs.	Symptômes psychiatriques, CD, comorbidités somatiques, sécurité (surveillance des EI), tendances de prescription	Polypharmacie fréquente (40-60%). Risque élevé d'EI, souvent sans surveillance adéquate. Corrélée à l'âge, à une perte d'autonomie, à une multimorbidité. Recommandations STOMP au Royaume-Uni : réduction partielle de la polypharmacie, mais complexité persistante. Pharmacogénétique prometteuse mais peu étudiée. Manque d'évidence robuste, polypharmacie courante et préoccupante, besoin d'ECR et de recommandations spécifiques.
McDonnell et al., 2023, Royaume-Uni	Évaluer les effets de la formation du personnel aux interventions physiques (dont la contention) dans les établissements pour personnes avec TSA/TDI et dans divers contextes de soins	oui	Etudes avec formation du personnel incluant des techniques d'intervention physique, avec groupe contrôle/comparaison. Exclusion : études sans données sur une formation physique.	17 études qualitatives ou quantitatives, en contextes variés : hôpitaux psychiatriques adultes, services pour sujets avec TSA/TDI, services pour personnes âgées, soins intensifs. Participants : personnels soignants, éducateurs, infirmiers. Programmes : Crisis Prevention Institute (CPI), Studio III, Grafton Model, Aggression Control Training (ACT), etc.	Amélioration des compétences professionnelles (connaissances, attitudes, confiance des soignants ; acquisition de compétences physiques). Réduction des CD, des mesures restrictives, de la fréquence des incidents (fréquence des contentions physiques/mécaniques ; usage des mesures d'isolement ; administration de traitements si besoin ; taux d'agressions/incidents ; de blessures du staff/des usagers ; absentéisme).	Résultats hétérogènes : 8 études rapportent une réduction (parfois jusqu'à 50%) des incidents post-formation (\downarrow blessures staff/usagers, \downarrow usage de la contention ou de l'isolement), mais parfois pas de changement, voire \uparrow recours aux traitements si besoin. Données souvent non significatives ; programmes très variables, peu de mesures comportementales validées, qualité méthodologique faible. La formation reste une réponse fréquente pour la sécurité du personnel, mais les preuves d'efficacité réelle sur la réduction des pratiques restrictives sont limitées. Besoin de mesures standardisées, d'inclure les perspectives des usagers, et d'approches organisationnelles multimodales.
Miguel et al., 2023, Espagne	Recenser et évaluer systématiquement les ECR pharmacologiques menés chez les adultes avec TSA +/- TDI et CD, et analyser leur	oui	Âge >17 ans, diagnostic TSA (DSM-IV/DSM-5 confirmé par ADI-R/ADOS), ECR vs placebo/gold	17 ECR inclus (n≈30-115, âge moyen ≈27 ans, 80-100% d'hommes). Médicaments évalués (hors placebo/gold)	Multiples échelles : SRS-2 (Social Responsiveness Scale – Second Edition), IPPA (Inventory of Parent	Qualité méthodologique correcte (critères CONSORT ≈70%). Efficacité partielle et hétérogène sur les symptômes principaux du TSA : oxytocine : amélioration sociale (contact visuel, reciprocité),

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Tableau 2a. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	qualité méthodologique		standard, ≥50% des critères CONSORT. Exclusion : enfants/adolescents, essai non-pharmacologique, non-ECR, <50% des critères CONSORT.	rispéridone, déjà approuvée aux USA) : oxytocine, propranolol, cannabidiol (CBD), antagonistes V1a (balovaptan, RG7713), naltrexone, dextrométhorphane +quinidine, agomélatine, ISRS (citalopram, fluvoxamine, fluoxétine).	and Peer Attachment), SAAM (State Adult Attachment Measure), VABS, RBS-R, ABC, OAS, CGI, Y-BOCS, STAI (<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>), BAI (<i>Beck Anxiety Inventory</i>). Imagerie (IRM fonctionnelle, EEG), eye-tracking Tobii, Face Reader.	mais résultats variables ; propranolol : bénéfice sur le langage/la communication ; cannabidiol : résultats prometteurs sur modulation cérébrale, données limitées ; agomélatine : amélioration du sommeil. Sur les CD : dextrométhorphane + quinidine : ↓ irritabilité, et comportements répétitifs/stéréotypés ; ISRS (fluvoxamine) → ↓ comportements répétitifs/autoagressifs. Très peu d'ECR chez l'adulte, petits échantillons, forte hétérogénéité : impossible de conclure à une efficacité générale. Besoin urgent d'essais plus larges et plus longs.
Mulder et al., 2016, Pays-Bas, Royaume-Uni	Décrire les phénotypes comportementaux dans le syndrome de Cornélia de Lange (CdLS) (TSA, autoagressivité, cognition, autres caractéristiques comportementales)	oui	Articles originaux, ≥3 participants, diagnostic confirmé de CdLS, description des comportements. Exclusion si diagnostic incertain.	43 études (enfants/adolescents majoritairement, parfois adultes). Description du niveau développemental, des traits autistiques, comportements auto-agressifs, conditions physiques associées, et traitements médicamenteux.	Échelles variées : VABS, ADI-R, ADOS, CARS, SCQ (Social Communication Questionnaire), PBI (Problem Behavior Inventory), questionnaires parentaux/observations ; adaptation des critères de qualité Cochrane	Niveau développemental : majorité sévère/profound (33–74%). Prévalence du TSA : 27–82%, hétérogène selon les outils. Auto-agressivité : 25–62%, formes fréquentes : morsures, coups de tête, grattage. Comorbidités fréquentes : troubles sensoriels (audition, vision), gastro-intestinaux, dentaires. Médication : peu de données (antipsychotiques, antiépileptiques, somnifères), efficacité rarement rapportée (~33% utile). Grande hétérogénéité méthodologique limitant les comparaisons ; besoin de standardiser les outils (ADOS, VABS, profils sensoriels, évaluations contextuelles).
Roos et al., 2022, Pays-Bas, Belgique	Explorer l'impact de l'architecture (environnement bâti) sur les CD et la qualité de vie des personnes avec TSA/TDI	oui	Publications après 2006, portant sur architecture et CD et TDI/TSA et qualité de vie (au moins 2 concepts). Exclusion : travaux sans lien avec l'environnement physique ou sans pertinence clinique.	18 sources (études empiriques, revues, rapports, littérature architecturale), contextes : établissements résidentiels, écoles, habitats communautaires. Participants : enfants, adolescents, et adultes avec TDI ± TSA et CD.	Absence d'échelles standardisées ; grilles qualitatives, mesures des CD (fréquence, durée). Mesures de qualité de vie selon le modèle de Buntinx & Schalock : indépendance (développement personnel, autodétermination), participation sociale (relations, inclusion, droits), bien-être (émotionnel, physique, matériel).	Peu d'études croisent architecture, qualité de vie, TDI/TSA et CD. L'architecture influence la qualité de vie par : (1) prévisibilité et repères visuels : ↓ stress ; (2) espaces d'échappatoire et zones sensorielles : régulation ; (3) acoustique, éclairage, ventilation, matériaux robustes : bien-être ; (4) espaces favorisant choix, interactions, inclusion : participation ; (5) environnements "homelike" et dignité : respect des droits. Différences entre besoins des personnes avec TSA (ordre, routine, compartimentations) et ceux des personnes avec TDI et CD (accessibilité, liberté de mouvement). L'architecture peut réduire les CD en créant des environnements clairs, accessibles, personnalisables, sûrs et inclusifs, mais recherche empirique encore très limitée.
Salazar de Pablo et al., 2022, multinational (Espagne)	Évaluer l'efficacité des traitements pharmacologiques sur l'irritabilité et la dysrégulation	oui	Méta-analyse systématique d'essais randomisés contrôlés ; critères	2856 participants (âge moyen 11,2 ans), enfants/adolescents surtout, et adultes	Echelles de comportements problématiques, surtout ABC-I	Antipsychotiques (rispéridone, aripiprazole) efficaces à court terme (effet large, Nombre de Sujets à Traiter (NST) ≈3-11). Médicaments du TDAH également bénéfiques

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Tableau 2a. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Royaume-Uni, USA, Italie, etc.)	émotionnelle chez les jeunes avec TSA/TDI, et identifier les prédicteurs de réponse		PRISMA. ECR avec placebo, diagnostic de TSA (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) ou Classification Internationale des Maladies (CIM)), évaluation de l'irritabilité/dysrégulation émotionnelle avec échelles validées, au moins un bras pharmacologique	avec TSA +/- TDI, 45 études incluses. Médicaments : antipsychotiques (rispéridone, aripiprazole, etc.), régulateurs de l'humeur, antidépresseurs, traitements du TDAH, autres.		mais preuves limitées. Autres classes non significatives. Efficacité réduite chez les patients avec une épilepsie. Les résultats soutiennent l'indication de la rispéridone et l'aripiprazole comme traitements de 1 ^{ère} ligne dans un plan de soins multimodal.
Sawyer et al., 2014, Canada	Examiner les preuves disponibles sur le traitement psychopharmacologique des CD (agressivité, automutilation, comportements répétitifs) chez les adultes avec TSA/TDI	oui	Adultes ≥18 ans avec TSA/TDI (au moins un sous-groupe analysé), interventions médicamenteuses ciblant les CD, mesures de résultats symptomatiques. Exclusion psychoses majeures.	7 études incluses (<50 participants chacune) : 2 ECR, 3 essais ouverts, 1 rapport de cas, 1 revue de dossiers. Médicaments étudiés : fluvoxamine, sertraline, clomipramine, rispéridone, ziprasidone.	CGI, Y-BOCS, BAS, SIB-Q (Self-Injurious Behavior Questionnaire), MBS (Maladaptive Behavior Scale)	Tous les traitements ont montré une réduction des CD. Rispéridone : meilleure preuve d'efficacité à court et long terme (12 sem.-1 an). Fluvoxamine : efficace en ECR. Sertraline, clomipramine, ziprasidone (hors ECR) : résultats positifs mais données limitées (biais élevé, tolérance variable). Besoin d'ECR spécifiques aux adultes avec TSA/TDI.
Underwood et al., 2010, Royaume-Uni	Comparer la prévalence des troubles psychiatriques (et les facteurs de risque) chez les adultes ayant un TDI avec ou sans TSA	oui	Revue critique de la littérature	Adultes ayant un TDI, avec ou sans TSA. Etudes sélectionnées depuis 2009. Outils d'évaluation : ASD-CA (Autism Spectrum Disorders – Comorbidity for Adults), PAC, autres échelles validées dans le TDI.	Prévalence des troubles psychiatriques associés selon les critères DSM, association avec le niveau de TDI, les compétences adaptatives et sociales ; observation clinique.	Les données récentes ne confirment pas systématiquement une vulnérabilité accrue des adultes avec TDI +/- TSA aux troubles psychiatriques comparés aux sujets avec TDI seuls. Facteurs de risque principaux : sévérité du TDI, faible adaptation et compétences sociales réduites. Seule la présence de TSA associée à un TDI sévère permettait de prédire les CD. Les CD et les troubles psychiatriques apparaissent comme des conditions indépendantes. Besoin d'outils d'évaluation plus fiables et d'études populationnelles.
Wachtel et al., 2018, USA, Canada	Explorer l'efficacité de l'électro-convulsivothérapie (ECT) dans le traitement des CD auto-agressifs chez les personnes avec TSA/TDI, en insistant sur la reconnaissance de la catatonie	oui	Cas cliniques publiés où l'ECT a été utilisé pour des comportements auto-agressifs réfractaires, après échec des traitements comportementaux et pharmacologiques	11 études de cas cliniques incluses. Enfants, adolescents, et adultes avec TSA ou avec TDI ; TDI sévère et catatonie souvent associés. Intervention : ECT administrée sous anesthésie générale, généralement bitemporale, avec protocole moderne de sécurité.	Réduction de la fréquence/ intensité des comportements auto-agressifs, amélioration du fonctionnement global (rapports cliniques, observations)	L'ECT permet une réduction marquée et rapide des CD auto-agressifs sévères réfractaires, souvent associés à la catatonie. Bien tolérée, sans effets cognitifs notables, elle permet une amélioration psychosociale majeure. L'ECT doit être distinguée du choc électrique contingent (Contingent Electric Shock, CES), technique de thérapie comportementale aversive et obsolète.
Woodcock & Blackwell, 2019**, Royaume-Uni (contient 39)	Réaliser une revue de la littérature des interventions psychosociales et comportementales	oui	Interventions psychosociales, développementales et comportementales	69 études incluses. Enfants, adolescents et adultes avec TSA, TDI, TDAH.	Observation directe, échelles comportementales, questionnaires parentaux ou aux	Plus de 50% des approches sont purement comportementales (ABA/PBS) et sont efficaces, mais limitées. Autres : formations parentales, méditation et

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Tableau 2a. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
références)	dans les CD associés aux troubles du neuro-développement (TND), et explorer ce qui dépasse l'approche strictement comportementale		testées chez les sujets avec TND ou leurs aidants ; critères PRISMA, avec ou sans groupe contrôle	Interventions : ABA, PBS, formations aux parents, méditation et techniques corporelles, entraînement aux compétences, interventions assistées par la technologie.	soignants. Évaluation du changement des CD (agression, automutilation, colères, destruction, etc.).	techniques corporelles, entraînement aux compétences, technologie : résultats prometteurs. Les approches combinant dimensions comportementales, cognitives, émotionnelles et sociales semblent plus adaptées. Nécessité de personnaliser les interventions et d'intégrer la technologie comme facilitateur.

*date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

**dans cette revue de la littérature (Woodcock & Blackwell, 2019), nous avons conservé les articles ayant inclus des sujets avec TSA/TDI et CD (N=39), auxquels nous avons ajouté l'étude de Strydom et al., 2020 (référencée Tableau 3a, cf. infra), et dont nous avons présenté les résultats dans le Texte du PNDS (Annexe 6 : Interventions thérapeutiques non médicamenteuses dans les CD). Les références sont incluses dans la bibliographie de l'Argumentaire (cf. infra) : 1) Références ABA (N=19) : Benson et al., 2019 ; Briggs et al., 2017 ; Courtemanche et al., 2018 ; Delemere et al., 2018 ; Dowdy et al., 2019 ; Fisher et al., 2018 ; Gerow et al., 2019 ; Haq et al., 2018 ; Lambert et al., 2018 ; Lugo et al., 2018 ; Mitteer et al., 2019 ; Monlux et al., 2019 ; Muethling et al., 2018 ; Newcomb et al., 2018 ; Randall et al., 2018 ; Saini et al., 2018 ; Schreck et al., 2018 ; Stevenson et al., 2019 ; Verriden et al., 2019. 2) Références PBS (N=7) : Bowring et al., 2019; Clarke et al., 2018; Grey et al., 2018 ; Iadarola et al., 2018; MacDonald et al., 2018; McGill et al., 2018 ; + Strydom et al., 2020. 3) Références guidance parentale (N=3) : Fodstad et al., 2018 ; Pennefather et al., 2018 ; Zlomke et al., 2019. 4) Références relaxation et autres approches par médiation corporelle (N=5) : Delion et al., 2018 ; Jones et al., 2018 ; Phillips et al., 2019 ; Singh et al., 2018 ; Singh et al., 2019. 5) Références entraînement des compétences (N=3) : Aspiranti et al., 2018 ; Hu et al., 2018 ; Sandjojo et al., 2018. 6) Références support par des outils technologiques (N=3) : Harper et al., 2018 ; Muharib et al., 2018 ; Wills et al., 2018.

2.2 Revues non systématiques de la littérature (Tableau 2b)

Tableau 2b. Revues non systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
D'Agati et al., 2017, USA	Présenter les données cliniques disponibles sur l'efficacité de la neuromodulation, en particulier l'ECT, et des alternatives non convulsives (stimulation cérébrale profonde directe (Direct Deep Brain Stimulation, DBS), stimulation magnétique transcrânienne répétitive (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) dans le traitement des comportements auto-agressifs graves des sujets avec TSA +/- TDI et symptômes psychiatriques sévères	non	Revue de la littérature s'appuyant sur des cas cliniques/ séries de cas publiés, et sur l'expérience clinique des auteurs	Patients avec TSA (enfants, adolescents, jeunes adultes) +/- TDI, et comorbidités psychiatriques sévères (dont catatonie), présentant des comportements auto-agressifs sévères et réfractaires	Fréquence/intensité des comportements auto-agressifs, efficacité et tolérance des techniques de neuromodulation (ECT, DBS, rTMS)	ECT efficace rapidement (>90% de réduction des auto-agressions), avec intérêt dans la catatonie, mais nécessite des séances fréquentes d'entretien. Données limitées mais prometteuses pour DBS et rTMS. La neuromodulation, en particulier l'ECT, constitue une alternative thérapeutique pour les CD auto-agressifs sévères des sujets avec TSA (+/- TDI et catatonie) résistants aux approches classiques.
Giannitelli et al., 2024, France	Discuter des apports de l'architecture dans la prévention et l'amélioration des CD	non	Revue de littérature multidisciplinaire (22 articles retenus dont 11 originaux, 5	Enfants et adolescents notamment avec TND (TSA, TDI,	Grilles d'évaluation environnementale, observations cliniques, entretiens	Les CD sont fortement influencés par la dimension restrictive et sensorielle de l'environnement. Des principes architecturaux adaptés

Tableau 2b. Revues non systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	dans les unités pour enfants, adolescents et adultes avec TND (TSA/TDI et CD)		spécifiques TSA + CD, 1 étude ethnographique multicentrique)	CD) hospitalisés ou suivis en établissements médico-sociaux		(intelligibilité de l'espace, prise en compte des besoins sensoriels, équilibre bien-être/sécurité, modulation des interactions sociales), avec signalétique, acoustique, organisation spatiale, espaces de retrait, matériaux robustes peuvent prévenir certains CD et améliorer la qualité de vie. Nécessité de recherches supplémentaires.
Guinchat et al., 2020a, France, Suisse	Présenter un cadre multidisciplinaire pour le traitement des CD dans les TND, en intégrant soins somatiques, interventions comportementales, psychotropes, et hospitalisations spécialisées	non	Revue narrative et expérience clinique, avec analyse des études et des ECR sur les interventions comportementales et pharmacologiques	Enfants, adolescents et adultes jeunes avec TSA et/ou TDI sévères présentant des CD (auto-agressifs, hétéro-agressifs, crises clastiques, catatonie)	Efficacité des interventions comportementales (ABA, PBS, formation parentale), de la médiation corporelle (relaxation, yoga, enveloppement corporel), pharmacologiques (rispéridone, aripiprazole, autres psychotropes), et des hospitalisations en unités spécialisées	Les interventions comportementales personnalisées sont efficaces mais coûteuses et limitées en généralisation. Rispéridone et aripiprazole montrent une efficacité à court terme, mais avec des EI métaboliques et neurologiques. Les approches multimodales (médicales, psychoéducatives, environnementales) sont nécessaires pour les cas complexes. Importance d'évaluer les comorbidités somatiques et psychiatriques pour réduire la durée et la sévérité des hospitalisations.
Holland et al., 2019, Royaume-Uni	Étudier l'influence des facteurs génotypiques sur la présentation clinique des troubles psychiatriques et des CD dans les syndromes neuro-développementaux génétiquement déterminés, avec un focus sur le syndrome de Prader-Willi (PWS)	non	Revue conceptuelle basée sur les modèles diagnostiques (DSM-5/CIM-10), l'analyse appliquée du comportement (ABA) et les Research Domain Criteria (RDoC)	Sujets avec PWS, comparaisons avec d'autres syndromes génétiques (Angelman, Lesch-Nyhan, Williams, etc.)	Classification des CD (auto-agressifs, obsessionnels, psychotiques) selon trois cadres : diagnostic, ABA et RDoC ; analyse du lien génotype-phénotype	La revue met en lumière les spécificités comportementales et psychiatriques des syndromes génétiques rares, avec un accent particulier sur le syndrome de Prader-Willi et son phénotype comportemental : hyperphagie, rigidité cognitive, rituels, colères, auto-agressivité, symptômes psychotiques (forte prévalence en cas de disomie maternelle). Les approches diagnostiques classiques (DSM/CIM) sont limitées ; les modèles RDoC permettent de relier troubles du comportement et réseaux neuronaux spécifiques. Nécessité d'approches intégratives, adaptées aux spécificités génétiques, pour améliorer la compréhension des présentations cliniques et les soins proposés.
Hutchins & Prelock, 2014, USA	Examiner comment le développement et l'utilisation des stratégies de communication fonctionnelle et de communication alternative augmentée (CAA) peuvent prévenir et réduire les CD chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	non	Revue narrative et des interventions éducatives et orthophoniques validées, avec étude de cas clinique	Enfants et adolescents avec TSA/TDI et troubles de la communication, notamment non verbaux. Interventions : Functional Communication Training (FCT), stratégies interprétatives (Social Stories, Situation, Options, Consequences, Choices,	Fréquence/intensité des CD (auto-agressivité, hétéro-agressivité, colères, stéréotypies), acquisition et usage de stratégies de communication alternatives	Les interventions basées sur la communication (FCT, PECS, autres techniques de CAA, PRT, Social Stories) réduisent significativement les CD et augmentent les habiletés communicationnelles. Exemple clinique : réduction notable du comportement de « pincements » après une intervention par Social Story. Placer la communication au centre des approches multidimensionnelles pour prévenir et réduire les CD.

Tableau 2b. Revues non systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				Strategies, Simulation (SOCCSS), Comic Strip Conversations), Picture Exchange Communication System (PECS) et autres moyens de CAA, Pivotal Response Training (PRT).		
Inoue, Japon 2019,	Consolider les recherches menées au Japon sur l'évaluation et les interventions visant à améliorer les CD chez les sujets avec TSA/TDI. Identifier les systèmes de soutien existants et proposer de nouvelles pistes.	non	Revue consolidée de la littérature japonaise, incluant études épidémiologiques, validation d'outils d'évaluation et programmes de formation du personnel	Sujets avec TSA/TDI en institutions et écoles spécialisées. Interventions basées sur l'approche fonctionnelle (FCT, renforcement différentiel, Positive Behavioral Interventions and Supports (PBIS)), formation des professionnels, outils technologiques (applications mobiles, capteurs).	Utilisation et validité d'outils d'évaluation (ABC-J, Behavior Problems Inventory-Short Form (BPI-S) japonais, Criteria for Determining Severe Problem Behavior (CDSPB)), efficacité de la formation du personnel, adoption d'approches fonctionnelles et technologiques (applications, capteurs de mouvement)	Prévalence des CD de 5-15%, forte persistance au cours du développement. Le BPI-S japonais est fiable et valide. Les formations du personnel améliorent la gestion des CD, mais l'efficacité sur les comportements reste à confirmer. Les approches fonctionnelles (FCT, renforcement différentiel, PBIS) sont prometteuses. Les outils technologiques (applications, capteurs) pourraient révolutionner l'évaluation et réduire les hospitalisations et les traitements médicamenteux.
Lefèvre-Utile et al., France, Canada, USA 2018a,	Evaluer l'usage des équipements de protection individuelle (EPI) et des outils de sécurisation alternatifs à la contention pour les CD chez les sujets avec TSA/TDI	non	Revue de la littérature, avec étude ethnographique multicentrique (3 unités spécialisées) et 37 entretiens de professionnels	Patients avec TSA/TDI hospitalisés pour CD sévères. EPI utilisés : casques, gants, attelles, vêtements renforcés ; outils alternatifs de sécurisation étudiés.	Réduction des blessures auto/hétéro-agressives ; corrélation entre le type d'EPI et la topographie des blessures ; acceptabilité par les soignants	Les EPI diminuent les blessures et la contrainte physique, favorisent un climat de soins moins restrictif, et permettent une meilleure évaluation fonctionnelle des CD sévères. Leur utilisation s'intègre dans une reconnaissance de la vulnérabilité partagée et contribue à l'amélioration du respect de la dignité des patients.
Lefèvre-Utile et al., et le Groupe de Travail de pédopsychiatrie de la Commission nationale de psychiatrie, 2023, France	Analyser les défis éthiques liés aux soins sans consentement, à l'isolement et à la contention en pédopsychiatrie, et proposer des recommandations adaptées	non	Analyse documentaire (rapports du Contrôleur Général des Lieux de Privation de Liberté (CGLPL), lois récentes), et réflexion éthique collective (Commission nationale de psychiatrie, 2021)	Enfants et adolescents hospitalisés en pédopsychiatrie, notamment avec TSA/TDI, présentant des CD (agitation, auto/hétéro-agressivité), et/ou en situation de soins sans consentement	Analyse des pratiques selon les principes éthiques de Beauchamp et Childress (non-malfaisance, bienfaisance, autonomie, justice), examen de situations cliniques spécifiques (ECT chez les adolescents, gestion de la violence sévère dans le cas de TND avec CD)	Les mesures d'isolement et contention doivent rester exceptionnelles, ajustées et tracées. Importance de rechercher l'assentiment des mineurs et de garantir leur participation aux décisions. Introduction des concepts de « vulnérabilité partagée » et « d'agentivité » de l'enfant. Recommandations pour limiter la contention et développer des alternatives éthiques en pédopsychiatrie.
Matson et al., 2011, USA	Examiner l'influence des facteurs environnementaux sur les CD chez les enfants, adolescents, et adultes avec TSA/TDI	non	Revue narrative de 173 études empiriques observationnelles et expérimentales utilisant l'évaluation fonctionnelle	Enfants, adolescents et adultes avec TSA/TDI. CD étudiés : auto-agressivité, hétéro-agressivité, stéréotypies,	Identification des fonctions de maintien des CD : attention sociale, fuite/évitement des tâches, accès à des objets tangibles, auto-stimulation	Dans 97% des études, une ou plusieurs fonctions claires ont été identifiées. Les fonctions sociales (obtention d'attention, évitement de la tâche) sont les plus fréquentes, suivies par la demande inappropriate d'accès à des objets tangibles et les recherches d'auto-

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Tableau 2b. Revues non systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				destruction d'objets, colères.		stimulation. Les causes biologiques sont rares (<5%). Les évaluations fonctionnelles permettent de cibler les causes environnementales des CD et d'adapter les interventions (ABA, communication fonctionnelle), en augmentant leur efficacité.
Minshawi et al., 2014, USA	Présenter les connaissances actuelles sur les causes, les évaluations et les traitements des comportements d'automutilation chez les enfants, adolescents, et adultes avec TSA et/ou TDI	non	Revue narrative des études cliniques et expérimentales ; inclusion d'études sur les évaluations fonctionnelles et les approches comportementales	Enfants, adolescents et adultes avec TSA et/ou TDI présentant des comportements d'automutilation. Interventions : ABA, analyses fonctionnelles, traitement de causes médicales, psychotropes (antipsychotiques, naltrexone, ISRS).	Identification des facteurs de maintien des comportements auto-agressifs (attention sociale, échappement à la tâche, obtention d'objets tangibles, auto-stimulation) ; efficacité des interventions comportementales, médicales, et pharmacologiques ; algorithmes multidisciplinaires	Les comportements d'auto-agressivité/automutilations sont d'origine multifactorielle, impliquant des facteurs comportementaux (renforcements), biologiques (dopamine, opioïdes, sérotonine, GABA, glutamate), médicaux (douleur, comorbidités) et génétiques (ex. des syndromes de Cornélia De Lange, du Cri du Chat, de Prader-Willi, de Lesch-Nyhan). Approches efficaces : évaluation fonctionnelle, interventions comportementales, traitement des causes somatiques, psychotropes ciblés. Nécessité d'une prise en charge intégrative et multidisciplinaire, adaptée au profil de chaque individu.
Newcomb & Hagopian, 2018, USA	Réaliser une revue de la littérature des approches comportementales et intégratives dans le traitement des CD chez les enfants avec TSA/TDI	non	Travaux publiés sur l'ABA, l'analyse fonctionnelle du comportement, les autres approches comportementales et les interventions pharmacologiques conjointes chez les enfants avec TSA/TDI et CD	Enfants avec TSA/TDI et CD	Efficacité des approches comportementales, et des modèles intégrés associant approches comportementales et pharmacologie	Les traitements fondés sur l'ABA et l'analyse fonctionnelle du comportement sont efficaces pour diminuer voire stopper l'hétéroagressivité, les automutilations et d'autres CD, et amener le sujet à adopter et développer des alternatives comportementales plus appropriées. En cas de CD soutenus à la fois par des déterminants environnementaux et biologiques, incluant des troubles psychiatriques associés, les approches combinées comportementales et pharmacologiques apparaissent optimales, mais nécessitent plus de recherches chez l'enfant.
O'Brien & Pearson, 2004, Royaume-Uni	Réaliser une revue de la littérature sur la relation entre TSA et TDI : épidémiologie, phénotypes cliniques, chevauchements diagnostiques, méthodes d'évaluation, comorbidités médicales, et perspectives pronostiques	non	Enfants et adultes avec TSA et/ou TDI (allant de léger à profond) ; études populationnelles et cliniques analysées	Analyse critique des études épidémiologiques, des outils d'évaluation (ADOS, CARS, ABC, DASH-II (Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped – Second Edition), DBC (Developmental Behaviour Checklist), DISCO (Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders)).	Relations épidémiologiques entre TSA et TDI, spécificité du profil adaptatif et comportemental (VABS), présence d'étiologie génétique, d'épilepsie, facteurs pronostiques à long terme	20-60% des enfants avec TDI sévère présentent des traits autistiques ; TSA beaucoup plus fréquent en cas de TDI sévère/profond (mais diagnostic de TSA délicat en raison du chevauchement de symptômes). Dans l'autisme, ≈2/3 ont un TDI (allant de léger à profond). Les sujets avec TSA/TDI sévère présentent plus de stéréotypies, automutilations et troubles sensoriels. Les enfants avec TSA/TDI présentent des déficits sociaux spécifiques, indépendants du QI. Parmi les syndromes génétiques retrouvés : Xfragile 2-10%, sclérose tubéreuse de Bourneville 2-9%, neurofibromatose de type 1 ≈6%. Le pronostic dépendrait surtout du QI, de la

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris /
Décembre 2025

Tableau 2b. Revues non systématiques de la littérature

Auteur, année, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				Discussion sur les difficultés diagnostiques en cas de TDI sévère/profond.		présence d'un langage fonctionnel avant 6 ans, et de l'inclusion éducative précoce. TSA et TDI sont étroitement liés mais distincts. Le TDI module l'expression clinique du TSA (effet « pathoplastique »). Importance d'outils adaptés, d'un diagnostic différentiel rigoureux et d'une prise en charge individualisée.
Oliver et al., 2017, Royaume-Uni	Synthétiser les avancées récentes dans la recherche sur les CD auto-agressifs chez les enfants, adolescents, et adultes avec TSA/TDI, en intégrant les données de prévalence, incidence, persistance et facteurs de risque	non	Revue narrative de la littérature récente, incluant études de cohorte, revues systématiques et méta-analyses	Enfants, adolescents, et adultes avec TSA/TDI ; études populationnelles et cohortes cliniques ; interventions comportementales (ABA, FCT, Noncontingent Reinforcement (NCR)) et facteurs biologiques (douleur, anxiété, sommeil)	Prévalence, incidence et persistance des automutilations ; identification de marqueurs de risque (stéréotypies, impulsivité, sévérité du TSA, anxiété, troubles du sommeil, douleur) ; efficacité des interventions comportementales et des analyses fonctionnelles	Prévalence des automutilations sévères : 4-5% chez les enfants avec TDI sévère/profond ; incidence annuelle : 4,7% ; persistance : 58-78%. Facteurs de risque robustes : stéréotypies, impulsivité, sévérité du TSA, troubles du sommeil, anxiété, douleur. ABA (FCT, NCR) efficaces mais peu accessibles en pratique clinique. Nécessité d'intégrer les facteurs individuels (profil neurodéveloppemental, douleur, anxiété) aux analyses fonctionnelles, de développer des services accessibles et d'optimiser l'évaluation de la douleur chez ces sujets.
Valdovinos et al., 2023, USA	Examiner l'efficacité des psychotropes pour traiter les CD (auto- et hétéro-agressivité, destruction d'objets, irritabilité) chez les enfants, adolescents, et adultes avec TND (TSA, TDI, X-fra) et examiner leurs interactions avec les événements environnementaux	non	Revue narrative de la littérature clinique et expérimentale (ECR, études observationnelles, études de cas)	Enfants, adolescents, et adultes avec TSA, TDI et/ou X-fra, présentant des CD. Traitements étudiés : antipsychotiques (rispéridone, aripiprazole), antidépresseurs (ISRS), régulateurs de l'humeur (lithium, valproate de sodium, antiépileptiques), anxiolytiques (buspirone, benzodiazépines).	Prévalence d'utilisation des psychotropes, efficacité sur l'irritabilité/ l'agressivité/ les automutilations ; EI ; interactions avec les facteurs environnementaux (renforcements sociaux, douleur, anxiété...)	Antipsychotiques (rispéridone, aripiprazole) efficaces à court terme sur l'irritabilité/l'agressivité, mais EI importants (sédation, prise de poids, symptômes moteurs). Antidépresseurs et régulateurs de l'humeur : résultats mitigés, échantillons faibles. Anxiolytiques : données très limitées, effets paradoxaux possibles. Interactions avec les variables environnementales encore peu étudiées. Les psychotropes peuvent réduire certains CD mais ne remplacent pas les approches comportementales ; risques d'EI et de polypharmacie : importance de combiner traitements pharmacologiques et interventions comportementales.

*date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

3 Etudes cliniques (Tableaux 3a (N=38), 3b (N=37) et 3c (N=15))

3.1 Essais Contrôlés Randomisés (Tableau 3a)

Tableau 3a. Etudes cliniques : essais contrôlés randomisés

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Aran et al., 2021, Israël	Évaluer l'efficacité et la tolérance de deux solutions orales de cannabinoïdes (extrait de plante entière ou cannabidiol/tétrahydrocannabinol (CBD/THC) purifiés) sur les comportements perturbateurs (sans précision) chez les enfants/adolescents/adultes jeunes avec TSA/TDI	ECR en double aveugle vs placebo, cross-over, 12 semaines par phase	92 sujets (5-21 ans) avec TSA (DSM-5)	CBD/THC 20:1 extrait de plante entière ou purifiés (10 mg/kg CBD (0,5 mg/kg THC)), vs placebo, en solution orale, en add-on	Home Situations Questionnaire – Autism Spectrum Disorder (HSQ-ASD), CGI-I (critères principaux), SRS-2, Autism Parenting Stress Index (APSI), EI	Différence significative uniquement sur le score CGI-I (49% d'amélioration vs 21% avec le placebo, p=.005) et SRS-2 (gain médian +14,9 vs +3,6 ; p=.009). Pas d'EI graves (somnolence). Cannabidiol bien toléré mais efficacité limitée (uniquement à un des 2 principaux critères d'évaluation).
Belsito et al., 2001, USA	Évaluer l'efficacité de la lamotrigine sur les comportements autistiques et les CD (sans précision) chez les enfants avec TSA/TDI	ECR en double aveugle placebo, groupes parallèles	28 enfants (27 garçons), (3-11 ans, âge moyen : 5,8 ans) avec TSA	Lamotrigine titrée jusqu'à 5 mg/kg/j, maintenue 4 semaines, puis arrêt	Autism Behavior Checklist, ABC, VABS, Pre-Linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule (PL-ADOS), CARS	Aucune différence significative entre lamotrigine et placebo. Amélioration perçue par les parents sans corroboration objective. Aucun EI évalué/rapporté.
Carey et al., 2002, USA	Étudier les effets d'une injection de sécrétine sur les comportements aberrants (sans précision) chez les enfants avec TSA/TDI	ECR en double aveugle vs placebo, cross-over, 8 semaines	8 garçons (3-8 ans, âge médian 5 ans) avec TSA	Injection unique de sécrétine (2 UI/kg en IV) vs placebo	ABC (parents enseignants) et	Aucun effet bénéfique significatif de la sécrétine ; majorité des changements après placebo ou aggravation post-sécrétine. Aucun EI rapporté.
Chez et al., 2018, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la dextrométhorphane/quinidine (DM/Q) sur les symptômes neurocomportementaux (irritabilité, comportements répétitifs) chez les adultes avec TSA/TDI	ECR en double aveugle, cross-over. Niveau de preuve faible (étude pilote).	14 adultes (18-60 ans, âge moyen 22 ans) avec TSA, présentant une irritabilité de l'humeur ou des changements d'humeur rapides	DM/Q (20 mg/10 mg/j-40mg/20 mg/j) pendant 8 semaines, croisée avec placebo, wash-out de 4 semaines, puis 12 semaines de suivi (6 mois au total)	ABC-I (critère principal), CGI, agressivité	Réduction significative de l'irritabilité (ABC-I, F=7.42, p=0.021), amélioration de l'agressivité et du score CGI. Bien tolérée, aucun EI signalé.
Consoli et al., 2019, France	Évaluer l'efficacité et la tolérance du topiramate sur les troubles alimentaires (hyperphagie), les automutilations, l'irritabilité, l'impulsivité et les crises clastiques dans le syndrome de Prader-Willi (PWS) (enfants, adolescents, adultes)	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 8 semaines	62 patients (12-45 ans, âge moyen 24 ans) avec diagnostic génétique confirmé de PWS	Topiramate 50-200 mg/j vs placebo	CGI-I (critère principal), Dykens Hyperphagia Questionnaire (DHK), Self-Injurious Behavior Scale (SIBS), ABC, indice de masse corporelle (IMC)	Pas de différence significative sur la CGI-I (30% vs 22.6%). Amélioration significative au DHK (effet dose), y compris après ajustements : efficacité ciblée sur la diminution de l'hyperphagie et des crises clastiques associées. EI : sédatif.
Delion et al., 2018, France	Évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance des enveloppements corporels thérapeutiques (TBW) secs vs humides dans les troubles graves du comportement auto-agressif chez les enfants avec TSA/TDI	Essai randomisé multicentrique en simple insu (PROBE design), 2 bras (TBW secs vs TBW humides), 3 mois	48 enfants (78% de garçons) (5,9-9,9 ans) avec TSA et troubles du comportement sévères auto- et hétéro-agressifs.	TBW (n=24) vs TBW humides (n=24), 2 séances/semaine, 45 min/séance, 3 mois	ABC-I per-protocole (critère principal), autres sous-échelles ABC, CARS, CGI-I. Suivi de la tolérance et des EI.	Amélioration significative dans les deux groupes sur l'irritabilité (ABC-I : -11,15 TBW secs ; -10,57 TBW humides, p<0,0001), sans différence entre groupes. Améliorations similaires sur les autres scores (ABC total, CARS, CGI-I). 66-100% jugés « améliorés ». TBW bien toléré, quelques abandons pour anxiété, EI non liés au protocole. TBW sûr, amélioration clinique marquée, mais étude de faisabilité sans comparaison à un bras médicamenteux ; besoin d'essais plus larges.

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Tableau 3a. Etudes cliniques : essais contrôlés randomisés

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Finding et al., 2014, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole dans la prévention des rechutes des symptômes d'irritabilité chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 16 semaines	85 enfants/adolescents (6-17 ans) avec TSA et comportements irritables	Aripiprazole (doses flexibles 2-15 mg/j), 8 semaines vs placebo	ABC-I, CGI-I	Pas de différence significative de l'aripiprazole par rapport au placebo ; tolérance acceptable ; EI principaux : sédation, prise de poids
Gordon et al., 1993, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la clomipramine sur les comportements répétitifs et autistiques chez les garçons avec TSA/TDI	ECR en double aveugle, cross-over, 5 semaines	12 enfants/adolescents garçons (7-15 ans, âge moyen 10,5 ans) avec TSA	Clomipramine (doses titrées individuellement, de 25 à 250 mg/j) vs placebo	ABC, Yale OCD Scale, CGI	Clomipramine associée à une réduction significative des stéréotypies et des comportements obsessionnels. Pas d'EI plus fréquents avec la clomipramine.
Hardan et al., 2012, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la N-acétylcystéine (NAC) sur l'irritabilité chez les enfants avec TSA/TDI	ECR en double aveugle vs placebo, sur 12 semaines	33 enfants (3-12 ans, âge moyen 7 ans) (groupe NAC : 15, placebo : 18)	N-acétylcystéine (600 mg/j, jusqu'à 2700 mg/j en 3 prises) vs placebo	Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R) (critère principal), ABC, CGI-I	Réduction significative des scores RBS-R dans le groupe NAC par rapport au placebo dès la 4 ^{ème} semaine ($p=0,001$) ; effet maintenu à 12 semaines ($p<0,01$). Pas d'EI graves (troubles gastro-intestinaux).
Hellings et al., 2005, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance du valproate de sodium sur l'agressivité chez les enfants/adolescents/jeunes adultes avec TED	ECR en double aveugle vs placebo, 8 semaines	30 sujets (6-20 ans), TED (DSM-IV) avec agressivité significative	Valproate (dose ajustée pour 70-100 mcg/mL plasmatique) vs placebo	ABC-I (critère principal), OAS, CGI-I, CGI-S, tolérance clinique et biologique	Pas de différence significative du valproate par rapport au placebo sur l'ABC-I ($p=0,65$), ni sur les critères secondaires. EI : ↑appétit ($p=0,03$), rash cutané (1 arrêt), ↑ammoniémie (2 cas). Gain pondéral +1,98 kg vs +1,1 kg sous placebo. Extension ouverte : 10/16 sujets répondreurs, rechute lors du sevrage.
Herscu et al., 2020, USA	Tester l'efficacité et la tolérance de la fluoxétine à faible dose sur les comportements répétitifs chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI (essai SOFIA)	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 14 semaines	158 enfants/adolescents (5-17 ans, âge moyen 9 ans) avec TSA	Fluoxétine (dose moyenne : 11.8 mg/j en comprimé orodispersible)	CY-BOCS-PDD, CGI-I	Pas de différence significative entre les groupes à la CY-BOCS-PDD (répondeurs : fluoxétine 36%, placebo 41%). Taux d'EI similaires. Hypothèse d'un sous-dosage de la fluoxétine.
Hollander et al., 2005, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la fluoxétine liquide sur les comportements répétitifs chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR en double aveugle, cross-over, 2 x 8 semaines avec phase de washout (20 au total)	39 enfants/adolescents (5-17 ans, âge moyen 8 ans), avec TSA	Fluoxétine solution buvable (dose finale moyenne : 9.9 ± 4.35 mg/j)	CY-BOCS, CGI-AD, mesure composite	Amélioration significative des scores CY-BOCS sous fluoxétine vs placebo (taille d'effet modérée à forte). Meilleur score composite global. Tolérance satisfaisante (pas d'EI plus fréquents avec la fluoxétine).
Hollander et al., 2006a, USA	Tester l'efficacité et la tolérance du divalproate de sodium sur les comportements répétitifs chez les sujets avec TSA/TDI	ECR en double aveugle, 8 semaines	13 participants (12 enfants/adolescents, 1 adulte) (5-40 ans, âge moyen 9,5 ans)	Divalproate de sodium (dose titrée, 30 mg/kg/j (500-1500 mg/j)) vs placebo	CY-BOCS, Clinical Global Impression – Autism Domain (CGI-AD)	Amélioration significative des comportements répétitifs (CY-BOCS, $p=0,037$), grande taille d'effet ($d=1,616$). Étude préliminaire, bon profil de tolérance (pas d'EI plus fréquents sous valproate).
Hollander et al., 2006b, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine sur les comportements perturbateurs répétitifs chez	ECR en double aveugle vs placebo, 8 semaines.	11 enfants/adolescents (6-14 ans), diagnostic de TED	Olanzapine (dose moyenne de 10 mg/j, ajustée au	CGI-I (critère principal) ; CY-BOCS (compulsions), OAS-M (agressivité, irritabilité) ;	Pas de différence significative de l'olanzapine par rapport au placebo sur les CD

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Tableau 3a. Etudes cliniques : essais contrôlés randomisés

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	les enfants/adolescents avec TED (autisme, syndrome d'Asperger, TED-NOS) +/- TDI	Niveau de preuve limité (échantillon pilote).	(6 avec autisme, 1 Asperger, 4 TED-NOS)	poids) placebo vs suivi des EI		étudiés (CGI-I, CY-BOCS, OAS-M). Amélioration du score CGI-I sous olanzapine uniquement sur analyse complémentaire (tendance d'interaction linéaire significative). EI de l'olanzapine : sédation, augmentation de l'appétit, prise de poids moyenne +3,4 kg vs +680 g sous placebo.
Hollander et al., 2010, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance du divalproate de sodium sur l'irritabilité et les comportements agressifs chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR en double aveugle vs placebo, 12 semaines	27 enfants/adolescents (16 divalproate, 11 placebo) (5-17 ans), avec TSA (DSM-IV-TR) et comportements agressifs	Divalproate sodique à dose ajustée (selon la tolérance)	ABC-I, CGI-I (critères principaux), OAS-M (sous-score d'irritabilité), CY-BOCS (comportements répétitifs)	Amélioration significative des comportements agressifs sous divalproate de sodium (ABC-I, CGI-I). Pas d'effets significatifs au niveau des critères secondaires (OAS-M et CY-BOCS). EI du divalproate : agitation, rash cutané, polyurie, prise pondérale.
Ichikawa et al., 2017, Japon	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole chez les enfants/adolescents japonais avec TSA/TDI et irritabilité	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 8 semaines	92 enfants/adolescents (6-17 ans), diagnostic DSM-IV d'autisme	Aripiprazole (1-15 mg/j) en dose flexible vs placebo	ABC-J (Japanese Version, sous-score Irritabilité), CGI-I, CGI-S, CY-BOCS, CGAS	Amélioration significative des scores ABC-J et CGI-I dès la 3 ^{ème} semaine ; bonne tolérance, pas d'événement indésirable grave
Kent et al., 2013, USA	Comparer l'efficacité et la tolérance de faibles vs fortes doses fixes de rispéridone sur l'irritabilité chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 6 semaines	66 enfants/adolescents (5-17 ans) avec TSA (DSM-IV)	Rispéridone en dose fixe : faible (0.125–0.175 mg/j) vs forte (1.25–1.75 mg/j) vs placebo	ABC-I, CGI-S, CY-BOCS	Seule la dose forte améliore significativement l'irritabilité (ABC-I : -12,4 ; p<0.001 ; amélioration également significative des scores CGI-S et CY-BOCS). EI dose-dépendants (sédation, appétit↑).
King et al., 2001, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'amantadine dans les CD (impulsivité, hyperactivité, agressivité) chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 4 semaines (après 1 semaine de run-in placebo)	39 enfants/adolescents (5-19 ans, âge moyen 7 ans) avec TSA (DSM-IV/CIM-10), QI > 35, ABC-CV irritabilité et hyperactivité ≥ 75 ^{ème} percentile	Amantadine 2,5 mg/kg/j (1 semaine), puis 5 mg/kg/j (3 semaines) vs placebo	ABC-CV (irritabilité, hyperactivité) (critère principal), CGI, EI (cliniques, biologiques)	Pas de différence significative sur l'ABC-CV parent, amélioration significative sur l'ABC-CV clinicien pour l'hyperactivité uniquement (p=0,046). Pas de différence significative à la CGI. Globalement bien tolérée (insomnie, somnolence rapportées).
King et al., 2009, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance du citalopram sur les comportements répétitifs chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 12 semaines	149 enfants/adolescents (5-17 ans, âge moyen 9,5 ans) avec TSA (DSM-IV)	Citalopram hydrobromide (dose titrée jusqu'à 20 mg/j) vs placebo	CY-BOCS-PDD (critère principal), CGI-I, RBS-R, ABC	Pas de différence significative sur les comportements répétitifs (CY-BOCS-PDD). Plus d'EI sous citalopram (excitation, hyperactivité, désinhibition, troubles de l'attention, insomnie).
Lewis et al., 2018, USA	Étudier la faisabilité, la tolérance et l'efficacité préliminaire de la nicotine transdermique pour réduire l'irritabilité et l'auto-agressivité chez les adultes avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle, croisé avec patchs de nicotine (7 mg) versus placebo, 1 semaine chacun, puis washout.	8 adultes (7 hommes, 1 femme) avec TSA (20-28 ans). 5 sujets uniquement inclus dans l'analyse principale (ABC-I ≥16).	Nicotine transdermique (7 mg/j) vs placebo, patch appliqué le matin et retiré le soir	ABC-I (critère principal), échelle de sommeil, SRS-2	Pas d'amélioration significative. Nicotine transdermique bien tolérée. Résultats exploratoires.

Tableau 3a. Etudes cliniques : essais contrôlés randomisés

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		Niveau de preuve faible.				
Loebel et al., 2016, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la lurasidone sur l'irritabilité associée au TSA chez les enfants/adolescents	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 6 semaines	148 enfants/adolescents (6-17 ans) avec TSA (DSM-IV-TR), irritabilité modérée à sévère (score ≥ 18 à l'ABC-I)	Doses fixes de lurasidone 20 mg/j (n=48) ou 60 mg/j (n=51) vs placebo (n=49)	ABC-I (critère principal), CGI-I, autres sous-échelles de l'ABC, CY-BOCS (compulsions), Caregiver Strain Questionnaire (CGSQ)	Aucune différence significative entre les groupes sur l'ABC-I (critère principal). Amélioration significative uniquement sur un critère secondaire (CGI-I) sous lurasidone 20 mg/j vs placebo (pas sous 60 mg/j). EI : vomissements, somnolence, prise pondérale (dose-dépendante) (+1,2 kg sous 60 mg/j de lurasidone vs placebo).
Luby et al., 2006, USA	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la rispéridone sur les CD chez les enfants d'âge préscolaire atteints de TSA/TDI ou TED-NOS/TDI	ECR en double aveugle vs placebo, 24 semaines (6 mois)	24 enfants (2,5-6 ans) avec TSA ou TED-NOS (DSM-IV)	Rispéridone (faible dose) vs placebo. De nombreux sujets recevaient également de l'ABA.	Échelle de sévérité autistique (CARS, Gilliam Autism Rating Scale (GARS)), VABS, CBCL, Preschool Language Scale, Third Edition (PLS-3) ; EI	Pas de supériorité de la rispéridone par rapport au placebo sur les CD. Effet modeste sur la sévérité autistique (8% vs 3%). EI : prise de poids, hypersalivation, hyperprolactinémie sans complications.
Mace et al., 2001, USA, Royaume-Uni	Évaluer si les sujets présentant des comportements d'automutilations opérants répondent mieux à un traitement comportemental qu'à un traitement pharmacologique par halopéridol	ECR, cross-over, en simple insu	15 sujets (4,5-31,8 ans) avec TDI, comportement opérant d'automutilations établi par analyse fonctionnelle ; TSA et troubles neurologiques associés fréquents	Traitement comportemental individualisé (ABA (dont renforcement positif, extinction), +/- Functional Communication Training (FCT), differential reinforcement of alternative behaviors (DRA)) vs halopéridol (0,5 à 2 mg/j) vs placebo, chaque condition durant 1 semaine	Taux d'automutilations (observation directe durant l'analyse fonctionnelle), échelle ABC	Le traitement comportemental réduit significativement les automutilations (≥ 75% de réduction chez 83% des sujets), vs 25% sous halopéridol (p = 0,019). Halopéridol non supérieur au placebo ; EI extrapyramidaux de l'halopéridol (rigidité musculaire). Étude de référence sur l'efficacité du traitement comportemental dans les comportements opérants d'automutilations.
Marcus et al., 2009, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole dans l'irritabilité chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 8 semaines	218 participants (6-17 ans) avec TSA (DSM-IV)	Aripiprazole (5, 10, 15 mg/j) vs placebo	ABC-I (critère principal), CGI-I, CGI-S, poids, événements indésirables	Amélioration significative de l'irritabilité à toutes les doses vs placebo (ex : -14,4 vs -8,4, p<.05). Bien toléré. EI fréquents : sédation, prise de poids (jusqu'à +1,5 kg).
McCracken et al., 2002 (RUPPAN), USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la rispéridone dans l'irritabilité chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 8 semaines	101 enfants/adolescents (5-17 ans) avec TSA (DSM-IV)	Rispéridone (dose flexible : 0,5 à 3,5 mg/j selon poids) vs placebo	ABC-I (critère principal), CGI-I, VABS, CY-BOCS-PDD	Rispéridone supérieure au placebo dans la réduction de l'irritabilité (ABC-I : -12,9 vs -3,5, p<0,001). Réponse clinique significative (CGI-I). Bien tolérée, EI : prise de poids, somnolence.
McDougle et al., 1996, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la fluvoxamine sur les symptômes autistiques et les CD (auto-agressivité, comportements répétitifs) chez les adultes	ECR en double aveugle, sur 30 adultes. Niveau de preuve modéré.	30 adultes (27 hommes, 3 femmes) (18-53 ans, âge moyen 30,1 ± 7,7 ans), avec TSA, sans comorbidité	Fluvoxamine (50-300 mg/j) pendant 12 semaines vs placebo. Titration sur 3	CGI, comportements répétitifs, comportement social, agressivité, comportements inadaptés	53% de répondeurs dans le groupe fluvoxamine vs 0% dans le groupe placebo (p=0,001). Amélioration significative sur les comportements

Tableau 3a. Etudes cliniques : essais contrôlés randomisés

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	avec TSA +/- TDI		sévère, QI variable	semaines.		répétitifs, inadaptés, l'agressivité et l'usage du langage. Bien tolérée (pas d'EI plus fréquents avec la fluvoxamine).
McDougle et al., 1998, USA	Étudier l'efficacité et la tolérance de la rispéridone sur les symptômes comportementaux (auto-hétéro-agressivité, bris d'objets, comportements répétitifs) d'adultes avec autisme ou TED-NOS/TDI	ECR en double aveugle, 12 semaines. Niveau de preuve modéré.	31 adultes (22 hommes, 9 femmes) (18-43 ans, âge moyen $28,1 \pm 7,3$ ans), QI moyen $54,6 \pm 23,9$	Rispéridone (1-6 mg/j, moyenne 2,9 mg/j) titrée en 5 semaines, vs placebo	Y-BOCS (comportements répétitifs), SIB-Q (auto/agressivité), CGI, échelles diverses (anxiété, irritabilité, dépression)	57% de répondeurs sous rispéridone vs 0% sous placebo ($p<0,002$). Réduction significative des comportements répétitifs, de l'agressivité, et de l'irritabilité. EI : sédation, prise pondérale, énurésie, troubles gastro-intestinaux, sécheresse buccale, hypersialie, démarche anormale.
McGill et al., 2018, Royaume-Uni	Évaluer l'impact d'un programme de soutien comportemental positif à l'échelle des établissements (Setting-Wide Positive Behaviour Support, SWPBS) sur les CD d'adultes avec TDI +/- TSA en institution	ECR en grappes (cluster RCT), 24 structures (groupe intervention) vs contrôle, intervention 8-11 mois, suivi 12-18 mois. Niveau de preuve modéré.	81 adultes (19-84 ans) avec TDI, dont environ la moitié avec CD. Répartis dans 24 foyers (11 intervention, 13 contrôle).	Groupe intervention : amélioration de la qualité du soutien avec formation du personnel via coaching, supervision, et suivi mensuel. Groupe contrôle : soins habituels (PBS individualisé disponible).	ABC (critère principal), qualité du soutien (Active Support Measure, ASM), engagement en activité significative et degré de choix/d'autonomie (Engagement in Meaningful Activity and Choice – Revised, EMAC-R), qualité de vie, questionnaires de satisfaction (staff, familles, professionnels)	Réduction significative des CD dans le groupe intervention (amélioration significative du score ABC), maintenue à 12-18 mois. Amélioration significative de la qualité du soutien, amélioration de l'engagement non significatif (effet maintenu partiellement au suivi à 12-18 mois), pas d'effet sur la qualité de vie. Forte satisfaction du personnel (68% des évaluations positives), des familles (52%), et des professionnels (77%). Conclusion : le SWPBS améliore durablement les CD et la qualité du soutien, mais impact limité sur la qualité de vie.
Nagaraj et al., 2006, Inde	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la rispéridone sur l'hyperactivité, l'agressivité et l'irritabilité chez les enfants avec TSA/TDI	ERC en double aveugle vs placebo, 24 semaines (6 mois)	39 enfants (3-12 ans) avec TSA (DSM-IV)	Rispéridone (dose moyenne : 1,1 mg/j)	CARS, CGAS	Amélioration significative sur l'hyperactivité et l'agressivité ($p<0,01$). EI : prise de poids, somnolence
Owen et al., 2009, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole dans l'irritabilité chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 8 semaines	218 enfants/adolescents (6-17 ans) avec TSA (DSM-IV)	Aripiprazole (2 à 15 mg/j) vs placebo	ABC-I (critère principal), CGI-I, poids, événements indésirables	Amélioration significative de l'irritabilité avec toutes les doses d'aripiprazole vs placebo ($p<.001$). Prise de poids moyenne : +1,6 à +2,4 kg selon la dose. Bien toléré dans l'ensemble.
Pandina et al., 2007, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la rispéridone dans le traitement de l'agressivité, l'impulsivité et l'hyperactivité chez les enfants avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 8 semaines	55 enfants (5-12 ans) avec autisme	Rispéridone (faible dose titrée, jusqu'à 4,2 mg/j) vs placebo	ABC-I (critère principal), CGI-Change, poids, événements indésirables	Réduction significative des scores ABC-I vs placebo ($p<.05$) et des scores CGI-Change. EI : somnolence
Reddihough et al., 2019, Australie	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la fluoxétine sur les comportements répétitifs chez les sujets avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 16 semaines	146 enfants/adolescents (7,5-18 ans, âge moyen 11 ans) avec TSA	Fluoxétine (dose selon le poids, de 4 à 30 mg/j) vs placebo	CY-BOCS-PDD (critère principal), RBS-R, Spence Anxiety Scale, ABC	Différence significative modérée à 16 semaines sur la CY-BOCS-PDD (-2,01 pts, $p=.03$). Mais effet non significatif dans l'analyse ajustée ($p=.21$). Taux d'abandon élevé. EI

Tableau 3a. Etudes cliniques : essais contrôlés randomisés

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						peu fréquents (nausée, diarrhée).
Rezaei et al., 2010, Iran	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association topiramate + rispéridone sur l'irritabilité chez les enfants avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 8 semaines	40 enfants (4-12 ans) avec TSA (DSM-IV), maladies neurologiques exclues	Topiramate (jusqu'à 200 mg/j) + rispéridone (jusqu'à 3 mg/j) vs rispéridone + placebo	ABC-C (critère principal), EI (clinique globale, Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (ESRS))	Amélioration significative de l'irritabilité, des stéréotypies et de l'hyperactivité dans le groupe combiné vs rispéridone seule. Étude de faible puissance (n=40).
Sandojo et al., 2018, Pays-Bas	Évaluer l'efficacité d'une formation du personnel au PBS visant à promouvoir l'autogestion (indépendance et autonomie) des adultes avec TDI +/- TSA et améliorer leurs comportements	ECR pré-post, avec groupe comparaison. Mesures à T0, 3 mois (T1) et 6 mois (T2). Focus groups avec le personnel formé. 64 aidants et 64 adultes avec TDI +/- TSA.	Aidants professionnels travaillant avec des adultes avec TDI +/- TSA. 26 adultes (31-36 ans) avec TDI (15 groupe intervention, 11 groupe comparaison), niveaux variés de TDI, certains avec TSA. professionnels formés.	Programme de formation PBS (« On Your Own Two Feet » : 2j, 12h, basée sur la méthode Feuerstein, modèle d'initiative propre, psychologie positive, zone proximale de développement), exercices pratiques, jeux de rôle, centré sur l'attitude et coaching. Sur 12 semaines.	Changements dans les pratiques des aidants et sur les CD des résidents. Autonomie/ indépendance (Social Functioning Scale for the Mentally Retarded, SFSMR), besoins de soutien (Supports Intensity Scale, SIS), CD (DBC). Évaluation qualitative du personnel par focus groups.	Amélioration significative de l'indépendance/ autonomie à 6 mois dans le groupe intervention (SFSMR, p<0,01), pas d'effet à court terme. Pas de différence significative sur les besoins de soutien (SIS), ni les CD (DBC). Focus groups : bénéfices perçus limités, surtout ↑ de prise de conscience et changement d'attitude (laisser plus de place aux résidents). Manque d'application pratique et de coaching sur site identifié comme une limite.
Shea et al., 2004, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la rispéridone sur les CD chez les enfants/adolescents avec TSA/TDI	ECR multicentrique en double aveugle vs placebo, 8 semaines	79 enfants/adolescents (5-17 ans) avec autisme	Rispéridone (jusqu'à 3,5 mg/j) vs placebo	ABC-I (critère principal), CGI-I, VABS	Rispéridone efficace sur l'irritabilité (p<.001), l'agitation et les stéréotypies. EI : prise de poids, sédation. Résultats similaires à ceux de McCracken et al., 2002.
Singh et al., 2019, USA, Europe	Évaluer l'efficacité d'un programme de pleine conscience (Mindfulness-Based Positive Behavior Support (MBPBS)) sur le stress des mères et les CD d'adolescents avec TSA et/ou TDI	ERC comparant MBPBS vs soins habituels. 40 semaines : 10 semaines phase contrôle, puis 3 jours de formation MBPBS, suivi de 30 semaines d'implémentation. Deux groupes (mères d'adolescents avec TSA vs TDI).	Adolescents (13-17 ans) avec TSA et/ou TDI en institutions spécialisées et leurs aidants : 92 mères (47 TSA, 45 TDI). Groupes équivalents en âge, sexe, utilisation de médication, programmes comportementaux.	Programme MBPBS sur 8 semaines pour les aidants et les résidents (3 jours intensifs de méditation + PBS, puis mise en œuvre quotidienne avec soutien hebdomadaire)	Fréquence des CD, du stress des aidants (stress maternel : Perceived Stress Scale, PSS-10), du recours à la contention (données observées en temps réel par les parents, validation inter-juges)	Réduction significative du stress des aidants dans les deux groupes ($n^2=0,935$, $p<0,001$) et des CD des adolescents (agressivité ↓ ($\phi=0,66-0,71$, $p<0,001$), comportements perturbateurs ↓ ($\phi=0,86-0,87$, $p<0,001$), compliance ↑ ($\phi=0,86-0,87$, $p<0,001$). Pas de différence TSA vs TDI (effets robustes et équivalents dans les deux groupes). Diminution du recours aux mesures restrictives. Effet maintenu à 3 mois. Conclusion : le MBPBS réduit fortement le stress parental et améliore les comportements des adolescents, sans différence selon le diagnostic de TSA ou de TDI.
Strydom et al., 2020, Royaume-Uni	Évaluer l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité d'une formation du personnel à la mise en œuvre du PBS	ECR multicentrique en grappes (cluster RCT), en	113 adultes (âge moyen 34,6 ans, 73% d'hommes) avec TSA/TDI et CD	PBS délivré par des professionnels formés (6 jours	ABC-CT (critère principal), santé mentale (Mini Psychiatric Assessment Schedule	Pas de différence significative sur l'ABC-CT ($\Delta = -2,10$; $p = 0,655$) ni sur les autres mesures

Centre de Référence des Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris / Décembre 2025

Tableau 3a. Etudes cliniques : essais contrôlés randomisés

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	chez des adultes avec TSA/TDI et CD, par rapport aux soins courants	intention de traiter. 23 services communautaires, 12 mois de suivi.	(47 dans le groupe intervention, 66 dans le groupe contrôle (Treatment As Usual, TAU))	de formation sur 15 semaines, avec évaluations fonctionnelles, prévention primaire/secondaire, stratégies réactives, supervision) vs soins habituels (soins psychosociaux et médicamenteux disponibles) ; suivi de 12 mois	for Adults with Developmental Disability, Mini PAS-ADD), médication psychotrope, qualité de vie (EuroQol Five-Dimensional Questionnaire, Youth Version, EQ-5D-Y ; Quality-Adjusted Life Year, QALY), coûts médico-sociaux	cliniques. Gain de QALY marginal ($\Delta = 0,039$). Coût/QALY = £16,080. Conclusion : Intervention non concluante cliniquement mais potentiellement coût-efficace. Besoin d'adaptations et d'essais plus larges.
Wasserman et al., 2006, USA	Évaluer l'efficacité et la tolérance du lévétiracétam sur l'agressivité, la labilité de l'humeur, les comportements répétitifs, l'impulsivité et l'hyperactivité chez les enfants/adolescents avec TED/TDI	ECR en double aveugle vs placebo, 10 semaines	20 enfants/adolescents (5-17 ans) avec TED (DSM-IV) (75% autisme, 20% Asperger, 5% TED-NOS)	Lévétiracétam (dose moyenne maximale ~862 mg/j, titrée jusqu'à 20-30 mg/kg/j) vs placebo	CGI-I, ABC (parents/enseignants) (critères principaux), CY-BOCS, Conners' Rating Scales (impulsivité/hyperactivité)	Pas d'efficacité démontrée, pas de différence significative ni sur les critères principaux (CGI-I, ABC), ni sur les critères secondaires (CY-BOCS, Conners). Interaction négative significative sur l'irritabilité (enseignants) : augmentation sous lévétiracétam, diminution sous placebo ($p=0,003$). Tolérance acceptable, EI légers : agitation, agressivité, hyperactivité, perte d'appétit, prise/perte de poids. Etude limitée par le petit effectif.

3.2 Autres études cliniques (Tableau 3b)

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Álvarez-Couto et al., 2023, Espagne	Comparer la fréquence et la sévérité des CD transversale ; chez des adultes avec TDI seul vs TSA/TDI et identifier les variables transdiagnostiques associées	Étude comparative/observationnelle ; analyses de covariance et variables cliniques/transdiagnostiques. Niveau de preuve modéré (III-2).	163 adultes : 83 adultes avec TSA/TDI et 80 avec TDI seul (18-71 ans), suivis en institution et centres de jour	Évaluation clinique basée sur les échelles DiBAS-R (Diagnostic Behavioral Assessment for Severe disorders – Revised), BPI-S (Behavior Problems Inventory – Short Form), CAARS-O (Conners' Adult ADHD Rating Scales – Observer version), ADEXI (Adult Executive Functioning Inventory), DEX (Dysexecutive Questionnaire (composante du Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome – BADS))	Fréquence et sévérité des automutilations, des agressions et des stéréotypies (échelles DiBAS-R, BPI-S, CAARS-O, ADEXI, DEX) ; influence des variables transdiagnostiques (ex : TDAH (trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité))	Les adultes avec TSA/TDI présentaient plus d'automutilations et de stéréotypies (plus fréquentes et plus sévères) que ceux avec TDI seul. Pas de différence significative pour les agressions une fois les covariables contrôlées. Variables associées : TDAH et dysfonctions exécutives ; importance d'intégrer ces facteurs transdiagnostiques dans les interventions psychoéducatives.
Baghdadli et al., 2003, France	Identifier les facteurs de risque de comportements auto-agressifs chez les jeunes enfants avec TSA/TDI	Etude observationnelle transversale, analyse multivariée. Niveau de preuve modéré (III-2).	222 enfants (2-7ans, âge moyen 5 ans, sex ratio H/F : 4,7/1), diagnostic d'autisme (CIM-10), TDI associé (léger 20%, modéré à sévère 70%, profond 6%) / absent 4% (VABS)	Pas d'intervention, étude observationnelle	Présence et sévérité des automutilations, variables associées : âge chronologique, sexe, niveau de langage, sévérité de l'autisme (CARS), compétences adaptatives (VABS), épilepsie, facteurs de risque périnataux, syndrome génétique/ malformatif, niveau socio-économique parental	53% présentaient des comportements auto-agressifs, dont 14,6% sévères. Facteurs de risque indépendants : antécédent périnatal (OR 5,5), sévérité du TSA (OR 1,1), et faibles compétences adaptatives (OR 0,98), jeune âge chronologique (0,69). Ni le sexe, ni l'épilepsie, ni la classe sociale parentale n'étaient associés au risque d'automutilations. Les automutilations précoces apparaissent liées aux antécédents périnataux, à la sévérité du TSA et aux difficultés adaptatives.
Bakken et al., 2023, Norvège	Explorer les manifestations et l'identification de la schizophrénie chez les adolescents et adultes avec TSA/TDI	Étude multicentrique clinique, observationnelle, rétrospective et comparative, menée dans 8 centres spécialisés en Norvège. Niveau de preuve modéré (étude observationnelle, non randomisée, mais avec échantillon relativement large et groupes comparatifs).	183 participants (14-68 ans, âge moyen 27,7 ans) avec TSA/TDI, dont 26 avec une schizophrénie (65% hommes). Deux groupes comparateurs : 94 patients avec d'autres troubles psychiatriques ; 63 patients sans trouble psychiatrique.	Évaluations cliniques multimodales (observations, dossiers médicaux, entretiens, informations des proches). Echelles PAC, ABC.	Symptômes observés et rapportés de schizophrénie, diagnostics co-occurents, différences de scores PAC/ABC entre groupes, sensibilité/ spécificité de l'échelle PAC psychose	Tous les patients avec schizophrénie présentaient les critères diagnostiques formels de schizophrénie (idées délirantes, hallucinations, désorganisation, symptômes négatifs, déclin global du fonctionnement) ; symptômes fréquents associés : anxiété, dépression, irritabilité, troubles du sommeil. Seule l'échelle PAC psychose distinguait clairement la schizophrénie des autres troubles mentaux ; sensibilité 62%, spécificité 69% : outil utile de dépistage mais pas suffisant pour poser un diagnostic. L'évaluation doit se concentrer sur les symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations, désorganisation). L'échelle PAC psychose peut aider au dépistage, mais un diagnostic fiable nécessite une approche multimodale et pluridisciplinaire.

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ballester et al., 2022, Espagne	Évaluer la sécurité de la prescription de psychotropes et les EI chez des adultes avec TSA/TDI sous polymédication, via un système local de pharmacovigilance	Étude observationnelle, rétrospective et prospective sur 36 mois, multicentrique. Données issues des dossiers médicaux électroniques et d'un suivi prospectif dans 4 établissements résidentiels. Niveau de preuve modéré (étude observationnelle sans groupe contrôle, mais en conditions naturelles).	83 adultes (20-40 ans, 86% hommes) avec TSA/TDI (DSM-5) sous ≥4 médicaments simultanés (polymédication). Comorbidités fréquentes (33% d'épilepsie).	Pharmacovigilance locale mise en place : revue régulière des dossiers médicaux électroniques, classification MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) des médicaments et des EI	Nombre et types d'EI recensés ; rapport observé/attendu des EI selon les résumés des caractéristiques du produit ; systèmes organiques affectés ; médicaments associés aux EI	Médiane : 4 psychotropes/personne, 58% sous polymédication ; 50% des prescriptions étaient des antipsychotiques ; 47% des participants recevaient > 1 antipsychotique. 64 EI recensés (faible incidence apparente). Principaux EI : hypercholestérolémie 17%, symptômes extrapyramidaux 12%, constipation 11%. Environ 30% des EI non décrits dans les résumés des caractéristiques du produit. Médicaments le plus souvent impliqués : rispéridone, olanzapine, palipéridone, valproate. EI parfois beaucoup plus fréquents que prévu : hypercholestérolémie et rhabdomolyse sous valproate (rapport observé/attendu > 120), symptômes extrapyramidaux sous olanzapine et palipéridone (rapport observé/attendu > 13), gynécomastie sous rispéridone (rapport observé/attendu > 6). Aucun EI signalé officiellement au Système National de Pharmacovigilance. La polymédication est fréquente et sous-surveillée. La mise en place d'un système local de pharmacovigilance est indispensable pour détecter et prévenir les EI, souvent ignorés ou confondus avec des comorbidités.
Baudewijns et al., 2018, Italie, Belgique	Evaluer la prévalence d'épisode dépressif majeur parmi les adultes avec TSA/TDI et CD, et décrire les équivalents comportementaux de l'épisode dépressif majeur	Etude observationnelle comparative, descriptive, avec instruments standardisés. Niveau de preuve modéré (III-2).	34 adultes (18-58 ans, 63% hommes) avec TSA (diagnostic AVZ (Autism and Related Scale)/TDI (léger à modéré, diagnostic DM-ID (Diagnostic Manual – Intellectual Disability) et WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale)), avec et sans CD. Deux groupes : avec CD (n=24, hospitalisés) vs sans CD (n=10, en soins ambulatoires).	Pas d'intervention thérapeutique. Comparaison observationnelle entre groupes.	Présence d'épisode dépressif majeur, corrélation entre symptoms dépressifs et CD. Storend Gedragsschaal voor Zwakzinnigen (SGZ, ou Maladaptive Behaviour Scale for the Mentally Retarded), Reisse Screen for Maladaptive Behaviour (RSMB), Mini Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities (Mini PAS-ADD).	Les sujets avec TSA/TDI et CD présentent une prévalence plus importante d'épisodes dépressifs majeurs que ceux sans CD. La sévérité des symptômes dépressifs était corrélée à l'intensité des CD. L'agression verbale était le symptôme comportemental le plus fréquemment retrouvé dans l'épisode dépressif majeur. Dans les formes de dépression où les symptômes émotionnels prédominent (irritabilité, anxiété, tristesse), l'agressivité n'est généralement pas physique, mais surtout verbale, tandis que dans les formes où les symptômes physiques prédominent (fatigue, troubles du sommeil, de l'appétit), l'agressivité n'est généralement pas verbale, mais surtout physique). Les CD peuvent être un équivalent comportemental d'épisode dépressif majeur.
Cervantes & Matson, 2015, USA	Examiner l'impact du TSA sur la symptomatologie comorbide chez les adultes avec TDI sévère/profond	Étude observationnelle, comparative, transversale. Niveau de preuve modéré (bonne	307 adultes (20-88 ans, âge moyen 51 ans, sexe équilibré avec 51% hommes) en	Évaluation via la DASH-II (84 items, 12 sous-échelles de troubles associés) par des psychologues cliniciens formés, avec	Scores aux sous-échelles de la DASH-II, évaluant les troubles associés ou comorbidies	Le groupe de sujets avec TSA/TDI présentait significativement plus de symptômes sur 8 sous-échelles (anxiété, manie, schizophrénie, stéréotypies/tics, automutilations,

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		taille d'échantillon, mesures standardisées, mais absence de suivi longitudinal).	centres de neurodéveloppement en Louisiane. Répartis en deux groupes : 149 participants avec TSA/TDI, 158 avec TDI seul. TDI : sévère 15%, profond 85%.	l'appui de soignants connaissant les participants depuis ≥ 6 mois	(anxiété, dépression, schizophrénie, troubles de la sexualité, etc.). Analyse des différences de profils symptomatiques entre le groupe TSA/TDI et le groupe TDI seul. Exploration de symptômes spécifiques lorsque des différences globales étaient significatives.	troubles alimentaires, troubles sexuels, impulsivité) que le groupe avec TDI seul. Des exemples de symptômes distinctifs sont donnés. Le TSA est un facteur de vulnérabilité majeur participant à la psychopathologie comorbide chez les adultes avec TDI sévère/profond. Les profils symptomatiques reflètent une intensité accrue mais aussi une spécificité de présentation. Nécessité d'adapter les pratiques d'évaluation et de traitement pour cette population, en privilégiant une approche transdiagnostique et multimodale.
Cohen et al., 2018, Australie, USA	Evaluer si les variations du sommeil (la qualité du sommeil nocturne) prédisent en temps réel la survenue de CD diurnes (hétéroagressivité, automutilations, colères, destruction d'objets) chez des enfants et adolescents avec TSATDI sévères	Étude observationnelle, longitudinale, rétrospective ; analyse de plus de 21 000 nuits de sommeil et 23 000 journées de comportements via machine learning, couplé à des observations directes (veille/sommeil). Niveau de preuve : élevé pour l'observation écologique (grande taille d'échantillon et suivi long), mais sans randomisation ni intervention.	67 enfants et adolescents (6-19 ans, âge moyen 13 ans, 80% garçons) avec TSA/TDI sévères, en institutions spécialisées résidentielles	Mesures objectives du sommeil et des CD (agressivité, automutilations, colères, destruction d'objets). Analyse informatique pour identifier les relations prédictives entre sommeil et comportements.	Prédiction des CD à partir des variations de sommeil. Présence/absence quotidienne de CD : agressions, automutilations, colères, destruction de biens, ou au moins un de ces comportements (indice global). Variables de sommeil : durée totale, heure d'endormissement/réveil, efficacité du sommeil, nombre de réveils, variabilité internuits, régularité du sommeil. Performance des modèles prédictifs (précision, sensibilité, spécificité).	Une relation prédictive significative entre variabilité du sommeil (efficacité, heure d'endormissement, durée) et CD est observée chez 81% des enfants et adolescents ($p<0,05$). La précision de la prédiction augmente avec le nombre de nuits considérées, atteignant un plateau après ≈ 8 nuits (i.e. une variabilité du sommeil sur les 8 dernières nuits est prédictive de CD). Précision moyenne ≈ 58–60% (meilleure que le hasard). Les enfants sous antihistaminiques présentaient une relation prédictive troubles du sommeil-CD plus forte (59% vs 54% de précision, $p<0,001$). Pas de lien significatif avec l'âge ou le niveau d'adaptation (VABS). La régularité du sommeil est un facteur clé de la stabilité comportementale. Ces résultats ouvrent la voie à des systèmes de monitoring prédictif du comportement (ex : capteurs de sommeil, "smart sleep technologies").
Cravero et al., 2017a, France	Dresser un état des lieux des prescriptions médicamenteuses chez les enfants, adolescents et jeunes adultes avec TSA +/- TDI en France et des facteurs influençant la prescription, à partir de l'expérience parentale	Étude de cohorte rétrospective, recueil par questionnaires parentaux (n=393 participants, 2005-2007). Niveau de preuve : descriptif observationnel.	393 enfants/adolescents et jeunes adultes avec TSA de sévérité variable (1-45 ans, âge moyen 12 ans) avec ou sans TDI	Recueil de tous traitements reçus (psychotropes, antiépileptiques, régimes, vitamines) ; analyse de la prescription (âge, durée, classe médicamenteuse, effets)	Taux de prescription, nombre de molécules, classes médicamenteuses, effets positifs et EI, facteurs associés (âge, sévérité, institutionnalisation)	52% ont reçu un traitement (âge moyen de la 1 ^{re} prescription : 9,4 ans ; durée moyenne : 5 ans), principalement des antipsychotiques atypiques (APA) (23%) et typiques (13%), suivis d'anticonvulsivants (9%). Effet positif perçu dans 32% des cas ; EI fréquents (11%) : sédatif, prise de poids ; risque accru avec APA, polypharmacie et prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Facteurs de risque de prescription : sévérité du TSA, âge, institutionnalisation, diagnostic tardif de TSA. Forte prévalence de prescriptions en France malgré les preuves limitées d'efficacité et les EI notables. Nécessité d'approches intégratives et d'une réévaluation

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						régulière des traitements.
Deb et al., 2020, Royaume-Uni	Explorer l'expérience des psychiatres britanniques concernant le sevrage des antipsychotiques pour CD chez les adultes avec TDI et/ou TSA	Enquête transversale par questionnaire en ligne, niveau de preuve faible à modéré	88 psychiatres travaillant avec des adultes avec TDI et/ou TSA (~39% de taux de réponse)	Questionnaire sur pratiques de prescription et retrait des antipsychotiques (programme STOMP, Stopping Over-Medication of People with a Learning Disability, Autism or Both)	Taux de retrait, rechute, changement de prescription, obstacles rencontrés, mesures comportementales (auto-déclarées)	52% des cliniciens moins enclins à initier un antipsychotique depuis la parution des recommandations STOMP, mais 47% prescrivent d'autres psychotropes pour les CD (surtout des antidépresseurs). Arrêt complet du traitement antipsychotique chez plus de la moitié de leurs patients atteint seulement par 4,5% des cliniciens. Réduction >50% du traitement antipsychotique atteinte chez 9% des cliniciens. Facteurs favorables : faible dose d'antipsychotique, TDI léger, vie en famille, soutien pluridisciplinaire. Obstacles principaux : manque de soutien multidisciplinaire (manque d'interventions psychosociales, absence de directives) et craintes des aidants. Nécessité de recommandations nationales et d'un suivi structuré.
Diaz L. et al., 2021 – Rapport final n° 81802, Suisse	Améliorer la gestion des situations complexes et violentes dans le domaine du handicap en documentant les pratiques des professionnels, en évaluant une formation de prévention/gestion des crises comportementales, et en identifiant les besoins en outils et postures professionnelles	Recherche-action qualitative et participative ; observations, focus groups, questionnaires quantitatifs (auto-efficacité, burnout). Niveau de preuve : qualitatif descriptif avec compléments quantitatifs exploratoires.	Éducateurs et éducatrices sociales de trois institutions vaudoises accueillant des personnes avec TDI +/- TSA et CD (N = 17 pour les focus groups ; 126 réponses aux questionnaires)	Formation « Prévention et gestion des crises comportementales » (SPDM) : 3 jours + supervision d'équipe ; contenu théorique (signes précurseurs, aspects éthiques, réglementaires) et pratique (gestes physiques, contention, sécurité).	Représentations et postures des professionnels face aux situations de crise ; impact de la formation (ressources mobilisées, évolution des pratiques) ; besoins en formation, cohésion d'équipe, gestion collective des crises.	Formation perçue comme utile (amélioration du sentiment de sécurité et des compétences pratiques). Besoin d'espaces de délibération et de suivi collectif. Dilemmes éthiques et manque de repères réglementaires soulignés. Recommandations : renforcer les formations pratiques, prévoir des rappels réguliers et des espaces collectifs de réflexion.
Dunn et al., 2019, Écosse	Évaluer la prévalence de la co-occurrence TSA + TDI dans la population écossaise et l'état de santé général des sujets avec TSA/TDI par rapport à la population générale	Analyse données de de recensement national (recensement écossais 2011, ≈ 5,3 millions de personnes). Niveau de preuve élevé (population totale, méthodologie rigoureuse, mais dépend des déclarations(proxy).	5 709 personnes avec TSA/TDI comparées à la population générale écossaise (5,29 millions) (prévalence 1,08/1000). Enfants/adolescents (0-15 ans) : 2,58/1000 ; adultes : 0,74/1000 ; pic de prévalence à 10 ans : 3,78/1000 ; 66% hommes.	Analyse statistique des données du recensement 2011. Variables extraites : présence de TSA et TDI, santé générale auto/proxy-déclarée, limitations des activités quotidiennes.	Prévalence de la co-occurrence TSA + TDI, état de santé général, limitations fonctionnelles dans les activités quotidiennes, odds ratios de mauvaise santé (ajustés âge/genre)	Prévalence 1,08/1000 habitants ; 21,7% des sujets avec TDI ont également un TSA, et 18% des sujets avec un TSA ont un TDI. Etat de santé des sujets avec TSA/TDI nettement plus mauvais que la population générale (OR=48,8). Les filles/femmes avaient une probabilité un peu plus élevée de mauvaise santé que les garçons/hommes (OR=1,3) ; enfants/adolescents : seulement 47,7% en bonne/très bonne santé (vs 96,2%), adultes 52,4% (vs 85,5%), personnes âgées 45,5% (vs 54,4%). Limitations dans les activités quotidiennes quasi-systématiques (95% des enfants avec TSA/TDI vs 5% dans la population générale). 1ère étude nationale à montrer la prévalence et l'impact majeur de la co-occurrence TSA

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						+ TDI sur la santé, surtout durant l'enfance. Appelle à une politique de santé adaptée et à une meilleure formation des services.
Dunn et al., 2020, Écosse	Comparer la prévalence des troubles mentaux, des déficits sensoriels et du handicap physique chez les sujets avec TSA/TDI, comparativement à la population générale	Étude transversale de population totale, basée sur le recensement écossais de 2011 (5,3 millions d'habitants). Niveau de preuve élevé (population entière, échantillon représentatif, méthodes robustes).	5 709 personnes avec TSA/TDI comparées à la population générale écossaise (5,29 millions d'habitants), 66% hommes ; 41% enfants/adolescents (0-15 ans), 24% jeunes (16-24 ans), 35% adultes (25-75+)	Analyse statistique des données du recensement 2011. Variables étudiées : santé mentale, visuelle, auditive, handicap physique.	Prévalence des 4 variables/conditions étudiées. OR ajustés âge/genre ; interaction âge x TDI+TSA pour affiner l'analyse	Toutes les conditions étudiées étaient beaucoup plus présentes chez les sujets avec TSA/TDI que dans la population générale : troubles mentaux OR=130,8, déficience visuelle OR=65,9, déficience auditive OR=22,0, handicap physique OR=157,5. Prévalence des troubles mentaux : 20% enfants, 37% adultes, 66% personnes âgées ; déficience visuelle : 17-22% adultes, 62% personnes âgées ; déficience auditive : 10-16% enfants/adolescents/adultes, 63% personnes âgées ; handicap physique : 40-46% enfants/adolescents/adultes, 76% personnes âgées. Facteurs de genre : femmes avec TSA/TDI : plus de déficiences sensorielles/handicaps physiques ; hommes avec TSA/TDI : plus de troubles mentaux (sauf après 65 ans). Les personnes avec TSA/TDI présentent une accumulation de troubles mentaux, sensoriels et physiques, bien au-delà du TDI ou du TSA seuls. Ceci complique le diagnostic, la prise en charge et nécessite des services adaptés, des équipes formées et un meilleur soutien au long cours.
Espadas et al., 2020, Espagne	Évaluer la multimorbidité et la polymédication psychotrope chez les adultes avec TSA/TDI, ainsi que les EI et les interactions médicamenteuses	Étude observationnelle, ambispective (rétroactive et prospective), multicentrique, de pharmacovigilance (36 mois). Données collectées via visites cliniques, dossiers médicaux et système d'information sanitaire de Valence. Niveau de preuve modéré (observationnel sans groupe contrôle, mais suivi long et cohorte bien caractérisée).	83 adultes (âge moyen 30 ± 10 ans, 86% hommes) avec TSA/TDI (DSM-5) en institution. IMC moyen 27 kg/m ² , 63% en surpoids. Multimorbidité (≥ 4 maladies chroniques) 37%. Comorbidités fréquentes : incontinence urinaire 28%, épilepsie 18%, constipation 12%.	Analyse des prescriptions (psychotropes, doses, co-prescriptions) et comorbidités. Evaluation des interactions médicamenteuses avec Lexicomp® et résumés des caractéristiques du produit.	Prévalence de la polymédication (≥ 4 médicaments), proportion de prescriptions hors doses recommandées, fréquence des co-prescriptions et risques d'interactions, comorbidités multiples (≥ 4), taux et nature des comorbidités	37% multimorbidité, 57% polymédication, 13% hors plage de dose recommandée. Répartition : 48% antipsychotiques, 22% anticonvulsivants, 17% anxiolytiques, 13% antidépresseurs. Médicaments les plus utilisés : rispéridone, quétiapine, olanzapine (antipsychotiques) ; valproate (22% à haute dose), topiramate (antiépileptiques) ; clonazépam (anxiolytique) ; fluvoxamine, sertraline (antidépresseurs). Usage fréquent de co-prescription de rispéridone et quétiapine (60% des patients) sans suivi systématique des EI. Risques identifiés : sédation, symptômes extrapyramidaux, syndrome malin des neuroleptiques, allongement du QTc. Sous-déclaration de certaines comorbidités (ex : insomnie, surpoids), reflétant un déficit d'évaluation clinique adaptée aux sujets avec TSA/TDI. Taux préoccupants de multimorbidité et polypharmacie, prescriptions souvent inappropriées ou risquées,

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						manque de pharmacovigilance systématique. Nécessité de développer des protocoles de suivi et des stratégies de déprescription pour limiter les effets iatrogènes.
Fastman et Kolevzon, 2023, USA	Décrire qualitativement les symptômes, thérapies et défis rencontrés dans le syndrome ADNP (Activity-Dependent Neuroprotective Protein) associé à un TSA/TDI	Étude qualitative exploratoire par entretiens semi-structurés auprès d'aidants (9 mères, 1 père). Analyse inductive des données avec codage thématique (logiciel MAXQDA). Niveau de preuve faible à modéré (échantillon réduit, qualitatif, mais donne des insights/perspectives uniques sur un syndrome rare).	10 enfants (6 garçons, 4 filles, 4-17 ans, âge moyen 10 ans) avec syndrome ADNP et TSA/TDI, recrutés via le Seaver Autism Center (Mount Sinai) et l'ADNP Kids Research Foundation	Entretiens semi-structurés, analyse thématique inductive des témoignages. Thématiques explorées : symptômes, expériences avec les traitements, obstacles rencontrés, attentes vis-à-vis d'éventuels essais cliniques.	Identification des symptômes principaux et les plus invalidants, évaluation des thérapies perçues comme efficaces/inefficaces, défis pratiques (accès aux soins, diagnostic, couverture de l'assurance, inclusion scolaire), améliorations cliniques jugées significatives par les parents	Symptômes majeurs : absence/retard sévère de langage, déficits cognitifs et moteurs, troubles du sommeil chroniques, comportements agressifs/impulsifs, stéréotypies, recherche sensorielle (ex : fixation orale), seuil de douleur élevé. Problèmes de santé fréquents : anomalies cardiaques, musculosquelettiques, digestives (constipation), déficits visuels. Thérapies efficaces : ABA, orthophonie (PROMPT pour certains), ergothérapie, physiothérapie, hippothérapie, musicothérapie. Les médicaments testés (guanafacine, clonazépam, méthylphénidate) avaient une efficacité limitée et souvent des EI. Thérapies inefficaces : divers médicaments (stimulants, antidépresseurs, hypnotiques), interventions comportementales tardives ou irrégulières. Facteurs critiques : diagnostic et interventions précoces, intensité et fréquence des thérapies (minimum plusieurs heures/jour). Défis : accès limité aux services spécialisés, nécessité d'un diagnostic de TSA pour obtenir des prises en charge, lourdes démarches administratives, manque de connaissances médicales sur le syndrome, isolement des familles. Améliorations jugées significatives : plus d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, amélioration du sommeil, meilleure communication verbale, réduction des comportements sensoriels inadaptés. Etude pionnière qui met en évidence le fardeau du syndrome ADNP sur les familles, l'importance des thérapies précoces et intensives, et le besoin urgent d'outils spécifiques d'évaluation clinique et de protocoles de prise en charge.

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	adolescents et jeunes adultes avec TSA/TDI	(EDA via capteur porté au poignet ou à la cheville) et comportementales (vidéo + observation). Niveau de preuve faible à modéré (n=8, étude pilote, beaucoup d'artefacts, mais innovante et naturaliste).	reflux gastro-oesophagien.		perturbations en classe, comportements moteurs répétitifs, fugues.	d'une élévation nette. Délai moyen avant CD si élévation présente ≈10min : fenêtre potentielle d'intervention préventive. Artefacts fréquents (mouvements brusques, détachement des capteurs) limitant la qualité des données. L'EDA peut être un biomarqueur intéressant mais son hétérogénéité et les artefacts réduisent sa fiabilité. Des protocoles adaptés (combinaison avec d'autres signaux physiologiques, meilleure technologie de capteurs) sont nécessaires pour développer un outil de prédiction et de gestion des CD.
Fong et al., 2024, Canada	Décrire les caractéristiques des comportements auto-agressifs sévères chez les enfants et adolescents avec TSA/TDI adressés en clinique spécialisée, et identifier les facteurs de risque associés	Revue rétrospective de dossiers médicaux (30 cas, avec 5 illustrations de rapports de cas), étude observationnelle. Niveau de preuve faible (niveau IV).	30 enfants/adolescents (5-18 ans, 80% garçons), TSA non verbal (93%), /TDI non spécifié, syndromes génétiques (33%), comorbidités psychiatriques et somatiques multiples	Prise en charge multidisciplinaire (interventions comportementales, soutien familial, traitement psychotrope...)	BPI-S, ABC, CGI-I, évaluation des syndromes génétiques, anomalies cérébrales, événements périnataux, et des troubles associés (psychiatriques, somatiques), ainsi que des types de renforcement comportemental	Automutilations sévères, âge moyen d'apparition 5 ans (de 6 mois à 16 ans). Nombreuses comorbidités psychiatriques (97%, dont troubles du sommeil 73%, TDAH 67%, tics 50%, troubles alimentaires restrictifs avec évitement 13%, dépression 13%, TOC 13%, catatonie 13%) et somatiques (90%) associées. Les automutilations sévères seraient associées aux troubles de l'humeur précoces, aux tics, au trouble alimentaire restrictif avec évitement, et au TOC (observations cliniques sans résultats statistiquement significatifs). Importance d'identifier et de traiter les comorbidités psychiatriques pour diminuer l'auto-agressivité. Soulève un besoin crucial d'interventions spécialisées multidisciplinaires.
Gerber et al., 2011, Suisse	Comparer l'efficacité de deux programmes résidentiels (structuré par PAMS (Programme Autisme Méthode Structurée, inspiré du TEACCH, du PECS et des approches fonctionnelles) vs traditionnel) pour adultes avec TSA/TDI sur l'amélioration de la qualité de vie et la diminution des CD	Étude longitudinale prospective (45 mois, ≈4 ans) avec mesures répétées (ABC, IQVMR (Inventaire de Qualité de Vie en Milieu Résidentiel), CARS). Niveau de preuve modéré à élevé (design prospectif, mesures standardisées, mais petit échantillon et absence de randomisation).	31 adultes (24-62 ans, âge moyen 39,7 ans, 23 hommes) avec TSA/TDI (modéré à profond). TDI sévère 64%, profond 23%. 20 adultes en PAMS, 11 en no-PAMS (approche traditionnelle).	PAMS : programme résidentiel structuré (environnements cohérents, TEACCH, PECS pour certains, interventions éducatives et fonctionnelles individualisées, continuité domicile-ateliers, équipe formée), vs no-PAMS : approche traditionnelle TDI (moins structurée, objectifs sociaux, activités de groupe, pas de PECS systématique).	ABC, qualité de vie (IQVM), sévérité du TSA (CARS)	Amélioration des CD et de la qualité de vie dans le programme structuré PAMS ; corrélation entre réduction des CD (notamment la baisse des stéréotypies) et amélioration de la qualité de vie.
Guinchat et al., 2015, France, USA	Décrire les caractéristiques cliniques et facteurs de risque des décompensations cognitivo-comportementales aigües chez les	Étude observationnelle rétrospective (2008-2009) et prospective (2010-2012). N=58 patients, 70 hospitalisations.	58 adolescents et jeunes adultes (âge moyen 15,7 ans, 76% garçons) avec TSA sévère, TDI majoritairement sévère/profond,	Approche d'évaluation et de traitement multidisciplinaire en unité d'hospitalisation neuro-comportementale spécialisée. Evaluation systématique médicale non psychiatrique,	Amélioration du score GAFS (Global Assessment of Functioning Scale), durée d'hospitalisation, identification de ou	Durée moyenne d'hospitalisation : 84 jours (<3 mois). Doublement du score GAFS moyen (de 17,7 à 31,4). Etiologies principales : psychiatriques 47%, organiques 28% (épilepsie, douleurs somatiques), environnementales 25% (rupture de soins, stress).

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	enfants, adolescents et adultes avec TSA/TDI hospitalisés, et identifier les facteurs prédicteurs d'amélioration au cours de l'hospitalisation	Niveau de preuve modéré (descriptif clinique).	69% sans langage fonctionnel, hospitalisés pour CD graves	psychiatrique, développementale, paraclinique. Interventions combinant thérapies sensorielles, CAA, psychotropes, ECT dans certains cas résistants.	des étiologies de la décompensation (organique, psychiatrique, environnementale)	Diagnostiquer et traiter des comorbidités somatiques et des comorbidités psychiatriques est associé à une meilleure amélioration. Une durée d'hospitalisation plus longue est associée à une meilleure évolution clinique. Une approche intégrative exhaustive organique et psychiatrique est indispensable, et les unités spécialisées améliorent significativement l'évolution fonctionnelle.
INSERM, Sorbonne Université, CREA1, IReSP, 2022, France	Identifier les éléments cliniques et environnementaux caractérisant une situation complexe en autisme avec CD en Ile-de-France (suivies vie entière par le dispositif UMI-USIDATU entre 2015 et 2018. Analyse multivariée des données cliniques et environnementales. Seconde partie qualitative (entretiens de familles et de professionnels, n=11, représentatifs de la diversité des situations suivies).	Etude de cohorte rétrospective sur un échantillon randomisé de 452 situations (parmi 1200) suivies par le dispositif UMI-USIDATU, équipes mobiles et unité d'hospitalisation dédiée), ainsi que les réponses apportées par l'offre de soins territoriale dans le parcours de vie et de soins de ces personnes	Analyse quantitative de 452 situations complexes en TSA/TDI avec CD (enfants, adolescents, adultes) ; analyse qualitative de 11 situations complexes	Analyse du contexte territorial, des données cliniques, socio-démographiques, des parcours institutionnels (continuité/ rupture de prise en charge) ; analyse des facteurs associés à la constitution d'une situation complexe en TSA/TDI et CD	Création d'une grille détaillée de recueil de données. Evaluation de données cliniques, développementales, comportementales, environnementales.	Une situation complexe en autisme est caractérisée par : une sévérité du TDI associé, des comorbidités somatiques et psychiatriques, ainsi que des CD. Plusieurs facteurs de vulnérabilité participent à la survenue d'une situation complexe : les ressources humaines, culturelles et financières à disposition des familles ; les conditions de vie ; la sévérité et l'intrication des comorbidités ; l'analyse des comportements problématiques ; les ruptures de prise en charge institutionnelles ; le niveau de tolérance des professionnels et des familles ; la coopération entre les acteurs de la prise en charge. Un des résultats de l'analyse multivariée : les CD hétéroagressifs étaient associés à un épisode des équipes institutionnelles et l'absence d'hétéroagressivité diminue le risque de se retrouver sans solution d'orientation institutionnelle ; les CD autoagressifs n'influencent pas le parcours institutionnel. Ces facteurs cliniques et sociologiques sont intéressants à prendre en compte dans la prévention de l'émergence de formes cliniques complexes (TSA/TDI et CD) et dans la réorganisation de l'offre sanitaire et médico-sociale entamée en France depuis une vingtaine d'années.
Kildahl et al., 2020a, Norvège	Explorer l'expérience des cliniciens dans l'identification du trouble de stress post-traumatique (TSPT) chez les adultes avec TSA/TDI	Etude qualitative, analyse phénoménologique interprétative, entretiens avec 18 cliniciens (psychologues, psychiatriques, infirmiers spécialisés). Niveau de preuve : qualitatif exploratoire.	Cliniciens spécialisés en santé mentale travaillant auprès d'adultes avec TSA/TDI, exerçant en unités spécialisées et générales	Entretiens semi-structurés centrés sur l'identification du TSPT, pratiques cliniques et obstacles rencontrés	Perceptions des cliniciens sur la définition, l'expression et la détection du TSPT ; difficultés diagnostiques ; stratégies d'évaluation considérées comme utiles	TSPT perçu comme équivalent à la définition classique, mais expression modifiée par le TSA/TDI (rigidité, langage idiosyncrasique, stéréotypes). Défis cliniques : chevauchement diagnostique, difficultés du sujet à verbaliser les expériences traumatiques. Nécessité d'approches multidimensionnelles, systématiques et individualisées centrées sur le trauma. Sensibiliser les cliniciens et adapter les outils diagnostiques

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						pour évaluer les traumatismes dans cette population.
Kildahl et al., 2020b, Norvège	Étudier l'impact d'événements potentiellement traumatiques (décès, maladie grave d'un proche) sur le comportement chez les adolescents/adultes avec TSA/TDI	Étude observationnelle transversale, analyse statistique de cohortes (n=171 adultes) utilisant les échelles ABC et PAC. Niveau de preuve : quantitatif exploratoire.	Adolescents/adultes (14-68 ans) avec TSA/TDI (65% léger/modéré, 35% sévère/profond) référencés pour évaluation psychiatrique	Analyse comportementale des scores ABC/PAC en fonction des événements traumatiques rapportés	Irritabilité, hyperactivité, comportements auto-agressifs (ABC), symptômes psychiatriques (PAC)	Maladie/traumatisme grave d'un proche associé à une augmentation de l'irritabilité/hyperactivité et des comportements auto-agressifs (notamment lorsque le langage est limité) ; décès d'un proche associé dans une moindre mesure à une diminution de la léthargie et des stéréotypies. Pas d'association claire en termes de symptômes psychiatriques au niveau du PAC. Impact des événements potentiellement traumatiques sous-estimé si l'on ne tient pas compte du TSA, du niveau de TDI et de langage. Nécessité d'approches d'évaluation multidimensionnelles et individualisées.
Kildahl & Helvershou, 2024, Norvège	Explorer la prévalence du TSPT et des expériences de violence/abus sexuel, ainsi que leurs corrélats cliniques, chez les adolescents/adultes avec TSA/TDI adressés pour évaluation en santé mentale	Étude observationnelle transversale (n=88 adultes) référencés en psychiatrie spécialisée (données cliniques de l'étude AUP, 2010-2020). Niveau de preuve : descriptif clinique.	88 adolescents/adultes (15-68 ans) avec TSA/TDI (83% léger/modéré, 17% sévère/profond) évalués en milieu hospitalier spécialisé en santé mentale	Évaluations cliniques multidisciplinaires incluant anamnèse, observation, et outils standardisés (ABC, PAC, SCQ, VABS-communication), mesure des expériences traumatiques et des CD	Diagnostic de TSPT, exposition à des violences/abus, comorbidités psychiatriques, scores ABC/PAC	TSPT diagnostiquée chez 3,4% (3 participants) alors que les violences (34,1%) et les abus sexuels (17%) étaient fréquents. Près de 44% avaient vécu au moins un de ces événements. Diagnostics fréquents associés : anxiété, troubles affectifs, psychose. Violence/abus associés à ↑ scores ABC (irritabilité/agitation, hyperactivité/non-compliance). TSPT sous-diagnostiquée dans cette population, symptômes souvent attribués au TSA/TDI (chevauchement diagnostique). Importance du dépistage systématique du trauma et de la sensibilisation des professionnels.
Leader et al., 2020, Irlande	Étudier la fréquence et les relations entre symptômes gastro-intestinaux, troubles du sommeil, CD et psychopathologie chez des enfants et adolescents avec duplication 15q, participant via les associations Dup15q, réseaux sociaux et groupes de soutien	Étude observationnelle transversale, basée sur des questionnaires parentaux validés. Niveau de preuve modéré (large échantillon pour une maladie rare, mais données déclaratives parentales).	101 enfants et adolescents (2-18 ans, âge moyen 7,9 ans, 57% garçons) avec duplication 15q. TDI 80% (léger 17%, modéré 35%, sévère 28%), épilepsie 27%. TSA évalué au cours de l'étude (64%). Pays : USA 39%, Royaume-Uni 21%, Australie 8%, Allemagne 6%, Irlande 5%, France 5%, autres pays d'Europe, Amérique du Sud et Asie.	Questionnaires remplis par les parents : GI (Gastrointestinal) Symptom Inventory, Children's Sleep Habits Questionnaire, Behavior Problems Inventory-Short form, CBCL (Child Behavior Checklist), SCQ (Social Communication Questionnaire)	Prévalence et intensité des symptômes gastro-intestinaux, des troubles du sommeil, des CD, des comorbidités psychopathologiques et des symptômes de TSA. Facteurs prédictifs des CD (hétéroagressivité, destruction de biens, auto-agressivité, stéréotypies).	Symptômes de TSA : 64%. Prévalence élevée des troubles associés (94% de troubles du sommeil, 87% de troubles gastro-intestinaux dont 45% de constipation et 28% de douleurs abdominales, 100% de CD dont 75% avaient ≥ 3 types : auto-agressivité, hétéro-agressivité, stéréotypies). Psycho-pathologie comorbide : 80%. Corrélations significatives entre CD et troubles du sommeil, symptômes gastro-intestinaux, psychopathologie comorbide et symptômes de TSA. Les troubles du sommeil et les symptômes gastro-intestinaux prédisaient la sévérité/fréquence de l'auto-agressivité ; les troubles du sommeil, les symptômes gastro-intestinaux, et la psychopathologie prédisaient l'hétéro-agressivité, les comportements destructeurs, et les stéréotypies. La Dup15q est associée à un

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						profil phénotypique complexe avec fortes comorbidités. Les troubles du sommeil et digestifs jouent un rôle central dans la genèse des CD. Evaluer et traiter ces comorbidités permettrait de diminuer les CD.
Lefèvre-Utile et al., 2018a, France (également présentée dans le Tableau 2b) et 2018b, France	Étudier l'utilisation d'EPI et de dispositifs de sécurisation pour CD chez les enfants, adolescents, et adultes avec TSA/TDI (2018a) et les professionnels qui s'en occupent (2018b)	Etude ethnographique dans 3 unités spécialisées, complétée par 37 entretiens de soignants et une revue de la littérature ; niveau de preuve modéré	Enfants, adolescents, et adultes avec TSA/TDI et CD sévères. Professionnels de santé travaillant avec ces patients/résidents.	Usage d'EPI patients et soignants (casques, gilets, manchettes, lunettes de protection, bouclier) et dispositifs de sécurisation (ballon thérapeutique, paravent HOPLON)	Réduction des blessures, amélioration du climat de soins, réduction des mesures de contrainte physique	Les EPI réduisent les blessures et favorisent des pratiques soignantes moins restrictives ; amélioration de la relation soignant-patient et du respect d'une éthique du soin
Lefèvre-Utile et al., 2022, Canada, France	Explorer les expériences morales et la vulnérabilité des soignants dans la gestion des CD et l'usage des mesures de restriction/ privation de liberté (isolement, contention, sédation) en psychiatrie	Étude qualitative, ethnographique focalisée avec approche participative, 2 mois d'observation avec entretiens semi-structurés avec 16 soignants (infirmiers, éducateurs, travailleurs sociaux, psychiatres). Niveau de preuve : qualitatif exploratoire.	Soignants en psychiatrie adulte travaillant avec des personnes présentant un TSA/TDI et des comorbidités psychiatriques	Observation participante, entretiens semi-structurés, analyse herméneutique (Charles Taylor) des expériences morales, des dilemmes éthiques et des stratégies alternatives aux mesures de restriction/ privation de liberté	Thématisques identifiées : (1) vulnérabilité des soignants (traumatismes, blessures, détresse morale), (2) ambiguïté entre soin et contrôle, (3) manque d'approches inclusives, (4) rôle des relations de confiance et de la communication non verbale comme alternatives	Reconnaitre la vulnérabilité des soignants permet de réduire le recours aux mesures de contrainte et de promouvoir une éthique du soin basée sur la vulnérabilité partagée et l'autonomie relationnelle
Longuépée et al., 2017, France	Etudier l'effet de la sévérité du TDI et de la médication psychotrope sur les CD évalués à l'Echelle Pour l'Observation des Comportements-problèmes d'Adultes avec Autisme (EPOCAA) chez des adultes avec TSA/TDI institutionnalisés	Etude observationnelle transversale multicentrique (20 établissements), analyse multivariée. Niveau de preuve : modéré (III-2).	148 adultes (19-59 ans, âge moyen 33 ans, 70% hommes), avec TSA/TDI sévère à profond (69% de TDI profond)	Pas d'intervention thérapeutique. Recueil des données cliniques et évaluation comportementale.	Echelle Pour l'Observation des Comportements-problèmes d'Adultes avec Autisme (EPOCAA)	Les participants présentaient globalement moins de CD que l'échantillon de référence de l'EPOCAA de Recordon-Gaboriaud & Granier-Deferre. Le TDI profond associé au TSA majore les CD. Pas d'influence significative de la médication psychotrope sur l'évaluation des CD à l'EPOCAA.
LoVullo & Matson, 2019, USA	Développer et valider l'échelle ASD-CA pour évaluer la psychopathologie chez les adultes avec TSA/TDI, recrutés dans 2 centres du Louisiana	Etude psychométrique et comparative. Niveau de preuve modéré (grand échantillon, mais outil en développement, absence de validation externe complète).	313 adultes (âge moyen 48-55 ans, 55% hommes) avec TDI ± TSA ± comorbidités psychiatriques. Analyse de sous-échelles et scores seuils comparant les profils symptomatiques de 3 groupes : TDI seul (n=151), TSA/TDI (n=120), et TSA/TDI avec psychopathologie additionnelle	Utilisation de l'échelle ASD-CA par les soignants/cliniciens (37 items, 5 sous-échelles : anxiété/comportements répétitifs, problèmes de conduite, irritabilité/excès comportementaux, attention/hyperactivité/ impulsivité, symptômes dépressifs) et comparaison des scores moyens par groupe	Scores ASD-CA totaux et par sous-échelles, différences intergroupes, définition des seuils cliniques (cut-off)	Cut-off proposés pour la validation de l'échelle. L'ASD-CA discrimine bien les groupes TSA/TDI vs TDI seul, avec des scores plus élevés dans le groupe TSA/TDI vs TDI seul. Par contre, dans le groupe TSA/TDI + psychopathologie : résultats différents des résultats attendus (scores pas toujours supérieurs), probablement biaisés par l'usage élevé de psychotropes, qui ont pu « aplanir » les symptômes (psychotropes dans le groupe TDI seul : 0%, dans le groupe TSA/TDI : 15,8%, dans le groupe TSA/TDI + psychopathologie : 71,4%). L'ASD-CA montre une bonne sensibilité aux spécificités

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			(n=42).			psychopathologiques des adultes avec TSA/TDI, mais son usage doit encore être validé (validité convergente, valeur prédictive, effet des taux de base). Outil prometteur pour distinguer TSA + comorbidités psychiatriques dans cette population très vulnérable.
Matson & Rivet, 2008, USA	Décrire et comparer les CD chez les adultes avec TSA (TED ou TED-NOS)/TDI vs TDI seul (groupe contrôle). Evaluer si la sévérité des symptômes autistiques est associée à la fréquence et la nature des CD.	Étude observationnelle, comparative, transversale, utilisant l'ASD-BPA (Autism Spectrum Disorder – Behavior Problems for Adults). Niveau de preuve modéré (grand échantillon institutionnel, mesures standardisées, mais limité à 2 établissements résidentiels).	320 adultes résidents en institutions spécialisées (en Louisiane) (20-88 ans, âge moyen 52 ans, 56% hommes) avec TSA/TDI (n=62 TED, n=99 TED-NOS) ou TDI seul (groupe contrôle, n=159). TDI profond 75,5%. Comorbidités : épilepsie 25%, cécité 13%, surdité 7%. 15% recevaient des psychotropes.	Évaluation via ASD-BPA par entretiens avec le personnel encadrant (≥ 6 mois de connaissance des résidents)	Présence/absence de CD (ASD-BPA : 19 items, 4 sous-échelles : agressivité/destruction, stéréotypies, auto-agression, comportement perturbateur). Scores par sous-échelles. Comparaison entre groupes. Fréquence des CD selon la gravité des symptômes de TSA.	Différences significatives à l'ASD-BPA entre autisme, TED-NOS et TDI seul pour 15/19 items (79%). Les adultes avec TSA/TDI avaient les scores les plus élevés sur toutes les sous-échelles. Corrélations modérées entre sous-échelles (stéréotypies corrélées aux automutilations). Les CD persistent à l'âge adulte, et augmentent avec la sévérité des symptômes autistiques, en suivant un continuum de sévérité (TSA/TDI > TED-NOS/TDI > TDI seul). Nécessité d'interventions de remédiation tout au long de la vie.
McCarthy et al., 2010, Royaume-Uni	Étudier la relation entre CD et psychopathologies comorbidées chez les adultes avec TSA/TDI vs TDI seul, vivant en milieu communautaire, adressés pour une 1 ^{ère} évaluation en santé mentale	Étude observationnelle transversale, service-based (patients adressés pour la 1 ^{ère} fois). Niveau de preuve modéré (grand échantillon clinique, diagnostics psychiatriques structurés, mais risque de biais de recrutement, et absence d'évaluation des comorbidités somatiques).	686 adultes (18-65 ans, 60% hommes) avec TSA/TDI (n=124) vs TDI seul (n=562)	Collecte des données cliniques (dossiers, entretiens avec les soignants/familles). Enregistrement systématique : âge, genre, épilepsie, niveau de TDI, diagnostics psychiatriques (CIM-10), CD.	Présence de CD évalués par la DAS-B (Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped – Behavior Scale). Taux de comorbidités psychiatriques (schizophrénie, anxiété, dépression). Facteurs prédictifs de CD (régressions logistiques multivariées).	CD 4x plus fréquents chez les sujets avec TSA/TDI vs TDI seul ; pas de lien direct entre psychopathologie comorbide/CD après ajustement selon l'âge/le niveau de TDI. Les CD et les comorbidités psychiatriques apparaissent comme des conditions relativement indépendantes chez les adultes avec TSA/TDI. Nécessité d'évaluations différentielles précises et prudence dans l'usage systématique des antipsychotiques pour gérer les CD.
Miot et al., 2019, France	Déterminer le fardeau/le poids des comorbidités médicales chez les adultes avec TSA/TDI et son association avec la sévérité du TSA/TDI, l'autonomie et l'exposition médicamenteuse	Étude observationnelle multicentrique prospective (cohorte EFAAR) ; n=63 adultes ; évaluation clinique complète (CARS, VABS-II, ADL (Activities of Daily Living), CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric), Reiss Scale, Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities (DSQIID)). Niveau de preuve : descriptif clinique.	Adultes avec TSA/TDI sévère/profond (20-68 ans, âge moyen 43 ans) vivant en institutions spécialisées (dans 9 établissements médico-sociaux)	Évaluations standardisées comorbidités (somatiques, neurologiques, psychiatriques), l'autonomie, compétences adaptatives, l'exposition psychotropes (polypharmacie, Drug Burden Index (DBI))	Score CIRS-G et sous-scores (CIRS-SI ((Severity Index)), CIRS-SC ((Comorbidity Count))), prévalence et sévérité des comorbidités	55% de troubles gastro-intestinaux (constipation), 29% d'épilepsie, 25% d'insuffisance rénale chronique, 40% de maladies mentales (dépression, « hyperactivité »). Fardeau des comorbidités élevé (comparable aux patients gériatriques), corrélé à l'âge, à la polypharmacie et à un faible degré d'autonomie. Les adultes avec TSA/TDI présentent un vieillissement prématûr et un fort fardeau de troubles associés, nécessitant des soins personnalisés et anticipés.

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Miot et al., 2023, France	Identifier des profils spécifiques de multimorbidité (≥ 2 pathologies chroniques), ainsi que des sous-groupes de sujets en fonction des caractéristiques de multimorbidité, chez les patients adultes avec TSA/TDI de la cohorte EFAAR	Etude prospective exploratoire multicentrique (analyse secondaire), clustering sur données de santé. Niveau de preuve modéré (III-2).	63 adultes avec TSA/TDI, échantillon issu de l'étude EFAAR	Pas d'intervention thérapeutique. Collecte de données médicales systématiques (comorbidités chroniques, autonomie, polypharmacie).	Présence de multimorbidité, types comorbidités, niveau d'autonomie, nombre de traitements médicamenteux	84% des sujets présentaient ≥ 2 pathologies chroniques, associées de manière significative à l'âge. Un profil de multimorbidité dominant a été retrouvé, associant : troubles gastro-intestinaux, neurologiques, articulaires et immunitaires. Quatre clusters ont également été identifiés, se distinguant par la multimorbidité, l'autonomie et la polypharmacie : (1) femmes avec troubles endocriniens ; (2) adultes âgés avec multimorbidité sévère (cardio-rénale) et TSA moins sévère ; (3 et 4) différences selon la prévalence et les conséquences de la multimorbidité. Ces résultats soulignent l'importance d'une approche globale et personnalisée pour ces sujets à besoins spécifiques, et suggèrent un rôle de l'axe intestin (microbiote)-cerveau dans la physiopathologie du TSA/TDI avec multimorbidité.
Moss et al., 2017, Royaume-Uni	Évaluer les corrélations génotype-phénotype chez les enfants, adolescents et adultes dans le syndrome de Cornelia de Lange (CdLS) et leurs impacts comportementaux	Étude observationnelle transversale, avec analyse secondaire de bases de données cliniques et comportementales. Niveau de preuve modéré (petit échantillon, mais mesures standardisées et données génétiques confirmées).	34 sujets (4-46 ans, âge moyen 15 ans, environ moitié hommes/femmes) avec CdLS et TSA/TDI (globalement sévère à profond). Comparaison entre 2 groupes : porteurs d'une mutation NIPBL vs non-NIPBL (y compris SMC1A, HDAC8, ou aucun gène identifié).	Corrélation entre profils génétiques (NIPBL, SMC1A, HDAC8) et phénotypes comportementaux (hyperactivité, comportements répétitifs, humeur, etc.), avec analyses comportementales ajustées par rapport aux différences de compétences adaptatives (self-help skills ou capacités d'auto-aide/auto-soin)	Evaluations comportementales standardisées, compétences d'auto-soin	Mutations NIPBL associées à des compétences d'auto-soin plus faibles et un langage verbal réduit ; peu de différences comportementales après ajustement ; vieillissement lié à la baisse d'humeur (intérêt/plaisir diminuent avec l'âge) et à une rigidité accrue. Les sujets NIPBL+ présenteraient un risque accru de déclin affectif (humeur/plaisir) et une augmentation des rigidités comportementales avec l'âge. Nécessité de surveiller spécifiquement ces évolutions pour anticiper et adapter la prise en charge.
Murphy et al., 2005, Royaume-Uni	Etudier la chronicité et les facteurs prédictifs des CD (hétéroagressivité, automutilations, autres comportements inappropriés) chez les enfants/adolescents/jeunes adultes avec TDI sévère +/- TSA sur une période de 12 ans	Etude longitudinale de cohorte (échantillon total d'une population locale, suivi sur 12 ans). Niveau de preuve modéré (niveau III-2, cohorte prospective).	166 enfants et adolescents (<15 ans) avec TDI +/- TSA, réévalués 12 ans plus tard (=141). Age moyen 8,9 ans (T1) et 20,9 ans (T2).	Pas d'intervention thérapeutique, suivi observationnel longitudinal	Echelle HBS (Handicaps, Behaviour and Skills schedule) (entretiens avec les aidants)	La majorité des CD diminue avec l'âge et sont associés à de faibles capacités de langage et d'interactions sociales. Les prédicteurs principaux à T1 de CD persistants à T2 : CD sévères, langage expressif limité, qualité des interactions sociales limitée, diagnostic de TSA.
Tordjman et al., 2012, France, USA	Reconsidérer le phénotype du syndrome de Williams-Beuren (WBS) en étudiant son association avec l'autisme, généralement perçu comme un phénotype opposé	Étude observationnelle, série de cas (n=9 patients français avec WBS et TSA/TDI ; diagnostics du TSA par ADI-R et ADOS ; analyses génétiques par	9 patients (4-37 ans, 5 hommes, 4 femmes) avec WBS et TSA/TDI, suivis en centres spécialisés autisme	Examens cliniques génétiques, évaluation cognitive (échelles de Wechsler, K-ABC), évaluation diagnostique du TSA (ADI-R, ADOS), observation longitudinale	Critères diagnostiques DSM-IV-TR, CIM-10, CFTMEA pour le TSA, scores ADI-R et ADOS ; phénotype cognitif, physique, et comportemental associé au WBS	Tous les patients présentaient la délétion typique du WBS et répondaient aux critères d'autisme. Présentation clinique : déficits sévères en communication et interactions sociales, stéréotypies marquées (marche sur la pointe des pieds, fascination pour les objets tournants), troubles du sommeil,

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments (QMPSF)				auto-agressivité. Amélioration progressive de la socialisation après 6 ans observée chez plusieurs parents. Le TSA est plus fréquent que supposé chez les sujets avec WBS ; le WBS ne représente pas un « phénotype opposé » de l'autisme, mais un continuum phénotypique de troubles de la communication et des interactions sociales allant d'une sociabilité excessive à une absence de langage. Nécessité d'une meilleure reconnaissance clinique du chevauchement entre WBS et autisme, et importance du dépistage génétique en cas d'autisme atypique.
Vivanti et al., 2021, USA	Estimer pour la 1ère fois la prévalence et l'incidence de la démence à début précoce (<65 ans) chez les adultes avec TSA, avec et sans TDI, et les comparer avec la population générale et un groupe avec TDI seul	Étude de cohorte rétrospective, cas-témoins, utilisant les données Medicaid (2008-2012) ; 1,24 million de participants ; analyses ajustées. Niveau de preuve élevé (très large cohorte nationale, analyses ajustées), mais limites liées aux données recensées (validité diagnostique, biais de codage).	Adultes (30-64 ans) avec TSA seul (n=12648), TSA/TDI (n=26168), TDI seul (hors syndrome de Down) (n=406570) et contrôles sans TSA/TDI (population générale, n=798828). Age moyen du diagnostic de démence (CIM-9) : TSA seul 49,3 ans, TSA/TDI 47,5 ans, TDI seul 51,7 ans, population générale 53,8 ans.	Exploitation des bases Medicaid. Extraction diagnostique CIM-9 pour TSA, TDI, démence. Comparaisons entre groupes diagnostiques.	Prévalence/ incidence de la démence (hazard ratio (HR) ajusté). Facteurs associés : âge, sexe, dépression, autres troubles psychiatriques, risques cardio-vasculaires.	Prévalence (5 ans) de la démence chez les sujets avec TSA seul 4%, TSA/TDI 5%, TDI seul 7%, population générale <1%. Incidence (HR ajusté vs population générale) : TSA/TDI risque multiplié ≈3 vs population générale. TSA associé à un diagnostic de démence plus précoce que la population générale. Les adultes avec TSA <65 ans présentent un risque accru de démence par rapport à la population générale. Implications dans le dépistage précoce et la planification des soins.
Yoshida et al., 2023, Canada, Japon	Comparer l'utilisation et la polymédication de psychotropes chez les adultes avec TSA, avec vs sans TDI, et identifier les facteurs associés à ces prescriptions selon la présence de TDI	Revue rétrospective de dossiers cliniques en centre psychiatrique spécialisé (Ontario) ; analyses multivariées. Niveau de preuve modéré (taille correcte d'échantillon clinique, mais biais de recrutement lié à un service tertiaire, et limites d'une étude rétrospective).	343 adultes (18-64 ans, âge médian 24 ans, 71% hommes, 22% femmes, 3% divers) avec TSA ± TDI (n=141, 41,3%), comorbidités psychiatriques fréquentes (TDAH 20%, troubles de l'humeur 18%, anxiété 13%, schizophrénie 7%), CD (hétéro-, auto-agressivité) 40%	Extraction des prescriptions psychotropes, diagnostics psychiatriques (DSM-5), CD ; polymédication définie par ≥ 2 psychotropes prescrits en même temps	Prévalence de l'utilisation et de la polymédication de psychotropes ; facteurs associés (démographiques, psychiatriques, CD)	Utilisation de psychotropes chez 78,6% des sujets avec TSA/TDI vs 58,8% des sujets sans TDI ; polymédication chez 49,3% des sujets avec TSA/TDI vs 31,2% des sujets sans TDI. Classes utilisées : TSA/TDI : surtout des antipsychotiques (58,6%), anxiolytiques (27,9%), thymorégulateurs (27,1%) vs TSA sans TDI : surtout des antidépresseurs (44,2%). Facteurs associés au TSA/TDI : absence de diagnostic d'anxiété, nombre de comorbidités, CD : plus de prescriptions et polymédication. La présence de TDI associé au TSA est un facteur majeur de prescriptions multiples, probablement lié à la fréquence des CD et aux difficultés d'évaluation des troubles anxiо-dépressifs dans cette population. Nécessité d'optimiser la pharmacothérapie

Tableau 3b. Autres études cliniques

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						(éviter une polymédication non justifiée, privilégier les interventions non médicamenteuses, surveillance rapprochée en institution).

3.3 Séries de cas et rapports de cas (Tableau 3c)

Tableau 3c. Séries de cas et rapport de cas

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Cravero et al., 2016, France	Décrire le premier cas rapporté d'association entre le syndrome de Cornélia de Lange (CdLS) et le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED), chez un jeune adulte avec TSA/TDI et CD, et montrer comment ces 2 maladies rares et leurs comorbidités influencent la sévérité des automutilations et leur prise en charge	Étude de cas clinique détaillée (case report). Niveau de preuve : faible (niveau IV), mais avec description approfondie multidisciplinaire.	Un jeune adulte (21 ans) avec CdLS (mutation du gène NIPBL), TSA non verbal, TDI sévère, et SED	Prise en charge pluridisciplinaire en unité neuro-comportementale : prise en charge somatique, analgésie, prise en charge psychiatrique, réduction des traitements psychotropes inappropriés/limitation de la iatrogénie, approche psychoéducative et analyse fonctionnelle du comportement, communication alternative augmentée (PECS, Makaton), renforcement positif, utilisation d'équipements de protection individuels	Amélioration clinique, diminution des automutilations et de l'hétéroagressivité ; amélioration des scores ABC, ECHA/ECAA	Amélioration significative après 3 mois d'hospitalisation, avec diminution des automutilations, guérison des lésions auto-infligées et stabilisation clinique durable sur 2 ans. Importance de rechercher et traiter les douleurs somatiques dans les CD au sein d'une approche pluridisciplinaire et multidimensionnelle chez les sujets avec maladies rares et TSA/TDI syndromiques.
Cravero et al., 2017b, France	Décrire le cas d'un enfant avec TSA/TDI sévère et microdélétion 1q21.3, ayant présenté une cécité suite à des automutilations précoces et une régression développementale sévère, afin de montrer l'intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire intensive	Etude de cas clinique. Niveau de preuve faible (niveau IV), mais avec documentation approfondie (génétique, neuroimagerie, analyses comportementales).	Garçon de 7 ans avec TSA non verbal, TDI sévère, microdélétion 1q21.3, automutilations extrêmes (cécité bilatérale), régression développementale	Hospitalisation longue en unité neurodéveloppementale : traitement des douleurs somatiques, stabilisation de l'humeur, naltrexone pour réduire les automutilations, psychoéducation adaptée à la cécité, approches comportementales (analyse fonctionnelle, renforcements), équipements individuels de protection, approche sensorimotrice (enveloppements thérapeutiques humides, travail postural)	Amélioration clinique et échelles comportementales ; ABC, ECAA, CGI-I, EGF (échelle globale de fonctionnement)	Réduction majeure des automutilations, amélioration du fonctionnement global (+35 points à l'EGF), regain des capacités développementales (reprise de la marche, acquisitions sociales et communicationnelles élémentaires). Souligne l'importance d'une prise en charge intégrative médico-psychoéducative dans les cas de régression sévère.
Dao et al., 2023, France	Décrire un cas d'enfant avec TSA/TDI et trouble du spectre de l'hypermobilité articulaire présentant des automutilations sévères, et montrer l'efficacité d'une prise en charge médico-psychoéducative intégrative	Etude de cas clinique détaillée. Niveau de preuve faible (niveau IV), mais riche documentation clinique et multidisciplinaire.	Garçon de 12 ans, TSA non verbal, TDI sévère, trouble du spectre de l'hypermobilité articulaire, troubles dépressif et anxieux associés, automutilations sévères	Prise en charge pluridisciplinaire en unité neuro-comportementale : prise en charge somatique, pharmacologique, approches sensorimotrices (vêtement compressif proprioceptif, enveloppements thérapeutiques), interventions psychoéducatives (analyse fonctionnelle du comportement,	Echelles cliniques (ABC, CGI-I, CGI-S), observation clinique de la fréquence, durée et intensité des automutilations	Amélioration globale après 8 mois d'hospitalisation : réduction significative des automutilations, amélioration de l'humeur et de l'anxiété, diminution des scores ABC (de 54 à 33). Importance d'une approche pluridisciplinaire intégrée (médicale, développementale dont sensorimotrice,

Tableau 3c. Séries de cas et rapport de cas

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Guinchat et al., 2020b, France, Suisse	Explorer l'utilisation de vêtements compressifs comme traitement adjvant des CD et des troubles de la proprioception chez des enfants, adolescents, et adultes avec TSA/TDI sévères et dysfonction proprioceptive	Etude rétrospective, série de cas ouverte, monocentrique. Niveau de preuve faible, étude exploratoire (niveau IV), mais avec évaluations répétées (sur 6 semaines).	14 patients (13 sujets masculins, 1 féminin), enfants, adolescents et jeunes adultes (8-30 ans), TSA non verbal, TDI profond (âge développemental < 36 mois), troubles de la proprioception (troubles du spectre de l'hypermobilité articulaire, syndrome d'Ehlers-Danlos), autres comorbidités fréquentes (épilepsie, troubles gastro-intestinaux, catatonie)	renforcements, équipements individuels de protection, alternance de protocoles de contention et protections adaptées.		comportementale et psychoéducative) dans les situations complexes d'automutilations sévères chez les enfants avec TSA/TDI.
Haq & Ghaziuddin, 2014, USA	Décrire l'efficacité de l'ECT de maintenance dans le traitement de l'agressivité et des comportements auto-agressifs chez deux adolescents autistes avec catatonie	Rapport de cas (2 patients). Niveau de preuve : faible (étude observationnelle descriptive).	Deux adolescents (garçon de 16 ans, fille de 15 ans) avec autisme, catatonie et comportements agressifs sévères (l'un présentant également des comportements auto-agressifs)	Traitement initial par ECT, puis ECT de maintenance sur plusieurs mois (plus de 100 séances pour chaque patient). Fréquence hebdomadaire à bimensuelle ajustée individuellement. Association à des traitements psychotropes (benzodiazépines, antiépileptiques).	Fréquence et intensité des épisodes d'agressivité et des comportements auto-agressifs ; capacité à vivre à domicile et participer à la scolarité ; tolérance et EI de l'ECT.	Diminution marquée et durable de l'agressivité et de l'auto-agressivité sous ECT de maintenance. Rechute des symptômes lors des tentatives d'arrêt. Bonne tolérance, pas d'effets cognitifs notables. L'ECT de maintenance permet de maintenir une qualité de vie acceptable et éviter le placement en institution.
Levine et al., 2019, Israël, France	Décrire le phénotype développemental et comportemental longitudinal d'un adolescent porteur d'une mutation de novo ADNP (protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité) (c.537dupA, p.Val180Serfs*2), mutation non rapportée auparavant	Etude de cas clinique longitudinale (suivi de la naissance à 18 ans). Niveau de preuve faible (niveau IV), mais documentation exhaustive (hospitalisations multiples, génétique, échelles standardisées).	Garçon avec TSA/TDI syndromiques, syndrome polymalformatif congénital avec comorbidités somatiques multiples (cardiaques, urologiques, digestives, neurologiques, ophtalmologiques...), suivi dans plusieurs hôpitaux parisiens	Soins pluridisciplinaires (hospitalisations somatiques, suivi psychiatrique en ambulatoire/en hôpital de jour, kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, méthode PROMPT (Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets therapy), ABA par intermittence, traitement pharmacologique), hospitalisation brève (3 semaines) en unité neurocomportementale	VABS-II, observations cliniques des CD et de l'autonomie ABC-2,	Amélioration progressive rapportée entre 15 et 18 ans : autonomie personnelle et familiale accrue, progression du langage réceptif et de la communication non verbale, diminution des CD (score ABC), meilleure adaptation sociale. Mise en évidence que des progrès sont possibles à l'adolescence, même en cas de mutation ADNP sévère, dans le cadre d'une prise en charge régulière, intégrative et spécialisée.
Marini et al., 2023, Italie	Rapporter l'utilisation de la gabapentine dans la prise en charge de CD (auto-aggression, stéréotypies, comportements agressifs/	Rapport de cas (1 patient). Niveau de preuve faible (descriptif). Évaluation clinique avec échelle comportementale (BPI) pré- et post-	Homme de 22 ans avec TSA/TDI sévères, sans comorbidité psychiatrique ou neurologique	Introduction de gabapentine jusqu'à 900 mg/j après échec/intolérance de la rispéridone, du valproate de sodium et du topiramate. Réduction progressive des benzodiazépines (arrêt du lorazépam, réduction du	Scores de fréquence et de sévérité des CD (auto-agression, stéréotypies, agressivité/destruction) via le BPI. Évolution clinique des comportements et	Amélioration modérée des CD, en fréquence : auto-agression -16,7%, stéréotypies -22,5%, agressivité/destruction -38,5%. Pas d'EI notables. Hypothèse GABAergique discutée

Tableau 3c. Séries de cas et rapport de cas

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	destructeurs) chez un adulte avec TSA et TDI sévère après échec et intolérance à plusieurs psychotropes	traitement.		clonazépam). Maintien de la carbamazépine.	tolérance au traitement.	pour expliquer l'efficacité de la gabapentine.
Moyal et al., 2022, France, Canada	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) dans la catatonie chronique associée au syndrome de Phelan-McDermid (mutation SHANK3)	Série de cas (4 patients). Niveau de preuve faible (niveau IV), mais avec mesures quantitatives répétées.	4 patients, adolescents et adultes jeunes (15-33 ans), avec syndrome de Phelan-McDermid (diagnostic génétique), TSA/TDI, catatonie chronique (> 6 mois), dont 3 avec un trouble bipolaire, diagnostic DSM-5, sévérité de la catatonie mesurée par la Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS)	tDCS (20min, 2mA, anode DLPFC gauche, cathode temporo-pariétale gauche), 10 à 30 séances (1-2/j), couplé au traitement médicamenteux habituel, stable (+/- lithium, benzodiazépines, mélatonine)	Score de sévérité de la catatonie côté à l'échelle BFCRS (avant, milieu, fin, et suivi de la cure de tDCS), tolérance clinique (El)	Diminution moyenne de 48% du score BFCRS en fin de cure, et poursuite de l'amélioration de la catatonie avec une diminution de 66% en fin de suivi ; amélioration du langage spontané chez certains patients, amélioration du contrôle sphinctérien et réduction de l'impulsivité. Tolérance optimale (picotements, fatigue transitoire). Rechutes à distance suggérant l'intérêt de cures répétées. La tDCS apparaît comme une alternative thérapeutique prometteuse et sûre du traitement de la catatonie dans le syndrome de Phelan-McDermid (en particulier lorsque l'ECT n'est pas accessible ou souhaitée).
Nollace et al., 2020, France	Décrire les manifestations cliniques du COVID-19 chez des patients enfants, adolescents, et adultes avec TSA/TDI hospitalisés pour CD et rapporter l'organisation d'une unité COVID+ adaptée	Série de cas rétrospective (16 patients). Niveau de preuve faible (niveau IV), mais observation clinique détaillée avec confirmation virologique.	16 patients (12-43 ans, âge moyen 20,8 ans, 76% sexe masculin), TSA sévère non ou peu verbal, TDI modéré à profond, épilepsie (6 patients), immunodépression (2 patients sous immuno-supresseurs), hospitalisés en unité neuro-développementale (USIDATU, Pitié-Salpêtrière, Paris)	réorganisation de l'unité en secteur COVID+, prise en charge psychiatrique et somatique conjointe, dépistage SARS-CoV-2 (RT-PCR, sérologie), mesures adaptées	Présentation clinique (symptômes de COVID-19, confirmation diagnostique (RT-PCR, sérologie), évolution clinique et complications, comportement atypique associé	11 cas confirmés de COVID-19 ; symptômes fréquents : rhinite/sphère ORL (82%), diarrhée (64%), fatigue (64%), signes respiratoires (46%), fièvre (25%). Sur les 6 patients épileptiques, un a présenté une crise d'épilepsie durant un épisode infectieux (pneumopathie) et a nécessité de l'oxygénothérapie. 5 patients ont montré des comportements atypiques liés aux symptômes (ex : léchage irrépressible). Aucun décès, évolution favorable sous soins adaptés. L'organisation d'une unité COVID+ spécialisée pour sujets avec TSA/TDI et CD est faisable et réduit le risque d'ostracisme et de propagation virale.
Nollace et al., 2025, Suisse	Décrire une série de cas de rétention urinaire aiguë ou chronique non reconnues chez de jeunes adultes avec TSA/TDI et CD hospitalisés en unité neuro-	Série de cas (5 patients). Niveau de preuve faible (niveau IV), mais observations cliniques détaillées en unité spécialisée multidisciplinaire.	5 adultes jeunes (18-27 ans, 3 hommes, 2 femmes) avec TSA/TDI peu verbaux hospitalisés pour régression comportementale	détection systématique par bladder-scan quotidien, protocoles stricts de miction régulière, régularisation du transit intestinal, limitation des médicaments à valence anticholinergique, prescription de tamsulosine (alpha-bloquant)	Diagnostic de rétention urinaire (volume résiduel post-mictionnel augmenté au bladder-scan), évolution clinique des troubles urinaires et comportementaux (après prescription de	45% des patients (5/11) ont présenté au moins un épisode de rétention urinaire durant leur hospitalisation dans l'unité. La mise en place d'un dépistage systématique et de protocoles adaptés a

Tableau 3c. Séries de cas et rapport de cas

Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	développementale spécialisée en Suisse, et proposer des recommandations de dépistage et de prise en charge		sévère avec CD (hétéroagressivité, automutilations)	nécessaire, suivi urologique spécialisé	traitement à valence anticholinergique au long cours > 10 ans), tolérance aux mesures proposées	permis de réduire les épisodes de rétention urinaire et d'améliorer significativement les CD. La rétention urinaire chronique est probablement un facteur récurrent et sous-estimé dans les crises comportementales du sujet avec TSA/TDI sévères, reflétant les conséquences iatrogènes à long terme des médicaments à charge anticholinergique et nécessitant une attention clinique particulière.
Palimaru et al., 2021, France	Rapporter un cas rare de surdosage en opiacés et de syndrome séotoninergique lié à une complication d'un bézoard gastrique chez une femme avec TSA/TDI et pica sévère chronique	Etude de cas clinique. Niveau de preuve faible (niveau IV).	Femme de 38 ans, antécédent d'encéphalopathie épileptique avec TSA/TDI, hospitalisée en unité neuro-comportementale pour pica sévère chronique	Prise en charge multidisciplinaire ayant inclus : endoscopies digestives hautes, lavements, chirurgie exploratoire, traitement pharmacologique, pharmacovigilance, et thérapie comportementale	Diagnostics cliniques et paracliniques : pica sur gastrite et anémie ferriprive, bézoard gastrique, complication iatrogène avec surdosage en opiacés et syndrome séotoninergique, réponse au traitement antidote (naloxone), évolution clinique, évolution du pica	Présence d'un bézoard après de nombreuses années de pica (ingestion d'objets solides) non traité. Le bézoard a retardé l'absorption de tramadol et de sertraline, avec relargage ultérieur brutal ayant entraîné une intoxication aux opiacés et un syndrome séotoninergique. Réponse immédiate à la naloxone. Amélioration du comportement de pica après traitement de l'anémie ferriprive, de la gastrite, du bézoard, et thérapie comportementale. Importance de considérer la présence d'un potentiel bézoard après un pica sévère et chronique, en cas de réalisation d'endoscopie digestive haute, et de complications cliniques atypiques.
Sajith et al., 2016, Singapour	Décrire la réponse à l'ECT chez deux jeunes adultes avec TSA/TDI présentant des comportements agressifs et auto-agressifs sévères associés à des symptômes catatoniques, résistants aux traitements standards	Rapport de cas (2 patients). Niveau de preuve faible (descriptif). Évaluation clinique détaillée incluant analyses fonctionnelles, interventions comportementales et essais pharmacologiques avant recours à l'ECT.	Deux jeunes hommes (21 et 23 ans) avec TSA et TDI léger à modéré, hospitalisés à l'Institut de santé mentale de Singapour pour comportements agressifs et auto-agressifs sévères avec agitation et stéréotypies	ECT unilatérale droite (pulse width 0,5ms) 3 fois/semaine, suivi d'un protocole d'entretien hebdomadaire. Médication concomitante (rispéridone, clomipramine selon le cas). Répétition de cure d'ECT après rechute postarrêt du traitement.	Evaluation clinique de la fréquence et de l'intensité des comportements agressifs et auto-agressifs, de l'interaction sociale et de la communication. Evolution clinique à l'arrêt de l'ECT (réapparition des symptômes).	Réduction marquée des CD et amélioration fonctionnelle pendant les cures d'ECT. Rechute rapide après diminution ou arrêt de l'ECT, nécessitant leur reprise. Soulignent le rôle de l'ECT dans la catatonie "agitée" chez les patients avec TSA/TDI, et la nécessité potentielle de traitements d'entretien prolongés.
Van Berckelaer-Onnes et al., 2002, Pays-Bas	Décrire une intervention à long terme menée par une équipe consultative indépendante pour traiter un comportement extrêmement agressif	Étude de cas longitudinale (7 ans). Analyse à trois niveaux : individuel, thérapeutique et organisationnel. Méthodes :	Un homme de 24 ans avec TSA et TDI modéré, vivant en isolement complet en institution néerlandaise après une escalade de	Approche éclectique combinant principes de Gentle Teaching, TEACCH, structuration environnementale et supports visuels. Formation et accompagnement des soignants (analyse vidéo,	Réduction des épisodes d'agressivité et de destruction ; capacité à quitter l'isolement et participer à des activités quotidiennes ; évolution de l'organisation	Progression marquée : passage d'un isolement complet à une vie semi-indépendante avec des activités régulières. Régressions ponctuelles nécessitant des ajustements (équilibre

Tableau 3c. Séries de cas et rapport de cas

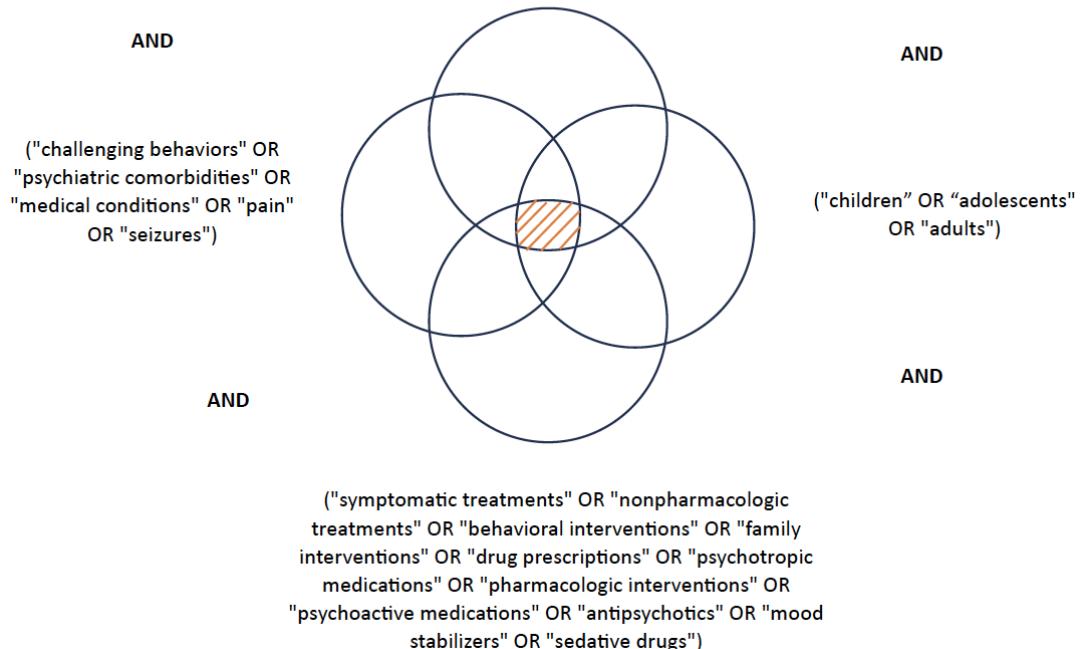
Auteur, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	et auto-exclusif chez un adulte avec TSA/TDI, en transformant les pratiques institutionnelles	analyses de dossiers, observations vidéo, entretiens parents/soignants, formation des équipes. Niveau de preuve faible, mais détaillé.	comportements agressifs et destructeurs	gestion de l'agressivité, communication). Réorganisation institutionnelle avec soutien gouvernemental et nomination d'un gestionnaire de cas externe. Introduction progressive d'activités sociales et domestiques (jeux, repas, sorties).	institutionnelle et de l'implication des familles	repos/stimulation, traitement antidépresseur). Importance de la formation des équipes, de la structuration de l'environnement et de la prise en compte du TSA et du TDI combinés. L'approche systémique a permis de surmonter l'impasse thérapeutique et de transformer la culture institutionnelle.
Wachtel & Hagopian, 2006, USA	Présenter un modèle neurocomportemental combinant ABA et psychopharmacologie pour traiter les CD sévères (auto-agression, agressivité) chez des enfants/adolescents avec TSA, TDI et/ou comorbidités psychiatriques	Série de cas (3 patients). Niveau de preuve faible (descriptif). Évaluation combinée psychiatrique et comportementale sur plusieurs semaines avec collecte de données 24h/24.	Trois enfants/adolescents (9-14 ans) avec TDI modéré ou sévère, TSA, syndrome de Cornélia de Lange, ou traumatisme crânien, présentant des comportements agressifs, auto-agressifs et perturbateurs sévères	Analyse fonctionnelle et interventions comportementales individualisées (renforcement différentiel, communication fonctionnelle, entraînement aux habiletés sociales, extinction). Traitement pharmacologique adapté selon le profil (stabilisateurs de l'humeur, antipsychotiques, autres molécules selon les besoins).	Fréquence et intensité des CD (agressivité, auto-agression, comportements perturbateurs) ; stabilité de l'humeur et du sommeil ; amélioration fonctionnelle (participation aux activités, réduction des hospitalisations)	Réduction marquée (70-86%) des CD avec l'approche combinée. Identification des facteurs psychiatriques vs opérants permettant d'adapter les interventions. Soulignent la nécessité d'une évaluation continue et multidisciplinaire pour ajuster les soins.
Wachtel et al., 2010, USA	Rapporter l'efficacité de l'ECT dans un cas sévère d'autisme avec dépression résistante, catatonie, et automutilations sévères	Etude de cas clinique. Niveau de preuve faible (niveau IV).	Jeune adulte de 19 ans avec TSA/TDI léger, dépression sévère avec catatonie et automutilations (tentatives de suicide multiples, automutilations quotidiennes, hétéroagressivité), adressé après 3 ans d'évolution de la maladie	ECT bilatérale (7 séances initiales à raison de 3 séances/semaine, puis ECT de maintenance avec 2 séances/semaine, nombre total de séances non précisé), associée au traitement psychotrope	Evaluation clinique (dépression, catatonie, automutilations, hétéroagressivité), suivi quotidien avec collecte continue des données comportementales	Amélioration spectaculaire dès la première séance, rémission des symptômes dépressifs et de la catatonie, réduction majeure des automutilations et de l'agressivité. L'ECT est évaluée comme sûre et efficace et devrait être envisagée plus tôt dans les formes cliniques sévères de dépression/catatonie résistantes aux traitements.

ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES

Recherche documentaire

Sources consultées	<p><u>Bases de données :</u> Embase, Scopus, Pubmed, ScienceDirect</p> <p><u>Sites internet :</u> Agence Nationale de l'Evaluation et de la qualité des Etablissements et Services sociaux et Médicosociaux (ANESM), Haute Autorité de Santé (HAS), National Institute for health and Clinical Experience (NICE), Orphanet, Royal College of Psychiatrists</p> <p><u>Autres sources d'information :</u> Références citées dans les articles analysés contenant des références pertinentes non identifiées lors de l'interrogation des sources d'informations précédentes</p>
Période de recherche	Revue de la littérature réalisée le 09/01/24, veille bibliographique jusqu'au 31/07/25
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	neurodevelopmental disorders – rare diseases – autism spectrum disorders – intellectual disability challenging behaviors – psychiatric comorbidities – medical conditions – pain – seizures iatrogenic consequences – psychotropic use – adverse events children – adolescents – adults symptomatic treatments – nonpharmacologic treatments – behavioral interventions – family interventions drug prescriptions – psychotropic medications – pharmacologic interventions – psychoactive medications – antipsychotics – mood stabilizers – sedative drugs – clinical trials – randomized controlled trials
Nombre d'études recensées	2408
Nombre d'études retenues	237

("neurodevelopmental disorders" OR "rare diseases" OR
"autism spectrum disorders" OR "intellectual disability")



Critères de sélection des articles

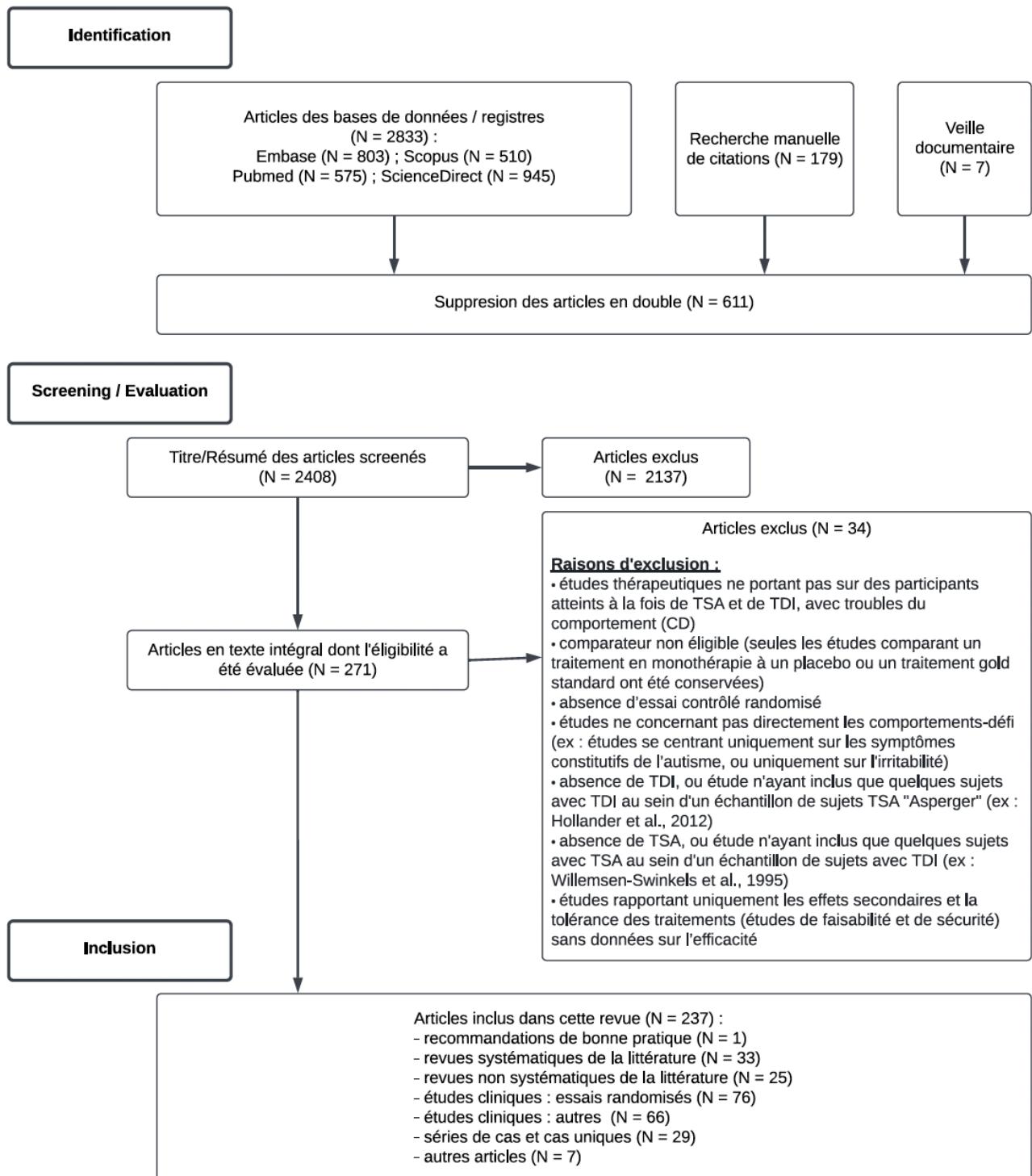


Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA du processus de sélection des articles

ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS

Ce travail a été coordonné par le **Dr Cora CRAVERO**, Centre de référence des maladies rares à expression psychiatrique (PsyRare) du Département de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 bd de l'hôpital 75013 PARIS, sous la direction du **Pr David COHEN**.

Ce travail a été piloté par le **Dr Marleine SIGA**, pharmacienne au sein de la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Rédacteurs enfants/adolescents :

Pr David COHEN, pédopsychiatre, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Dr Cora CRAVERO, pédopsychiatre, CRMR à expression psychiatrique, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Rédacteur adultes :

Romane SAVATTE, neuropsychologue, CRMR à expression psychiatrique, GHU Paris Psy et Neurosciences, Hôpital Ste Anne, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire – relecteurs

• Centres Référents maladies rares à expression psychiatrique :

Dr Xavier BENAROUS, pédopsychiatre, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Pr Boris CHAUMETTE, psychiatre, GHU Paris Psy et Neurosciences, Hôpital Ste Anne, Paris

Pr Angèle CONSOLI, pédopsychiatre, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Charlotte DANSET, neuropsychologue, GHU Paris Psy et Neurosciences, Hôpital Ste Anne, Paris

Filippia DOULOU, psychologue, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Dr Claire EICHHOLTZER, pédopsychiatre, CHU de Lille, Lille

Dr Arnaud FERNANDEZ, pédiatre, pédopsychiatre, CHU Lerval, Nice

Dr Marianna GIANNITELLI, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Dr Hervé JAVELLOT, pharmacien, CHRU de Strasbourg, Strasbourg

Claire JUTARD, psychomotricienne, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Pr Carmen SCHRÖDER, pédopsychiatre, CHRU de Strasbourg, Strasbourg

Dr Susanne THUMMLER, Pédopsychiatre, CHU Lerval, Nice

- **Centres de Compétence maladies rares à expression psychiatrique :**

Pr Amaria BAGHDADLI, pédopsychiatre, CHU de Montpellier, Montpellier

Dr Grégoire BENVEGNU, pédopsychiatre, CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, Toulouse

Pr Clément DONDÉ, psychiatre, Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes, CH Alpes-Isère

Jean LEFEVRE-UTILE, PhD infirmier, CHU de Marseille, AP-HM, Hôpital de la Timone, Marseille

Pr Lisa OUSS, pédopsychiatre, GHU AP-HP.Centre – Université de Paris, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris ; Université de Liège, Belgique

Pr Jean XAVIER, pédopsychiatre, CH Henri Laborit, Poitiers

- **Centre du Neurodéveloppement Adulte en Psychiatrie :**

Dr Hélène VULSER, psychiatre, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

- **Centre de Ressources Autisme :**

Dr Arnaud SOURTY, médecin algologue, CRA Rhône-Alpes, Hôpital le Vinatier, Lyon

- **Centre de Référence des Épilepsies de causes Rares :**

Dr Isabelle AN, neurologue, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

- **Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes Rares :**

Pr Vincent DES PORTES, neuropédiatre, CHU de Lyon, GH Est – Hôpital Femme Mère Enfant, Bron

- **Académie Nationale de Médecine :**

Pr Catherine BARTHELEMY, pédopsychiatre, CHRU de Tours

- **Selecteurs internationaux :**

Pr Lee WACHTEL, psychiatre, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, USA

Dr Vincent GUINCHAT, psychiatre, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse

- **Médecin généraliste :**

Dr Pauline CHAUMETTE, généraliste, Seine-Maritime

- **Conseil scientifique de la Société Française de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SFPEADA) :**

Anne VACHEZ-GATECEL, psychomotricienne, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

- **Fondation de l'Elan Retrouvé :**

Dr Moïse ASSOULINE, psychiatre, responsable du Pôle des situations complexes en autisme, Paris

Caroline VIAUD, psychologue, responsable de l'Unité Mobile Interdépartementale 75-92, Paris

- **Associations de patients :**

Amis de ADNP France, Mme Carole HERMAN, <https://adnp-france.fr/>

Association Française du syndrome d'Angelman (AFSA), Mme Lara HERMANN, <https://www.angelman-afsa.org/>

Association Génération 22, Mme Sandrine DAUGY, <https://www.generation22.fr/>

Association Réseau-Lucioles, M. Jean-Marie LACAU, <https://www.reseau-lucioles.org/>

Association Sclérose Tubéreuse de Bourneville (ASTB France), Mme Nathalie RUDELLE, <https://astb.asso.fr/>

Design Figures et Organigramme décisionnel

Christophe BOUCHET, Certified Technical Architect & Architect Team Lead at Salesforce

Participation à l'élaboration de l'Argumentaire

Dr Cyril HANIN, pédopsychiatre, CRMR à expression psychiatrique, GHU Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Recours à l'intelligence artificielle (renseignement des Tableaux 1, 2a, 2b, 3a, 3b, 3c) sous supervision humaine et relecture manuelle : ChatGPT 5 (OpenAI, version professionnelle, date de sortie le 07/08/25)

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les **Comportements-défis dans les troubles du neurodéveloppement de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte : trouble du spectre de l'autisme, trouble du développement intellectuel, et maladies rares à expression psychiatrique** ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la Filière DéfiScience (<http://www.defiscience.fr/>).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

13 réunions en visioconférence (Teams) :

- Réunion initiale du groupe de travail (rédacteurs, relecteurs, coordination de la Filière DéfiScience) le : 06/02/24
- 11 réunions entre rédacteurs et coordination de la Filière DéfiScience les : 03/06/24, 20/06/24, 17/07/24, 31/07/24, 24/09/24, 26/11/24, 14/01/25, 04/02/25, 11/02/25, 08/04/25, 23/04/25
- Période de relecture en ligne entre Mai et Septembre 2025 (groupe de relecteurs)
- Réunion finale du groupe de travail (rédacteurs, relecteurs, coordination de la Filière DéfiScience) le : 18/09/25. Approbation du PNDS selon la méthode du **consensus formalisé**.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alvarez-Couto, M., García-Villamisar, D., & Del Pozo, A. (2024). Challenging behaviors in adults with autism spectrum disorder and intellectual disability: A differential analysis from a transdiagnostic approach. *J Intellect Disabil*, 28(3), 808-823. <https://doi.org/10.1177/17446295231184116>
- ANESM (2017). RBP, Les « comportements-problèmes » : prévention et réponses (volets 1 & 2). Les espaces de calme-retrait et d'apaisement (volet 3). www.anesm.sante.gouv.fr
- Aran, A., Harel, M., Cassuto, H., Polyansky, L., Schnapp, A., Wattad, N.,...Castellanos, F. X. (2021). Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism*, 12(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>
- Baghdadli, A., Pascal, C., Grisi, S., & Aussilloux, C. (2003). Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *J Intellect Disabil Res*, 47(Pt 8), 622-627. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2003.00507.x>
- Bakken, T. L. (2021). Behavioural equivalents of schizophrenia in people with intellectual disability and autism spectrum disorder. A selective review. *Int J Dev Disabil*, 67(5), 310-317. <https://doi.org/10.1080/20473869.2021.1925402>
- Bakken, T. L., Kildahl, A. N., Ludvigsen, L. B., Bjørgen, T. G., Dalhaug, C., Hellerud, J. M. A.,...Helverschou, S. B. (2023). Schizophrenia in autistic people with intellectual disabilities: Symptom manifestations and identification. *J Appl Res Intellect Disabil*, 36(5), 1076-1091. <https://doi.org/10.1111/jar.13127>
- Ballester, P., Espadas, C., Londoño, A. C., Almenara, S., Aguilar, V., Belda, C.,...Peiró, A. M. (2022). The challenge of detecting adverse events in adults with autism spectrum disorder who have intellectual disability. *Autism Res*, 15(1), 192-202. <https://doi.org/10.1002/aur.2624>
- Baudewijns, L., Ronsse, E., Verstraete, V., Sabbe, B., Morrens, M., & Bertelli, M. O. (2018). Problem behaviours and Major Depressive Disorder in adults with intellectual disability and autism. *Psychiatry Res*, 270, 769-774. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.039>
- Belsito, K. M., Law, P. A., Kirk, K. S., Landa, R. J., & Zimmerman, A. W. (2001). Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*, 31(2), 175-181. <https://doi.org/10.1023/a:1010799115457>
- Carey, T., Ratliff-Schaub, K., Funk, J., Weinle, C., Myers, M., & Jenks, J. (2002). Double-blind placebo-controlled trial of secretin: effects on aberrant behavior in children with autism. *J Autism Dev Disord*, 32(3), 161-167. <https://doi.org/10.1023/a:1015493412224>
- Cervantes, P. E., & Matson, J. L. (2015). Comorbid Symptomology in Adults with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *J Autism Dev Disord*, 45(12), 3961-3970.

<https://doi.org/10.1007/s10803-015-2553-z>

Chez, M., Kile, S., Lepage, C., Parise, C., Benabides, B., & Hankins, A. (2020). A Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Crossover, Pilot Study of the Effects of Dextromethorphan/Quinidine for the Treatment of Neurobehavioral Symptoms in Adults with Autism. *J Autism Dev Disord*, 50(5), 1532-1538. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3703-x>

Cohen, D., Raffin, M., Bodeau, N., Canitano, R., Bonnot, O., Périsse, D.,...Laurent, C. (2013). Risperidone and aripiprazole in children and adolescents with autism and/or intellectual disability: a Bayesian meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7, 167-175.

Cohen, S., Fulcher, B. D., Rajaratnam, S. M. W., Conduit, R., Sullivan, J. P., St Hilaire, M. A.,...Lockley, S. W. (2018). Sleep patterns predictive of daytime challenging behavior in individuals with low-functioning autism. *Autism Res*, 11(2), 391-403. <https://doi.org/10.1002/aur.1899>

Consoli, A., Çabal Berthoumieu, S., Raffin, M., Thuilleaux, D., Poitou, C., Coupaye, M.,...Bonnot, O. (2019). Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry*, 9(1), 274. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0597-0>

Cravero, C., Guinchat, V., Barete, S., & Consoli, A. (2016). Cornelia de Lange and Ehlers-Danlos: comorbidity of two rare syndromes. *BMJ Case Rep*, 2016. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210925>

Cravero, C., Guinchat, V., Claret-Tournier, A., Sahnoun, C., Bonniau, B., Bodeau, N.,...Chamak, B. (2017a).

Traitements médicamenteux reçus par les enfants, adolescents et jeunes adultes avec trouble du spectre autistique en France : un état des lieux basé sur l'expérience parentale. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 65, 33-41.

Cravero, C., Guinchat, V., Xavier, J., Meunier, C., Diaz, L., Mignot, C.,...Cohen, D. (2017b). Management of Severe Developmental Regression in an Autistic Child with a 1q21.3 Microdeletion and Self-Injurious Blindness. *Case Rep Psychiatry*, 2017, 7582780. <https://doi.org/10.1155/2017/7582780>

Cravero, C., Gozes, I., Herman, C., Verloes, A., Guinchat, V., Diaz, L.,...Cohen, D. (2020). Le syndrome ADNP (protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité) lié à la déficience intellectuelle et aux troubles du spectre autistique : une revue de la littérature. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 68(2), 93-99. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2020.01.003>

D'Agati, D., Chang, A. D., Wachtel, L. E., & Reti, I. M. (2017). Treatment of Severe Self-Injurious Behavior in Autism Spectrum Disorder by Neuromodulation. *J Ect*, 33(1), 7-11. <https://doi.org/10.1097/yct.0000000000000346>

Dao, V., Guetta, M., Giannitelli, M., Doulou, F., Leullier, M., Ghattassi, Z.,...Cohen, D. (2023). Severe self-injurious behaviors in an autistic child with sensory seeking, depressive disorder and anxiety disorder: A focus on the therapeutic interventions. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 71(6), 295-300. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2023.05.007>

Deb, S., Farmah, B. K., Arshad, E., Deb, T., Roy, M., & Unwin, G. L. (2014). The effectiveness of

aripiprazole in the management of problem behaviour in people with intellectual disabilities, developmental disabilities and/or autistic spectrum disorder--a systematic review. Res Dev Disabil, 35(3), 711-725. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.12.004>

Deb, S., Nancarrow, T., Limbu, B., Sheehan, R., Wilcock, M., Branford, D.,...Shankar, R. (2020). UK psychiatrists' experience of withdrawal of antipsychotics prescribed for challenging behaviours in adults with intellectual disabilities and/or autism. BJPsych Open, 6(5), e112. <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.97>

Deb, S., Roy, M., Limbu, B., Akrout Brizard, B., Murugan, M., Roy, A., & Santambrogio, J. (2023). Randomised controlled trials of antipsychotics for people with autism spectrum disorder: a systematic review and a meta-analysis. Psychol Med, 53(16), 7964-7972. <https://doi.org/10.1017/s00332917230212x>

Delion, P., Labreuche, J., Deplanque, D., Cohen, D., Duhamel, A., Lallie, C.,...Xavier, J. (2018). Therapeutic body wraps (TBW) for treatment of severe injurious behaviour in children with autism spectrum disorder (ASD): A 3-month randomized controlled feasibility study. PLoS One, 13(6), e0198726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198726>

Diaz, L., Kuehni, M., Bovey, L., Cerrone, T., Guinchat, V., Reitz, M.,...Velpry, L. (2021). Améliorer la gestion des situations complexes dans le domaine du handicap : représentations, pratiques et postures professionnelles. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.33029.63208>

Dunn, K., Rydzewska, E., MacIntyre, C., Rintoul, J., & Cooper, S. A. (2019).

The prevalence and general health status of people with intellectual disabilities and autism co-occurring together: a total population study. J Intellect Disabil Res, 63(4), 277-285. <https://doi.org/10.1111/jir.12573>

Dunn, K., Rydzewska, E., Fleming, M., & Cooper, S. A. (2020). Prevalence of mental health conditions, sensory impairments and physical disability in people with co-occurring intellectual disabilities and autism compared with other people: a cross-sectional total population study in Scotland. BMJ Open, 10(4), e035280. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035280>

Espadas, C., Ballester, P., Londoño, A. C., Almenara, S., Aguilar, V., Belda, C.,...Peiró, A. M. (2020). Multimorbidity and psychotropic polypharmacy among participants with autism spectrum disorder with intellectual disability. Psychiatry Res, 292, 113321. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113321>

Fastman, J., & Kolevzon, A. (2023). ADNP Syndrome: A Qualitative Assessment of Symptoms, Therapies, and Challenges. Children (Basel), 10(3). <https://doi.org/10.3390/children10030593>

Ferguson, B. J., Marler, S., Altstein, L. L., Lee, E. B., Akers, J., Sohl, K.,...Beversdorf, D. Q. (2017). Psychophysiological Associations with Gastrointestinal Symptomatology in Autism Spectrum Disorder. Autism Res, 10(2), 276-288. <https://doi.org/10.1002/aur.1646>

Findling, R. L., Mankoski, R., Timko, K., Lears, K., McCartney, T., McQuade, R. D.,...Sheehan, J. J. (2014). A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric

patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*, 75(1), 22-30.

Fong, A., Friedlander, R., Richardson, A., Allen, K., & Zhang, Q. (2024). Characteristics of children with autism and unspecified intellectual developmental disorder (intellectual disability) presenting with severe self-injurious behaviours. *Int J Dev Disabil*, 70(3), 518-529. <https://doi.org/10.1080/20473869.2022.2113321>

Gerber, F., Bessero, S., Robbiani, B., Courvoisier, D. S., Baud, M. A., Traoré, M. C.,...Galli Carminati, G. (2011). Comparing residential programmes for adults with autism spectrum disorders and intellectual disability: outcomes of challenging behaviour and quality of life. *J Intellect Disabil Res*, 55(9), 918-932. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2011.01455.x>

Giannitelli, M., Cravero, C., Cohen, D., Karima, M., & Lefèvre-Utile, J. (2024). Comment concevoir une architecture adaptée aux besoins des personnes avec un trouble du spectre de l'autisme et des comportements défis ? *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 72. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2024.07.006>

Gordon, C. T., State, R. C., Nelson, J. E., Hamburger, S. D., & Rapoport, J. L. (1993). A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50(6), 441-447. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820180039004>

Guinchat, V., Cravero, C., Diaz, L., Perisse, D., Xavier, J., Amiet, C.,...Consoli, A. (2015). Acute behavioral crises in psychiatric inpatients with autism spectrum disorder (ASD): recognition of

concomitant medical or non-ASD psychiatric conditions predicts enhanced improvement. *Res Dev Disabil*, 38, 242-255. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.12.020>

Guinchat, V., Cravero, C., Lefèvre-Utile, J., & Cohen, D. (2020a). Multidisciplinary treatment plan for challenging behaviors in neurodevelopmental disorders. *Handb Clin Neurol*, 174, 301-321. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64148-9.00022-3>

Guinchat, V., Vlamynck, E., Diaz, L., Chambon, C., Pouzenc, J., Cravero, C.,...Cohen, D. (2020b). Compressive Garments in Individuals with Autism and Severe Proprioceptive Dysfunction: A Retrospective Exploratory Case Series. *Children (Basel)*, 7(7). <https://doi.org/10.3390/children7070077>

Hardan, A. Y., Fung, L. K., Libove, R. A., Obukhanych, T. V., Nair, S., Herzenberg, L. A.,...Tirouvanziam, R. (2012). A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiatry*, 71(11), 956-961. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.014>

Hellings, J. A., Weckbaugh, M., Nickel, E. J., Cain, S. E., Zarcone, J. R., Reese, R. M.,...Cook, E. H. (2005). A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 15(4), 682-692. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.682>

Herscu, P., Handen, B. L., Arnold, L. E., Snape, M. F., Bregman, J. D., Ginsberg, L.,...Murphy, T. (2020). The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and

Adolescents with Autistic Disorder. J Autism Dev Disord, 50(9), 3233-3244.
<https://doi.org/10.1007/s10803-019-04120-y>

Hinze, E., Paynter, J., Dargue, N., & Adams, D. (2024). The Presentation of Depression in Depressed Autistic Individuals: A Systematic Review. Journal of autism and developmental disorders.

Holland, A. J., Aman, L. C. S., & Whittington, J. E. (2019). Defining Mental and Behavioural Disorders in Genetically Determined Neurodevelopmental Syndromes with Particular Reference to Prader-Willi Syndrome. Genes (Basel), 10(12).
<https://doi.org/10.3390/genes1012102>

5

Hollander, E., Phillips, A., Chaplin, W., Zagursky, K., Novotny, S., Wasserman, S., & Iyengar, R. (2005). A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. Neuropsychopharmacology, 30(3), 582-589.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300627>

Hollander, E., Soorya, L., Wasserman, S., Esposito, K., Chaplin, W., & Anagnostou, E. (2006a). Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. Int J Neuropsychopharmacol, 9(2), 209-213.
<https://doi.org/10.1017/s146114570505791>

Hollander, E., Wasserman, S., Swanson, E. N., Chaplin, W., Schapiro, M. L., Zagursky, K., & Novotny, S. (2006b). A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol, 16(5), 541-548.
<https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.54>

1

Hollander, E., Chaplin, W., Soorya, L., Wasserman, S., Novotny, S., Rusoff, J.,...Anagnostou, E. (2010). Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. Neuropsychopharmacology, 35(4), 990-998.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.202>

Hutchins, T. L., & Prelock, P. A. (2014). Using communication to reduce challenging behaviors in individuals with autism spectrum disorders and intellectual disability. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 23(1), 41-55.
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.07.003>

Ichikawa, H., Mikami, K., Okada, T., Yamashita, Y., Ishizaki, Y., Tomoda, A.,...Tadori, Y. (2017). 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, 48(5), 796-806.
<https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>

Iffland, M., Livingstone, N., Jorgensen, M., Hazell, P., & Gillies, D. (2023). Pharmacological intervention for irritability, aggression, and self-injury in autism spectrum disorder (ASD). Cochrane Database Syst Rev, 10, Cd011769.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011769.pub2>

Inoue, M. (2019). Assessments and Interventions to Address Challenging Behavior in Individuals with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder in Japan: A Consolidated Review. Yonago Acta Med, 62(2), 169-181.
<https://doi.org/10.33160/yam.2019.06.001>

Inserm, Sorbonne Université, CREAL, IReSP (2022). Les situations complexes d'autisme. Rapport final. Paris. <https://www.creal-idf.fr/recherche-scaled.html>

Kent, J. M., Kushner, S., Ning, X., Karcher, K., Ness, S., Aman, M.,...Hough, D. (2013). Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*, 43(8), 1773-1783. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>

Kildahl, A. N., Helverschou, S. B., Bakken, T. L., & Oddli, H. W. (2020a). "If we do not look for it, we do not see it": Clinicians' experiences and understanding of identifying post-traumatic stress disorder in adults with autism and intellectual disability. *J Appl Res Intellect Disabil*, 33(5), 1119-1132. <https://doi.org/10.1111/jar.12734>

Kildahl, A. N., Oddli, H. W., & Helverschou, S. B. (2020b). Potentially traumatic experiences and behavioural symptoms in adults with autism and intellectual disability referred for psychiatric assessment. *Res Dev Disabil*, 107, 103788. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103788>

Kildahl, A. N., & Helverschou, S. B. (2024). Post-traumatic stress disorder and experiences involving violence or sexual abuse in a clinical sample of autistic adults with intellectual disabilities: Prevalence and clinical correlates. *Autism*, 28(5), 1075-1089. <https://doi.org/10.1177/13623613231190948>

King, B. H., Wright, D. M., Snape, M., & Dourish, C. T. (2001). Case series: amantadine open-label treatment of impulsive and aggressive behavior in hospitalized children with developmental disabilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(6), 654-657.

<https://doi.org/10.1097/00004583-200106000-00009>

King, B. H., Hollander, E., Sikich, L., McCracken, J. T., Scahill, L., Bregman, J. D.,...Ritz, L. (2009). Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 66(6), 583-590. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.30>

Leader, G., Tuohy, E., Chen, J. L., Mannion, A., & Gilroy, S. P. (2020). Feeding Problems, Gastrointestinal Symptoms, Challenging Behavior and Sensory Issues in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*, 50(4), 1401-1410. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04357-7>

Lefèvre-Utile, J., Guinchat, V., Wachtel, L. E., Cohen, D., Perron, A., Montreuil, M.,...Reyre, A. (2018a). Équipements de protection individuelle et outils de sécurisation alternatifs à la contention dans la prise en charge des troubles graves du comportement des personnes avec autisme et déficience intellectuelle (partie 1 : perspective des patients) Personal protective equipment and restraints alternatives in the management of challenging behaviors in inpatients with autism and intellectual disability (Part 1: Patients' perspectives). *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 66, 443-459.

Lefèvre-Utile, J., Guinchat, V., Wachtel, L. E., Cohen, D., Perron, A., Montreuil, M.,...Reyre, A. (2018b). Équipements de protection individuelle et outils de sécurisation alternatifs à la contention dans la prise en charge des troubles graves du comportement des personnes avec autisme et déficience intellectuelle (partie 2 : perspectives des soignants). *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 66(7-8), 460-467.

- Lefèvre-Utile, J., Montreuil, M., Perron, A., Reyre, A., & Carnevale, F. (2022). Acknowledging caregivers' vulnerability in the management of challenging behaviours to reduce control measures in psychiatry. *Nurs Ethics*, 29(3), 758-779. <https://doi.org/10.1177/09697330211015275>
- Lefèvre-Utile, J., Guivarch, J., Cohen, D., Cravero, C., & Rolland, A. C. (2023). Soins sans consentement, mesures d'isolement et de contention en pédopsychiatrie : une analyse des défis éthiques en France. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 71(8), 427-436. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2023.06.002>
- Levine, J., Cohen, D., Herman, C., Verloes, A., Guinchat, V., Diaz, L.,...Gozes, I. (2019). Developmental Phenotype of the Rare Case of DJ Caused by a Unique ADNP Gene De Novo Mutation. *J Mol Neurosci*, 68(3), 321-330. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01333-9>
- Lewis, L. F., & Stevens, K. (2023). The lived experience of meltdowns for autistic adults. *Autism*, 27(6), 1817-1825. <https://doi.org/10.1177/13623613221145783>
- Liang, S. C., Sun, C. K., Fan, H. Y., Chung, W., Tzang, R. F., Hung, K. C.,...Yeh, P. Y. (2022). Therapeutic effects of antidepressants for global improvement and subdomain symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 47(4), E299-e310. <https://doi.org/10.1503/jpn.210191>
- Limbu, B., Deb, S., Roy, M., Lee, R., Roy, A., & Taiwo, O. (2022). Randomised controlled trials of mood stabilisers for people with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*, 8(2), e52. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.18>
- Loebel, A., Brams, M., Goldman, R. S., Silva, R., Hernandez, D., Deng, L.,...Findling, R. L. (2016). Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*, 46(4), 1153-1163. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
- Longuépé, L., Bouvard, M., & Assouline, B. (2019). Étude des comportements-problèmes de 148 adultes atteints de troubles du spectre autistique institutionnalisés. *Psychologie Française*, 64(1), 71-83. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psfr.2017.09.003>
- LoVullo, S. V., & Matson, J. L. (2009). Comorbid psychopathology in adults with Autism Spectrum Disorders and intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*, 30(6), 1288-1296. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.05.004>
- Luby, J., Mrakotsky, C., Stalets, M. M., Belden, A., Heffelfinger, A., Williams, M., & Spitznagel, E. (2006). Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 16(5), 575-587. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.575>
- Mace, F. C., Blum, N. J., Sierp, B. J., Delaney, B. A., & Mauk, J. E. (2001). Differential response of operant self-injury to pharmacologic versus behavioral treatment. *J Dev Behav Pediatr*, 22(2), 85-91. <https://doi.org/10.1097/00004703-200104000-00001>
- Maguire, E., Mulryan, N., Sheerin, F., McCallion, P., & McCarron, M. (2022). Autism spectrum disorder in older

adults with intellectual disability: a scoping review. *Ir J Psychol Med*, 39(3), 287-300.
<https://doi.org/10.1017/ipm.2021.65>

Maniram, J., Karrim, S. B. S., Oosthuizen, F., & Wiafe, E. (2022). Pharmacological Management of Core Symptoms and Comorbidities of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 18, 1629-1644.

<https://doi.org/10.2147/ndt.s371013>

Marcus, R. N., Owen, R., Kamen, L., Manos, G., McQuade, R. D., Carson, W. H., & Aman, M. G. (2009). A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48(11), 1110-1119.

<https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>

Matson, J. L., & Rivet, T. T. (2008). Characteristics of challenging behaviours in adults with autistic disorder, PDD-NOS, and intellectual disability. *J Intellect Dev Disabil*, 33(4), 323-329.

<https://doi.org/10.1080/13668250802492600>

Matson, J. L., Kozlowski, A. M., Worley, J. A., Shoemaker, M. E., Sipes, M., & Horovitz, M. (2011). What is the evidence for environmental causes of challenging behaviors in persons with intellectual disabilities and autism spectrum disorders? *Res Dev Disabil*, 32(2), 693-698.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.11.012>

McCarthy, J., Hemmings, C., Kravariti, E., Dworzynski, K., Holt, G., Bouras, N., & Tsakanikos, E. (2010). Challenging behavior and co-morbid psychopathology in adults with intellectual disability and autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*,

31(2), 362-366.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.10.009>

McCarthy, J. M., & Chaplin, E. (2022). Adults with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder: What Is the Evidence around the Use of Polypharmacy. *Int J Environ Res Public Health*, 19(23).
<https://doi.org/10.3390/ijerph192315974>

McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., ... McMahon, D. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*, 347(5), 314-321.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa013171>

McDonnell, A. A., O'Shea, M. C., Bews-Pugh, S. J., McAulliffe, H., & Deveau, R. (2023). Staff training in physical interventions: a literature review. *Front Psychiatry*, 14, 1129039.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1129039>

McDougle, C. J., Naylor, S. T., Cohen, D. J., Volkmar, F. R., Heninger, G. R., & Price, L. H. (1996). A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53(11), 1001-1008.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830110037005>

McDougle, C. J., Holmes, J. P., Carlson, D. C., Pelton, G. H., Cohen, D. J., & Price, L. H. (1998). A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 55(7), 633-641.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.633>

McGill, P., & Poynter, J. (2012). High cost residential placements for adults with intellectual disabilities. *J Appl Res*

Intellect Disabil, 25(6), 584-587.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2012.00689.x>

Minshawi, N. F., Hurwitz, S., Fodstad, J. C., Biebl, S., Morriss, D. H., & McDougle, C. J. (2014). The association between self-injurious behaviors and autism spectrum disorders. *Psychol Res Behav Manag*, 7, 125-136.
<https://doi.org/10.2147/prbm.s44635>

Miot, S., Akbaraly, T., Michelon, C., Couderc, S., Crepiat, S., Loubersac, J.,...Baghdadli, A. (2019). Comorbidity Burden in Adults With Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disabilities-A Report From the EFAAR (Frailty Assessment in Ageing Adults With Autism Spectrum and Intellectual Disabilities) Study. *Front Psychiatry*, 10, 617.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00617>

Miot, S., Chancel, R., Peries, M., Crepiat, S., Couderc, S., Pernon, E.,...Baghdadli, A. (2023). Multimorbidity patterns and subgroups among autistic adults with intellectual disability: Results from the EFAAR study. *Autism*, 27(3), 762-777.
<https://doi.org/10.1177/13623613221121623>

Moss, J., Penhallow, J., Ansari, M., Barton, S., Bourn, D., FitzPatrick, D. R.,...Oliver, C. (2017). Genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange syndrome: Behavioral characteristics and changes with age. *Am J Med Genet A*, 173(6), 1566-1574.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38228>

Moyal, M., Plaze, M., Baruchet, A., Attali, D., Cravero, C., Raffin, M.,...Chaumette, B. (2022). Efficacy of tDCS in catatonic patients with Phelan McDermid syndrome, a case series. *Brain Stimul*, 15(6), 1432-1434.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.10.005>

Mulder, P. A., Huisman, S. A., Hennekam, R. C., Oliver, C., van Balkom, I. D., & Piening, S. (2017). Behaviour in Cornelia de Lange syndrome: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*, 59(4), 361-366.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.13361>

Murphy, G. H., Beadle-Brown, J., Wing, L., Gould, J., Shah, A., & Holmes, N. (2005). Chronicity of challenging behaviours in people with severe intellectual disabilities and/or autism: a total population sample. *J Autism Dev Disord*, 35(4), 405-418.
<https://doi.org/10.1007/s10803-005-5030-2>

Nagaraj, R., Singhi, P., & Malhi, P. (2006). Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*, 21(6), 450-455.
<https://doi.org/10.1177/08830738060210060801>

Newcomb, E. T., & Hagopian, L. P. (2018). Treatment of severe problem behaviour in children with autism spectrum disorder and intellectual disabilities. *Int Rev Psychiatry*, 30(1), 96-109.
<https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1435513>

Nollace, L., Cravero, C., Abbou, A., Mazda-Walter, B., Bleibtreu, A., Pereirra, N.,...Giannitelli, M. (2020). Autism and COVID-19: A Case Series in a Neurodevelopmental Unit. *J Clin Med*, 9(9).
<https://doi.org/10.3390/jcm9092937>

Nollace, L., Panagiotis, D., Convertini, J., Grilo, N., Ansermot, N., & Guinchat, V. (2025). Case report: Case series of urinary retention in young adults with severe autism hospitalized for behavioral crisis. *Front Psychiatry*, 16, 1570436.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2025.1570436>

- O'Brien, G., & Pearson, J. (2004). Autism and learning disability. *Autism*, 8(2), 125-140. <https://doi.org/10.1177/1362361304042718>
- Oliver, C., Licence, L., & Richards, C. (2017). Self-injurious behaviour in people with intellectual disability and autism spectrum disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 30(2), 97-101. <https://doi.org/10.1097/yco.0000000000000313>
- Owen, R., Sikich, L., Marcus, R. N., Corey-Lisle, P., Manos, G., McQuade, R. D.,...Findling, R. L. (2009). Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, 124(6), 1533-1540. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>
- Palimaru, I., Guetta, M., Cravero, C., Fron, C., Cohen, D., & Giannitelli, M. (2021). Opioid Overdose and Serotonin Syndrome due to Gastric Bezoar in a Woman with Autism and Pica Behaviour. *Case Rep Psychiatry*, 2021, 7334467. <https://doi.org/10.1155/2021/7334467>
- Pandina, G. J., Bossie, C. A., Youssef, E., Zhu, Y., & Dunbar, F. (2007). Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*, 37(2), 367-373. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0234-7>
- Reddiough, D. S., Marraffa, C., Mouti, A., O'Sullivan, M., Lee, K. J., Orsini, F.,...Kohn, M. (2019). Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 322(16), 1561-1569. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14685>
- Rezaei, V., Mohammadi, M. R., Ghanizadeh, A., Sahraian, A., Tabrizi, M., Rezazadeh, S. A., & Akhondzadeh, S. (2010). Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(7), 1269-1272. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.005>
- Roos, B. A., Mobach, M., & Heylighen, A. (2022). How does architecture contribute to reducing behaviours that challenge? A scoping review. *Res Dev Disabil*, 127, 104229. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2022.104229>
- Sajith, S. G., Liew, S. F., & Tor, P. C. (2017). Response to Electroconvulsive Therapy in Patients With Autism Spectrum Disorder and Intractable Challenging Behaviors Associated With Symptoms of Catatonia. *J ect*, 33(1), 63-67. <https://doi.org/10.1097/yct.0000000000000338>
- Salazar de Pablo, G., Pastor Jordá, C., Vaquerizo-Serrano, J., Moreno, C., Cabras, A., Arango, C.,...Parellada, M. (2023). Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Pharmacological Interventions for Irritability and Emotional Dysregulation in Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 62(2), 151-168. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.03.033>
- Sandjojo, J., Zedlitz, A., Gebhardt, W. A., Hoekman, J., Dusseldorp, E., den Haan, J. A., & Evers, A. W. M. (2018). Training staff to promote self-management in people with intellectual disabilities. *J Appl Res Intellect Disabil*, 31(5), 840-850. <https://doi.org/10.1111/jar.12440>
- Sawyer, A., Lake, J., Lunsky, Y., Liu, S.-K., & Desarkar, P. (2014).

Psychopharmacological treatment of challenging behaviours in adults with autism and intellectual disabilities: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8, 803–813. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.03.021>

Shea, S., Turgay, A., Carroll, A., Schulz, M., Orlik, H., Smith, I., & Dunbar, F. (2004). Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 114(5), e634-641. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>

Singh, N. N., Lancioni, G. E., Karazsia, B. T., Myers, R. E., Hwang, Y. S., & Anālayo, B. (2019). Effects of Mindfulness-Based Positive Behavior Support (MBPBS) Training Are Equally Beneficial for Mothers and Their Children With Autism Spectrum Disorder or With Intellectual Disabilities. *Front Psychol*, 10, 385. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00385>

Strydom, A., Bosco, A., Vickerstaff, V., Hunter, R., & Hassiotis, A. (2020). Clinical and cost effectiveness of staff training in the delivery of Positive Behaviour Support (PBS) for adults with intellectual disabilities, autism spectrum disorder and challenging behaviour - randomised trial. *BMC Psychiatry*, 20(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02577-1>

Tordjman, S., Anderson, G. M., Botbol, M., Toutain, A., Sarda, P., Carlier, M.,...Verloes, A. (2012). Autistic disorder in patients with Williams-Beuren syndrome: a reconsideration of the Williams-Beuren syndrome phenotype. *PLoS One*, 7(3), e30778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030778>

Underwood, L., McCarthy, J., & Tsakanikos, E. (2010). Mental health of adults with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry*, 23(5), 421-426. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833fc18>

Valdovinos, M. G. (2019). Psychotropic Medication in Intellectual and Developmental Disabilities: Patterns of Use and Recommendations for Monitoring Effects. *Current Developmental Disorders Reports*, 6(4), 195-201. <https://doi.org/10.1007/s40474-019-00179-5>

Vivanti, G., Tao, S., Lyall, K., Robins, D. L., & Shea, L. L. (2021). The prevalence and incidence of early-onset dementia among adults with autism spectrum disorder. *Autism Res*, 14(10), 2189-2199. <https://doi.org/10.1002/aur.2590>

Wachtel, L. E., & Hagopian, L. P. (2006). Psychopharmacology and applied behavioral analysis: tandem treatment of severe problem behaviors in intellectual disability and a case series. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 43(4), 265-274.

Wachtel, L. E., Hermida, A., & Dhossche, D. M. (2010). Maintenance electroconvulsive therapy in autistic catatonia: a case series review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(4), 581-587. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.03.012>

Wachtel, L. E., Shorter, E., & Fink, M. (2018). Electroconvulsive therapy for self-injurious behaviour in autism spectrum disorders: recognizing catatonia is key. *Curr Opin Psychiatry*, 31(2), 116-122. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000393>

Wasserman, S., Iyengar, R., Chaplin, W. F., Watner, D., Waldoks, S. E.,

Anagnostou, E.,...Hollander, E. (2006). Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*, 21(6), 363-367.

<https://doi.org/10.1097/01.yic.0000224787.13782.0f>

Woodcock, K. A., & Blackwell, S. (2020). Psychological treatment strategies for challenging behaviours in neurodevelopmental disorders: what lies beyond a purely behavioural approach? *Curr Opin Psychiatry*, 33(2), 92-109.
<https://doi.org/10.1097/yco.0000000000000571>

Yoshida, K., Lunsky, Y., Müller, D. J., & Desarkar, P. (2025). Prevalence of Psychotropic Medication Use and Psychotropic Polypharmacy in Autistic Adults With or Without Intellectual Disability. *J Autism Dev Disord*, 55(2), 457-471.
<https://doi.org/10.1007/s10803-023-06208-y>