

**Autism Spectrum Disorder (ASD)**  
**Scientific and International White Paper**

A Critical Review of the Evidence  
for the Etiology, Diagnosis and Treatment

ENGLISH VERSION - page 3



**vaincre l'autisme**  
AVEC VOUS, ON PEUT EN GUÉRIR

**Troubles du Spectre Autistique (TSA)**  
**Livre Blanc Scientifique et International**

Un examen critique des preuves  
de l'étiologie, du diagnostic et du traitement

VERSION FRANÇAISE - page 40



# vaincre l'autisme

AVEC VOUS, ON PEUT EN GUÉRIR

VAINCRE L'AUTISME takes action against autism to defend the rights of children affected by it, campaigns to publicize and recognize the disease, acts to change the management of autism to reduce suffering and innovates at a national and international level.

VAINCRE L'AUTISME mène une action contre l'autisme pour défendre les droits des enfants qui en sont affectés, milite pour faire connaître et reconnaître la maladie, agit pour changer la prise en charge de l'autisme pour réduire les souffrances et innove en matière de droit tant au niveau national qu'international.

51 rue Servan 75011 Paris  
Tel: +33 1 47 00 47 83

[www.vaincrelautisme.org](http://www.vaincrelautisme.org)



# **Autism Spectrum Disorder (ASD)** Scientific and International White Paper

A Critical Review of the Evidence  
for the Biology, Diagnosis and Treatment

ENGLISH VERSION



**vaincre l'autisme**  
AVEC VOUS, ON PEUT EN GUÉRIR



# INTRODUCTION

Autism defies the entire world and has still not yet delivered all its secrets. For this reason, it is the subject matter of many different ideologies, treatments, debates and qualifications, which often do not thoroughly consider advances in international research.

**There are no borders in autism; it touches upon all social classes in different countries around the world.**

This is why the association VAINCRE L'AUTISME and its scientific committee wish to put forth the current state of international scientific knowledge on autism through the publication of this White Paper, which consolidates leading scientific research on autism from around the world.

The objectives of this international and scientific document are to provide current data from science and medicine in the subject of autism, to be a document of quality and a reference, and to be informative and comprehensible for everyone. It is intended to be useful and accessible to all, from individuals and families touched by autism, to European and international governmental bodies.

We intend for this document to be widely used and to be translated into different languages in order to bring about an international collective awareness of autism, as is the case for all serious conditions of public health concern worldwide.

We express our heartfelt gratitude to the different researchers and clinicians who contributed to this document, which is of interest to public health and to the enhancement of the human condition without borders.

**M'Hammed SAJIDI,**  
Président - Fondateur

**Pr Robert L. HENDREN**



## SUMMARY

I. Epidemiology	Pr Maj-Britt POSSERUD
II. Genetics and Etiology	Pr. Thomas BOURGERON
III. Prematurity, neuroinflammation, and autism spectrum disorders	Pr. Pierre GRESSENS
IV. Brain Imaging in ASD	Pr Nouchine HADJIKHANI
V. Psychiatric Evaluation and Treatment	Pr Mohammad GHAZIIDDIN
VI. Medical Evaluation, Biomedical and CIM Treatment	Pr Robert HENDREN
VII. Why have we failed to develop novel therapeutic avenues to developmental brain disorders?	Pr Yehezkel BEN-ARI
VIII. Recovery from the Diagnosis of Autism - and Then?	Pr Elizabeth FERNELL
IX. The science of Applied Behaviour Analysis as the basis for effective autism treatment	Katerina DOUNAVI
X. Autism as a Public Health and Social Issue	M’Hammed SAJIDI
<hr/>	
- Coordination and references	Paloma TREJO

We hope this “White Paper or Book” will be read by parents, administrators/policy makers, legislators/politicians, health care providers, teachers and all those interested in the “state-of-the-art” understanding of what causes autism spectrum disorders and how to understand and effectively help people who have them live the fullest and most resilient lives possible.



# I. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders

Professor Maj-Britt POSSERUD

Autism spectrum disorder (ASD) is an umbrella term designating individuals struggling with understanding of social interaction as a core problem. To fulfill diagnostic criteria, social and communication problems should also be accompanied by repetitive and stereotypic behavior and interests, and there should be functional impairment. The international classification of disorders, tenth edition (ICD-10) and WHO still operates with several disorders within the umbrella term of pervasive developmental disorders; Infantile Autism (IA), Asperger syndrome (AS) and atypical autism (AA), whereas in the American Diagnostic and Statistical Manual, fifth edition, these have been replaced with the single ASD diagnosis, but allowing for subtypes (e.g. ASD Asperger type) and varying degrees of functional impairment (mild, moderate, severe) ICD-11 has followed suit, and now includes only autism spectrum disorders, with subgroups depending on presence or absence of language problems or intellectual disability.

ASD prevalence estimates vary considerably between studies, nations, and across time, causing a plethora of speculations as to the etiological causes of ASD; e.g. modern life style and diet, toxic substances etc. Historically, the rate of Infantile Autism as it was first described was very rare, with rates of 2-4 ‰ (Wing et al. 1976), whereas several studies in the 21st century estimate ASD prevalence to be well above 1% (Kim et al. 2011, Baird et al. 2006). This enormous increase has been labeled the “autism epidemic”. Some parents worry that the use of modern vaccines is responsible for this ASD prevalence increase, which has led to large decreases in vaccine coverage for very serious disorders although there is absolutely no credible evidence that vaccines are responsible for the increase (Plotkin et al. 2009, DeStefano et al. 2013). On the other hand, other environmental stressors have strong associations (e.g. insecticide such as DDT, and other pre- and perinatal events) (Hertz-Picciotto et al., 2018; Landrigan and Landrigan 2018) but no definitive etiologic agent has been identified. The strongest explanation for the change comes from changes in conceptualization and diagnostic criteria. Infantile Autism as Kanner described it in 1943 is rare also today, just as it was then (Wing & Potter, 2002). Modern studies citing prevalence rates above 1% apply the diagnostic criteria for the broader autism spectrum disorder, that also include children and adults with more subtle forms of social impairment. These individuals would not have obtained an ASD diagnosis previously even though they had significant difficulties.



Social ability is now thought of as a continuous trait, that individuals may possess to a larger or lesser degree (Baron-Cohen et al. 2001). Children and adults with poor social ability often experience problems but are not necessarily pervasively impaired or malfunctioning. The large group of children and adults with borderline levels of social ability will often be labeled quite differently, or not at all, by their surroundings and by the health system across societies. This conceptual variation is at the core of the great differences in prevalence estimates across societies and studies. The trend in the Western world has been to increasingly diagnose ASD in individuals with borderline social ability, causing rapid increases in ASD numbers and causing this seeming “epidemy” of ASD. We do not know whether there is any true increase in ASD prevalence shielded within the changes in clinical practice and diagnostic criteria (Elsabbagh et al. 2012). There are known causes of ASD that have increased in the modern society such as prematurity and older parents, but also known causes that have receded such as cerebral infections and severe malnutrition. Another important change is that modern society now requires high levels of social ability for an individual to function well. Workplaces and education is increasingly requiring team efforts, causing odd individuals that are unable to collaborate to stand out and require assistance to a larger degree than before. In other words, the impairment criteria may be fulfilled at lower levels of social disability in modern societies. This means that even though the level of autistic symptoms remains constant, the rate of individuals diagnosed with ASD rises, as more individuals are being impaired by their social disability. Time trends in epidemiological studies indicate that this is indeed the case (Arvidsson et al. 2018).

Recent register studies from the US, Europe and Asia all show that more than 1% of children are currently being diagnosed with ASD. There are very few prevalence studies in adulthood but the DSM-5 estimate adult ASD at 0.5%, but prevalence estimates of 1% in adults have been reported (Brugha et al. 2011). As ASD is considered a pervasive disorder, it is uncertain whether the difference is a lag effect or whether there is a true reduction of ASD in adulthood as there are very few longitudinal studies of ASD. It does seem that about 25% of children grow out of their problems as adults, but in the majority, autism symptoms are rather stable (Gillberg et al. 2016). Although some grow out of their autism problems, adult ASD prevalence rates could actually be higher than childhood ASD as borderline social ability could be more impairing in adulthood than in childhood. There are clinical accounts from adult psychiatry and habilitation services reporting that many individuals are now being diagnosed for the first time as adults. More research on adult ASD is nevertheless needed, as the majority of children will continue to struggle with their difficulties as they grow older and will need life-long support.

ASD is more commonly diagnosed in males than in females, with a ratio of 3-4:1 males per female. In individuals with ASD comorbid with moderate to severe intellectual disability, the gender ratio is lower, with 2:1 males per female being diagnosed with ASD (Loomes et al. 2017).



## II. Genetics and Etiology

Professor Thomas BOURGERON

Since the first article published in 1977, twin studies have consistently reported much higher concordance for autism in monozygotic twins (MZ) compared with dizygotic twins (DZ). Based on 13 twin studies (Tick et al., 2016), a meta-analysis revealed that correlations for MZ were almost perfect at .98 (95% Confidence Interval, .96–.99). The DZ correlation was .53 (95% CI .44–.60) when autism prevalence rate was set at 5% (in line with the Broad Phenotype of autism) and increased to .67 (95% CI .61–.72) when applying a prevalence rate of 1%. The heritability estimates were 64–91% with shared environmental effects that became significant as the prevalence rate decreased from 5–1%: 07–35%.

The first genetic studies that associated genetic variants to autism used observations from cytogenetic studies (Gillberg and Wahlstrom, 1985). Nowadays, many studies have revealed that copy-number variants (CNVs) - that represent gain or loss of genomic DNA - are present in 4-7% of the patients with autism compared with 1-2% in the unaffected siblings and controls (Pinto et al., 2014; Sanders et al., 2011). Beyond autism, large CNVs (>400 kb) affecting genes are present in 15% of patients with developmental delay (DD) or ID (Coe et al., 2012)(Moreno-De-Luca et al., 2013). Most of the CNVs are unique to each individual, but some have been recurrently observed in independent patients.

The first approach to associate a gene with autism was to select specific candidate genes based on data coming from functional or genetic studies or a combination of both. This approach was successful in identifying several synaptic genes associated with autism such as NLGN3, NLGN4X and SHANK3 (Durand et al., 2007; Jamain et al., 2003). To date, thanks to the advance in so called next generation sequencing (NGS), we can explore all genes of the genome in an unbiased manner using whole exome/genome sequencing (WES, WGS). More than 20 of such WES/WGS studies have been performed, comprising altogether more than 5,000 families. Based on these studies, 3.6-8.8% of patients with autism have been shown to carry a de novo causative mutation with a twofold increase of deleterious mutations in the patients compared with their unaffected siblings (Iossifov et al., 2014) (Jiang et al., 2013)(C Yuen et al., 2017; Yuen et al., 2015, 2015). The carriers of these de novo mutations were more likely diagnosed with a low non-verbal IQ and had a greater likelihood of motor delay during early development (later age at walking) (Bishop et al., 2017). In some cases, the cells harboring mutations have been limited to a specific region of the brain (Krupp et al., 2017; Lim et al., 2017), but more analyses are needed to map the brain regions involved in autism using this approach.





The vast majority of the genetic background of one individual is shaped by the so-called common variants shared with more than 5% of the human population. Using quantitative genetics, it was estimated that these common variants were contributing to a high proportion of the liability for autism: 40% in simplex families and 60% in multiplex families (Gaugler et al., 2014). However the causative SNPs still remain largely unknown since they are numerous (>100,000) and each associated with a low risk (OR<2). To date, the largest meta-analysis of genome wide association studies (GWAS) of over 16,000 families with autism could only detect a handful of SNPs that are genome wide significant (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017).

The molecular studies confirmed autism-risk genes exist, but that the genetic susceptibility to autism could be different from one individual to another. For some individuals, a single de novo mutation will be enough to cause autism. For others, the accumulation of many of common risk alleles will additively increase the risk of autism. Interestingly, common and rare variations seem to act additively to create risk for autism (Weiner et al., 2017). The interplay between the rare or de novo variants and the background will also influence the phenotypic diversity observed in the patients carrying rare deleterious mutations (Bourgeron, 2015). In some individuals, a genetic background will be able to buffer or compensate the impact of the rare genetic variations. In contrast, in some individuals, the buffering capacity of the genetic background will not be sufficient to compensate for the impact of the deleterious mutations and they will develop autism. In this model, autism can be regarded as a collection of many genetic forms of autism, each with a different etiology ranging from monogenic to polygenic models.

Although the autism-risk genes are numerous, so far, they seem to converge in a limited number of biological pathways including proteins mostly involved in chromatin remodeling (regulation of gene expression) and synaptic plasticity. In parallel to the genetic studies, transcriptomic experiment data also confirm that genes involved in neuronal/synaptic homeostasis might be differently expressed in the brain of individuals with autism (Ansel et al., 2016) (Krishnan et al., 2016; Parikshak et al., 2013, 2016; Voineagu et al., 2011). Remarkably, several studies showed that a change in neuronal activity seems to regulate the level and function of many of the autism-risk genes. This has led to the hypothesis that abnormal synaptic plasticity and failure of neuronal/synaptic homeostasis could play a key role in the susceptibility to autism (Mullins et al., 2016; Bourgeron, 2015).

In summary, in the last 40 years, twin and familial studies have constantly shown a high genetic contribution to autism. Molecular genetic studies have identified more than 100 autism-risk genes carrying rare and penetrant deleterious mutations in approximately 10-25 % of the patients. In addition, quantitative genetic studies have shown that common genetic variants could capture almost all the heritability of autism. The genetic landscape of autism is therefore shaped by a complex interplay between common and rare variants and is most likely different from one individual to another. Remarkably, so far, the susceptibility genes seem to converge in a limited number of biological pathways including chromatin remodeling, protein translation, actin dynamics and synaptic functions. The identification of the genetic variants shed light on the causes of autism, and represents new beneficial opportunities for individuals with autism and their families, but it also raises ethical questions on how to manage this information.



### III. Prematurity, neuroinflammation, and autism spectrum disorders

Professor Pierre GRESSENS, MD-PhD

The World Health Organization estimates that every year there are at least 15 million infants that are born prematurely, birth before 37 of 40 weeks completed gestation. This is approximately 1 in 10 infants globally that are born too early. Of these 15 million preterm born infants, close to 1 million will not survive and a significant proportion of survivors will be left with permanent neurobehavioral deficits (Harrison and Goldenberg, 2016; Liu et al., 2016). People who were born preterm tend to have lower IQ and to perform worse than aged-matched, full-term born controls in several cognitive areas such as executive functions, language processing and working memory (Cheong et al., 2017; Doyle et al., 2015; Moore et al., 2012; Pascoe et al., 2013; Raju et al., 2017; Spittle et al., 2017). These deficits become apparent in early childhood and are permanent, with observations having been made in large cohorts of infants born preterm through adolescence and into late adulthood (Healy et al., 2013; Heinonen et al., 2015). The severity of outcomes for individuals born preterm is directly related to the severity of the preterm birth although this is modulated by a host of factors to be discussed below (i.e inflammation, stress, genetics). In addition, extremely preterm infants (before 28 weeks GA) have a 10 to 17-fold higher risk of developing ASD when compared to term infants (Joseph et al., 2017; Leviton et al., 2018; Limperopoulos et al., 2008a). Although debated, preterm and term infants with ASD have not completely similar clinical phenotypes as preterm infants generally present a subcategory of ASD with social and communication disabilities but limited repetitive/stereotypic behaviors (Johnson et al., 2010).

In term infants, it is largely accepted that ASD is linked to a combination of genetic and environmental factors, the relative weight of each being different for almost every infant (Kim and Leventhal, 2015). In preterm infants, brain injury (the so-called “encephalopathy of prematurity” or “EP”) is often secondary to neuroinflammation which is mediated by microglia and astrocytes. EP is characterized in part by diffuse white matter injury and synaptic abnormalities (Kinney, 2009). As a significant number of preterm born infants, relative to term born infants, will develop ASD, our overarching argument is that exposure to neuroinflammatory insult during the equivalent of the last trimester is an environmental factor of great importance to the development of ASD. Indeed, the single main risk factor for preterm birth is maternal-fetal infection/inflammation, with 25 to 40% of preterm delivery linked to infections either subsequent to premature rupture of membranes or often with no prior diagnosis. In addition, preterm infants are often exposed to neonatal pro-inflammatory conditions such as neonatal sepsis, mechanical ventilation, or necrotizing enterocolitis (Hagberg et al., 2015; Joseph et al., 2017; Kuban et al., 2015; Leviton et al., 2018). In response to



infection and inflammation the systemic immune cells produce a plethora of cytokines and chemokines (McElrath et al., 2011; Menon et al., 2009). Through mechanism not yet fully elucidated, but likely involving the endothelial inducible cyclooxygenase and the vagal nerve, the systemic inflammation induces a neuroinflammation that primarily involves microglia and astrocytes. This neuroinflammation is central in the pathogenesis of EP.

The neuropathological and imaging hallmarks of EP are very reminiscent of what has been described in postmortem studies of ASD patients: impaired myelination linked to an impairment of oligodendrocyte maturation, reduced connectivity, abnormal synaptic equipment / function, and reduction of some classes of interneurons (Billiards et al., 2008; Buser et al., 2012; Verney et al., 2012a, Ball et al., 2013b; Eaton-Rosen et al., 2017; Garcia et al., 2018; Kelly et al., 2015; Vinall et al., 2013).

Microglia are the resident immune cells of brain and spinal cord derived from erythromyeloid precursors from the yolk sac that migrate to the neuroepithelium during early embryonic development to become effectors of brain development and brain homeostasis (Ginhoux et al., 2010; Kierdorf et al., 2013; Tay et al., 2017b). Microglial express a plethora of receptors such as receptors of cytokines/chemokines, damage-associated molecular patterns (DAMPs) and pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) membrane receptor to detect environmental modifications. In addition to their immune functions microglia have specific and critical roles during normal brain development and thought out life. During neurogenesis, microglia promote selective neural precursor cell (NPC) death in several regions by producing ROS and by phagocytosis of the extraneous cells (Sierra et al., 2010); but in contrast, microglia also support the survival of layer V neurons (Ueno et al., 2013) and support OL maturation by expressing IGF1 (Wlodarczyk et al., 2017). In the WM, microglia cells are also known to promote axon fasciculation, whereby neighboring axons travelling together adhere to each other and to be important in normal myelination (Wlodarczyk et al., 2017). Microglia also contribute to circuit assembly by controlling the laminar position of somatosensory interneurons (Pont-Lezica et al., 2014; Squarzoni et al., 2014; Ueno et al., 2013). Another major function of microglia during development are their crosstalk with mechanisms of synapse formation and pruning. Recent evidences demonstrated that microglia at P8-10 promote filopodia formation (future synapse) by contact-induced  $Ca^{2+}$  (Miyamoto et al., 2016). Moreover, from P8 to P21, microglia promote synaptic pruning by tagging weak synapses with complement system that are then phagocytosed (Paolicelli et al., 2011). This increases the strength and the plasticity of synapses.



It is worth noting that a disturbance in each of these normal neurodevelopmental functions have been linked to ASD (Fernandez de Cossio et al., 2017; Jawaid et al., 2018; Li and Barres, 2018; Miyamoto et al., 2016; Pierre et al., 2017; Tay et al., 2017a; Tay et al., 2017b; Thion and Garel, 2017). In preterm post-mortem brains, our team previously demonstrated that around cystic lesions microglia cell number is increased compare to term brains. This suggest that microglial activation maybe a key component of WMI and we propose also GMI (Hagberg et al., 2016; Hagberg et al., 2002; Verney et al., 2012a; Verney et al., 2010b). This association between microgliosis and injury has been observed in models of perinatal brain injury (Baud et al., 2004; Dean et al., 2009; Favrais et al., 2011; Fleiss et al., 2012; Kaur et al., 2013; Ophelders et al., 2016; Schmitz et al., 2014; Tahraoui et al., 2001) and reviewed in (Baburamani et al., 2014).

Transcriptomic analysis of microglia in our mouse model of EP showed that not only they were polarized towards a pro-inflammatory phenotype but also that many transcripts corresponding to normal function of microglia during brain development were significantly down-regulated (Krishnan et al., 2017). This suggests that these immature microglia abandon their developmental and homeostatic functions due to an inflammatory stimulus.



## IV. Brain Imaging in Autism

Professor Nouchine HADJIKHANI

Autism is a developmental disorder, meaning that the brain of those who have autism developed differently than the brain of typical individuals – probably already in utero. However, unfortunately, as of today there is no way to give a diagnosis of autism by examining brain anatomy or function using MRI. The autism diagnosis remains based on developmental history and behavior examination.

Researchers have tried to understand where differences lie between ASD and typical brains, but results have been unclear. A recent study based on the anatomical scans from more than 1000 individuals with autism and controls failed to show any differences between groups in brain volume, or in the volume of specific areas, with the exception of (non-specific) larger ventricles in ASD individuals (Haar, Berman, Behrmann, & Dinstein, 2016). Nevertheless, recent post-mortem histological studies (Stoner et al., 2014) have reported very small changes in the cortical structure of some brain areas, and it is possible that future studies will be able to detect these changes in vivo, and will provide a better understanding of the pathophysiology of autism.

Some researchers, however, have tried to examine whether there is a way to predict autism in at risk children (who have a sibling already diagnosed with autism). Their rationale is that if one can predict that a child will develop ASD, then one could implement early intervention strategies, which might support brain development in areas that may be compromised. In one study looking at brain anatomy (Hazlett et al., 2017), structural MRI scans of infants that were 6 and 12 month old were able to predict with rather high accuracy (81% positive predictive value, and 88% sensitivity) 8 out of 10 infants who would meet criteria for ASD at age 2.

Researchers have also tried to see whether functional MRI could predict ASD in at risk siblings of children with autism, by examining individual differences in how different brain regions are synchronized (Emerson et al., 2017). Using artificial intelligence classification techniques, they showed that this method would correctly predict 9 out of the 11 children scanned at 6 months who received a diagnosis of ASD at age 2. In that same study, all the 48 kids that were not diagnosed with autism scored negatively.



There are of course all kinds of technical issues to be overcome when trying to do MRI in infants, as this technique is extremely sensitive to motion. Usually investigators have rather sophisticated protocols that allow them to scan these infants during their natural sleep. It is indeed not ethically acceptable to induce artificial sleep in an otherwise healthy baby, as anesthesia itself has shown to be potentially harmful for brain development. For older children, and those with intellectual impairment, protocols have been developed using the principles of applied behavior analysis (ABA) in order to acquire anatomical imaging with minimal motion artifacts (Nordahl et al., 2016) – and on the acquisition side, protocols have been developed to compensate for motion during data acquisition (Tisdall et al., 2016).

Brain imaging can also be used, in older individuals, and specifically in high-functioning ones (who can follow instructions and stay still in the MRI machine) to study what is similar and/or different between the way the brain processes information in ASD and in typical individuals.

Results from this type of research come from comparing groups of individuals with and without autism, and typically would not give any meaningful or interpretable results at the individual level. Doing a review of these studies is clearly beyond the scope of this article, but a few points can be made out of the more than 2000 articles that have been written about the subject:

1. Individuals with ASD tend to not look at the same place as typical individuals, and that results in different patterns of brain activation when gaze is not controlled.
2. Individuals with ASD seem to have reduced activation in cortical areas of the so-called social brain when presented with stimuli such as faces.
3. Individuals with ASD seem on the contrary to have increased activation of the structures in the brain that process threat when they are constrained to look in the eyes.
4. Individuals with ASD show similar activation as typical controls when they observe other people suffering, showing intact empathy for pain.
5. Differences in connectivity between different brain areas have been described, but their actual presence and their meaning remains unclear.

Besides MRI imaging, other techniques, such as electro-encephalography (EEG) and magneto-encephalography (MEG) can give precious indication in terms of brain function and timing. For example, they can help investigate whether there is an imbalance between excitation and inhibition in the brain of individuals with ASD, with too much excitation and not enough inhibition (which could be at the basis of, for example, the very high rate of epilepsy in ASD). Several groups are now working on studying whether these techniques may help find a biomarker for autism that would help not only with diagnosis but also follow-up of pharmacological treatment.

In summary, brain imaging remains a research, and not a diagnostic tool for autism. It is possible that in the coming years progress will be made that will allow to examine and 'classify' individual brains, and help provide objective measures to follow up treatment effects.



## V. Psychiatric Evaluation and Treatment of Autism

Professor Mohammad GHAZZUDDIN

The core symptoms of autism consist of social communication problems with restricted interests. Children with autism over the age of three years often present to clinicians with behavioral symptoms such as hyperactivity, aggression, and mood changes. These symptoms may be severe enough to justify a separate diagnosis such as attention deficit hyperactivity disorder, depression etc. The term comorbidity is typically used to describe this phenomenon in which two or more conditions, which may or may not be related, occur in the same individual. Comorbid disorders in autism can broadly be divided into two categories, medical and psychiatric. Examples of comorbid medical disorders include epilepsy, fragile X syndrome, tuberous sclerosis. This brief overview describes the occurrence of common psychiatric disorders in persons with autism, including those with Asperger syndrome.

Prevalence:

Although some of the patients described in Kanner's original series would probably be diagnosed with comorbid psychiatric disorders today, initial reports on this topic focused primarily on adults such as Wing's study of Asperger syndrome (1981). As far as children and adolescents are concerned, the first systematic study on this topic found that 6 out of 68 (9%) children, aged 2-17 years, referred to an autism diagnostic clinic, presented with an associated psychiatric disorder (Ghaziuddin et al., 1992). Three patients were diagnosed with a mood disorder; one with obsessive compulsive disorder, and one each trichotillomania and tic-disorder. None received a diagnosis of schizophrenia. Compared to later studies, the prevalence of psychiatric comorbidity in this sample was low, probably because a narrower diagnosis of autism was used and patients who did not meet the full criteria of autism, but who would probably be diagnosed within the spectrum of autistic disorders today, were excluded. Also, 57 patients had additional intellectual disability which may have made the assessment of psychiatric disorders difficult. In a subsequent study, the same investigators (Ghaziuddin et al., 1998), found that out of 35 patients (8-51 years) with Asperger syndrome diagnosed according to the DSM IV criteria (normal intelligence and no language delay), 23 (65%) were diagnosed with an additional psychiatric disorder at the time of evaluation or at follow-up after two years. Children were most likely to suffer from ADHD while depression was the most common diagnosis in adolescents and adults (Ghaziuddin et al., 1998). Later studies have found similar rates (Siminoff et al., 2008). However, a recent 20-year follow-up study of boys with Asperger syndrome found that only 3 out of 50 had never met criteria of any psychiatric disorder; that is, the rate of prevalence of psychiatric comorbidity in this sample was 96% (Gillberg et al., 2016). Thus, the rate of



psychiatric comorbidity in autism depends on several factors, such as, the level of IQ of the sample; the presence of verbal skills; the diagnostic criteria of autism and of comorbid psychiatric disorders; the age when the diagnosis is made; and the presence of associated medical conditions.

#### Common Psychiatric Disorders in Autism:

**Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD):** ADHD is the most common psychiatric disorder of young children, with an onset usually before 7 years of age. It is characterized by inattention, hyperactivity, distractibility, and impulsivity, although it can occur without hyperactivity particularly in girls. Mood symptoms such as irritability and temper tantrums may also be present. Children with autism usually show some problems with attention and concentration. However, an additional diagnosis of ADHD is justified when the symptoms are severe enough to require treatment. Before the onset of puberty, especially in boys, ADHD is the most common psychiatric disorder of children with autism. Sometimes, severe ADHD can be mistaken for autism and vice versa. Although recent studies suggest that the two disorders may overlap in their symptoms, the social deficits of ADHD typically result from impulsivity and hyperactivity, rather than from a lack of reciprocity, as is the case with children with autism. Also, restricted interests and behaviors are not present in ADHD. Regarding treatment, both the conditions should be treated simultaneously. Along with the usual treatment of autism, treatment of ADHD should include a combination of educational modification, medications and behavior therapy. The outcome of ADHD in autism depends not only on the severity of the symptoms of both the disorders, but also on the presence of such factors as intellectual disability and mood symptoms.

**Mood Disorders:** Depression and other mood disorders are the most common psychiatric conditions that occur in persons with autism across their life span. Compared to community-matched children, those with high-functioning (normal intelligence, intelligence quotient > 70) autism or Asperger syndrome (AS) may have higher rates of anxiety and mood disorders (Kim et al., 2000). Autistic persons with normal intelligence are diagnosed more often with depression than those with intellectual disability, probably because of better verbal skills. Several factors may contribute to the occurrence of depression in autism including family-genetic history and exposure to life events. Associated medical conditions, such as, epilepsy, increase the risk of all forms of psychiatric disorders in persons with autism, including that of mood disorders. The presentation of depression in persons with autism depends mainly on the level of functioning. In those who are lower functioning, the main features consist of a change in behavior, such as, regression of skills, weight loss, mutism etc. In those who are higher functioning, that is, in those who have relatively good language and relatively normal level of intelligence, the clinical features resemble those seen in depressed persons in the general population. In addition to these symptoms, affected autistic persons may show certain special features such a change in the tone and flavor of autistic preoccupations. Bipolar disorder can also occur in persons with autism, especially those who are verbal and have normal intelligence. However, it is difficult to diagnose bipolar disorder in children, especially in those with intellectual disability and poor communication skills. In addition, there is also a symptomatic overlap with other psychiatric disorders such as ADHD and aggressive behavior. Treatment of depression and other mood disorders in persons with autism consists of therapy and medications. An increasingly





recognized risk in persons with autism, especially those of normal intelligence, is that of suicidal behavior. For example, in her description of 34 patients with Asperger syndrome Lorna Wing reported that 11% had attempted suicide (Wing, 1981). Suicidal behavior in autism should be differentiated from repetitive self-injurious behavior. The latter is more common in low-functioning persons, especially those with severe intellectual disability. Correct estimates of true suicidal behavior in autism are not available. In a report on the life-experiences of adults with autism, the National Autistic Society of the UK found that 8% had felt suicidal or attempted suicide (Barnard, 2001). Depression is often the underlying reason of suicidal attempts, including in persons with autism. Clinicians and caregivers should be aware of the risk of suicidal behavior in this population.

**Anxiety disorders in autism:** Several anxiety disorders occur in persons with autism across the life span. Common types include generalized anxiety disorder; social anxiety disorder; separation anxiety disorder etc. Obsessive compulsive disorder may also be conceptualized as part of the anxiety spectrum of disorders. In addition, specific phobias, such as fear of heights, fear of needles etc. can also occur. Special anxiety syndromes selective mutism can also occur. Detecting comorbid anxiety disorders in the autistic population is complicated by the overlap between the symptoms of autism and those of the comorbid conditions. In addition, anxiety symptoms may be difficult to identify because of the communication deficits and associated problems with emotional recognition (Leyfer et al., 2006). The assessment of anxiety symptoms in autism begins with an estimate of the level of functioning of the autistic person. Physical conditions such as thyroid disorder should be ruled out because it can cause anxiety disorders. Rating scales and other instruments should be used, particularly in higher functioning individuals, to get a baseline of the symptoms and to inform treatment. Co-occurring depressive symptoms, when present, should be identified. The treatment in mild cases, especially in verbal individuals, consists of individual therapy, which can be supportive therapy, crisis intervention or cognitive therapy, depending on the case and the available resources. Because of their rigidity and difficulty in understanding the perspective of others, cognitive behavior therapy (CBT) can prove challenging even in verbal individuals. Suitable adjustments to the use of CBT in persons with autism according to the level of cognitive development of the patient by teaching stress management and relaxation techniques; using the special interests of the patient as reinforcers; and adopting a structured treatment plan. A more hands-on approach by the therapist is helpful as is the involvement of parents and teachers. Medications should also be tried if symptoms persist or worsen. Typically, in the USA, they consist of antidepressants such as fluoxetine and sertraline, even though the evidence of their efficacy is modest. Severe cases may require a trial of antipsychotic agents or benzodiazepines, at least for a short period of time. Brief hospital admission may also be required for ensuring the safety of the individual; clarifying the diagnosis and initiating treatment.

**Impulse Control Disorders including Aggression:** Impulse control disorder (ICD) can be defined as a condition that occurs when an individual does not or cannot resist an impulse. If left untreated, it can lead to a significant degree of distress to the individual and/or others. The term Intermittent



Explosive Disorder is used when severe physical aggression is the main symptom. The diagnosis is often reserved for those who have other psychiatric disorders or medical disabilities, which can range from schizophrenia and autism to traumatic brain injury and intellectual disability. Persons with autism are diagnosed with impulse control disorder when they indulge in repetitive behaviors that cause a significant distress to themselves, and, more often, to others. Examples include: repeated aggressive acts against others (hitting, kicking, spitting, pushing etc.); sexually inappropriate behaviors (exhibitionism; public masturbation; groping etc.); repeated use of profanities; indulging in arson etc. Assessment should include a careful search for psychiatric causes, such as, depression or psychosis, or for any medical factors, such as, brain injury and intellectual disability. Treatment often includes a combination of behavioral management and medications. If the behavior is dangerous to others and is not better accounted for by any psychiatric or medical causes, referral to the forensic services may be indicated. Treatment and outcome depend on the level of intelligence, patient's understanding and ability to cooperate, elimination of environmental factors, and treatment of co-occurring psychiatric conditions.

Catatonia: Catatonia is a serious disorder characterized by a marked slowing of body movements and a decline in the general level of functioning. If untreated, it can lead to severe morbidity. In a small number of cases, death may occur due to dehydration and reduced food intake. Most cases of catatonia are precipitated by psychiatric causes such as depression and psychosis, and a small number by medical conditions such as infections. However, in some cases, no cause can be detected (APA, DSM 5). Occasionally, catatonia may occur repeatedly in the same patient, a condition known as periodic catatonia. About 15% of persons with autism are said to develop catatonia during late adolescence and early adulthood (Wing and Shah, 2007). The symptoms often begin with obsessive slowing with or without accompanying mood symptoms. An initial diagnosis of obsessive compulsive disorder is not unusual. For example, an adolescent with autism who has been relatively well, starts showing an increase in compulsive behaviors. He may also start to slow down in his movements, for example, taking more time than necessary to walk through doors, spending an inordinate amount of time to finish his meals etc. This may gradually increase to such an extent that he starts to 'freeze' in odd postures. His may also start speaking less and a point may come when he becomes totally mute. He may also start eating less and only when prompted. Physical examination may show classic symptoms of catatonia such as rigidity and waxy flexibility. It is not clear why some persons with autism are prone to develop catatonia. Although comorbid disorders, such as depression, may be responsible, it may be related to undiagnosed medical factors. Also, antipsychotic medications may increase the risk of catatonia and of neuroleptic malignant syndrome, a related condition which underscores the need to avoid excessive use of antipsychotic medications in persons with autism. If not treated, catatonia can become a life-threatening condition. The cause of death is often due to starvation. Therefore, all adolescents with autism who display increasing behavioral problems should



be screened for this condition. Admission to hospital may be indicated. A comprehensive medical and psychiatric examination should be performed along with relevant laboratory tests, such as, creatinine phosphokinase (CPK) levels in the blood. Antipsychotic medications should be discontinued, and benzodiazepines should be tried in acute phases.

**Schizophrenia:** There is more than a casual historical relationship between schizophrenia and autism. When autism was first described, it was regarded as a psychological condition caused mainly by incompetent mothers. Many authorities regarded it as a form of schizophrenia; in fact, the labels infantile psychosis and childhood schizophrenia were used to describe children who would today be diagnosed with autism. Studies done later in the UK by Kolvin and colleagues were instrumental in clarifying the differences between autism and schizophrenia. Today, the two conditions are differentiated on the basis of the age of onset; signs and symptoms; family history; association with seizure disorder and intellectual disability; course of the disorder; and response to treatment. Thus, patients with schizophrenia typically have the onset of their illness in late adolescence or early adulthood; have symptoms of hallucinations and/or delusions; a family history of schizophrenia or schizophrenia spectrum disorders and no clear association with epilepsy or mental retardation. Although the course is often chronic, it may sometimes be punctuated by periods of almost complete recovery. On the other hand, autism is characterized by an onset almost always before three years of age; a high family history of autism spectrum disorders; a close relationship with epilepsy and mental retardation; and a chronic course where medication treatments are generally not successful. However, some patients with autism, particularly in adolescence and early adulthood, may develop psychosis, which is more often due to mood disorders such as depression or due to acute stress. While most studies agree that the prevalence of schizophrenia is not increased in persons with autism, there is emerging evidence some patients may show similarities in their symptoms perhaps due to similar genetic mechanisms. For example, psychotic behavior and autism can occur in adolescents with chromosome 22 deletion syndrome. Irrespective of the cause, the mainstay of the treatment of psychotic disorder in autism is to rule out any medical factors, including the use of illicit drugs; ensure the safety of the patient and his caregivers; and control the psychosis with medications such as risperidone, and mood stabilizers such as valproate. Close and regular follow-up is also necessary.

**Miscellaneous Conditions:** In addition to the conditions described above, autistic persons can develop other psychiatric disorders. One category is the group of eating disorders. Some autistic persons can develop anorexia nervosa with clear evidence of distorted body image and food restriction; conversely, autistic traits can be elicited in some individuals with anorexia nervosa and other eating disorders. Of note, some autistic children first come to medical attention not because of their social communication deficits but because of their problems with food intake which may include restriction of diet; food avoidance; sensitivity to certain foods; compulsive and rigid eating patterns; repeated chewing; frequent vomiting etc. A condition called Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) has also been recently included in the DSM 5 system of classification, which



may be particularly associated with autism. Another condition that is being increasingly diagnosed in persons with autism is gender identity disorder, where the person is not happy with his biological sex and may want to get his sex reassigned by surgery and other interventions. Other conditions that can co-occur with autism include selective mutism, when the child chooses to speak only in certain selected situations; and substance abuse disorders in some adults with autism.

#### Conclusion:

Autism, except in very young children under the age of three years, seldom occurs on its own. In an overwhelming number of cases, it occurs with either medical or psychiatric conditions. The most common co-existing disorder in children with autism is ADHD while the disorder that is most commonly seen in adolescents and adults is depression, mirroring the rates of psychiatric disorders in the general population. Because autism is a life-long diagnosis, its symptoms change over time, and so does its psychiatric comorbidity. Thus, a child with autism diagnosed with autism at age 7 years, may receive a diagnosis of epilepsy and anxiety disorder at 13 years, and of depression at 15 years. Factors that influence the emergence of psychiatric disorders in this population include a combination of genetic factors, environmental stressors and medical conditions. Although interest has recently increased in the psychiatric comorbidity of autism, several problems remain to be addressed. First, there is a tendency to avoid using the term “psychiatric” in favor of nonspecific terms such as “behavioral.” This has often acted as a barrier to the mental health needs of people with autism spectrum disorders. Caregivers and professionals should be educated about the comorbidity of autism and the risks associated for not recognizing it. Second, systematic studies should be done to estimate the prevalence of psychiatric disorders in older persons with autism, because the disorder and its effects often persist throughout the life span. Finally, appropriate assessment tools and treatment strategies should be developed specifically for autistic persons, especially for those who have intellectual disability and severe communication impairment.



## VI. Medical Evaluation and Treatments and Complementary and Integrative Treatments

Professor Robert L. HENDREN

(Also see Chapter I and V in this White Book)

Autism's hallmark signs usually appear by age 2 to 3. Often, it can be diagnosed as early as 18 months. Some associated development delays can appear even earlier. Autism warning signs by 6 months include few or no big smiles or other warm, joyful and engaging expressions; limited or no eye contact; by 9 months, little or no back-and-forth sharing of sounds, smiles or other facial expressions; by 12 months, little or no babbling; little or no back-and-forth gestures such as pointing, showing, reaching or waving; little or no response to name; by 16 months very few or no words; and by 24 months very few or no meaningful, two-word phrases (not including imitating or repeating) and loss of language at any age ([www.Autism Speaks.org](http://www.AutismSpeaks.org)).

Diagnosing autism can be difficult since there is no medical test to confirm the diagnosis. Making the diagnosis involves developmental screening to determine if the child is developing on schedule and diagnostic evaluation involving standardized cognitive and behavioral testing (Lord et al, 2006).

When considering the diagnosis of autism spectrum disorder (ASD), the medical evaluation includes a thorough developmental and family history, physical examination and a careful review of systems with attention to GI abnormalities, seizure disorder, genetic stigmata and immune disorders. Other diagnoses to be considered include hearing loss, intellectual disability, language disorder, verbal apraxia, seizures, ADHD, OCD, tics, anxiety disorders, mood disorders, psychotic disorders, sleep disorders, and aggression.

The strongest evidence for laboratory testing include a metabolic panel with glucose and liver function tests, a complete blood count with differential and platelet count and testing for fragile X. Chromosomal microarray should be offered. Further testing may be indicated by the history and physical. Neuroimaging may be routinely ordered by some specialists but is usually ordered only when indicated by history and physical.



Increasingly, practitioners interested in taking an integrative medicine approach (especially when supported by the history and physical) will include magnesium, selenium, zinc/copper, vitamin C, vitamin D3 (usually 1,25-dihydroxyvitamin D), fat-soluble vitamins, ferritin, total iron, total iron binding capacity, percent iron saturation, lead screening, serum amino and urine organic acids, cholesterol (lipid panel if indicated), red blood cell folate, and vitamin B12 tests. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate (MTHFR) have been suggested as useful markers for folate and methyl B12 function (Pu et al. 2013).

Commonly utilized interventions with evidence for efficacy are behavioral interventions, family support, and speech and language therapy. Commonly utilized, but with less published evidence for their efficacy, are occupational therapy, social skills groups, and cognitive behavioral therapy (CBT). Up to 70% of children with ASD are reported to be using some form of biological treatment (Wong & Smith, 2006), while up to 74% of children recently diagnosed with autism in the US use complementary and alternative medicine (CAM) (Hanson et al., 2007), often with little or no published research evidence of benefit.

Behavioral treatments have the strongest evidence for treatment efficacy and include applied behavioral analysis (ABA), whose basic principles consist of reinforcement, extinction, stimulus control, and generalization (Granpeesheh et al., 2009). Therapies under this ABA umbrella include discrete trials training; treatment, education of autistic and related communication-handicapped children (TEACCH) (Vismara & Rogers, 2010); pivotal response training (Koegel et al., 2001); incidental teaching approach: Floor Time derived from the Developmental, Individual-difference Relationship-based (DIR) model whose premise is communication can be improved by meeting children at their developmental level and building on their strengths. (Greenspan S, 2008; Tachibana Y, PLoS One. 2017); relationship development intervention (RDI) (Vismara & Rogers, 2010); and the Early Start Denver Model (ESDM) (Dawson et al., 2010; Wallace & Rogers, 2010). A study of the utilization of ESDM in children with ASD over a two-year period demonstrated dramatic improvements in the EEG brain wave pattern such that they were indistinguishable from normal; such changes did not occur in those with ASD who were treated with community interventions for autism (Dawson, 2013).

Other interventions for specific symptoms associated with autism employ assisted communication; interactive, computer-based, multi-touch screens; tablet-based programs; collaborative story telling; and following areas of intense interest (e.g., "Horse Boy," Temple Grandin).

Psychotropic medications have variable evidence of benefit for symptoms associated with ASD but not for the core symptoms. Medications for ADHD used to treat symptoms of distractibility, impulsivity, and hyperactivity associated with ASD show modest benefit, but the response rate is lower, and there is greater risk for side effects than with ADHD alone (Handen et al., 2015; Research Units for Pediatric Psychopharmacology (RUPP), 2005).



Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have long been thought to benefit autism-associated aggression, impulsivity, anxiety, social relations, and repetitive behaviors (Hollander et al., 2005; Posey et al., 2006). However, a large (n = 149) randomized controlled trial of citalopram for repetitive behaviors in children aged 5 to 17 demonstrated no difference between placebo and active medication, with a 34% placebo response rate (King et al., 2009).

The trials of alpha-2 adrenergic agonists (clonidine, guanfacine) are few, but their use for treatment of overactivity, sensory responses, irritability, and hyperactivity is not uncommon (Handen et al., 2008; Scahill et al, *AM J Psychiatry* 2015). Reports of modest benefits for divalproex in ASD have also been few (Hollander et al., 2010).

The only medications approved for the treatment of autism in the US are risperidone and aripiprazole, both approved for the treatment of irritability in ASD (Aman et al., 2005; McCracken et al., 2002; Owen et al., 2009). Other medications that have published reports of benefit to symptoms associated with autism include propranolol (Zamzow RM et al, *J Clin Exp Neuropsychol.* 2017), amantadine (King et al., 2001), D-cycloserine (Schade S, *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016), cholinesterase inhibitors (Chez et al., 2004), nicotinic agonists (Deutsch et al., 2010), memantine (Mechler K et al, *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2017), naltrexone (Roy A, *J Intellect Disabil Res.* 2015), and buspirone (Chugani DC et al., *J Pediatr.* 2016). The use of bumetanide, a diuretic that is a chloride-importer agonist that reduces intracellular chloride levels and reinforces GABAergic activity, was found effective in improving autism symptoms in several trials (Lemonnier E et al, *Transl Psychiatry.* 2017).

Families commonly seek alternative and complementary biomedical treatments for their children with ASD. A possible mechanism of action for biomedical treatments for ASD is their potentially beneficial effect on epigenetic and metabolic processes, which increasingly demonstrate a significant role in the gene x environment interactions that are associated with the development of ASD. Three agents with a rationale for use in ASD and studies suggesting efficacy and showing safety include melatonin, omega-3, and micronutrients and are reviewed below.

Neutraceutical/biomedical/CAM treatments are commonly used in the treatment of ASD, but the published randomized controlled trials for them is scant. CAM treatment has been divided into food sensitivities and gastrointestinal function (gluten-free/casein-free diet, secretin, digestive enzymes, Pepcid, antibiotics; putative immune mechanism or modulators (antifungals, intravenous immunoglobulin [IV Ig], omega-3, vitamin A/cod liver oil); methylation (methylcobalamine, folic acid); and neurostimulation (transcranial magnetic stimulation). The list of potential biomedical treatments is longer than appropriate for this chapter, but there are reviews (Hendren, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013; Salomone E et al, *Eur J Pediatr.* 2015).



Melatonin is an endogenous neurohormone that causes drowsiness and sets the body's "sleep clock." Review and meta-analysis of 35 studies (Rossignol, 2009) reported that, of 18 treatment studies, there were five randomized controlled trials (RCTs) (N = 61, 2–10 mg/day) where sleep duration (44 min, effect size (ES) = 0.93) was increased, sleep onset latency was decreased (39 min, ES = 1.28), but nighttime awakenings were unchanged. Side effects were minimal to none.

Preliminary evidence suggests that omega-3 fatty acids, which may reduce inflammatory processes, may reduce hyperactivity in children with autism spectrum disorder. Two small pilot studies found non-significant trends suggesting that omega-3 fatty acids may reduce hyperactivity in children with ASD (Amminger et al., 2007; Bent et al., 2011), and omega-3 fatty acids have been found to have a favorable safety profile.

A randomized controlled trial of oral vitamin/mineral micronutrients for three months with 141 children and adults with ASD improved the nutritional and metabolic status of children with autism, including improvements in methylation, glutathione, oxidative stress, sulfation, ATP, nicotinamide adenine dinucleotide (NADH), and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) (Adams et al., 2011). The supplement group had significantly greater improvements than did the placebo group on the Parental Global Impression–R average change ( $p = 0.008$ ), hyperactivity ( $p = 0.003$ ), and tantruming ( $p = 0.009$ ) (Adams et al., 2011).

Additional interventions with promise include vitamin D, n-acetylcysteine (NAC), methylcobalamin (methyl B12), probiotics and digestive enzymes (Hendren RL et al, in *Autism Spectrum Disorders*, APPI, 2018). There is insufficient evidence to support the efficacy of vitamin B6 plus magnesium, auditory integration training, gluten-free or casein-free diets, chelation, secretin, and acupuncture (Bent et al. 2015). However, the conclusions from these reviews and reports do not mean that the lack of scientific evidence proves a lack of efficacy. It is possible that effective CIM therapies have not been adequately studied, and parental reports of efficacy along with review articles suggest that some CIM therapies may be effective.





## VII. Why have we failed to develop novel therapeutic avenues to developmental brain disorders?

Professor Yehezkel BEN-ARI

Professor Yehezkel BEN-ARI

The importance of autism in the public has led to repeated governmental plans aimed at understanding and treating that disorder and providing better care to children suffering from Autism Spectrum Disorders (ASD). Yet, these programs –at least in the domain of basic science that is discussed below- fail or have limited impact. I discuss below the reasons for these failures.

The genetic and molecular extraordinary achievements of the last decades have led to an impressive accumulation of data, identification of novel mutations and various intracellular cascades presumed to play a role in the pathogenesis of Developmental Brain Disorders (DBD). Yet, in spite of this, there is no novel treatment for Autism Spectrum Disorders (ASD), Rett syndrome, developmental epilepsies, and the plethora of genetic or environmental conditions due infantile disorders with life-long deleterious sequels.

There are 3 potential reasons for that:

Genetic or environmental Intrauterine insults deviate developmental sequences and this deviation rather than the insult per se is the main cause of the disorder. Indeed, Ben-Ari and Spitzer (2010) have suggested that neuronal activity and genetic programs act in series, the former validating the correct implementation of the latter. Deviations of the developmental sequence of ionic currents or network patterns produced by a genetic mutation and/or an environmental insult in utero lead to a persistence of immature currents and/or networks in the mature nervous system (including the excitatory GABA). According to this “neuro-archeology” concept (Ben-Ari, 2008), neurons that fail to perform their assigned tasks and are misplaced or misconnected generate in the adult brain immature currents that perturb the operation of brain networks constituting pre-symptomatic electrical and/or architectural signatures of the disorder. This concept has been confirmed in many genetic migration disorders notably the double cortex mutation and mutations associated with seizures and mental disorders (Ackman et al., 2009). If so then the identification of the immature features (notably currents) offers the best approach to develop novel drugs as these will act on the “immature pathological features” ignoring the other normal operating neurons.



## ii) Paucity of non-genetic investigations

The domination of the genocentric approach has fueled most funds and energy in the direction of identifying novel mutations and intracellular cascades hampering studies on the electrophysiological, morphological and biochemical studies of the pathogenic brains. This is particularly striking concerning the developing intrauterine or early post-natal that has literally been ignored in almost all investigations until very recently. Studies aimed at understanding ASD or Rett or Fragile X are almost exclusively performed in adolescents or adult brains in spite of the compelling evidence that the disorder starts in utero or during delivery. Intrauterine or delivery insults associated for instance with preterm delivery and in utero inflammations are ignored from basic science that is dedicated to understand & treat ASD and related disorders.

## iii) Artificial separation of basic science and translational research

Developing novel drugs can only stem from a deep understanding of the operation of brain networks and neurons in health and disease. There is no applied science; there are applications of basic science. The two approaches are completely convergent and must be performed hand in hand and in close proximity. It is essential that the researchers trying to understand and treat pathologies remain close to those trying to understand how it operates in normal conditions. The determination of basic processes at work then allows then understanding how this is deviated in the pathogenic processes and how to correct that deviation.

In sum, there is a fundamental need to shift from largely dominated genetic research aimed at finding new mutations to a physiological approach centered on intrauterine life and delivery in order to understand how the brain matures in health and disease. This includes imaging, network investigations, use of genetic mice dedicated to label neurons and mapping the entire brain early on in health and disease.

Autism spectrum disorders (ASDs) and Fragile X are developmental disorders (DDs) manifested with diverse phenotypical outcomes including poor communication, aberrant social interactions, agitations, etc. (Levy, Mandell & Schultz, 2009; Fountain, Winter & Bearman, 2012; Abrahams & Geschwind, 2008; Betancur, 2011). It is estimated that approximately 1 in 100 children display signs and symptoms that lead to ASD (Fombonne, Quirke & Hagen, 2009; Weintraub, 2011) making it more common than childhood cancer and juvenile diabetes together. The most related genetic disorders investigated are Tuberous Sclerosis (TSC), Rett, Fragile X, Prader-Willi all endowed with ASD features (Khwaja & Sahin, 2011; Neul et al., 2010), and many events linked to pregnancy and delivery conditions. Down syndrome (DS) is included here because of recent observations suggesting common mechanisms and possible novel treatments. There is at present no FDA or EMA approved treatment for any of these disorders. Experimental studies have been used to advance our knowledge through a range of approaches at the genetic, molecular, cellular, synaptic, local circuit, circuit, systems, and behavioral levels (Bourgeron, 2009; Schmeisser et al., 2012; Spooren, Lindemann, Ghosh & Santarelli, 2012).



## Genetic disorders

Tuberous Sclerosis (TSC) is caused by dominant mutations in either TSC1 or TSC2 tumour suppressor genes. It is characterized by the presence of brain malformations, the cortical tubers that are thought to contribute to the generation of pharmaco-resistant epilepsy but also to ASD features and other neurological disorders. We have recently discovered aberrant features of NMDA mediated currents in animal models and human resected slices (Lozovaya et al., 2014). Blocking these aberrant subunits selectively also blocked the seizures in both preparations.

Rett Syndrome (RTT) is an X-linked neurodevelopmental disorder primarily affecting girls. Over 95% of typical RTT cases are due to mutations in the gene encoding the transcriptional modulator methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) (Amir et al., 1999). RTT children have apparently normal early psychomotor development followed by profound developmental stagnation and regression after the age of 6 months, with loss of fine motor skills and language, and acquisition of hand stereotypies and autistic behavior, however, it is now clear that developmental processes are involved with earlier clinical manifestations. Indeed, RTT is associated with a plethora of other deleterious manifestations including seizures, respiratory dysfunction, gastrointestinal disease, anxiety, sleep disorders, autonomic abnormalities and growth failure, mood disorders, scoliosis, dystonia and Parkinsonism leading to progressive psychomotor deterioration (Neul et al., 2010; Armstrong, 2005; Percy et al., 2010). Neuro-pathological studies demonstrate lower brain weights and smaller, densely packed neurons but no evidence of degeneration or atrophy (Armstrong, 2005). Experimental observations reinforce the notion of a Parkinson type damage in striatal neurons in Rett.

Prader-Willi Syndrome (PWS) is a genetic disorder associated with lack of food intake at birth mediated by oxytocin signals and subsequent severe metabolic and behavioral manifestations including mental retardation and autism (Cassidy & Driscoll, 2008). PWS mice die at birth unless force-fed, but a single administration of oxytocin rescued the pups (Schaller, Watrin, Sturny, Massacrier, Szepetowski & Muscatelli, 2010). Similar observations have now been observed in babies with (Tauber et al., 2011).

Additional major pathological sources that are also major issues of public health

Preterm delivery, C-sections, complications during labor and birth and Developmental Disorders.

Mammalian delivery is one of the most complex biological processes, yet the alterations of electrical activity that occur during the process had not been investigated. The emergence of life from the sea to terrestrial environment in mammals that took millions of years during evolution is accomplished within hours through labor and delivery. In their seminal paper "The 'Stress' of Being Born" (Lagercrantz & Slotkin, 1986), the authors emphasized 4 important transitions during delivery: a shift from aquatic to dry environment with oxygen acquired through the lungs instead of the placenta, a reduction of environment temperature, a replacement of continuous to transient nutrient supply and a shift from a sterile bacterial environment to a neonatal microbiota that plays an important role in the immune system that matures during delivery (Romero & Korzeniewski, 2013;



Hsiao et al., 2013). A series of complex and important mechanisms underlie the clearance of fetal lung fluid, surfactant secretion, and breathing, transition of fetal to neonatal circulation, decrease in pulmonary vascular resistance and pulmonary blood flow. The squeezing of the fetus through the birth canal and the outside cold temperature trigger an enormous surge of norepinephrine and epinephrine levels rising within minutes of term delivery and cord clamping, to levels never observed subsequently even after severe stress (Faxelius, Hågnevik, Lagercrantz, Lundell & Irestedt, 1983; Lagercrantz & Bistoletti, 1977). It is important to determine whether and how are these processes altered by intrauterine insults that will lead to autism and other Developmental disorders. In this aim it is instrumental to compare the alterations occurring shortly before and after birth in animal models of ASD and other disorders.

Delivery is a critical period that attenuates or aggravates intrauterine insults (Ben-Ari, 2015) and oxytocin is thought to play an important role. Thus, low oxytocin signals are associated with poorer parent/child communication, and in rodents knock out of oxytocin signals are associated with autistic features (Sala et al., 2013). The incidence of autism is increased by complications during delivery, hypertension, pre-eclampsia, anoxic episodes and preterm delivery (Johnson, Hollis, Kochhar, Hennessy, Wolke & Marlow, 2010; Glasson, Bower, Petterson, de Klerk, Chaney & Hallmayer, 2004; Gardener, Spiegelman & Buka, 2009). Epidemiological investigations on the links between autism and C-sections have led to controversial results most likely because of the need to better take into account the various types of C-sections, but a recent meta-analysis confirms this link (Curran, O'Neill, Cryan, Kenny, Dinan, Kashan & Kearney, 2015). Delivery in rodent is associated with an abrupt oxytocin mediated neuroprotective excitatory to inhibitory shift of GABA actions –mediated by a reduction of intracellular chloride (Tyzio et al., 2006). Oxytocin receptor antagonists abolish this shift leading to excessive synchronization and hyperactivity (Tyzio et al., 2006; Tyzio et al., 2014) that might perturb social communication during a crucial moment. Therefore, early aberrant activities and paucity of oxytocin signals during delivery might produce long-term deleterious sequels. Interestingly, in both a drug induced animal model of ASD and in Fragile X mice, maternal administration of a diuretic that reduces intracellular chloride levels thereby restoring GABAergic inhibition during this crucial moment also attenuates the severity of ASD in offspring confirming the importance of labor and delivery in the pathogenesis of ASD (Tyzio et al., 2014; He, Nomura, Xu & Contractor, 2014). Collectively, these studies stress the need for more intrauterine and early post-natal period studies aimed at determining the developmental mechanisms underlying the pathogenesis of ASD.

Maternal Immune Activation (MIA). Dys-regulation of the immune system has been extensively observed in ASD (Hsiao et al., 2013; Onore, Careaga & Ashwood, 2012; Hsiao, McBride, Chow, Mazmanian & Patterson, 2012; Shi, Smith, Malkova, Tse, Su & Patterson, 2009; Malkova, Yu, Hsiao, Moore & Patterson, 2012). Recent studies suggest that MIA disrupts microbiota in addition to the immune system in offspring and both these pathogenic events perturb the construction of the neocortex that is the final cause of the disease as correcting these insults also restores the correct cortical organization and attenuates the severity of the syndrome (Kim et al., 2017; Choi et al., 2016, Shin Yim et al., 2017). Because of this phenotypic overlap, ASDs and other DDs are potentially diseases involving the gut and the immune systems in addition to the nervous system, and linked to the latter via inflammation molecules.



## Clinical trials relying on these observations

If neurons with immature features are present in ASD and perturb the operation of networks, then drugs blocking these activities might provide a sort of pharmaceutical surgery attenuating these features selectively. Indeed, relying on the neuro-archeology concept (Ben-Ari, 2008), we have tested the clinical efficacy of bumetanide a drug that restores GABAergic inhibition and obtained promising results in 2 large trials (Lemonnier et al., 2012; Lemonnier et al., 2017). A final European phase 3 trial will start soon (400 children -2 to 18 years old). Eye tracking and brain imaging open trials confirm the amelioration of visual contact by bumetanide (Hadjikhani et al., 2015; Hadjikhani et al., 2018).

In conclusion, these observations collectively stress the need for more developmental studies on the intrauterine, delivery and early post-natal period in order to better understand the pathogenesis of ASD. In parallel, the use of drugs capable of blocking selectively immature currents might provide a novel therapeutic perspective to treat ASD and other Developmental disorders. The aims here are to reduce as early as possible the perturbing signals as we know that early interventions are all the more efficient as they reduce the insults related to pathogenic activities during a crucial period (Wallace & Rogers, 2010; Dawson et al., 2010).



## VIII. Recovery from the Diagnosis of Autism – and Then?

Professor Elisabeth FERNELL

Autism is developmental disorder, which like other developmental disorders, will present with different severity and usually with co-occurring other major developmental, neuropsychiatric or neurological disorders (such as intellectual disability, language disorder, ADHD, and epilepsy). Age at diagnosis of autism will vary, from around the age of two years up to – in some cases without associated intellectual disability – adult age. Just like in other developmental disorders, the symptom presentation will, to some extent, change during development and growth.

Neurodevelopmental disorders, each of which could be denoted as a spectrum disorder, are nowadays often referred to as ESSENCE (Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations) (Gillberg 2010), a term that puts the focus on the common coexistence and overlap of these disorders. For example and with regard to autism, the symptoms associated with a co-occurring intellectual disability or with ADHD may sometimes gradually become more obvious and later during development prove to be more critical for the child's functioning than the autism per se.

In some instances the full symptom criteria for a DSM - autism diagnosis may no longer be met, and instead the term autistic symptoms or features may be a more accurate description. These circumstances necessitate the long-term clinical follow up of children with developmental disorders so that adequate measures and interventions can be provided and adapted.

Although autism is generally perceived and found to be lifelong, the heterogeneity of the disorder implies that changes in diagnostic stability occur. In addition, many children referred for assessments due to a suspicion of autism today differ from those seen in clinics twenty or thirty years ago when the majority of children with autism had either language disorder or intellectual disability or both. Today, many more children with milder severity types of autism and without expressive language problems or intellectual disability are referred for assessment and intervention.



In their article “Can Children with Autism Recover? If So, How?”, Helt and colleagues (2008) review the evidence concerning child and treatment characteristics that can lead to “recovery” from autism, and suggest mechanisms that might underlie such “recovery”. With regard to the term “recovered”, the child must first have presented a convincing history of autism, and to be considered “recovered”, the child must be “learning and applying a core set of skills at a level and with a quality that reaches the trajectory of typical development in most or all areas”. The authors also use the alternative term “optimal outcome” and conclude that a certain number of children with well documented ASD “lose” the diagnosis and function within the generally normal range of cognitive, adaptive, and social skills. Factors of importance for improvement that were discussed by the authors included the nature of the original clinical presentation, treatment techniques, brain maturation and other endogenous biological changes. They reported evidence that between 3% and 25% of children lose their autism diagnosis and enter the normal range of cognitive, adaptive and social skills.

The authors summarized factors of potential importance for recovery and emphasized higher intelligence (when it can be reliably measured), receptive language, verbal and motor imitation, motor development, a diagnosis of PDD-NOS (pervasive developmental disorder-not otherwise specified) rather than autistic disorder, and earlier age at diagnosis and initiation of treatment.

On the other hand, the presence of seizures, intellectual disability and genetic syndromes were found to be unfavorable signs. Other important conclusions on the basis of their review were that treatment alone cannot be responsible for recovery, since most children who receive the best intervention do not recover. Therefore some combination of child and treatment characteristics seems the most likely possibility. The authors also discussed several aspects of early intervention and pointed out that a positive effect of treatment might be that it structures and organizes the child’s world in such a way that it normalizes the child’s arousal levels, thereby allowing learning to take place. Behavioral intervention may therefore structure social interactions in such a way that they become more predictable and therefore less arousing.

The possibility of recovery from autism was also discussed by Coleman and Gillberg (2012), discussing that “movement off the spectrum may reflect true improvement based on maturation, intervention, a type of autism which spontaneously remits or occasionally, over diagnosis in the second year of life”. They also pointed out that children who have recovered so that they no longer have autistic features often do have residual problems, such as immaturity of social interaction and shyness.

In a Swedish study, including a representative group of around 200 children diagnosed with autism spectrum disorder of different subtypes diagnosed before age 4.5 years, clinical follow-ups, including medical, general cognitive, adaptive and language assessments, were performed at ages around 6 years and then at about the age of 10-11 years. At the first follow-up, at the age of 6 years, all children had finished an intervention period, based on applied behavior analysis for two years. At that time about 9% of the children with borderline or average intellectual function were found not to meet full criteria for ASD. However, they had autistic symptoms in combination with other developmental problems of attention, language and/or general cognitive difficulties, but not intellectual disability. Changes of the autism diagnosis were especially seen in children with atypical



autism/autistic like condition/PDD-NOS. Thus, about 9% in this study group of children with a diagnosed autism spectrum disorder at preschool age was considered to have “recovered” from their autism at ages around 6 years. At about 10 years of age this group was targeted for a new follow-up. At that time they still had major problems diagnosable under the umbrella term of ESSENCE. They continued to be in need of support, educationally, from a neurodevelopmental and a medical point of view. According to parent interview data, a substantial minority of these children again met diagnostic criteria for ASD. There was no association between intensity of intervention and outcome in the recovery group (or, for that matter, in the whole group of about 200 cases).

Thus, changes in developmental profiles during preschool years are common in children with ASD. This implies that reassessments, covering different developmental areas, are needed. Such follow-up assessments prior to the start of school will yield a more valid estimation of the child's general cognitive level and a more accurate autism spectrum diagnosis and thus form a better basis for realistic educational planning and intervention.





## IX The science of Applied Behaviour Analysis as the basis for effective autism treatment

Katerina DOUNAM

According to recent estimates, 1 in each 59 new-borns will be diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD) in the USA (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Data in Europe are scarce and indicate that 1 in 159-333 children will receive an ASD diagnosis (European Commission, 2005), with the majority of European countries not availing of direct population data. Interestingly, research in the USA has shown that prevalence may vary significantly between states of the same country with the number of children identified with ASD ranging from 1 in 77 in Arkansas to 1 in 34 in New Jersey (Baio et al., 2018). The lack of population-based rates internationally (Kim et al., 2011), which results in estimated rates rather than real figures, firmly supports the need for further population studies to be conducted.

Individuals diagnosed with ASD share a set of characteristics at varying levels of severity: impairments in social communication skills and the presence of restricted interests and repetitive behaviours (American Psychiatric Association, 2013). As many as 31% of all children with ASD present a co-occurring intellectual disability (Baio et al., 2018), while about 30% are minimally verbal (Tager-Flusberg & Kasari, 2013). When looking at adults with ASD, only 16% of them are in full-time paid employment, with 32% reporting being in some kind of paid employment (The National Autistic Society, 2016). Clearly, the social impact of ASD on the overall health and wellbeing of both people with ASD and their families is enormous.

ASD appear before the age of 3 with many signs being observable from the first year of life and others appearing around the age of two years, including those presented in children who seem to develop typically until approximately the age of two and then regress in previously acquired skills (Maestro et al., 2005; Zwaigenbaum et al., 2005). Research data show that a diagnosis of ASD can be given reliably to 2-year old children (Robins, n.d.) but parents and important others may have observed the first signs and started worrying even before the child's 1st birthday (Stone, Coonrod, & Ousley, 2000; Zwaigenbaum et al., 2005). Unfortunately, the formal diagnostic process takes several months, with as many as half of all children with developmental delays in the USA not being identified until they reach school age (Glascoe & Marks, 2011). Receiving a late diagnosis poses a great obstacle to accessing early intervention that enables children to reach their full potential (Fein et al., 2013; Howlin, Magiati, & Charman, 2009; Klintwall, Eldevik, & Eikeseth, 2015). Establishing a universal procedure for screening and reaching an early diagnosis would therefore be extremely beneficial. For this, a number of reliable screening and diagnostic tools have been developed, some of these based on caregivers' reports, others requiring a clinician (Bryson, Zwaigenbaum, McDermott, Rombough, & Brian, 2008; Gray, Tonge, & Sweeney, 2008).



In the last decades, a wealth of studies employing varying methodologies (i.e., systematic reviews, meta-analyses, randomised controlled trials, and single-subject research designs) have evidenced that behavioural interventions, especially when applied early in life, can lead to optimal outcomes for children with ASD, including significant gains in cognitive ability, social communication and adaptive behaviours (Dawson et al., 2012; Hardan et al., 2015). These behavioural strategies employed by well-trained educators and parents enable individuals with ASD to reach their full potential, promote generalisation of acquired skills and ensure cost effectiveness (Behavior Analysts Certification Board, 2014).

Applied Behaviour Analysis (ABA), the science that studies socially significant human behaviour (Cooper, Heron, & Heward, 2007), constitutes the basis of the most effective interventions for autism to date (Virués-Ortega, 2010), while lack of ABA has been shown to correlate with dependence in adulthood (Howlin et al., 2014). Some of the numerous strategies employed in ABA-based interventions are naturalistic teaching, discrete trial training, functional assessment, the use of pictures for communication, shaping, and chaining, among other. What is common across all ABA-based interventions is that only scientifically validated teaching procedures are used for skills acquisition and the reduction of challenging behaviours, most of which are based on reinforcement; treatment is individualised; decisions are data-driven; and continuous assessment of progress across developmental areas determines ongoing needs and individualised learning goals. Multidisciplinary work and collaboration across stakeholders and settings is of paramount importance (Dillenburger et al., 2014).

From a human rights' perspective, individuals with a disability including ASD should have the freedom to make their own decisions, fully and effectively participate in society, be respected and accepted, and enjoy equal opportunities (United Nations, 2007). Given the impact of ASD on our society constitutes a pressing need, an ethical response would necessarily involve universal access to evidence-based education that enables individuals to reach their potential. Evidence-based effective education for ASD is synonymous to ABA-based interventions (Keenan et al., 2015).



# X Autism as a Public Health and Social Issue

M'Hammed SAJIDI

**Autism is now viewed worldwide as a serious public health issue (Wingate et al., 2012) which requires States to introduce a comprehensive treatment policy for this condition. Effective diagnostic tools and testing now make it possible for the international scientific community's position on autism to focus on its diversity by defining it in terms of Autism Spectrum Disorders (ASD)(Kim et al., 2011).**

The general picture is characterised by the failure of governments to appreciate the scope of the issue, their reluctance to take action, and the indifference of society. Most people with autism are ignored or even neglected (lack of diagnosis, care, education, etc.).

The severity of this situation places an extremely heavy burden on families and children.

Autism is a condition which affects the functioning of the brain (Bauman & Kemper, 1985) and the immune and biological systems, impairs ability to recognise facial expressions and read social and emotional cues, and also causes emotional hypersensitivity and behavioural disorders (Fennell, Eriksson & Gillberg, 2013). The United Nations defines autism as *"a lifelong developmental disability that manifests itself during the first three years of life and results from a neurological disorder that affects the functioning of the brain, mostly affecting children in many countries irrespective of gender, race or socio-economic status."* (United Nations, 2008) The term autism is nevertheless often erroneously applied too restrictively to its most severe forms, or too broadly to cover all disorders on the autism spectrum without differentiation (Letard, 2011).

The spectrum of disorders actually spans a range from classic profound autism with severe cognitive impairment through to high-functioning autism characterised by an above average IQ. Moreover, autistic traits can vary between individuals, or in the same person over time (Gillberg, 2010).

Autism spectrum disorders (ASD) are not curable, but many children's symptoms improve with treatment and age (Gillberg, Helles, Billstedt & Gillberg, 2016). Some children with autism grow up to lead full, or virtually full lives. Therapies and behavioural interventions can target specific symptoms and bring about significant improvements (Dawson et al., 2012), hence the crucial importance of personalised care which evolves as a child or individual grows up (Fennell et al., 2010).



**Epidemiology data for autism is patchy. Most of the wealthiest nations have not actually carried out epidemiological studies on autism, and developing nations remain in complete ignorance about the condition (Wong & Hui, 2008; Kim et al., 2011).**

*“Today, autism affects over 67 million people, and is the fastest-growing serious developmental disorder in the world. Not many people realise that more children will receive a diagnosis of autism this year than diabetes, cancer and AIDS combined.”* (United Nations, 2011).

In the 1990s, the prevalence of autism was thought to be 1 in every 10,000 births; by 2000 it had risen to 1 in every 1,000 and the figure now stands at 1 in every 100 (Elsabbagh et al., 2012). This rise can be explained by several factors: an increase in ASD diagnoses due to a broadening of the diagnostic criteria (Hansen, Schendel & Parner, 2015), or to presence of elements which were previously excluded. Whether it can be attributed to one or both of these factors, this steep rise reveals the significance of autism as a genuine public health issue and calls for the public authorities to provide full support for it and to devote their full attention to it. Other studies (Baron-Cohen et al., 2009; Arvidsson, Gillberg, Lichtenstein & Lundström, 2018) are now going even further and predicting a prevalence of 1 birth in 50. It would also appear that diagnostic criteria are not appropriate for women. This raises the question of how many women defined as having borderline personality disorder, bipolar disorder or depression are actually on the autistic spectrum.

In the United States, the Centres for Disease Control and Prevention (CDC) published a report in April 2018 stating a statistical prevalence of 1 birth in every 59, and observe a steady increase (1/150 in 2007 – 1/110 in 2009 – 1/88 in 2012 – 1/68 in 2014 - 1/59 in 2018). The report specifies that the State of New Jersey has the highest levels of children with autism at 2.9% (twice the national average of 1 child in 34), while Arkansas has the lowest rate of 1 child in 76. Lastly, they highlight that *“autism is more likely to be diagnosed in white children than in Black or Hispanic children”* (Baio et al., 2018).

**In total, there are 132 million people with autism in the world requiring intervention, support, help and care.**

According to a WHO statement: *“The condition causes disabilities that can be lifelong. [...]. Autism spectrum disorders [...] among children bring significant economic hardships to families, given the lack of health resources often found in developing countries. The stigmatization and discrimination associated with these illnesses also remain substantial obstacles to diagnosis and treatment. **The absence of autism spectrum disorders and other mental disorders among children from lists of the leading causes of death has contributed to their long-term neglect by both public policy-makers in developing countries, as well as donors.**”* (World Health Organization, 2009).



Autism is not appropriately viewed or treated in health terms. It is therefore prey to many misconceptions (VAINCRE L'AUTISME, 2013). Considering autism to be just a disability, a difference or a special type of intelligence has the result of excluding this condition from the medical and scientific field and means that it is addressed at a social, economic and even a cultural level (Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, 2007). Public policy on autism focuses less on public health than social affairs. Exclusion of a medical component from autism has a number of consequences: difficulties accessing physical care, the proliferation of dangerous "alternative" treatments, and premature mortality (Bilder et al., 2013; Gillberg et al., 2010). Studies show that this mortality is related both to a lack of treatment (Hirvikoski et al., 2016) and to suicide (Segers & Rawana, 2014) among socially excluded young people and adults with autism.

Autistic children are very often viewed as difficult, stubborn, headstrong, disobedient and aggressive. Many parents are pushed to the limit by their children's behavioural problems and will go to any lengths to get their children to obey them (VAINCRE L'AUTISME Maroc, 2009). Adults who do not have appropriate care cannot live fulfilling lives and when a child's health deteriorates, they grow up into a dependent and severely disabled adult. By the time many people with ASD reach adulthood, they are permanently and profoundly exhausted, overwhelmed by behavioural problems (repetitive behaviours, aggression, violent outbursts and self-harm). High doses of medication are prescribed to manage these inappropriate behaviours (VAINCRE L'AUTISME Maroc, 2009). Neuroleptic and psychotropic drugs have severe side effects which strip individuals of their remaining abilities and naturally impact on their life expectancy. These include speech problems, irreversibly impaired intellectual and psychomotor abilities (dyskinesia), diabetes, weight gain, and constant generalised pain (especially toothache). Detaining adults with autism in psychiatric institutions raises a number of psychological and ethical questions. They are adults who are not legally capable and are deprived of all their rights (United Nations, 2011).

Behavioural problems are simply treated as clinical symptoms and are not managed in the light of current scientific knowledge about autism. Some people with autism who have no intellectual impairment can access university education or professional training which allows them to find work. The challenge lies in holding onto a job. Despite their skills, they are rarely fulfilled as their difference means that they suffer in every aspect of their social life. Very few achieve true autonomy in managing their daily existence.

The development and autonomy of a child with autism are the key challenge for families in distress who feel abandoned and constantly have to confront the judgements and prejudices of other people. Autism affects people worldwide, across all socio-economic strata, from the poorest to the most affluent families.

Daily life with an autistic child is very challenging. Managing the issues associated with the disorder requires proactivity, flexibility and a significant degree of commitment: all family members feel the effects on their health and in everyday life (VAINCRE L'AUTISME, 2009). Tiredness rapidly becomes exhaustion, agitation leads to tension and worries develop into anxiety. In most cases, one parent, usually the mother, also has to give up work. Very expensive professional fees and loss of income mean that absence of economic security is a reality for many families. These difficulties often lead to a high rate of separation and divorce (Prado, 2012).



Families are forced to contend with a bewilderingly complex and chaotic series of hurdles (VAINCRE L'AUTISME, 2013). Lack of information and the absence of alternative solutions mean that many families settle for inadequate or inappropriate care. Parents are exploited and abused by “professionals” with dubious qualifications who charge exorbitant fees, or by people offering their own personal brand of therapy. **In every case, it is the health of children with autism and the dignity of their families which is threatened.**

The Assembly of the World Health Organization “*urged Member States to include the needs of individuals affected by autism spectrum and other developmental disorders in policies and programmes related to child and adolescent health and development and mental health.*” Furthermore, it advised Member States: “*This means increasing the capacity of health and social care systems to provide services for individuals with autism spectrum disorders and for their families and shifting the focus of care from long-stay health facilities towards non-residential services in the community.*”». WHO additionally reminded them: “*It also means improving health surveillance systems to capture data on autism spectrum disorders and ensuring countries are better able to diagnose and treat autism spectrum disorders.*” (World Health Organization, 2014).

## **Conclusion**

The total absence of epidemiological data on autism and the living conditions of the increasing number of sufferers, demonstrates the lack of preventive measures which persist for this disorder internationally. Many children with autism do not therefore receive care, or education and their health consequently deteriorates. Health policy must adapt as a matter of urgency to the current state of autism to limit the impact of this disorder on public health. It is also critical to understand and master the psychology of autism in order to understand its pathology (symptoms, causes, treatments, prevention, etc.). Some of the potential causes of autism are still unknown and fundamental and clinical research must be fostered and boosted on a biological, genetic, physiological and organic level to discover the causes of autism and develop treatments which involve a genuine prevention component in the public health sphere.



# vaincre l'autisme

AVEC VOUS, ON PEUT EN GUÉRIR

VAINCRE L'AUTISME mène une action contre l'autisme pour défendre les droits des enfants qui en sont affectés, milite pour faire connaître et reconnaître la maladie, agit pour changer la prise en charge de l'autisme pour réduire les souffrances et innove en matière de droit tant au niveau national qu'international.

VAINCRE L'AUTISME takes action against autism to defend the rights of children affected by it, campaigns to publicize and recognize the disease, acts to change the management of autism to reduce suffering and innovates at a national and international level.

51 rue Servan 75011 Paris  
Tel: +33 1 47 00 47 83

[www.vaincrelautisme.org](http://www.vaincrelautisme.org)



# Troubles du Spectre Autistique (TSA)

## Livre Blanc Scientifique International

Un examen critique des preuves  
de l'étiologie, du diagnostic et du traitement

VERSION FRANÇAISE



**vaincre l'autisme**  
AVEC VOUS, ON PEUT EN GUÉRIR





# INTRODUCTION

L'autisme défie le monde entier et n'a pas délivré tous ses secrets. De ce fait, il est sujet à toutes les idéologies, tous les traitements, tous les débats et toutes les qualifications sans pour autant qu'il soit tenu compte de l'évolution de la recherche et de ses perspectives.

**L'autisme n'a pas de frontières, il touche toutes les couches sociales dans tous les pays du monde.**

C'est pourquoi l'Association VAINCRE L'AUTISME et son comité scientifique ont souhaité faire un état des lieux des connaissances en publiant ce document, international et factuel, sur le savoir actuel sur toutes les composantes de l'autisme et sur la recherche en la matière.

Ce document scientifique international se donne pour objectifs d'éclairer toutes les parties prenantes, de toutes les sociétés et leurs instances gouvernementales, toutes les instances européennes et internationales, sur les données actuelles de la science et de la médecine en matière d'autisme. Il se veut utile et accessible à tous, qualitatif et référent, il est informatif et compréhensible pour tous. Nous souhaitons sa large diffusion et sa traduction dans toutes les langues pour sortir l'autisme de l'ignorance et des confusions. Nous appelons à une prise de conscience collective mondialisée pour que l'autisme soit pris en considération comme le sont toutes les maladies graves de santé publique à travers le monde.

Un grand merci aux scientifiques et aux cliniciens pour leur implication et leur engagement dans cette action qui est d'intérêt pour la santé publique et également d'intérêt pour l'amélioration de la condition humaine, sans différences ni frontières.

**M'Hammed SAJIDI,**  
Président - Fondateur

**Pr Robert L. Hendren**



## SOMMAIRE

I. Epidémiologie	Pr Maj-Britt POSSERUD
II. Génétique et étiologie	Pr. Thomas BOURGERON
III. Prématurité, neuro-inflammation et troubles du spectre autistique	Pr. Pierre GRESSENS
IV. TSA et imagerie cérébrale	Pr Nouchine HADJIKHANI
V. Évaluation psychiatrique et traitement de l'autisme	Pr Mohammad GHAZIUDDIN
VI. Évaluation médiale, traitement biomédical et MCP	Pr Robert HENDREN
VII. Pourquoi avons-nous échoué dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour les troubles du développement du cerveau ?	Pr Yehezkel BEN-ARI
VIII. Guérir d'un TSA, et après ?	Pr Elizabeth FERNELL
IX. La science de l'analyse appliquée du comportement : la norme de traitement efficace contre l'autisme	Katerina DOUNAVI
X. L'autisme : un enjeu de santé publique et sociétal	M'Hammed SAJIDI
- Coordination et références	Paloma TREJO

Nous espérons que ce Livre blanc sera consulté par les parents, les administrateurs/responsables de politiques, les législateurs/diregeants, les prestataires de soins, les professeurs et tous ceux qui s'intéressent aux causes des troubles du spectre autistique et qui veulent comprendre et véritablement aider les personnes atteintes de ces troubles afin qu'elles vivent, autant que se peut, épanouies.



# I. Épidémiologie des troubles du spectre autistique

Professeure Maj-Britt POSSERUD

Le trouble du spectre autistique (TSA) est un terme générique désignant des individus socialement déconnectés qui ne comprennent pas les interactions sociales. En termes de diagnostic, les problèmes sociaux et de communication sont associés à des troubles répétitifs et stéréotypés du comportement ainsi qu'à un handicap fonctionnel. Encore à ce jour, la 10<sup>e</sup> édition de la classification internationale des maladies (ICD-10) de l'OMS regroupe différentes maladies au sein du terme générique de "troubles envahissants du développement" : Autisme infantile (AI), Syndrome d'Asperger (SA) et Autisme atypique (AA) notamment ; tandis que dans la 5<sup>e</sup> édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), elles ont été remplacées par "troubles du spectre autistique" avec différents sous-types (par exemple, le syndrome d'Asperger) et différents degrés de handicap fonctionnel (léger, moyen et grave). La classification ICD-11 a mimé le DSM-5 et ne fait désormais référence qu'aux troubles du spectre autistique en incluant différents sous-groupes dépendant ou non de la présence ou de l'absence de troubles du langage ou d'une déficience intellectuelle.

Le taux de prévalence des TSA varie notablement d'une étude à une autre, d'un pays à un autre et d'une époque à une autre, ce qui soulève de nombreuses questions quant aux facteurs étiologiques des TSA. Ces causes peuvent être dues à notre style de vie moderne, à notre alimentation, à des substances toxiques, etc. Historiquement, la part d'autisme infantile était vraiment très faible lorsque la maladie a été découverte, avec un taux de 2 à 4 % (Wing et al., 1976), tandis que plusieurs études conduites au XXI<sup>e</sup> siècle ont établi un taux de prévalence de bien plus de 1 % (Kim et al., 2011 ; Baird et al., 2006). Cette croissance fulgurante a été décrite comme "une épidémie". De nombreux parents s'alarment quant à l'utilisation des vaccins modernes qu'ils pensent être responsables de la prévalence accrue de TSA, conduisant à une diminution nette de l'usage de vaccins pour des maladies graves, bien qu'il n'existe absolument aucune preuve formelle que les vaccins soient à l'origine de cette augmentation (Plotkin et al., 2009 ; DeStefano et al., 2013). D'un autre côté, d'autres facteurs de stress environnementaux sont à associer, par exemple ; un insecticide comme le DDT et d'autres événements prénatal et périnatal) (Hertz-Picciotto et al., 2018; Landrigan et Landrigan 2018) mais aucune cause étiologique définitive n'a été identifiée à ce jour. Ce changement est principalement dû aux critères de conception et de diagnostic. L'autisme infantile décrit par Kanner en 1943 est aussi rare à l'époque que de nos jours (Wing & Potter, 2002). Les études modernes faisant état d'un taux de prévalence supérieur à 1 % incluent les troubles du spectre autistique dans un sens plus large et incluent également les adultes et les enfants présentant des formes plus subtiles de handicap social. Ces individus n'auraient pas été diagnostiqués avec un TSA à cette époque, même s'ils présentaient des difficultés significatives.



L'aptitude sociale est désormais considérée comme une caractéristique continue que les individus possèdent dans une plus ou moins grande mesure (Baron-Cohen et al., 2001). Les adultes et les enfants avec une faible capacité sociale rencontrent généralement des difficultés, mais ne présentent pas nécessairement de troubles envahissants du développement ou de dysfonctionnements. La société catalogue ou non cette grande proportion d'enfants et d'adultes présentant un trouble de la personnalité borderline et leur entourage ainsi que les organisations de santé les voient différemment. Cette divergence de concept est à l'origine des différents taux de prévalence à travers les sociétés et les études cliniques. La tendance dans le monde occidental a été de diagnostiquer un TSA chez les individus présentant un trouble de la personnalité borderline, ce qui a entraîné une forte augmentation du nombre de cas de TSA, à l'origine de cette soi-disant « épidémie ». Nous n'avons pas pu établir s'il existait une hausse réelle du taux de prévalence d'un TSA suite aux changements de pratiques cliniques et de critères de diagnostic (Elsabbagh et al., 2012). Certaines causes connues de TSA se sont développées dans notre société moderne telles que la part plus importante d'enfants prématurés et de parents plus âgés, tandis que d'autres causes ont reculé ces dernières années comme les infections cérébrales et la malnutrition sévère. Il existe un autre facteur majeur de changement, à savoir que la société moderne demande de plus grandes aptitudes sociales à un être humain pour qu'il soit jugé fonctionnellement apte. Les environnements de travail et scolaire nécessitent de plus grands efforts collectifs, ce qui exclut les individus singuliers incapables de coopération qui auront alors plus besoin d'assistance qu'auparavant. En d'autres termes, les critères de handicap social doivent être pris en considération dans une moindre mesure dans notre société moderne. Cela signifie que même si l'échelle de symptômes autistiques reste la même, le nombre d'individus diagnostiqués avec un TSA augmente dans la mesure où ces individus présentent des troubles dus à leur handicap social. Les tendances temporelles observées dans les études épidémiologiques montrent que c'est effectivement le cas (Arvidsson et al., 2018).

De récentes études menées aux États-Unis, en Europe et en Asie ont révélé que plus de 1 % des enfants dans le monde sont diagnostiqués autistes. Peu d'enquêtes de prévalence ont été conduites chez l'adulte : le DSM-5 estime la proportion d'adultes atteints de TSA à 0,5 % tandis qu'un taux de prévalence de 1 % a été enregistré chez l'adulte (Brugha et al., 2011). Étant donné qu'un TSA est considéré comme un trouble envahissant du développement et que peu d'enquêtes longitudinales sur les TSA ont été réalisées, nous ne pouvons corréliser cette différence avec un retard ou avec une diminution significative de TSA chez l'adulte. Il apparaît que 25 % des enfants développent des symptômes autistiques à l'âge adulte mais dans une majorité des cas, les symptômes restent stables (Gillberg et al., 2016). Bien que les symptômes autistiques s'accroissent à l'âge adulte, la prévalence de TSA pourrait être plus importante chez l'adulte que chez l'enfant dans la mesure où le trouble de la personnalité borderline peut être plus handicapant à l'âge adulte que durant l'enfance. Des rapports médicaux rédigés par les services psychiatriques et par les centres de réadaptation révèlent que de nombreux individus sont diagnostiqués pour la première fois à l'âge adulte. Des recherches complémentaires sur les TSA chez l'adulte sont nécessaires puisqu'une majorité d'enfants continuera à faire face à des difficultés à l'âge adulte et aura besoin d'une assistance à vie.

Les hommes sont plus largement touchés par les TSA que les femmes avec un ratio d'environ 1 femme assignée pour 3-4 hommes assignés diagnostiqués. Chez les individus présentant des comorbidités relatives aux TSA associées à une déficience intellectuelle légère ou modérée, la proportion hommes-femmes est moins importante avec 1 femme assignée pour 2 hommes assignés diagnostiqués (Loomes et al., 2017).



## II. Génétique et étiologie

Professeur Thomas BOURGERON

Depuis le premier article publié en 1977, des études menées sur les jumeaux ont systématiquement révélé une part plus importante d'autistes chez les jumeaux monozygotes (MZ) que chez les dizygotes (DZ). En se basant sur 13 études menées chez les jumeaux (Tick et al., 2016), une méta-analyse a démontré que la concordance du diagnostic de l'autisme entre jumeaux monozygotes était quasiment parfaite avec 0,98 (intervalle de confiance à 95 %, 0,96 - 0,99). La concordance du diagnostic de l'autisme entre jumeaux dizygotes était de 0,53 (intervalle de confiance à 95 %, 0,44 - 0,60) lorsque le taux de prévalence de l'autisme était établi à 5 % (en ligne avec le phénotype élargi de l'autisme) et est passé à 0,67 (intervalle de confiance à 95 %, 0,61 - 0,72) avec un taux de prévalence de 1 %. Le pourcentage d'héritabilité associé aux facteurs environnementaux était compris entre 64 et 91 % et est devenu plus important car le taux de prévalence est descendu de 5 à 1 % (07 – 35 %).

Les premières études génétiques corrélant variations génétiques et autisme se sont basées sur des études cytogénétiques (Gillberg et Wahlstrom, 1985). De nos jours, de nombreuses études ont révélé que la variabilité du nombre de copies d'un gène (CNV) (gain ou perte d'ADN génomique) est de 4 à 7 % chez les patients atteints d'autisme alors qu'elle est de 1 à 2 % chez le groupe témoin ou chez les frères et sœurs non affectés. Au-delà de l'autisme, les « grands » CNV (> 400 kb) qui affectent les gènes sont présents chez 15 % des patients présentant un retard de développement ou une déficience intellectuelle (Coe et al., 2012)(Moreno-De-Luca et al., 2013). La plupart des CNV sont différents d'un individu à un autre mais certains ont été séquentiellement observés chez plusieurs patients.

La première approche pour associer un gène à l'autisme a été de sélectionner les gènes spécifiques des candidats en se basant sur les données des études génétiques ou fonctionnelles ou la combinaison des deux. Cette approche a réussi à identifier différents gènes se trouvant au niveau des synapses impliquées dans l'autisme tels que NLGN3, NLGN4X et SHANK3 (Durand et al., 2007; Jamain et al., 2003). Aujourd'hui, grâce à cette soi-disant avancée en termes de séquençage de nouvelle génération, nous pouvons objectivement explorer tous les gènes du génome via les techniques de séquençage de l'ensemble des régions codantes/séquençage du génome entier (WES, WGS). Plus de 20 études sur les WES/WGS ont été menées, incluant un total de plus de 5 000 familles. D'après ces études, de 3,6 à 8,8 % des patients atteints d'autisme sont porteurs d'une mutation causale *de novo* avec une augmentation par deux des mutations pathogènes chez ses patients, comparé aux frères et sœurs non affectés (Lossifov et al., 2014) (Jiang et al., 2013) (C Yuen et al., 2017; Yuen et al., 2015, 2015). Les porteurs de ces mutations *de novo* étaient plus particulièrement diagnostiqués avec un faible QI non-verbal et étaient plus propices à présenter un retard du développement moteur au cours du développement infantile (et plus tard au



moment de marcher) (Bishop et al., 2017). Dans certains cas, les cellules mutées se retrouvent limitées dans une région spécifique du cerveau (Krupp et al., 2017; Lim et al., 2017) mais avec cette approche, des analyses complémentaires sont nécessaires pour cartographier les régions du cerveau impliquées dans l'autisme. Le génome d'un individu est principalement constitué par les soit-disantes variations génétiques communes que plus de 5% de la population partage. Grâce à la génétique quantitative, il a été estimé que ces variations génétiques communes étaient responsables d'une grande partie des cas d'autisme : 40 % chez les familles simplex et 60 % chez les familles multiplex (Gaugler et al., 2014). Cependant, les polymorphismes nucléotidiques responsables restent largement inconnus dans la mesure où ils sont nombreux (> 100 000) et chacun est associé à un faible risque (ratio observé < 2). Aujourd'hui, la plus grande méta-analyse en termes d'études d'association génétique pangénomique conduite sur plus de 16 000 familles avec des antécédents d'autisme a pu détecter seulement une poignée de polymorphismes nucléotidiques significatifs pour le génome (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017).

Les études moléculaires ont confirmé l'existence de gènes responsables de l'autisme mais la prédisposition génétique à l'autisme pourrait varier d'un individu à un autre. Pour certains individus, une seule mutation *de novo* serait suffisante pour être à l'origine de l'autisme. Pour d'autres, l'accumulation de plusieurs allèles à risque augmentera la probabilité d'être autiste. Curieusement, les variations communes et rares semblent avoir une action additive pour créer le risque d'autisme (Weiner et al., 2017). L'interaction entre les mutations rares ou *de novo* et le bagage génétique influence également la diversité phénotypique observée chez les patients porteurs de mutations pathogènes délétères (Bourgeron, 2015). Chez certains individus, un bagage génétique sera capable de protéger ou de compenser l'impact des variations génétiques rares. À l'inverse, chez certains individus, la capacité de protection du bagage génétique ne sera pas suffisante pour compenser l'impact de la mutation pathogène et ils développeront une forme d'autisme. Dans ce modèle, l'autisme peut être considéré comme un ensemble de plusieurs formes génétiques de l'autisme, chacune d'elle ayant une étiologie différente, allant d'un modèle monogénique à un modèle polygénique.

Bien que les gènes responsables de l'autisme soient nombreux, ils semblent interférer dans un nombre limité de mécanismes biologiques, notamment les protéines principalement impliquées dans le remodelage de la chromatine (régulation de l'expression des gènes) et la plasticité synaptique. En parallèle des études génétiques, les données transcriptomiques ont également confirmé que les gènes impliqués dans l'homéostasie synaptique s'expriment probablement de manière différente dans le cerveau des personnes atteintes d'autisme (Ansel et al., 2016) (Krishnan et al., 2016; Parikshak et al., 2013, 2016; Voineagu et al., 2011). Étonnamment, plusieurs études ont démontré qu'un changement d'activité neuronale semble réguler le niveau et le fonctionnement de nombreux gènes responsables de l'autisme. Ces études sont à l'origine de l'hypothèse selon laquelle une plasticité synaptique anormale et une défaillance dans l'homéostasie synaptique pourraient jouer un rôle majeur dans la prédisposition à l'autisme (Mullins et al., 2016; Bourgeron, 2015).



En résumé, les études menées sur les jumeaux et sur les familles ont constamment révélé la forte contribution génétique de l'autisme sur ces 40 dernières années. Des études génétiques moléculaires ont identifié plus de 100 gènes responsables de l'autisme porteurs de mutations pathogènes rares et pénétrantes chez environ 10 à 25 % des patients. De plus, des études génétiques quantitatives ont démontré que les variations génétiques communes pourraient être responsables du caractère héréditaire de l'autisme. L'ensemble génétique de l'autisme est par conséquent basé sur une interaction complexe entre les mutations communes et les mutations rares et est vraisemblablement différent d'un individu à un autre. Jusqu'à présent, les gènes responsables de l'autisme semblent étrangement centralisés sur un nombre limité de mécanismes biologiques (remodelage de la chromatine, traduction des protéines, dynamique de l'actine et transmission synaptique). L'identification des mutations génétiques a mis la lumière sur les causes de l'autisme et constitue de nouvelles opportunités bénéfiques pour les personnes atteintes d'autisme et leurs proches mais elle soulève également des questions éthiques sur la manière de manipuler cette information.



### III. Prématurité, neuro-inflammation et troubles du spectre autistique

Professeur Pierre GRESSENS, MD-PhD

L'Organisation Mondiale de la Santé a évalué qu'au moins 15 millions de nouveau-nés naissent prématurément chaque année (37 ou 40 semaines avant le terme). Mondialement, cela représente environ 1 nourrisson prématuré sur 10. Sur ces 15 millions de nourrissons nés prématurément, environ 1 million ne survivra pas et une large proportion des survivants présentera des déficiences neurocomportementales permanentes (Harrison et Goldenberg, 2016; Liu et al., 2016). Les nourrissons nés prématurément semblent posséder un QI inférieur et moins performant que leurs congénères du même âge nés à terme dans certains domaines cognitifs tels que les fonctions exécutives, le traitement du langage et le fonctionnement de la mémoire (Cheong et al., 2017; Doyle et al., 2015; Moore et al., 2012; Pascoe et al., 2013; Raju et al., 2017; Spittle et al., 2017). Ces déficiences commencent à s'observer au début de l'enfance et sont permanentes ; ces observations ont été faites dans de grands groupes de nourrissons nés prématurément jusqu'à l'adolescence et à l'âge adulte tardif (Healy et al., 2013; Heinonen et al., 2015). La gravité des résultats de ces personnes nées prématurément est directement liée à la gravité de la naissance prématurée et elle est modulée par de nombreux facteurs qui seront étudiés ci-après (c.-à-d. inflammation, stress, génétique). De plus, comparé aux enfants nés à terme, les prématurés extrêmes (naissance 28 semaines avant le terme de la grossesse) ont entre 10 et 17 fois plus de risque de développer un TSA (Joseph et al., 2017; Leviton et al., 2018; Limperopoulos et al., 2008a). Les enfants prématurés et nés à terme atteints d'un TSA ne présentent pas exactement les mêmes phénotypes : les enfants prématurés présentent généralement un sous-type de TSA avec des troubles de la communication et sociaux mais ils ne présentent pas de comportements répétés et stéréotypés (Johnson et al., 2010).

Chez les nourrissons nés à terme, il est largement reconnu qu'un TSA est lié à une association de facteurs génétiques et environnementaux dont la proportion de chacun de ces facteurs est différente selon l'individu (Kim and Leventhal, 2015). Chez les enfants prématurés, une lésion cérébrale, appelée "encéphalopathie du prématuré », est souvent la conséquence d'une neuro-inflammation, générée par les cellules microgliales et les astrocytes. L'encéphalopathie du prématuré est en partie caractérisée par des anomalies de la substance blanche et des troubles synaptiques (Kinney, 2009). À l'instar d'un nombre significatif de nouveau-nés prématurés, les nourrissons nés à terme de la même famille développeront un TSA (notre argument principal est que l'exposition à une neuro-inflammation sur l'équivalent du dernier trimestre est un facteur environnemental important dans le développement d'un TSA). En effet,





le seul facteur de risque principal pour une naissance prématurée est l'infection/inflammation entre la mère et le fœtus : entre 25 et 40 % des naissances prématurées sont liées à des infections dues, soit à la rupture prématurée des membranes, soit à un diagnostic non établi. De plus, les nouveau-nés prématurés sont souvent exposés à des infections néonatales telles que la septicémie néonatale, la ventilation mécanique et l'entérocolite nécrotique (Hagberg et al., 2015; Joseph et al., 2017; Kuban et al., 2015; Leviton et al., 2018). En réponse à l'infection à l'inflammation, les cellules immunitaires du système produisent une multitude de cytokines et de chimiokines (McElrath et al., 2011; Menon et al., 2009). Grâce à un mécanisme pas tout à fait connu qui impliquerait vraisemblablement la cyclooxygénase inducible des cellules endothéliales et le nerf vague, l'inflammation du système induit une neuro-inflammation principalement générée par les cellules microgliales et les astrocytes. Cette neuro-inflammation joue un rôle central dans la pathogenèse de l'encéphalopathie du prématuré.

Les marqueurs neuropathologiques de l'encéphalopathie du prématuré ainsi que l'imagerie rappellent ce qui a été décrit dans des études post-mortem chez les patients atteints d'un TSA : trouble de la myélinisation liée à un trouble de la maturation des oligodendrocytes, connectivité réduite, anomalie de la fonction synaptique et diminution de certaines classes d'interneurones (Billiards et al., 2008; Buser et al., 2012; Verney et al., 2012a, Ball et al., 2013b; Eaton-Rosen et al., 2017; Garcia et al., 2018; Kelly et al., 2015; Vinall et al., 2013).

Les cellules microgliales sont les cellules immunitaires résiduelles du cerveau et de la moelle épinière dérivées de progéniteurs myéloïdes du sac vitellin qui migrent vers le neuro-épithélium lors du développement embryonnaire précoce pour devenir effecteurs du développement et de l'homéostasie du cerveau (Ginhoux et al., 2010; Kierdorf et al., 2013; Tay et al., 2017b). Les cellules microgliales expriment une multitude de récepteurs tels que les récepteurs des cytokines/chimiokines, et de récepteurs membranaires reconnaissant des motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires et des motifs moléculaires associés à des pathogènes de façon à détecter les modifications environnementales. En plus de leurs fonctions immunitaires, les cellules microgliales ont un rôle à la fois spécifique et critique durant le développement normal du cerveau et tout au long de la vie. Lors de la neurogenèse, les cellules microgliales favorisent la mort sélective des cellules progénitrices neuronales dans différentes régions en produisant des DRO et en phagocytant les cellules étrangères (Sierra et al., 2010). Par opposition, les cellules microgliales favorisent la survie des neurones de la couche V (Ueno et al., 2013) ainsi que le niveau de fonctionnement de maturation en exprimant le gène IGF1 (Wlodarczyk et al., 2017). Dans la substance blanche, les cellules microgliales sont connues pour favoriser la fasciculation axonale, tandis que les axones voisins qui se déplacent simultanément adhèrent l'un à l'autre. Les cellules microgliales sont également importantes pour assurer la myélinisation normale (Wlodarczyk et al., 2017). Les cellules microgliales contribuent également à l'assemblage de circuits en contrôlant la position laminaire d'interneurones somatosensoriels (Pont-Lezica et al., 2014; Squarzoni et al., 2014; Ueno et al., 2013). Une autre fonction principale des cellules microgliales lors du développement est leur interférence au niveau de mécanismes de formation et d'élagage synaptiques. De récentes études ont démontré que les cellules



microgliales de P8 à P10 favorisaient le rôle des filopodia dans la formation synaptique induite par le  $Ca^{2+}$  (Miyamoto et al., 2016). De plus, de P8 à P21, les cellules microgliales induisent l'élagage synaptique en marquant les synapses les plus faibles avec un système complémentaire. Elles sont ensuite phagocytées (Paolicelli et al., 2011). Cela renforce la résistance et la plasticité des synapses.

Le fait que chaque perturbation de ces fonctions neuro-développementales normales soit associée à un TSA ne signifie rien (Fernandez de Cossio et al., 2017; Jawaid et al., 2018; Li and Barres, 2018; Miyamoto et al., 2016; Pierre et al., 2017; Tay et al., 2017a; Tay et al., 2017b; Thion and Garel, 2017). Dans les cerveaux des prématurés post-mortem, notre équipe a antérieurement démontré que les lésions kystiques étaient plus entourées par des cellules microgliales, comparé aux cerveaux des personnes nées à terme. Cela suggère que l'activation des cellules microgliales pourrait être un élément clef dans les anomalies de la substance blanche et de la substance grise (Hagberg et al., 2016; Hagberg et al., 2002; Verney et al., 2012a; Verney et al., 2010b). Cette association entre microgliose et lésion a été observée et étudiée dans des modèles de lésion cérébrale périnatale (Baud et al., 2004; Dean et al., 2009; Favrais et al., 2011; Fleiss et al., 2012; Kaur et al., 2013; Ophelders et al., 2016; Schmitz et al., 2014; Tahraoui et al., 2001)(Baburamani et al., 2014).

L'analyse transcriptomique des cellules microgliales chez une souris atteinte d'encéphalopathie du prématuré a révélé que non seulement ces cellules étaient polarisées vers un phénotype pro-inflammatoire mais également que de nombreuses transcriptions correspondant à la fonction normale des cellules microgliales durant le développement du cerveau étaient significativement inhibées (Krishnan et al., 2017). Cela suggère que ces cellules microgliales immatures perdent leurs fonctions développementale et homéostatique suite à un stimulus inflammatoire.



## IV. TSA et imagerie cérébrale

Professeur Nouchine HADJIKHANI

L'autisme est un trouble du développement, ce qui signifie que le cerveau des personnes atteintes d'autisme ne s'est pas développé de la même façon que les individus dits normaux, et ce probablement dès in utero. Malheureusement, il n'est pas possible aujourd'hui de diagnostiquer un TSA en examinant l'anatomie ou le fonctionnement du cerveau avec une IRM. Le diagnostic de l'autisme se fonde sur l'examen du comportement et des antécédents médicaux.

Les chercheurs ont tenté de comprendre les différences qu'il existe entre un cerveau sain et le cerveau d'une personne atteinte de TSA mais les résultats restent flous. Une étude récente, fondée sur les radiologies anatomiques de plus de 1 000 individus atteints de TSA et un groupe témoin, n'a pas réussi à établir de différences de volume (que ce soit l'intégralité du cerveau ou des zones spécifiques), excepté que les individus atteints de TSA présentent de plus grands ventricules (non spécifiques) (Haar, Berman, Behrmann, & Dinstein, 2016). Néanmoins, de récentes études histologiques post-modernes (Stoner et al., 2014) ont montré de faibles changements dans les centres corticaux de certaines zones du cerveau et il est possible que de futures études soient capables de révéler ces changements *in vivo* et de donner une meilleure compréhension de l'autisme.

Cependant, certains chercheurs ont tenté de déterminer s'il existait une façon de diagnostiquer un TSA chez les enfants à risque (les enfants ayant des frères et sœurs déjà diagnostiqués autistes). Ils ont basé leurs études sur le fait que si l'on peut prédire qu'un enfant développera un TSA, alors il est possible d'implémenter des stratégies d'intervention précoces, ce qui pourrait renforcer le développement du cerveau dans les zones qui sont potentiellement affectées. Dans une étude se penchant sur l'anatomie du cerveau (Hazlett et al., 2017), une IRM structurale du cerveau de nourrissons âgés de 6 à 12 mois a pu déterminer avec une assez grande précision (valeur prédictive positive de 81 % et sensibilité de 88 %) que 8 enfants sur 10 rempliraient les critères diagnostiques d'un TSA à l'âge de 2 ans.

Les chercheurs ont également tenté d'établir si une IRM fonctionnelle pourrait prédire un TSA chez les frères et sœurs des autistes à risque en regardant les différences de synchronisation de certaines régions du cerveau d'un individu à un autre (Emerson et al., 2017). Grâce aux techniques de classification de l'intelligence artificielle, ils ont démontré que cette méthode prédirait correctement le diagnostic de 9 enfants sur les 11 qui ont passé une IRM à l'âge de 6 mois et qui avaient été diagnostiqués avec un TSA à l'âge de 2 ans. Dans cette même étude, les 48 enfants diagnostiqués autistes ont obtenu des résultats négatifs.

Il existe, bien entendu, de nombreux problèmes techniques à pallier lorsqu'il s'agit de faire passer une IRM à des enfants, dans la mesure où cette technique est extrêmement sensible aux mouvements. Généralement, les chercheurs ont des protocoles plutôt sophistiqués à leur disposition pour faire passer



des IRM à ces nourrissons lorsqu'ils sont naturellement endormis. En effet, il n'est éthiquement pas acceptable de provoquer un endormissement artificiel à un bébé en relativement bonne santé étant donné que l'anesthésie est potentiellement dangereuse pour le développement du cerveau. Pour les enfants plus âgés et ceux présentant une déficience intellectuelle, des protocoles ont été développés en se basant sur les principes de l'analyse appliquée du comportement de façon à obtenir des imageries anatomiques avec un minimum de mouvements (Nordahl et al., 2016) et pour la collecte des données, des protocoles ont été développés pour compenser ces mouvements (Tisdall et al., 2016).

On peut également avoir recours à une IRM pour les individus plus âgés, particulièrement ceux atteints d'autisme de haut niveau (ceux qui peuvent suivre des instructions et rester immobile dans la machine IRM) afin d'étudier les différences/similarités sur la façon dont le cerveau traite les informations chez les autistes et chez les individus « normaux ».

Les résultats de ce type de recherches ont été obtenus en comparant un groupe d'individus autistes et un groupe d'individus sains. Ces résultats n'auraient probablement pas été concluants ou interprétables à l'échelle de l'individu. L'examen de ces études dépasse largement la portée de cet article mais nous pouvons cependant faire ressortir quelques points des 2 000 articles écrits à ce sujet :

1. Les individus atteints de TSA semblent ne pas regarder au même endroit que les individus sains et cela donne différents modèles d'activité cérébrale, lorsque le regard n'est pas contrôlé.
2. L'activité des zones corticales du « cerveau social » semble réduite chez les personnes atteintes d'un TSA lorsqu'elles sont confrontées à des stimuli tels que l'observation de figures.
3. Parallèlement, l'activité des zones du cerveau qui traitent la menace semble augmentée chez les personnes atteintes d'un TSA lorsqu'elles sont contraintes à regarder quelqu'un dans les yeux.
4. L'activité des aires du cerveau gérant l'affect semble fonctionner également chez les individus atteints de TSA lorsqu'ils voient d'autres personnes souffrir et sont capables d'empathie.
5. Des différences de connexion entre différentes aires du cerveau ont été observées mais leur présence ainsi que leur signification restent à démontrer.

En plus d'une IRM, d'autres techniques telles que l'électroencéphalographie (EEG) ou la magnétoencéphalographie (MEG) peuvent donner des indications précises en termes de fonctionnement et de synchronisation du cerveau. Par exemple, elles peuvent déterminer s'il existe un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition du cerveau des personnes atteintes d'un TSA avec trop d'excitation et pas suffisamment d'inhibition (ce qui pourrait être, par exemple, à l'origine de la grande proportion d'épileptiques chez les personnes atteintes d'un trouble du spectre autistique). Différents groupes de travail se penchent actuellement sur ces techniques pour voir si elles peuvent nous aider à découvrir un marqueur biologique de l'autisme qui ne faciliterait pas uniquement son diagnostic mais également le suivi du traitement pharmaceutique.

En résumé, l'imagerie cérébrale reste un moyen de recherche et non un moyen de diagnostiquer un TSA. Il est possible que dans quelques années, le progrès rende envisageable l'examen et la « classification » des cerveaux humains afin de nous permettre d'obtenir les mesures objectives nécessaires pour suivre l'efficacité du traitement.



## V. Évaluation psychiatrique et traitement de l'autisme

Professeur Mohammad GHAZUDDIN

Les symptômes principaux de l'autisme sont l'absence de contact social et des intérêts limités. Généralement, les docteurs constatent chez les enfants de plus de 3 ans atteints d'autisme des troubles du comportement tels que l'hyperactivité, l'agressivité et les changements d'humeur. Ces symptômes peuvent être suffisamment graves pour justifier d'un diagnostic séparé : déficit de l'attention avec hyperactivité, dépression, etc. Le terme comorbidité est généralement utilisé pour désigner l'association de deux ou plusieurs maladies, liées ou non, chez un même individu. La comorbidité chez les autistes peut être généralement divisée en deux catégories : comorbidités médicale et psychiatrique. L'épilepsie, le syndrome de l'X fragile et la sclérose tubéreuse sont des exemples de comorbidités. Cette brève synthèse décrit l'occurrence des troubles psychiatriques courants chez les autistes, y compris ceux atteints du syndrome d'Asperger.

Prévalence :

Bien que certains patients décrits dans les premières études de Kanner auraient été probablement diagnostiqués avec des comorbidités psychiatriques, les premières études réalisées sur ce sujet se concentraient principalement sur les adultes atteints du syndrome d'Asperger (Wing, 1981). Concernant les enfants et les adolescents, la première étude systématique sur ce sujet a révélé que 6 enfants atteints d'autisme sur 68 (9 %), âgés de 2 à 17 ans, présentaient également un trouble psychiatrique (Ghaziuddin et al., 1992). Trois patients présentaient des troubles de l'humeur, l'un souffrait de trouble obsessionnel compulsif ; un autre souffrait de trichotillomanie et de trouble involontaire convulsif. Aucun n'a été diagnostiqué schizophrène. Comparé à des études plus récentes, la prévalence de comorbidités psychiatriques était basse dans cet échantillon, probablement car les critères de diagnostic de l'autisme n'étaient pas les mêmes et que certains patients ne remplissaient pas tous ces critères, mais seraient très probablement diagnostiqués avec un TSA aujourd'hui. De plus, 57 patients présentaient des défaillances intellectuelles additionnelles, rendant très probablement le diagnostic plus difficile à établir. Une étude ultérieure menée par les mêmes chercheurs (Ghaziuddin et al., 1998) a démontré que sur 35 patients (âgés de 8 à 51 ans) atteints du syndrome d'Asperger (d'après les critères diagnostiques du DSM-IV : intelligence normale et pas de retard de langage), 23 (65 %) étaient diagnostiqués avec un trouble psychiatrique supplémentaire au moment de l'examen ou du suivi (2 ans après l'examen initial). Les enfants souffraient vraisemblablement d'un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité alors que la plupart des adolescents et des adultes étaient dépressifs (Ghaziuddin et al., 1998). Des études plus récentes ont confirmé ces chiffres (Siminoff et al., 2008). Cependant, une récente étude de suivi conduite



sur 20 ans chez les garçons atteints du syndrome d'Asperger a révélé que seulement 3 garçons sur 50 ne répondaient pas aux critères diagnostiques de tout trouble psychiatrique. Dans cet échantillon, le taux de prévalence des comorbidités psychiatriques était de 96 % (Gillberg et al., 2016). Ainsi, la prévalence des comorbidités psychiatriques dépend de différents facteurs tels que le QI moyen de l'échantillon, la présence de compétences verbales, les critères de diagnostic de l'autisme et des comorbidités psychiatriques, l'âge au moment du diagnostic et la présence de maladies associées.

Les troubles psychiatriques fréquents chez l'autiste :

Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH); le TDAH est le trouble psychiatrique le plus commun chez les jeunes enfants qui se déclare généralement avant l'âge de 7 ans. Il est caractérisé par l'inattention, l'hyperactivité, la distractibilité et l'impulsivité bien que l'hyperactivité ne soit pas toujours présente, surtout chez les filles. Des troubles de l'humeur tels que l'irritabilité et les crises de colère peuvent survenir. Les enfants atteints d'autisme souffrent généralement de problèmes d'attention et de concentration. Néanmoins, un diagnostic complémentaire de TDAH est justifié lorsque les symptômes sont suffisamment graves pour nécessiter un traitement. Avant le début de la puberté, le TDAH est le trouble psychiatrique le plus fréquent chez les enfants atteints d'autisme, surtout chez les garçons. Parfois, un TDAH sévère peut être apparenté à l'autisme et réciproquement. Bien que de récentes études aient démontré que les symptômes de ces deux troubles peuvent se recouper, les déficits sociaux d'un TDAH se manifestent généralement par l'impulsivité et l'hyperactivité plutôt que par l'absence de réciprocité, comme c'est le cas chez les enfants autistes. De plus, une personne atteinte de TDAH n'a pas d'intérêts restreints ni de problèmes comportementaux. En ce qui concerne le traitement, ces deux troubles devraient être pris en charge de façon concomitante. En plus du traitement classique contre l'autisme, le traitement du TDAH devrait associer une scolarité adaptée, des médicaments et une thérapie comportementale. La conséquence du TDAH sur l'autisme ne résulte pas uniquement de la sévérité des symptômes de ces deux troubles mais aussi de la présence de facteurs tels que défaillance intellectuelle et troubles de l'humeur.

Troubles de l'humeur : La dépression et les troubles de l'humeur sont les troubles psychiatriques les plus fréquents chez les personnes atteintes d'autisme et elles en souffrent tout au long de leur vie. Si on prend un échantillon d'enfants provenant de la même communauté, ceux atteints d'autisme de haut niveau (intelligence normale, QI > 70) ou du syndrome d'Asperger souffrent plus d'anxiété et de troubles de l'humeur (Kim et al., 2000). Les autistes dotés d'une intelligence normale sont plus souvent diagnostiqués dépressifs que ceux présentant une défaillance intellectuelle, ce qui est probablement dû à leurs compétences verbales. Plusieurs facteurs sont à l'origine de la dépression chez les autistes, notamment le facteur génétique et l'environnement personnel. Les affections médicales connexes, telles que l'épilepsie, augmentent le risque de toute forme de troubles psychiatriques chez les personnes atteintes d'autisme, y compris les troubles de l'humeur. La présence de dépression chez les personnes atteintes d'autisme dépend principalement du niveau de fonctionnement de la maladie. Pour ceux avec un faible niveau de fonctionnement, les principaux symptômes se caractérisent par un changement de comportement (habileté affectée, perte de poids, mutisme, etc.). Pour ceux avec un haut niveau de fonctionnement, c'est-à-dire ceux qui ont de relativement bonnes compétences verbales et un niveau



"normal" d'intelligence, leurs symptômes ressemblent à ceux d'une dépression chez la population générale. En plus de ces symptômes, les personnes atteintes d'autisme manifestent des caractéristiques particulières telles que le changement d'obsessions. Un trouble bipolaire peut apparaître chez les personnes atteintes d'autisme, particulièrement pour celles ayant des compétences verbales et une intelligence normales. Cependant, il est difficile de diagnostiquer un trouble bipolaire chez l'enfant, particulièrement pour ceux ayant une déficience intellectuelle et des problèmes de communication. Il existe également une coïncidence symptomatique avec les autres troubles psychiatriques, par exemple, un TDAH et un comportement agressif. Chez les personnes atteintes d'autisme, la dépression et les troubles de l'humeur sont traités par une thérapie et des médicaments. Le comportement suicidaire est un risque reconnu et grandissant chez les personnes atteintes d'autisme, particulièrement chez celles ayant une intelligence normale. En effet, l'étude menée par Lorna Wing sur 34 patients atteints du syndrome d'Asperger a révélé que 11 % d'entre eux avaient tenté de se suicider (Wing, 1981). Chez les autistes, un comportement suicidaire est à dissocier d'un comportement d'automutilation répété. Le comportement d'automutilation répété est fréquent chez les personnes ayant un faible niveau de fonctionnement, particulièrement chez celles souffrant d'une déficience intellectuelle sévère. Le nombre d'autistes souffrant d'un réel comportement suicidaire n'est pas connu. En se basant sur un rapport sur les conditions de vie des adultes atteints d'autisme, la National Autistic Society (organisme de bienfaisance britannique pour les personnes atteintes d'un TSA) s'est aperçu que 8 % des patients se sont sentis suicidaires ou ont tenté de se suicider (Barnard, 2001). La dépression est généralement la cause sous-jacente de tentatives de suicide, y compris chez les personnes autistes. Les cliniciens et les professionnels de santé devraient être conscients de ce risque de comportement suicidaire chez cette population.

Trouble anxieux et autisme : différents troubles anxieux frappent les personnes atteintes d'autisme tout au long de leur vie. Les types de troubles anxieux fréquents sont : le trouble d'anxiété généralisée (TAG), l'anxiété sociale, l'anxiété de séparation, etc. Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) peut également faire partie du spectre des troubles anxieux, de même que certaines phobies, telles que le vertige ou la bélonéphobie, ou encore le mutisme sélectif. La détection de la comorbidité des troubles anxieux chez les autistes est compliquée du fait de la concomitance des symptômes autistiques et des comorbidités médicales. De plus, les symptômes de l'anxiété peuvent être difficiles à identifier dans la mesure où ces personnes souffrent de problèmes de communication et de reconnaissance émotionnelle (Leyfer et al., 2006). L'évaluation des symptômes anxieux chez l'autiste commence par la détermination du niveau de fonctionnement de la personne autiste. Les maladies comme les troubles de la thyroïde devraient être exclues dans la mesure où elles peuvent causer des troubles anxieux. Des échelles d'évaluation et des outils devraient être utilisés pour établir un référentiel des symptômes et les traitements associés, particulièrement pour l'autisme de haut niveau. Lorsqu'ils surviennent, les symptômes de dépression concomitants devraient être identifiés. Le traitement des autistes de niveau 2, ou plus particulièrement des autistes ne présentant pas de troubles du langage, consiste en une thérapie individuelle (psychothérapie de soutien, intervention de crise ou thérapie cognitivo-comportementale, selon le cas et les ressources disponibles). En raison de leur rigidité et de leur difficulté à comprendre la perspective des autres, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) peut poser des difficultés, y compris chez les



Individus ne souffrant pas de troubles de la communication verbale. La TCC doit être ajustée pour les personnes atteintes d'autisme, en fonction de leur niveau de développement cognitif, en leur apprenant à gérer leur stress, des techniques de relaxation, en utilisant leurs intérêts personnels comme agent renforçateur et en adoptant un plan de traitement structuré. L'usage d'une approche plus concrète par le thérapeute et l'implication des parents et des professeurs sont bénéfiques. L'usage de médicaments devrait être envisagé si les symptômes persistent ou empirent. Généralement, aux États-Unis, le traitement consiste en la prise d'antidépresseurs tels que la fluoxétine ou la sertraline, même si leur efficacité n'a été démontrée que modestement. Certains cas graves peuvent nécessiter la prise de neuroleptiques ou de benzodiazépines, tout du moins sur une courte période de temps. Une courte hospitalisation peut également être requise afin d'assurer la sécurité de l'individu, dans le but de clarifier le diagnostic et de débiter le traitement.

Troubles des habitudes et des impulsions, y compris l'agressivité : un trouble des habitudes et des impulsions peut être défini comme une maladie survenant chez les individus qui ne peuvent pas ou ne contrôlent pas leurs impulsions. Si le trouble n'est pas traité, il peut conduire à un certain degré d'atteinte pour les individus et/ou leur entourage. L'expression "Trouble explosif intermittent" est utilisée lorsque le symptôme principal est l'agression physique. Ce diagnostic est généralement réservé aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques ou maladies, de la schizophrénie à l'autisme et en passant par un traumatisme crânien ou une défaillance intellectuelle. Les autistes sont diagnostiqués avec un trouble des habitudes et des impulsions lorsqu'ils se complaisent dans des comportements répétés provoquant un état de détresse important chez eux et plus souvent, chez les autres. Voici quelques exemples : actes répétés d'agression envers les autres (coups, coups de pied, crachats, bousculades, etc.), comportements sexuels inappropriés (exhibitionnisme, masturbation en public, attouchements, etc.), usage répété de grossièretés, pyromanie, etc. Les causes psychiatriques sous-jacentes telles que la dépression ou la psychose, et tout facteur médical tel qu'une lésion cérébrale ou une défaillance intellectuelle devraient faire l'objet d'une analyse minutieuse. Le traitement associe généralement thérapie et médicaments. Si leur comportement est dangereux pour les autres et ne relève pas d'une cause médicale ou psychiatrique, il est préférable de consulter les services de médecine légale. Le traitement et les résultats du traitement dépendent du quotient intellectuel du patient, de sa faculté à comprendre et à coopérer, de l'exclusion des facteurs environnementaux et du traitement concomitant pour d'autres troubles psychiatriques.

Catatonie : la catatonie est un trouble psychiatrique grave caractérisé par des mouvements lents du corps et par le déclin du niveau général de fonctionnement intellectuel. Si elle n'est pas traitée, la catatonie peut conduire à une morbidité grave. Dans quelques cas, elle peut conduire à la mort suite à une déshydratation et à une malnutrition. La plupart des cas de catatonie peuvent être accélérés par des causes psychiatriques telles que la dépression ou la psychose et quelques cas par des maladies telles que les infections. Cependant, dans certains cas, aucune cause n'est détectée (Association américaine de psychiatrie, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Il arrive parfois qu'un même patient souffre de catatonie de manière répétée, c'est ce que l'on appelle la catatonie périodique. Il est dit qu'environ 15 % des autistes développent une catatonie à la fin de l'adolescence ou à l'âge adulte (Wing et Shah, 2007). Les symptômes commencent généralement par une lenteur obsessionnelle accompagnée ou non de troubles de l'humeur. Il n'est pas rare que le patient soit diagnostiqué avec un





trouble obsessionnel compulsif dans un premier temps. Par exemple, un adolescent atteint d'autisme se portant relativement bien, commence à montrer de plus en plus de comportements compulsifs. Il peut également prendre plus de temps pour exécuter certains mouvements, comme par exemple pour passer une porte ou finir ses repas. Ce qui peut conduire graduellement à ce que la personne se fige dans des positions singulières. Il peut également commencer à moins parler et même devenir totalement muet. Il peut également commencer à manger moins et seulement si cela lui est demandé. L'examen clinique peut révéler des symptômes classiques de catatonie tels que la rigidité et la flexibilité cireuse. Nous n'avons pas réussi à établir pourquoi certains autistes sont plus enclins à développer une catatonie. Bien que les troubles comorbides tels que la dépression peuvent être responsables, la catatonie peut être expliquée par des facteurs médicaux non décelés. De plus, les neuroleptiques peuvent augmenter le risque de catatonie et de syndrome malin des neuroleptiques, une maladie associée qui met en évidence le fait que les personnes atteintes d'autisme doivent éviter la consommation excessive de neuroleptiques. Non traitée, la catatonie peut mettre la vie des patients en danger. La cause de la mort est généralement la faim. Cependant, tous les adolescents atteints d'autisme présentant de plus en plus de troubles du comportement devraient être examinés. L'hospitalisation peut être envisagée. Un examen médical et psychiatrique complet devrait être réalisé ainsi que les analyses médicales nécessaires telles que la mesure du taux sérique de l'enzyme CPK (Créatine PhosphoKinase). La prise de neuroleptiques doit être discontinuée et les benzodiazépines devraient être administrées lors des phases aiguës.

Schizophrénie : il a toujours existé une relation privilégiée entre la schizophrénie et l'autisme. Lorsque l'autisme a été découvert, il a été décrit comme une maladie psychologique transmise par des mères incompetentes. De nombreuses autorités l'ont considérée comme une forme de schizophrénie. En effet, les termes "psychose infantile" et "schizophrénie infantile" étaient utilisés pour décrire des enfants que l'on diagnostiquerait aujourd'hui avec un TSA. Des études menées plus tardivement au Royaume-Uni par Kolvin et ses collègues ont été déterminantes et ont démontré les différences qu'il existe entre la schizophrénie et l'autisme. Aujourd'hui, ces deux maladies sont différenciées en fonction : de l'âge à laquelle elles se déclarent, des signes et des symptômes, des antécédents médicaux, de l'association avec un trouble convulsif et une défaillance intellectuelle, de l'évolution de la maladie, et de la réponse au traitement. La schizophrénie se déclare généralement au moment de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Les schizophrènes souffrent d'hallucinations et/ou de délires. Ils présentent des antécédents médicaux de schizophrénie ou de troubles du spectre schizophrénique mais aucune association évidente avec l'épilepsie ou un retard mental. Bien souvent la maladie est chronique et peut être parfois ponctuée par des épisodes de quasi-guérison complète. Parallèlement, l'autisme se déclare la plupart du temps avant l'âge de trois ans. Les autistes présentent de forts antécédents médicaux de troubles du spectre autistique. Épilepsie et retard mental sont souvent associés à l'autisme. L'autisme se manifeste de façon chronique lorsque les traitements médicamenteux ne sont pas fructueux. Cependant, certains patients atteints d'autisme, peuvent développer des psychoses, particulièrement à l'adolescence et à l'âge adulte, qui sont généralement dues à des troubles de l'humeur tels que la dépression ou un stress aigu. Bien que la plupart des études s'accordent sur le fait que le taux de prévalence de la schizophrénie n'est pas plus élevé chez les autistes, des preuves émergentes révèlent que certains patients présentent les mêmes symptômes que les schizophrènes, ce qui est probablement dû à un mécanisme génétique similaire. Par exemple, un trouble psychotique et l'autisme peuvent survenir à l'adolescence suite au syndrome de délétion 22q11. Qu'elle qu'en soit la cause, le succès du traitement d'un trouble psychotique chez les



personnes atteints d'autisme dépend de l'élimination de tout facteur médical, y compris la consommation de drogues illicites, de la sécurité du patient et des professionnels de santé, du contrôle de la psychose par traitement médicamenteux tel que la rispéridone ou stabilisateurs de l'humeur tels que le valproate. Un suivi régulier et consciencieux est également nécessaire.

Autres maladies : en plus des maladies décrites ci-dessus, les personnes atteintes d'autisme peuvent développer d'autres troubles psychiatriques telles que les troubles du comportement alimentaire. Certains autistes peuvent développer une anorexie nerveuse avec une image de soi déformée et des restrictions alimentaires. Réciproquement, certains individus atteints d'anorexie nerveuse et d'autres troubles du comportement alimentaire peuvent présenter des caractéristiques autistiques. Il convient de noter que certains enfants autistes consultent pour la première fois non pas pour leur manque de communication sociale mais pour les problèmes de nutrition comprenant : restrictions alimentaires, refus de manger, intolérance à certains aliments, habitudes alimentaires compulsives et rigides, mastication répétée, vomissements fréquents, etc. Le trouble de la prise alimentaire évitant/restrictif (TPAÉR) a récemment été ajouté au système de classification de la 5e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Cette maladie est particulièrement associée à l'autisme. Par ailleurs, le trouble de l'identité sexuelle est de plus en plus diagnostiqué chez les personnes atteintes d'autisme. Ce trouble se caractérise par une personne mécontente de son sexe biologique et qui souhaiterait changer de sexe grâce à la chirurgie ou à toute autre intervention. Le mutisme sélectif peut également être associé à l'autisme (l'enfant décide de parler uniquement dans certaines situations) ainsi qu'à la toxicomanie et/ou à l'alcoolisme chez certains autistes à l'âge adulte.

Conclusion :

L'autisme ne survient généralement pas de lui-même, excepté pour les enfants de moins de trois ans. Dans bon nombre de cas, il survient avec des maladies médicales ou psychiatriques. Le trouble le plus généralement associé à l'autisme chez l'enfant est le TDAH et chez l'adolescent et l'adulte, il s'agit de la dépression, faisant écho aux taux de troubles psychiatriques dans la population générale. L'autisme se manifeste tout au long de la vie et ses symptômes et comorbidités psychiatriques changent avec le temps. Ainsi, un enfant diagnostiqué autiste à l'âge de 7 ans peut être diagnostiqué épileptique ou avec un trouble anxieux à l'âge de 13 ans et dépressif à 15 ans. Dans notre population, les causes des troubles psychiatriques incluent une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et médicaux. Bien que la comorbidité psychiatrique de l'autisme touche de plus en plus de personnes, certains points restent à soulever. Premièrement, on a tendance à éviter d'employer le terme « psychiatrique » et on emploiera plus volontiers le terme « comportemental », ce qui peut représenter une barrière aux besoins de santé mentale des personnes atteintes d'un TSA. Les soignants et les professionnels de santé devraient recevoir l'enseignement nécessaire sur la comorbidité de l'autisme et les risques associées lorsqu'elle n'est pas identifiée. Deuxièmement, des études systématiques devraient être réalisées pour estimer le taux de prévalence des troubles psychiatriques chez les personnes plus âgées atteintes d'autisme car le trouble et ses symptômes se manifestent tout au long de la vie du patient. Enfin, les outils adéquats pour établir le diagnostic et les stratégies de traitement devraient être spécialement conçus pour les autistes, surtout pour ceux présentant un déficit intellectuel et de graves problèmes de communication.



## VI. Évaluation médicale, traitement biomédical et MCP

Professeur Robert L HENDREN

(cf. Chapitres I et V de ce Livre blanc)

Les signes cliniques de l'autisme apparaissent généralement à l'âge de 2 ou 3 ans, et parfois même avant, à l'âge de 18 mois. Des retards de développement associés peuvent même survenir avant. À 6 mois, les signes avant-coureurs de l'autisme se caractérisent par peu ou pas de sourires ou autres expressions chaleureuses et joyeuses, à 9 mois, par peu ou pas de contact visuel, sons, sourires ou autres expressions faciales, à l'âge de 12 mois, peu ou pas de babillage, de gestes tels que pointer du doigt, montrer, atteindre un objet ou faire un signe, de réponse à son nom, à 16 mois, très peu ou pas de mots, et à 24 mois, très peu ou pas de phrases significatives à deux mots (imitation et répétition non comprises) et à tout âge, la perte du langage ([www.AutismSpeaks.org](http://www.AutismSpeaks.org)).

Diagnostiquer un TSA n'est pas chose aisée car il n'existe aucun test médical pour confirmer le diagnostic. Établir un diagnostic implique de passer un test de dépistage développemental pour déterminer si le développement de l'enfant est normal ainsi qu'une évaluation diagnostique comprenant des tests comportementaux et cognitifs standardisés (Lord et al., 2006).

Pour établir le diagnostic d'un trouble du spectre autistique (TSA), l'examen médical comprend l'étude complète des antécédents médicaux et du développement de l'enfant, l'auscultation physique et l'examen approfondi des mécanismes biologiques avec une attention particulière sur : les troubles gastro-intestinaux, les troubles convulsifs, les stigmates génétiques et les déficits immunitaires. Les diagnostics suivants devraient être également pris en compte : perte auditive, défaillance intellectuelle, trouble du langage, apraxie verbale, convulsions, TDAH, TOC, TIC, troubles anxieux, troubles de l'humeur, troubles psychotiques, troubles du sommeil et agressivité.

Pour obtenir des résultats fiables, il faut procéder à des analyses médicales, incluant un examen hématologique complet : examen de la fonction hépatique, numération sanguine (numération différentielle leucocytaire et numération plaquettaire) et faire le test pour le syndrome de l'X fragile. Une hybridation génomique comparative sur micro-réseau devrait être réalisée. Suite à l'examen des antécédents médicaux et l'auscultation, des examens complémentaires peuvent être nécessaires. L'imagerie médicale est fréquemment préconisée par les spécialistes mais elle est vraiment nécessaire lorsque les antécédents médicaux ou l'auscultation révèlent une anomalie.



Les médecins faisant le choix d'avoir recours à une médecine complémentaire et parallèle (particulièrement lorsque les antécédents médicaux ou l'auscultation le préconisent) font les analyses suivantes : magnésium, sélénium, zinc/cuivre, vitamine C, vitamine D3 (couramment dénommée 1,25-dihydroxyvitamine D), vitamines liposolubles, ferritine, fer total, capacités de fixation du fer, taux de saturation du fer, dépistage de plomb ou encore une analyse des acides aminés dans le sérum et les urines, contrôle du cholestérol (panel de lipides, le cas échéant), concentration de folates dans les érythrocytes et vitamine B12. L'homocystéine et la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) sont des marqueurs biologiques très utiles pour évaluer les fonctions des folates et de la vitamine B12 (Pu et al. 2013).

Les actions suivantes sont généralement de rigueur et leur efficacité a été prouvée : interventions comportementales, soutien de la famille, et orthophonie-logopédie. En revanche, l'ergothérapie, les groupes d'habilités sociales et les psychothérapies cognitivo-comportementales (PCC) sont fréquemment employés mais leur efficacité n'a pas réellement été démontrée. Jusqu'à 70 % des enfants atteints d'un TSA utilisent une forme de traitement biologique (Wong & Smith, 2006) tandis que de récentes observations ont révélé que jusqu'à 74 % des enfants diagnostiqués autistes aux États-Unis avaient recours à une médecine complémentaire et parallèle (MCP) bien que peu de recherches publiées ne démontrent son efficacité.

Les traitements comportementaux sont les plus efficaces, ils incluent une analyse appliquée du comportement (AAC) dont les principes de base sont : renforcement, extinction, contrôle des stimuli, et généralisation (Granpeesheh et al., 2009). Les thérapies comprises dans ce terme générique « analyse appliquée du comportement (AAC) » sont : apprentissage par essais distincts, traitement et éducation des enfants autistes ou atteints de troubles de la communication associés (TEACCH) (Vismara & Rogers, 2010) ; enseignement des habilités sociales (Koegel et al., 2001) ; approche pédagogique indirecte. Le principe du Floortime ou plus précisément le modèle développemental basé sur les relations et les différences individuelles est que la communication des enfants autistes peut être améliorée si elle est traitée dès le stade de développement et construite autour de leurs forces. (Greenspan S, 2008; Tachibana Y, PLoS One. 2017); Développement des échanges relationnels (relationship development intervention - RDI) (Vismara & Rogers, 2010) et L'intervention précoce en autisme : le modèle de Denver pour jeunes enfants (The Early Start Denver Model (ESDM)) (Dawson et al., 2010; Wallace & Rogers, 2010). Une étude sur l'usage de l'ESDM chez les patients atteints d'un TSA sur une période de plus de deux ans a démontré des améliorations considérables sur les ondes cérébrales des électroencéphalographies (EEG). L'amélioration est telle qu'on ne constate pas ou peu de différence avec celles d'un cerveau « normal ». Ces changements ne sont pas intervenus chez les patients atteints d'un TSA traités suivant le modèle de l'intervention précoce en autisme (Dawson, 2013).

D'autres interventions sur les symptômes spécifiques liés à l'autisme ont recours à une aide à la communication ; à des écrans tactiles interactifs et informatisés ; des programmes sur tablette ; et à des ateliers collectifs où les enfants racontent des histoires dont le but est de se baser sur leurs propres intérêts (ex., "Horse Boy," Temple Grandin).



Les psychotropes ont une efficacité relative sur les symptômes liés à un TSA mais sont efficaces sur les symptômes principaux de la maladie. Les médicaments utilisés pour un TDAH et traiter les symptômes associés à un TSA (distractibilité, impulsivité et hyperactivité) sont peu efficaces mais leur taux de réponse est inférieur et il y a moins de risques d'effets indésirables (Handen et al., 2015 ; Unité de Pharmacogénétique et de Psychopharmacologie Clinique (UPPC) (Research Units for Pediatric Psychopharmacology (RUPP)), 2005).

On a longtemps pensé que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) étaient bénéfiques pour traiter les symptômes liés à l'autisme (agression, impulsivité, anxiété, relations sociales compliquées, comportements répétés) (Hollander et al., 2005 ; Posey et al., 2006). Cependant, une large étude (n = 149) randomisée et contrôlée contre placebo a été réalisée pour déterminer l'efficacité du citalopram pour les comportements répétés chez les enfants âgés de 5 à 17 ans. Celle-ci n'a déterminé aucune différence entre le médicament à l'étude et le placebo avec un taux de réponse du placebo de 34 % (King et al., 2009).

Les études menées sur les agonistes alpha-2-adrénergiques (clonidine, guanfacine) sont peu nombreuses mais ils sont fréquemment utilisés pour traiter la suractivité, les réponses sensorielles, l'irritabilité et l'hyperactivité (Handen et al., 2008 ; Scahill et al, AM J Psychiatry 2015). Il en est de même pour le divalproex dont l'efficacité est modeste pour le traitement des TSA (Hollander et al., 2010).

Les seuls médicaments autorisés aux États-Unis pour traiter l'autisme sont la rispéridone et l'aripiprazole, qui sont préconisés pour le traitement de l'irritabilité chez les personnes atteintes d'un TSA (Aman et al., 2005 ; McCracken et al., 2002; Owen et al., 2009). Voici une liste non exhaustive de médicaments dont l'efficacité a été prouvée pour le traitement des symptômes associés à l'autisme : le propranolol (Zamzow RM et al, J Clin Exp Neuropsychol. 2017), l'amantadine (King et al., 2001), la D-cyclosérine (Schade S, Int J Neuropsychopharmacol. 2016), les inhibiteurs de la cholinestérase (Chez et al., 2004), les agonistes du récepteur nicotinique (Deutsch et al., 2010), la mémantine (Mechler K et al, Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother. 2017), la naltrexone (Roy A, J Intellect Disabil Res. 2015), et la buspirone (Chugani DC et al., J Pediat, 2016). L'usage de la bumétadine, un diurétique qui laisse passer les ions chlore, réduisant les taux de chlorure intracellulaire et renforçant l'activité du récepteur GABA, s'est révélé efficace pour le traitement des symptômes autistiques dans plusieurs études (Lemonnier E et al, Transl Psychiatry. 2017).

Les familles cherchent généralement des alternatives et des traitements biomédicaux complémentaires pour soigner leurs enfants atteints d'un TSA. Les traitements biomédicaux contre un TSA peuvent être efficaces lorsque leur mécanisme d'action touche les processus métaboliques et épigénétiques qui montrent de plus en plus un rôle important dans les interactions entre le gène X et son environnement qui sont associées au développement d'un TSA. Des études ont démontré l'efficacité et l'innocuité de trois agents utilisés dans le traitement des TSA : la mélatonine, les oméga-3 et les micronutriments.

Les traitements nutraceutique, biomédical et homéopathique peuvent être utilisés pour les TSA mais peu d'études randomisées et contrôlées contre placebo ont été réalisées. Le traitement homéopathique est divisé en : intolérances alimentaires et fonction gastro-intestinale (régime sans gluten et sans caséine, sécrétine, enzymes digestives, famotidine, antibiotiques) ; mécanismes ou modulateurs immunitaires putatifs (antifongiques, immunoglobuline en intraveineuse [IV Ig], oméga-3, vitamine A/huile de foie de morue) ; méthylation (méthylcobalamine, acide folinique) ; et neurostimulation (stimulation magnétique transcrânienne). Cette liste de traitements biomédicaux potentiels est plus longue que ce chapitre ne le prévoit mais vous pouvez consulter des rapports (Hendren, Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2013; Salomone E et al, Eur J Pediatr. 2015).



La mélatonine est une neuro-hormone endogène qui régule le sommeil et notre horloge biologique. Le rapport et une méta-analyse de 35 études (Rossignol, 2009) ont démontré que sur 18 études de traitement, il y avait 5 études randomisées contrôlées contre placebo (N = 61, 2–10 mg/jour) ou la durée du sommeil (44 min, valeur de l'effet (ES) = 0,93) a été augmentée, la latence d'endormissement a été diminuée (39 min, ES = 1,28) mais les patients continuaient à se réveiller la nuit. Les effets indésirables étaient proches de 0.

Les données préliminaires suggèrent que les acides gras oméga-3, qui semblent réduire les processus inflammatoires, réduisent l'hyperactivité des enfants atteints d'un TSA. Les deux petites études pilotes n'ont pas révélé significativement l'efficacité des acides gras oméga-3 dans la réduction de l'hyperactivité des enfants atteints d'un TSA (Amminger et al., 2007; Bent et al., 2011) mais les acides gras oméga-3 semblent avoir un profil d'innocuité favorable.

Une étude randomisée contrôlée contre placebo conduite pendant trois mois chez 141 enfants et adultes atteints d'un TSA a révélé l'efficacité de la prise orale de micronutriments (vitamines, minéraux) au niveau des fonctions métaboliques et nutritionnelles des enfants autistes, incluant des améliorations en termes de méthylation, glutathion, stress oxydatif, sulfatation, ATP, nicotinamide adénine dinucléotide et nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (Adams et al., 2011). Les patients ayant reçu les micronutriments ont obtenu de meilleurs résultats que les patients ayant reçu le placebo en ce qui concerne : le critère d'impressions générales de changement des patients ( $p = 0,008$ ), l'hyperactivité ( $p = 0,003$ ), et les crises de colère ( $p = 0,009$ ) (Adams et al., 2011).

De nouvelles interventions prometteuses incluent : vitamine D, N-acétylcystéine (NAC), méthylcobalamine (vitamine B12), probiotiques et enzymes digestives (Hendren RL et al, dans Autism Spectrum Disorders, APPI, 2018). De plus, la prise de vitamine B6 combinée à du magnésium s'est révélée efficace, de même que la thérapie par l'intégration sensorielle, un régime sans gluten et sans caséine, le traitement chélateur, un traitement par sécrétine et l'acupuncture (Bent et al., 2015). La conclusion de cet article est que bien que certaines recherches ne soient pas beaucoup documentées, cela ne veut pas dire que ces traitements ne sont pas efficaces. Il est possible que certaines médecines complémentaires et parallèles (MCP) nécessitent des recherches plus approfondies et des rapports rédigés par des parents ainsi que par des professionnels suggèrent que certaines MCP sont efficaces.



## VII. Pourquoi avons-nous échoué dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour les troubles du développement du cerveau ?

Professeur Yehezkel BEN-ARI

L'intérêt grandissant du public pour l'autisme a conduit à la mise en place de plans gouvernementaux successifs dans le but de comprendre et de traiter cette maladie et de prodiguer de meilleurs soins aux enfants souffrant d'un trouble du spectre autistique (TSA). Pourtant, ces plans n'ont pas marché ou ont eu un impact limité (tout du moins dans le domaine des sciences élémentaires dont il est question ci-dessous). Vous trouverez ci-dessous les raisons de ces échecs.

Les accomplissements extraordinaires de ces dernières décennies sur les plans génétique et moléculaire nous ont permis de collecter massivement des données, d'identifier de nouvelles mutations et d'observer une cascade de diverses réactions intracellulaires qui jouent un rôle présumé dans la pathogenèse des troubles du développement du cerveau. Pourtant, hormis cela, il n'existe pas de nouveaux traitements pour les troubles du spectre autistique (TSA), le syndrome de Rett, les épilepsies d'origine développementale ou pour la multitude de maladies génétiques ou maladies liées aux facteurs environnementaux responsables de troubles infantiles et de séquelles à vie.

Il existe trois causes principales :

D'un trouble génétique ou environnemental intra-utérin peut survenir des conséquences développementales et c'est ce trouble, plutôt que cette cause, qui est responsable de la maladie. En effet, Ben-Ari et Spitzer (2010) ont suggéré que l'activité neuronale et les programmes génétiques fonctionnaient en série, la première validant la mise en œuvre correcte des derniers. Des écarts de développement de courants ioniques ou de modèles de réseau produits par une mutation génétique et/ou un facteur environnemental in utero conduit au maintien de courants immatures dans le système nerveux mature (y compris le GABA excitateur). D'après les concepts de la « neuro-archéologie » (Ben-Ari, 2008), les neurones défectueux, au mauvais endroit ou déconnectés génèrent des courants immatures dans le cerveau de l'adulte qui perturbent le fonctionnement des réseaux cérébraux caractérisant les signes pré-symptomatiques architecturaux ou électriques du trouble. Ce concept a été démontré dans de nombreuses maladies génétiques telles que le syndrome du double-cortex ainsi que les maladies associées aux troubles convulsifs ou aux troubles mentaux (Ackman et al., 2009). Ainsi, l'identification de ces caractéristiques immatures (principalement des courants) offre la meilleure approche pour développer de nouveaux médicaments qui agiront sur les « traits pathologiques immatures » de la maladie en ignorant les neurones fonctionnant normalement.



## ii) Le manque de recherches non-génétiques

Le monopole de l'approche génomique a alimenté la plupart des fonds et des efforts dans le but d'identifier de nouvelles mutations et de cascades intracellulaires empêchant les recherches électrophysiologiques, morphologiques et biochimiques sur un cerveau pathogénique. Ceci est frappant plus particulièrement pour le développement intra-utérin ou post-natal précoce qui a été littéralement ignoré dans la plupart des recherches jusqu'à présent. Les études conduites dans le but de comprendre un TSA ou le syndrome de Rett ou le syndrome de l'X fragile sont menées exclusivement sur les cerveaux des adultes ou des adolescents bien qu'il a été prouvé que le trouble commence à se développer in utero ou à la naissance. Les troubles survenus intra-utérus ou au moment de l'accouchement (par exemple un accouchement prématuré et des inflammations in utero) sont ignorés par les sciences fondamentales qui se dédient à la compréhension et au traitement des TSA et troubles associés.

## iii) Séparation artificielle entre les sciences fondamentales et la recherche translationnelle

Le développement de nouveaux médicaments peut seulement résulter de la connaissance approfondie du fonctionnement des réseaux cérébraux et des neurones lorsqu'ils sont sains ou pathogènes. Les sciences appliquées n'existent pas, on applique les principes des sciences fondamentales. Ces deux approches sont totalement convergentes et doivent être conduites simultanément et de façon rapprochée. Il est crucial que ceux qui cherchent à comprendre et à guérir des maladies restent proches de ceux qui cherchent à comprendre le fonctionnement normal. La compréhension du fonctionnement normal leur permet de comprendre comment est survenu le processus pathogénique et comment le contrer.

En résumé, il est vital de ne pas seulement concentrer nos efforts sur la recherche génétique visant à trouver de nouvelles mutations mais aussi sur une approche physiologique basée sur la vie intra-utérine et l'accouchement de façon à voir comment le cerveau évolue lorsqu'il est sain et pathogène. Cela inclue : imagerie, recherche de réseaux, utilisation de souris génétiquement modifiées pour marquer les neurones et cartographier le cerveau dans sa totalité au stade précoce de la maladie et lorsqu'il est sain.

Les troubles du spectre autistique (TSA) et le syndrome de l'X fragile sont des troubles du développement du cerveau qui se manifestent par des conséquences phénotypiques variables incluant mauvaise communication, interactions sociales aberrantes, agitations, etc. (Levy, Mandell & Schultz, 2009; Fountain, Winter & Bearman, 2012; Abrahams & Geschwind, 2008; Betancur, 2011). On pense qu'environ 1 enfant sur 100 montre des signes et des symptômes de TSA (Fombonne, Quirke & Hagen, 2009; Weintraub, 2011), probabilité plus importante que le risque de cancer infantile ou de diabète de l'enfant réunis. Les troubles génétiques les plus similaires documentés sont la sclérose tubéreuse, le syndrome de Rett, le syndrome de l'X fragile et le syndrome de Prader-Willi (SPW). Tous ces troubles sont associés à des caractéristiques autistiques (Khwaja & Sahin, 2011 ; Neul et al., 2010) et la grossesse et/ou à l'accouchement. Le syndrome de Down est aujourd'hui à inclure car de récentes observations ont montré des mécanismes communs et de possibles nouveaux traitements. À ce jour, il n'existe aucun traitement approuvé par la FDA ou l'EMA pour aucune de ces maladies. Des études expérimentales ont été conduites de façon à étendre notre champ de recherche à l'échelle génétique, moléculaire, cellulaire, synaptique, et au niveau des circuits locaux, des circuits, des systèmes et du comportement (Bourgeron, 2009; Schmeisser et al., 2012; Spooren, Lindemann, Ghosh & Santarelli, 2012).





## Troubles génétiques

La sclérose tubéreuse est due à des mutations principales au niveau des gènes suppresseurs de tumeur TSC1 ou TSC2 caractérisées par la présence de malformations cérébrales, et de tubercules que l'on croit responsable de la génération d'une épilepsie pharmacorésistante ainsi que des symptômes autistiques et d'autres troubles neurologiques. Nous avons récemment découvert des caractéristiques aberrantes de courants N-méthyl-D-aspartate dans des échantillons animal et humain (Lozovaya et al., 2014). Le blocage sélectif de ces sous-unités aberrantes stoppe également les convulsions dans chacune des préparations.

Le syndrome de Rett (RTT) est un trouble du développement neurologique lié à une mutation du chromosome X touchant principalement les filles. Plus de 95 % des cas typiques de RTT sont liés à une mutation du gène codant la protéine méthyl-CpG (MecP2)(Amir et al., 1999). Les enfants atteints de RTT ont apparemment un développement psychomoteur précoce normal suivi par un développement stagnant et régressif après 6 mois accompagné de la perte de fonctions motrices et de troubles du langage ainsi que de l'acquisition de comportements de la main stéréotypés et répétitifs. Cependant, il est clair aujourd'hui que les processus développementaux sont liés à des manifestations cliniques précoces. En effet, le RTT est associé à une multitude d'autres manifestations pathogènes y compris : convulsions, dysfonctionnement respiratoire, troubles gastro-intestinaux, anxiété, troubles du sommeil, anomalies du système nerveux autonome (SNA), retard de croissance, troubles de l'humeur, scoliose, dystonie, et maladie de Parkinson menant à une dégénérescence psychomotrice progressive (Neul et al., 2010; Armstrong, 2005, Percy et al., 2010). Des études neuro-pathologiques ont révélé des cerveaux moins denses et des neurones plus petits mais aucune évidence de dégénération ou d'atrophie (Armstrong, 2005). Des études expérimentales renforcent l'idée d'une similarité entre le syndrome de Rett et la maladie de Parkinson au niveau des neurones striés.

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique associée à une malnutrition à la naissance générée par des signaux d'ocytocine ainsi que des manifestations comportementales et métaboliques sous-jacentes et graves, y compris retard mental et autisme (Cassidy & Driscoll, 2008). Les souris porteuses de SPW sont mortes à la naissance à moins qu'elles n'aient été obligées de manger, mais une seule administration d'ocytocine a suffi à faire repartir leur cœur (Schaller, Watrin, Sturny, Massacrier, Szepetowski & Muscatelli, 2010). Des constats similaires ont été établis chez les bébés (Tauber et al., 2011).

Autres sources supplémentaires de pathologies notables qui sont également des enjeux majeurs de santé :

accouchement prématuré, césarienne, complications durant l'accouchement et la naissance et troubles développementaux.

L'accouchement des mammifères est l'un des mécanismes biologiques les plus complexes et pourtant, les altérations de l'activité électrique qui s'effectuent durant ce processus n'ont toujours pas été explorées. L'émergence de la vie marine à la vie terrestre pour les mammifères a pris des millions d'années lors de l'évolution tandis qu'elle prend des heures pour le travail et l'accouchement en lui-même. Dans leur texte fondateur "The Stress of Being Born" (Lagercrantz & Slotkin, 1986), les auteurs mettent l'accent sur 4 transitions importantes qui ont lieu durant l'accouchement : le changement d'un environnement aqueux à un environnement sec et l'apport d'oxygène circulant à travers les poumons et non plus via le placenta, une diminution de la température, le passage d'un approvisionnement continue



de nutriments à un approvisionnement temporaire, et le passage d'un environnement sans bactéries à un environnement néo-natal microbiote jouant un rôle important dans le système immunitaire qui se développe au cours de l'accouchement (Romero & Korzeniewski, 2013; Hsiao et al., 2013). Une série de mécanismes complexes et importants sont à l'origine de la limpidité du fluide des poumons du fœtus, du surfactant pulmonaire, et de la transition de la circulation fœtale à néo-natale, de la diminution de la résistance vasculaire pulmonaire et de la circulation pulmonaire. Le passage du fœtus par les voies génitales et la faible température extérieure libèrent une énorme quantité de norépinephrine et d'épinéphrine au bout de quelques minutes suivant l'accouchement et clampage du cordon, jusqu'à atteindre des proportions jamais atteintes même en conditions de stress intense (Faxelius, Hägnevik, Lagercrantz, Lundell & Irestedt, 1983; Lagercrantz & Bistoletti, 1977). Il est important de déterminer si ces processus altérés par des lésions intra-utérines sont à l'origine (et comment, le cas échéant) de l'autisme et autres troubles développementaux. Il est crucial de comparer les transformations s'opérant un peu avant et après la naissance chez l'humain en suivant les modèles des TSA et autres troubles.

La naissance est une période critique qui atténuent ou aggravent les lésions intra-utérines (Ben-Ari, 2015) et on pense que l'ocytocine joue un rôle important. Par conséquent, de faibles signaux en ocytocine sont associés à une mauvaise communication parent/enfant et chez les rongeurs, la disparition de signaux d'ocytocine est liée à des symptômes autistiques (Sala et al., 2013). L'incidence d'autisme est augmentée par les complications survenant lors de l'accouchement, l'hypertension, la , les événements anoxiques et l'accouchement prématuré (Johnson, Hollis, Kochhar, Hennessy, Wolke & Marlow, 2010; Glasson, Bower, Petterson, de Klerk, Chaney & Hallmayer, 2004; Gardener, Spiegelman & Buka, 2009). Des études épidémiologiques menées sur le lien qu'il existe entre l'autisme et les césariennes ont conduit à des résultats controversés car il faudrait plus prendre en compte les différents types de césariennes mais une récente méta-analyse a confirmé ce lien (Curran, O'Neill, Cryan, Kenny, Dinan, Kashan & Kearney, 2015). Chez les rongeurs, l'accouchement est associé à un pic d'ocytocine causé par une excitation puis une inhibition neuroceptive des récepteurs GABA – influencé par une diminution des ions chlorure intracellulaires (Tyzio et al., 2006). Les antagonistes des récepteurs de l'ocytocine annulent ce changement conduisant à synchronisation excessive et hyperactivité (Tyzio et al., 2006, Tyzio et al., 2014) à l'origine possible d'une communication sociale perturbée lors d'un moment important. Par conséquent, des activités aberrantes précoces et le manque de signaux d'ocytocine durant l'accouchement peuvent être à l'origine de séquelles délétères à long-terme. Étonnamment, à la fois chez l'animal à qui on a inoculé un TSA et une souris porteuse du syndrome de l'X fragile, l'administration par la mère d'un diurétique qui réduit les taux de chlorure intracellulaire tout en rétablissant l'inhibition des récepteurs GABAergiques durant ce moment crucial diminue également la gravité du TSA chez le fœtus, ce qui confirme l'importance de la phase de travail et de l'accouchement dans la pathogenèse d'un TSA (Tyzio et al., 2014; He, Nomura, Xu & Contractor, 2014). Conjointement, ces études soulignent l'importance de conduire de nouvelles études intra-utérines et post-natales pour déterminer les mécanismes développementaux sous-jacents à la pathogenèse d'un TSA.

Activation immunitaire maternelle (MIA). Une dérégulation du système immunitaire a été largement observée chez les patients atteints d'un TSA (Hsiao et al., 2013; Onore, Careaga, & Ashwood, 2012; Hsiao, McBride, Chow, Mazmanian & Patterson, 2012; Shi, Smith, Malkova, Tse, Su & Patterson, 2009; Malkova, Yu, Hsiao, Moore & Patterson, 2012). De récentes études suggèrent que l'activation immunitaire maternelle (MIA) aurait une influence sur le microbiote et le système immunitaire du fœtus et que ces deux événements pathogènes perturbent la construction du néocortex, cause finale de cette maladie dans la mesure où la guérison de ces lésions restaure également la bonne organisation corticale et atténue la sévérité du syndrome (Kim et al., 2017; Choi et al., 2016; Shin Yim et al., 2017). Dû à ce chevauchement phénotypique, les TSA et autres troubles du développement sont potentiellement des maladies affectant l'intestin, le système immunitaire ainsi que le système nerveux, lié à ces derniers via des molécules impliquées dans l'inflammation.



## Essais cliniques se basant sur ces observations

Si des neurones immatures sont présents chez les personnes atteintes d'un TSA et perturbent le bon fonctionnement des réseaux, alors les médicaments bloquant ces activités doivent avoir une sorte d'effet thérapeutique atténuant sélectivement ces caractéristiques. En effet, en se basant sur les concepts de la neuro-archéologie (Ben-Ari, 2008), nous avons testé l'efficacité clinique de la bumétanide, un médicament qui restaure l'inhibition GABAergique et qui a obtenu des résultats prometteurs au cours de 2 grandes études (Lemonnier et al., 2012; Lemonnier et al., 2017). Une dernière étude européenne de phase III débutera prochainement (incluant 400 enfants âgés de 2 à 18 ans). Des études ouvertes sur l'oculométrie et l'imagerie cérébrale ont confirmé l'amélioration du contact visuel grâce à la bumétanide (Hadjikhani et al., 2015; Hadjikhani et al., 2018).

En conclusion, ces observations soulignent conjointement la nécessité de conduire d'avantage d'études sur le développement intra-utérin, l'accouchement et la période post-natale précoce de façon à mieux comprendre la pathogenèse d'un TSA. Parallèlement, l'utilisation de médicaments capables de bloquer sélectivement des courants immatures pourraient être une nouvelle piste de traitement pour les TSA et les troubles du développement. Le but ici est de réduire, le plus tôt possible, les signaux perturbateurs, dans la mesure où nous savons qu'une intervention précoce est efficace puisqu'elle réduit les lésions induites par des événements pathogènes durant une période cruciale (Wallace & Rogers, 2010; Dawson et al., 2010).



## VIII. Guérir d'un TSA, et après ?

Professeur Elisabeth FERNELL

L'autisme est un trouble du développement, qui comme tout autre trouble du développement présente des degrés différents de gravité. Ce trouble du développement est généralement associé à d'autres troubles majeurs du développement, et à des troubles neuropsychiatriques et neurologiques (déficience intellectuelle, trouble du langage, TDAH et épilepsie). L'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre l'âge de 2 ans et plus (certains cas ne présentent pas de défaillances intellectuelles) jusqu'à l'âge adulte. Tout comme les autres troubles du développement, les symptômes varient à des degrés divers au cours du développement et de la croissance.

Les troubles du développement neurologique, qui peuvent être assimilés aux troubles du spectre de l'autisme, sont aujourd'hui généralement dénommés ESSENCE (Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations - Syndromes symptomatiques précoces suscitant un examen clinique neuropsychiatrique et neuro-développemental) (Gillberg 2010). Ce terme met l'accent sur la coexistence et le chevauchement de ces troubles. Par exemple, en ce qui concerne l'autisme, les symptômes associés à une déficience intellectuelle simultanée ou à un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) peuvent parfois devenir graduellement plus clairs et plus tard au cours du développement se révéler plus graves que la maladie en elle-même pour l'enfant.

Dans certains cas, et selon les critères diagnostiques complets du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, le diagnostic de l'autisme n'est plus rempli et le terme « symptômes autistiques » semble plus convenir. Ces circonstances nécessitent le suivi clinique sur le long-terme des enfants atteints de troubles du développement pour prendre les mesures nécessaires et adaptées.

Bien que l'autisme soit généralement perçu comme une maladie à vie, l'hétérogénéité de la maladie implique un changement de diagnostic possible. De plus, de nombreux enfants suspectés d'être autistes aujourd'hui sont différents de ceux qui ont consulté dans des cliniques 20 ou 30 ans auparavant lorsque la majorité des enfants autistes avaient soit un trouble du langage ou une déficience intellectuelle ou les deux. Aujourd'hui, de plus en plus d'enfants avec des types plus ou moins graves d'autisme n'ayant pas de troubles de la parole ou de déficience intellectuelle sont évalués et traités.

Dans leur article "Can Children with Autism Recover? If So, How?", Helt et ses collègues (2008) ont établi des caractéristiques thérapeutiques pouvant guérir l'autisme chez l'enfant et dévoiler des mécanismes à la base de cette « guérison ». En ce qui concerne le terme « guérison », l'enfant doit avoir préalablement présenté des antécédents convaincants d'autisme et être considéré comme « guéri », l'enfant doit « apprendre et appliquer les compétences principales à un niveau et une qualité qui atteint la trajectoire des développements typiques dans la plupart ou dans toutes les zones ». Les auteurs se réfèrent



au terme alternatif « résultat optimal » et concluent qu'un certain nombre d'enfants atteints d'une forme de TSA bien documentée « perd » ce diagnostic et fonction au sein de l'échelle normale des aptitudes sociales, adaptatives et cognitives. Des facteurs importants d'amélioration discutés par les auteurs incluaient la nature de la présentation clinique de base, des techniques de traitement, la maturité du cerveau et d'autres changements biologiques endogènes. Ils ont démontré qu'entre 3 et 25 % des enfants perdaient leur diagnostic autistique et entraient dans l'échelle normale des aptitudes sociales, adaptatives et cognitives.

Les auteurs ont résumé les facteurs d'importance potentielle dans la guérison et ont mis l'accent sur une intelligence supérieure (lorsqu'elle peut être fidèlement mesurée), un langage réceptif, un mimétisme verbal et moteur, un développement moteur, un diagnostic de trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS) plutôt qu'un diagnostic autistique ainsi que sur le bénéfice de diagnostiquer l'autisme le plus tôt et démarrer son traitement.

D'un autre côté, on pense que la présence de convulsions, de déficience intellectuelle et de syndromes génétiques est de mauvais augures. Leur recherche a également conclu que le traitement seul ne peut pas être à la base de la guérison, dans la mesure où la plupart des enfants recevant le meilleur traitement ne guérissent pas. Par conséquent, la meilleure option semble d'associer l'enfant aux caractéristiques thérapeutiques. Les auteurs ont également discuté plusieurs aspects d'une intervention précoce et ont révélé que le traitement aurait un effet positif car il structure et organise le monde de l'enfant d'une telle façon qu'il régule le niveau d'excitation de l'enfant lui permettant d'apprendre. Les interventions comportementales devraient par conséquent, structurer les interactions sociales afin qu'elles deviennent plus prévisibles et donc moins stimulantes.

La possible guérison de l'autisme a également été commentée par Coleman et Gillberg (2012), qui ont soulevé que « le déplacement du spectre reflète une nette amélioration basée sur la maturation, l'intervention, une forme d'autisme qui part spontanément ou qui est occasionnellement, sur-diagnostiquée à l'âge de 2 ans ». Ils ont également démontré que les enfants guéris ne présentaient plus de caractéristiques autistiques mais des problèmes persistants tels que le manque d'interaction sociale et la timidité.

Dans une étude suédoise, incluant un groupe représentatif d'environ 200 enfants diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique de différents sous-types avant l'âge de 4,5 ans, des suivis cliniques (examens médical, général, cognitif, adaptatif et de la parole) étaient effectués vers 6 ans puis vers 10/11 ans. Au premier suivi qui a lieu à l'âge de 6 ans, tous les enfants avaient fini leur période d'intervention, basée sur une analyse appliquée du comportement (AAC) sur 2 ans. À ce stade, 9 % des enfants dotés de fonctions intellectuelles limites ou moyennes ont rempli tous les critères diagnostiques de TSA. Cependant, ils présentaient des symptômes autistiques associés à d'autres problèmes de développement: attention, trouble du langage et/ou difficultés cognitives mais ils n'étaient pas déficients intellectuellement. Des changements de diagnostic autistique ont été observés principalement chez les enfants atteints d'autisme atypique, d'une maladie ressemblant à l'autisme ou de trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS). Ainsi, on considère qu'environ 9 % des enfants de cette étude diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique à l'âge de la crèche étaient « guéris » environ vers l'âge de 6 ans. À l'âge de 10 ans environ, ce groupe d'enfants a été ciblé pour effectuer un autre suivi. À ce stade, ils rencontraient toujours des difficultés en termes de diagnostic des maladies comprises par le terme générique ESSENCE. D'un point de vue neuro - développemental ou médical, ils avaient toujours



besoin d'assistance en termes d'éducation. D'après les données collectées dans les rapports des parents, une minorité substantielle de ces enfants présentaient toujours les critères diagnostiques d'un TSA. Aucune relation entre l'intensité de l'intervention et les résultats de l'intervention n'a pu être établie dans le groupe "guéri" (ou bien dans l'ensemble du groupe comportant environ 200 cas).

Ainsi, des changements de profils de développement sont fréquents chez les enfants atteints d'un TSA durant la période préscolaire. Cela signifie que de nouveaux examens (couvrant différents niveaux de développement) sont nécessaires. De tels suivis avant que l'enfant ne commence l'école donneront une estimation plus efficace du niveau cognitif général de l'enfant ainsi qu'un diagnostic de TSA plus précis et par conséquent, établissent de nouvelles bases pour une planification de l'éducation et une intervention réalistes.

# IX La science de l'analyse appliquée du comportement : la norme de traitement efficace contre l'autisme

Katerina DOUNAM

D'après de récents chiffres, 1 nouveau-né sur 59 est diagnostiqué avec un trouble du spectre autistique (TSA) aux États-Unis (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Nous avons peu d'informations à ce sujet en Europe. On prédit qu'un enfant sur 159-333 est diagnostiqué avec un TSA (European Commission, 2005), mais la plupart des pays européens ne disposent pas de données épidémiologiques directes. Étonnamment, les recherches conduites aux États-Unis ont révélé que la prévalence variait d'un état à un autre enregistrant un nombre d'enfants diagnostiqués avec un TSA compris entre 1 et 77 dans l'état de l'Arkansas et 1 et 34 dans l'état du New Jersey (Baio et al., 2018). Le manque de recueil d'informations épidémiologiques à l'échelle mondiale (Kim et al., 2011) appuie fortement la nécessité de conduire d'études démographiques supplémentaires, étant donné que les chiffres européens relèvent plus de l'ordre de l'estimation que de la réalité.

Les individus diagnostiqués avec un TSA partagent des critères diagnostiques de différents degrés de sévérité : déficiences de la communication sociale, d'intérêts limités et comportements répétitifs (American Psychiatric Association, 2013). 31 % des enfants diagnostiqués avec un TSA présentent une déficience intellectuelle associée (Baio et al., 2018), environ 30 % sont peu verbales (Tager-Flusberg & Kasari, 2013). Lorsque l'on se penche sur les adultes diagnostiqués avec un TSA, seulement 16% d'entre eux ont un emploi rémunéré à plein temps et 32 % ont une sorte d'emploi payé (The National Autistic Society, 2016). On peut clairement établir qu'un TSA a un impact considérable sur la santé et le bien-être des personnes atteintes et leur famille.

Un TSA apparaît avant l'âge de 3 ans présentant des signes observables dès la première année de la vie de l'enfant et d'autres vers l'âge de 2 ans, y compris chez les enfants qui semblent se développer normalement qui vers l'âge de 2 ans régressent (Maestro et al., 2005; Zwaigenbaum et al., 2005). Les données scientifiques montrent que le diagnostic d'un TSA peut être établi de manière fiable à l'âge de 2 ans (Robins, 2008) mais, parfois, les parents et les proches de l'enfant ont observé les premiers signes cliniques, sources de leur inquiétude, avant son premier anniversaire (Stone, Coonrod, & Ousley, 2000; Zwaigenbaum et al., 2005). Malheureusement, le processus diagnostic complet prend plusieurs mois et la moitié des enfants aux États-Unis présentant un trouble du développement n'est pas identifiée avant qu'ils atteignent l'âge de la scolarisation (Glascoe & Marks, 2011). L'établissement tardif du diagnostic constitue un réel obstacle pour la prise en charge précoce des enfants pour atteindre leur plein potentiel (Fein et al., 2013; Howlin, Magiati, & Charman, 2009; Klintwall, Eldevik, & Eikeseth, 2015). La mise en place d'une procédure universelle visant à dépister et obtenir un diagnostic précoce serait, par conséquent, extrêmement profitable. Pour cela, un certain nombre d'outils fiables pour le dépistage et le diagnostic a été développé. Certains des outils développés exigent des rapports parentaux et d'autres nécessitent la présence d'un professionnel (Bryson, Zwaigenbaum, McDermott, Rombough, & Brian, 2008; Gray, Tonge, & Sweeney, 2008).



Ces dernières décennies, de nombreuses études ayant recours à différentes méthodologies (revues systématiques, méta-analyses, essais randomisés contrôlés et plans de recherche à cas unique) ont démontré que des interventions comportementales peuvent produire des résultats optimaux pour les enfants diagnostiqués avec un TSA, surtout lorsqu'elles sont effectuées à la petite enfance. Ces interventions ont un impact significatif sur les capacités cognitives, la communication sociale et le comportement adaptatif (Dawson et al., 2012; Hardan et al., 2015). Ces stratégies comportementales employées par des éducateurs spécialisés et les parents permettent aux individus atteints d'un TSA d'atteindre leur plein potentiel, favorisent la généralisation des compétences acquises et garantissent un rapport coût-efficacité (Behavior Analysts Certification Board, 2014).

L'analyse Appliquée du Comportement (ABA), la science qui étudie les comportements humains socialement pertinents (Cooper, Heron, & Heward, 2007), est aujourd'hui la base des interventions les plus efficaces pour l'autisme (Virués-Ortega, 2010), tandis que le manque d'ABA a été corrélé à la dépendance à l'âge adulte (Howlin et al., 2014). Voici une liste non exhaustive des procédures employées dans les interventions basées sur l'ABA : enseignement en environnement naturel, enseignement par essais distincts, évaluation fonctionnelle, l'utilisation d'images pour la communication, le façonnement et le chaînage. Toute intervention se fondant sur l'ABA n'a recours uniquement qu'à des procédures d'enseignement scientifiquement validées pour l'acquisition de compétences et la réduction de comportements difficiles. La plupart de ces procédures se basent sur le renforcement ; le traitement est individualisé, les décisions sont prises en fonction des données recueillies, et des évaluations continues des progrès réalisés sur tous les domaines de développement déterminant ainsi les besoins continus et les objectifs d'apprentissage individuels. Le travail multidisciplinaire et collaboratif entre les acteurs majeurs des différents contextes de l'enfant sont d'une importance capitale (Dillenburger et al., 2014).

Selon les droits de l'homme, les individus présentant un handicap, y compris un TSA, devraient avoir la liberté de prendre leurs propres décisions, participer pleinement et effectivement à la société, être respectés et acceptés et jouir des mêmes opportunités (Nations Unies, 2007). Puisque l'impact que représentent les TSA dans notre société constitue un besoin urgent, une réponse éthique impliquerait nécessairement un accès universel à une éducation fondée sur des données factuelles permettant aux individus d'atteindre leur plein potentiel. En ce qui concerne les TSA, une éducation efficace fondée sur des preuves est synonyme d'interventions basées sur l'ABA (Keenan et al., 2015).





X

## L'autisme, un enjeu de santé publique et sociétal

M<sup>r</sup> Hammed SAJIDI

**De par le monde, l'autisme est désormais considéré comme un grave problème de santé publique (Wingate et al., 2012) impliquant la nécessité d'une mise en place, par les Etats, d'une véritable politique de traitement de cette pathologie. Grâce à la précision des outils de diagnostic et de dépistage, la communauté scientifique internationale met l'accent sur l'hétérogénéité de l'autisme en le définissant désormais comme « Troubles du Spectre Autistique » (TSA) (Kim et al., 2011).**

Le constat général est celui de l'absence de prise en compte de l'ampleur du problème par les dirigeants, leur immobilisme et l'inconscience des sociétés. Les personnes autistes sont, pour la plupart, délaissés voir maltraités (absence de diagnostic, de soins et d'éducation...).

La gravité de cette situation, impacte lourdement les familles et leurs enfants.

L'autisme est une maladie qui affecte le fonctionnement du cerveau (Bauman & Kemper, 1985), le système immunitaire et biologique, altère les capacités de reconnaissance des expressions, des codes sociaux et affectifs, génère hypersensibilité émotionnelle et troubles du comportement (Fernell, Eriksson & Gillberg, 2013). L'Organisation des Nations Unies caractérise elle-même l'autisme comme un « *trouble permanent du développement qui se manifeste au cours des trois premières années de la vie et résulte d'un dysfonctionnement neurologique compromettant le fonctionnement du cerveau, qui touche principalement les enfants, sans distinction de sexe, de race ou de situation socioéconomique, dans de nombreux pays* » (Organisation des Nations Unies, 2008). L'autisme est, pour autant, un terme trop souvent mal employé, soit de manière trop restrictive et dans sa forme la plus sévère, ou bien de manière trop étendue pour évoquer toutes les formes des troubles du spectre autistique sans distinction (Letard, 2011).

Ces troubles vont en effet de l'autisme profond classique avec un handicap cognitif sévère, jusqu'à l'autisme avec un quotient intellectuel supérieur à la moyenne. Par ailleurs, les manifestations de l'autisme peuvent varier d'une personne à l'autre et chez une même personne dans le temps (Gillberg, C., 2010).

Les TSA (Troubles du Spectre Autistique) ne se guérissent pas (Gillberg, Helles, Billstedt & Gillberg, 2016). Pour beaucoup d'enfants, les symptômes s'améliorent avec le traitement et l'âge. En grandissant, certains enfants atteints d'autisme finissent par mener une vie normale ou quasi-normale. Les thérapies et les interventions comportementales peuvent cibler des symptômes spécifiques et apporter des améliorations considérables (Dawson et al., 2012). On comprendra donc l'utilité et l'importance d'une prise en charge personnalisée et adaptée au fur et à mesure de l'évolution de l'enfant ou de la personne (Fernell et al., 2010).



Par ailleurs, les chiffres épidémiologiques de l'autisme sont disparates. En effet, la majorité des pays les plus riches n'ont pas effectué d'études épidémiologiques sur l'autisme, quant aux pays en développement, l'autisme y reste dans une ignorance totale (Wong & Hui, 2008 ; Kim et al., 2011).

*« Aujourd'hui l'autisme affecte au moins 67 millions de personnes et est, de tous les troubles graves du développement, celui qui connaît la plus rapide expansion dans le monde. On le sait peu mais cette année, plus d'enfants recevront un diagnostic d'autisme que de diabète, de cancer et de SIDA additionnés. »* (Organisation des Nations Unies, 2011).

Dans les années 90, on estimait la prévalence de l'autisme à une naissance sur 10 000, en 2000 on passait à une naissance sur 1000 pour arriver aujourd'hui au chiffre de 1 sur 100 (Elsabbagh et al., 2012). Cette évolution peut être expliquée par plusieurs facteurs : une augmentation du diagnostic de TSA un élargissement des critères compris dans ce diagnostic (Hansen, Schendel & Parner, 2015) ou encore des facteurs non prises en compte à ce jour. Que ce soit l'un ou l'autre, ou l'association des deux facteurs, cette progression importante révèle l'autisme comme un véritable problème de santé publique, et justifie une totale prise en charge et une grande attention par les pouvoirs publics. D'autres études (Baron-Cohen et al., 2009 ; Arvidsson, Gillberg, Lichtenstein & Lundström, 2018), vont plus loin et annoncent déjà une prévalence d'1 naissance sur 50. Il apparaît aussi que les critères de diagnostic ne seraient pas adaptés aux filles. Combien de femmes, dites border line, bipolaires ou dépressives, sont en réalité atteintes de troubles du spectre autistique ?

Aux Etats Unis d'Amérique, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont publié en avril 2018 un rapport annonçant la prévalence d'une naissance sur 59 et observent des prévalences en perpétuelle augmentation (1 / 150 en 2007 – 1 / 110 en 2009 – 1 / 88 en 2012 – 1/68 en 2014 - 1/59 en 2018). Ce rapport précise que l'Etat du New Jersey possède le taux le plus élevé d'enfants autistes avec 2,9% – le double du taux national – soit 1 enfant sur 34 alors que l'Arkansas possède le taux le plus bas avec 1 enfant sur 76. Enfin, ils relèvent que *« l'autisme reste plus susceptible d'être repéré chez les enfants blancs que chez les enfants noirs ou hispaniques »* (Baio et al., 2018).

**Au total, c'est 132 millions de personnes autistes dans le monde qu'il faudra prendre en charge, accompagner, aider, soigner.**

L'OMS déclarait ainsi : *« Cet état pathologique [l'autisme] peut entraîner des incapacités définitives. [...] Les troubles autistiques [...] de l'enfant peuvent entraîner des problèmes économiques importants pour les familles, en raison de l'insuffisance des ressources consacrées à la santé dans les pays en développement. La stigmatisation et les discriminations qui s'y associent constituent aussi des obstacles importants au diagnostic et au traitement. **L'absence des troubles autistiques dans les listes des principales causes de mortalité a contribué à ce qu'ils soient négligés depuis longtemps, à la fois par les responsables politiques des pays en développement et par les donateurs.** »* (Organisation Mondiale de la Santé, 2009).



L'autisme n'est pas convenablement considéré et traité sur le plan de la santé. De ce fait, il est sujet à toutes les fausses croyances (VAINCRE L'AUTISME, 2013). Considérer l'autisme uniquement comme un handicap, une différence ou une intelligence particulière revient, par exemple, à exclure cette maladie du champ médical et scientifique pour ne l'aborder que d'un point de vue social, économique voire culturel (Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, 2007). Les politiques publiques sur l'autisme sont alors moins orientées sous l'angle de la santé publique que des affaires sociales. L'absence de la médecine dans l'autisme a de nombreuses conséquences : accès aux soins somatiques difficile, diffusion de traitements dits « alternatifs » dangereux mais aussi une mortalité précoce (Bildler et al., 2013 ; Gillberg, Billstedt, Sundh & Gillberg, 2010). Des études montrent que cette mortalité est à la fois liée aux manques de soins (Hirvikoski et al., 2016) mais aussi aux suicides (Segers & Rawana, 2014) de jeunes et adultes autistes en mal d'inclusion.

L'enfant autiste est, qui plus est, souvent considéré comme un enfant difficile, têtu, capricieux, désobéissant et agressif. Face aux troubles du comportement de leurs enfants, beaucoup de parents à bout de nerf tentent tout et n'importe quoi pour se faire obéir (VAINCRE L'AUTISME Maroc, 2009). Pas de vie digne pour les adultes sans prises en charge adaptées, l'état de santé de l'enfant se dégrade et il devient un adulte dépendant et sur-handicapé. A l'âge adulte, beaucoup de personnes atteintes de TSA sont dans un état d'épuisement intense, envahis de troubles du comportement (stéréotypies, agressivité, violences et automutilations). Pour canaliser ces comportements inadaptés, les prises en charge sont médicamenteuses à hautes doses (VAINCRE L'AUTISME Maroc, 2009). Or, les neuroleptiques et psychotropes ont de graves effets secondaires qui privent la personne de ses dernières ressources, altérant bien sûr la qualité mais aussi l'espérance de vie : troubles de l'élocution, facultés intellectuelles et psychomotricité (dyskinésie) diminuées irréversiblement, diabète et prise de poids, douleurs diffuses et constantes (et notamment dentaires). Beaucoup d'adultes autistes sont internés en hôpital psychiatrique. L'internement en hôpital psychiatrique des adultes autistes pose de nombreux problèmes déontologiques et moraux. Majeurs et juridiquement incapables, privés de leurs droits (Organisation des Nations Unies, 2011).

Les troubles du comportement sont traités comme de simples symptômes cliniques et ne sont pas pris en charge à la lumière des connaissances scientifiques actuelles sur l'autisme. Quelques autistes sans déficience intellectuelle associée accèdent à une formation universitaire ou professionnelle qui leur permet de trouver un emploi. La gageure consiste à sauvegarder cet emploi... En dépit de leurs compétences, l'épanouissement est rarement au rendez-vous, car ils souffrent de leurs différences dans tous les aspects de leur vie sociale. Peu d'entre eux arrivent à être véritablement autonomes dans la gestion de leur vie quotidienne.

Or, le développement et l'autonomie de l'enfant autiste sont un enjeu central pour des familles en détresse, marginalisées et qui se heurtent continuellement aux jugements et aux préjugés. L'autisme touche dans le monde entier toutes les couches socioprofessionnelles, des familles les plus démunies aux plus aisées.

La vie quotidienne avec un enfant autiste est éprouvante. La prise en charge de ses troubles demandant une réactivité, une disponibilité et une implication considérables : tous les membres de la famille sont impactés dans leur état de santé et leur vie quotidienne (VAINCRE L'AUTISME, 2009). La fatigue se mue rapidement en épuisement, la nervosité en tension et les inquiétudes en angoisse. Dans la majorité des cas, un des parents, le plus souvent la mère, est aussi obligé d'abandonner son emploi. Entre des prises en charge libérales très coûteuses et une perte de revenu, la précarité est aussi une réalité pour beaucoup de familles. Ces difficultés ont pour conséquence une fréquence de séparations et de divorces élevée (Prado, 2012).



Le parcours des familles est ainsi un véritable parcours du combattant, labyrinthique et chaotique (VAINCRE L'AUTISME, 2013). Enfin, par manque d'informations, ou contraintes par l'absence de solution alternative, de nombreuses familles acceptent des prises en charge insuffisantes et inadaptées. Les parents sont exploités et abusés par des « professionnels » aux tarifs exorbitants, de formation douteuse, certains s'improvisant spécialistes, quand d'autres proposent des méthodes de leur propre cru. **Dans tous les cas, c'est bien la santé des enfants autistes et la dignité de leurs familles qui sont en danger.**

L'Assemblée de la Santé de l'Organisation Mondiale de la Santé a invité « *instamment les États Membres à tenir compte des besoins des personnes atteintes de troubles du spectre autistique et d'autres troubles du développement dans les politiques et programmes se rapportant à la santé et au développement de l'enfant et de l'adolescent et à la santé mentale.* ». Par ailleurs, elle a également incité les États Membres à « *rendre les systèmes de santé et de protection sociale mieux à même de fournir des services aux personnes souffrant de troubles de la sphère autistique et à leurs familles et de privilégier leur prise en charge par des services ambulatoires à base communautaire plutôt que dans des centres de santé de long séjour* ». A la même occasion, l'OMS a rappelé qu'il fallait également « *améliorer les systèmes de surveillance sanitaire afin de recueillir des données [...] et faire en sorte que les pays soient mieux en mesure de diagnostiquer et de traiter les troubles du spectre autistique* » avant de conclure que « *la plupart des personnes atteintes de ces troubles et leurs familles ne reçoivent aucune aide des systèmes de santé et de protection sociale.* » (Organisation Mondiale de la Santé, 2014).

### **Conclusion**

L'absence totale de données épidémiologiques sur l'autisme et les conditions de vie des personnes qui en sont affectées (de plus en plus nombreuses) illustrent le flou et l'absence de mesure de prévention dans lequel est maintenue cette maladie au niveau international. En résulte que les enfants autistes ne sont pas soignés ni éduqués, voyant leur état de santé s'aggraver. Il est urgent que les politiques publiques de santé s'adaptent à la situation de l'autisme pour limiter l'impact de cette maladie sur la santé publique. Il est également urgent de comprendre et maîtriser la physiologie de l'autisme pour en comprendre la pathologie (symptômes, causes, traitements, prévention...). Toutes les causes de l'autisme ne sont pas encore découvertes, la Recherche fondamentale et clinique doit être encouragée et dynamisée tant d'un point de vue biologique, génétique que physiologique et organique, pour découvrir les causes et les traitements de l'autisme en impliquant une véritable prévention en matière de santé.



Les Signataires

The Signatories

## **Pr Maj-Britt POSSERUD**

MD at the Division of Psychiatry, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway.



## **Thomas BERGERON**

Human Genetics and Cognitive Function  
Univ. Paris Diderot / CNRS URA 2182  
Institute Pasteur  
France





Les Signataires

The Signatories

## **Pierre GRESSENS**

PROTECT, INSERM, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75019 Paris, France  
Centre for the Developing Brain, Department of Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, King's College London, King's Health Partners, St. Thomas' Hospital, London, SE1 7EH, France - United Kingdom



## **Pr Nouchine HADJIKHANI**

Associate Professor in Radiology, Harvard Medical School Director of Neurolimbic Research, Martinos Center for Biomedical Imaging Associate in Medical Imaging, Massachusetts General Hospital Visiting Professor, Gillberg Center, Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, USA





Les Signataires

The Signatories

## **Pr Mohammad GHAZIUDDIN**

Professor of Psychiatry Child and Adolescent  
Psychiatry University of Michigan School of Medicine  
Ann Arbor, Michigan  
USA



## **Pr Robert HENDREN**

Professor of Psychiatry Child and Adolescent  
Psychiatry University of California, San Francisco UCSF  
Weill Institute for Neurosciences  
USA





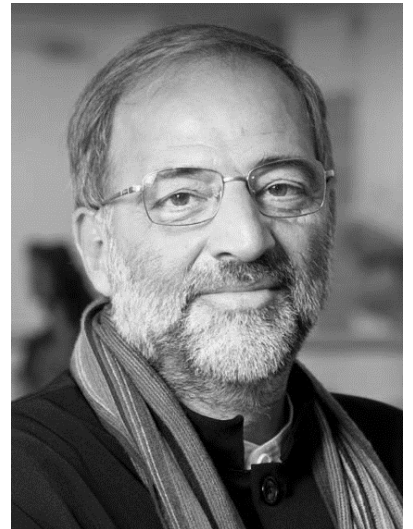
Les Signataires

The Signatories

## **Pr Yehezkel BEN-ARI**

Directeur émérite INSERM, fondateur InMeD. PDG (CEO) neurochlore. President de la fondation de la neuroarchéologie.

France



## **Pr Elizabeth FERNELL**

Professor of Psychiatry Gillberg Center,  
Sahlgrenska Academy Gothenburg University  
Sweden







Les Signataires

The Signatories

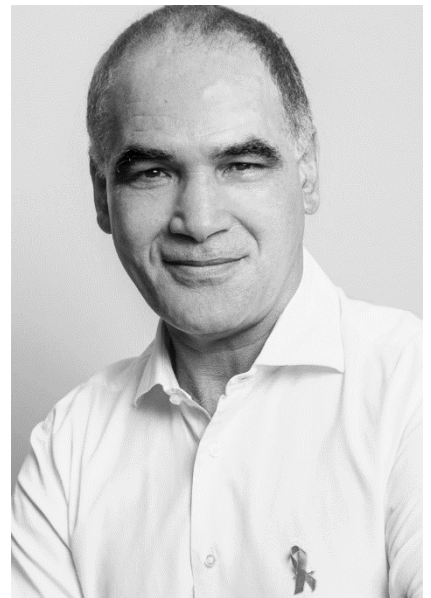
## **Katerina DOUNAVI**

PhD BCBA-D - Maître de conférences en analyse du comportement et autisme Université Queen's de Belfast Royaume Uni



## **M'Hammed SAJIDI**

Président – Fondateur  
VAINCRE L'AUTISME  
France - Maroc





## Références

## References

### References Article 1- Epidemiology Pr Maj-Britt POSSERUD

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1108/RR-10-2013-0256>

Arvidsson, O., Gillberg, C., Lichtenstein P., & Lundström, S. (2018). Secular changes in the symptom level of clinically diagnosed autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *59*(7), 744-751. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12864>

Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., & Charman, T. (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *The Lancet*, *368* (9531), 210-215. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69041-7)

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*(1), 5-17. <https://doi.org/10.1023/A:1005653411471>

DeStefano, F., Price, C. S., & Weintraub, E. S. (2013). Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *The Journal of Pediatrics*, *163*(2), 561-567. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.001>

Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., ... & Yasamy, M. T. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, *5*(3), 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>

Gillberg, I. C., Helles, A., Billstedt, E., & Gillberg, C. (2016). Boys with Asperger syndrome grow up: psychiatric and neurodevelopmental disorders 20 years after initial diagnosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *46*(1), 74-82. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2544-0>

Hertz-Picciotto I., Schmidt R.J., & Krakowiak, P. (2018). Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science: Environmental contributions to ASD. *Autism Research*, *11*(4), 554-586. <https://doi.org/10.1002/aur.1938>

Landrigan, P.J., & Landrigan, M.M. (2018). *Children and environmental toxins: What everyone needs to know*. New York, NY : Oxford University Press.



Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E. C., ... & Song, D. H. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*, *168*(9), 904-912. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101532>

Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. L. (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *56*(6), 466-474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>

Plotkin, S., Gerber, J. S., & Offit, P. A. (2009). Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clinical Infectious Diseases*, *48*(4), 456-461. <https://doi.org/10.1086/596476>

Wing, L., Yeates, S. R., Brierley, L. M., & Gould, J. (1976). The prevalence of early childhood autism: comparison of administrative and epidemiological studies. *Psychological Medicine*, *6*(1), 89-100. <https://doi.org/10.1017/S0033291700007522>

Wing, L., & Potter, D. (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising?. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *8*(3), 151-161. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10029>

## References Article 2- Genetics and Etiology Pr Thomas BOURGERON

Ansel, A., Rosenzweig, J. P., Zisman, P. D., Melamed, M., & Gesundheit, B. (2016). Variation in Gene Expression in Autism Spectrum Disorders: An Extensive Review of Transcriptomic Studies. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 601. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00601>

Bishop, S. L., Farmer, C., Bal, V., Robinson, E., Willsey, A. J., Werling, D. M., ... Thurm, A. (2017). Identification of Developmental and Behavioral Markers Associated with Genetic Abnormalities in Autism Spectrum Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *174*(6), 576-585. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101115>

Bourgeron, T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*, 551-563. <https://doi.org/10.1038/nrn3992>

Coe, B. P., Girirajan, S. & Eichler, E. E. (2012). The genetic variability and commonality of neurodevelopmental disease. *American Journal of Medical Genetics*, *160C*, 118-129. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31327>

Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., ... Bourgeron, T. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, *39*(1), 25-27. <https://doi.org/10.1038/ng1933>

Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., ... Buxbaum, J.D. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature Genetics*, *46*, 881-885. <https://doi.org/10.1038/ng.3039>

Gillberg, C., & Wahlstrom, J., (1985). Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychoses: a population study of 66 cases. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *27*, 293-304. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1985.tb04539.x>



lossifov, I., O’Roak, B. J., Sanders, S. J., Ronemus, M., Krumm, N., Levy, D., ... Wigler, M. (2014). The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*, *515*, 216–221. <https://doi.org/10.1038/nature13908>

Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., ... Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics*, *34*(1), 27–29. <https://doi.org/10.1038/ng1136>

Jiang, Y. H., Yuen, R. K., Jin, X., Wang, M., Chen, N., Wu, X., ... Scherer, S. W. (2013). Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. *American Journal of Human Genetics*, *93*, 249–263. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.06.012>

Krishnan, A., Zhang, R., Yao, V., Theesfeld, C. L., Wong, A. K., Tadych, A., ... Troyanskaya, O. G. (2016). Genome-wide prediction and functional characterization of the genetic basis of autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, *19*, 1454–1462. <https://doi.org/10.1038/nn.4353>

Krupp, D. R., Barnard, R. A., Duffourd, Y., Evans, S. A., Mulqueen, R. M., Bernier, R., ... O’Roak, B. J., (2017). Exonic mosaic mutations contribute risk for autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*, *101*, 369–390. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.07.016>

Lim, E. T., Uddin, M., De Rubeis, S., Chan, Y., Kamumbu, A. S., Zhang, X., ... Walsh, C. A. (2017). Rates, Distribution, and Implications of Post-zygotic Mosaic Mutations in Autism Spectrum Disorder. *Nature Neuroscience*, *20*(9), 1217–1224. <https://doi.org/10.1038/nn.4598>

Moreno-De-Luca, A., Myers, S. M., Challman, T. D., Moreno-De-Luca, D., Evans, D. W., & Ledbetter, D. H. (2013). Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *Lancet Neurology*, *12*(4), 406–414. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70011-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70011-5)

Mullins, C., Fishell, G., & Tsien, R. W. (2016). Unifying views of autism spectrum disorders: a consideration of autoregulatory feedback loops. *Neuron*, *89*, 1131–1156. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.017>

Parikshak, N. N., Luo, R., Zhang, A., Won, H., Lowe, J. K., Chandran, V., ... Geschwind, D. H. (2013). Integrative functional genomic analyses implicate specific molecular pathways and circuits in autism. *Cell*, *155*(5), 1008–1021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.031>

Parikshak, N. N., Swarup, V., Belgard, T. G., Irimia, M., Ramaswami, G., Gandal, M. J., ... Geschwind, D. H. (2016). Genome-wide changes in lncRNA, splicing, and regional gene expression patterns in autism. *Nature*, *540*, 423–427. <https://doi.org/10.1038/nature20612>

Pinto, D., Delaby, E., Merico, D., Barbosa, M., Merikangas, A., Klei, L., ... Scherer, S. W. (2014). Convergence of Genes and Cellular Pathways Dysregulated in Autism Spectrum Disorders. *American Journal of Human Genetics*, *94*(5), 677–694. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.03.018>

Sanders, S. J., Ercan-Sencicek, A. G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M. T., Moreno-De-Luca, D., ... State, M. W. (2011). Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, *70*, 863–885. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.002>

Tick, B., Colvert, E., McEwen, F., Stewart, C., Woodhouse, E., Gillan, N., ... Simonoff, E. (2016). Autism Spectrum Disorders and other mental health problems: Exploring etiological overlaps and phenotypic causal associations. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *55*(2), 106–113. e104. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.11.013>



Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., Lowe, J. K., Tian, Y., Horvath, S., ... Geschwind, D. H. (2011). Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*, *474*, 380–384. <https://doi.org/10.1038/nature10110>

Weiner, D. J., Wigdor, E. M., Ripke, S., Walters, R. K., Kosmicki, J. A., Grove, J., ... Robinson, E. B. (2017). Polygenic transmission disequilibrium confirms that common and rare variation act additively to create risk for autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, *49*(7), 978–985. <https://doi.org/10.1038/ng.3863>

Yuen, R. K., Merico, D., Bookman, M., Howe, J. L., Thiruvahindrapuram, B., Patel, R. V., ... Scherer, S. W. (2017). Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, *20*, 602–611. <https://doi.org/10.1038/nn.4524>

Yuen, R. K., Thiruvahindrapuram, B., Merico, D., Walker, S., Tammimies, K., Hoang, N., ... Scherer, S. W. (2015). Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. *Nature Medicine*, *21*, 185–191. <https://doi.org/10.1038/nm.3792>

**references Article 3- Prematurity, neuroinflammation, and autism spectrum disorders**  
**Professor GRESSENS**

Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Science*, *1191*, 42-61. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x>

Agrawal, S., Rao, S. C., Bulsara, M. K., Patole, & S. K. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*, *142*(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0134>

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., DuBray, M. B., Oakes, T. R., ... Lainhart, J.E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage*, *34*, 61-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.032>

Anblagan, D., Pataky, R., Evans, M. J., Telford, E. J., Serag, A., Sparrow, S., ... Boardman, J. P. (2016). Association between preterm brain injury and exposure to chorioamnionitis during fetal life. *Scientific Reports*, *6*. <https://doi.org/10.1038/srep37932>

Andescavage, N. N., du Plessis, A., McCarter, R., Serag, A., Evangelou, I., Vezina, G., ... Limperopoulos, C. (2017). Complex Trajectories of Brain Development in the Healthy Human Fetus. *Cerebral Cortex*, *27*, 5274-5283. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw306>

Andrews, T., Zhang, P., & Bhat, N. R. (1998). TNFalpha potentiates IFNgamma-induced cell death in oligodendrocyte progenitors. *Journal of Neuroscience Research*, *54*, 574-583. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19981201\)54:5<574::AID-JNR2>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19981201)54:5<574::AID-JNR2>3.0.CO;2-0)

Atwell, K., Callander, E., Lindsay, D., Marshall, P. B., & Morris, S. A. (2018). Selection Bias and Outcomes for Preterm Neonates. *Pediatrics*, *142* (1). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0470>

Ausderau, K. K., Furlong, M., Sideris, J., Bulluck, J., Little, L. M., Watson, L. R., ... Baranek, G. T. (2014). Sensory subtypes in children with autism spectrum disorder: latent profile transition analysis using a national survey of sensory features. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *55*, 935-944. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12219>

Baburamani, A. A., Supramaniam, V. G., Hagberg, H., & Mallard, C. (2014). Microglia toxicity in preterm brain injury. *Reproductive Toxicology*, *48*, 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.04.002>



- Back, S.A. (2015). Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention. *Pediatric Neurology*, 53, 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.006>
- Back, S. A., Luo, N. L., Mallinson, R. A., O'Malley, J. P., Wallen, L. D., Frei, B., ... Montine, T. J. (2005). Selective vulnerability of preterm white matter to oxidative damage defined by F2-isoprostanes. *Annals of Neurology*, 58, 108-120. <https://doi.org/10.1002/ana.20530>
- Ball, G., Boardman, J. P., Aljabar, P., Pandit, A., Arichi, T., Merchant, N., ... Counsell, S. J. (2013a). The influence of preterm birth on the developing thalamocortical connectome. *Cortex*, 49, 1711-1721. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.07.006>
- Ball, G., Boardman, J. P., Rueckert, D., Aljabar, P., Arichi, T., Merchant, N., ... Counsell, S. J. (2012). The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cerebral Cortex*, 22, 1016-1024. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr176>
- Ball, G., Srinivasan, L., Aljabar, P., Counsell, S. J., Durighel, G., Hajnal, J. V., ... Edwards, A. D. (2013b). Development of cortical microstructure in the preterm human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 9541-9546. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301652110>
- Barros, F. C., Papageorghiou, A. T., Victora, C. G., Noble, J. A., Pang, R., Iams, J., Newborn Growth Consortium for the 21st, C. (2015). The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome: implications for prevention. *JAMA Pediatrics*, 169, 220-229. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3040>
- Baud, O., Daire, J. L., Dalmaz, Y., Fontaine, R. H., Krueger, R. C., Sebag, G., ... Verney, C. (2004). Gestational hypoxia induces white matter damage in neonatal rats: a new model of periventricular leukomalacia. *Brain Pathology*, 14, 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00492.x>
- Bennet, L., Dhillon, S., Lear, C. A., Van Den Heuvel, L., King, V., Dean, J. M., ... Gunn, A. J. (2018). Chronic inflammation and impaired development of the preterm brain. *Journal of Reproductive Immunology*, 125, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.11.003>
- Ben-Sasson, A., Robins, D. L., & Yom-Tov, E. (2018). Risk Assessment for Parents Who Suspect Their Child Has Autism Spectrum Disorder: Machine Learning Approach. *Journal of Medical Internet Research*, 20, e134. <https://doi.org/10.2196/jmir.9496>
- Biber, K., Owens, T., & Boddeke, E. (2014). What is microglia neurotoxicity (Not)? *Glia*, 62, 841-854. <https://doi.org/10.1002/glia.2265>
- Billiards, S. S., Haynes, R. L., Folkerth, R. D., Borenstein, N. S., Trachtenberg, F. L., Rowitch, D. H., ... Kinney, H.C. (2008). Myelin abnormalities without oligodendrocyte loss in periventricular leukomalacia. *Brain Pathology*, 18, 153-163. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00107.x>
- Bishop, S. L., Hus, V., Duncan, A., Huerta, M., Gotham, K., Pickles, A., ... Lord, C. (2013). Subcategories of restricted and repetitive behaviors in children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43, 1287-1297. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1671-0>
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., ... Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379, 2162-2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)



Boardman, J. P., Walley, A., Ball, G., Takousis, P., Krishnan, M. L., Hughes-Carre, L., ... Edwards, A. D. (2014). Common genetic variants and risk of brain injury after preterm birth. *Pediatrics*, *133*, e1655-1663. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3011>

Bourgeron, T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*, 551-563. <https://doi.org/10.1038/nrn3992>

Bowers, K., Wink, L. K., Pottenger, A., McDougle, C. J., & Erickson, C. (2015). Phenotypic differences in individuals with autism spectrum disorder born preterm and at term gestation. *Autism*, *19*, 758-763. <https://doi.org/10.1177/1362361314547366>

Brummelte, S., Grunau, R. E., Chau, V., Poskitt, K. J., Brant, R., Vinall, J., ... Miller, S. P. (2012). Procedural pain and brain development in premature newborns. *Annals of Neurology*, *71*, 385-396. <https://doi.org/10.1002/ana.22267>

Buser, J. R., Maire, J., Riddle, A., Gong, X., Nguyen, T., Nelson, K., ... Back, S.A. (2012). Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. *Annals of Neurology*, *71*, 93-109. <https://doi.org/10.1002/ana.22627>

Butovsky, O., Jedrychowski, M. P., Moore, C. S., Cialic, R., Lanser, A. J., Gabriely, G., ... Weiner, H.L. (2014). Identification of a unique TGF-beta-dependent molecular and functional signature in microglia. *Nature Neuroscience*, *17*, 131-143. <https://doi.org/10.1038/nn.3599>

Caplan, H. W., Cox, C. S., & Bedi, S. S. (2017). Do microglia play a role in sex differences in TBI? *Journal of Neuroscience Research*, *95*, 509-517. <https://doi.org/10.1002/jnr.23854>

Carducci, B., & Bhutta, Z.A. (2018). Care of the growth-restricted newborn. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*, *49*, 103-116. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.003>

Cassiano, R. G., Gaspardo, C. M., & Linhares, M.B. (2016). Prematurity, Neonatal Health Status, and Later Child Behavioral/Emotional Problems: A Systematic Review. *Infant Mental Health Journal*, *37*, 274-288. <https://doi.org/10.1002/imhj.21563>

Cehade, H., Simeoni, U., Guignard, J. P., & Boubred, F. (2018). Preterm Birth: Long Term Cardiovascular And Renal Consequences. *Current Pediatric Reviews*, *14*. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180813121652>

Cheong, J. L., Doyle, L. W., Burnett, A. C., Lee, K. J., Walsh, J. M., Potter, C. R., ... Spittle, A. J. (2017). Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years. *JAMA Pediatrics*, *171*, e164805. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4805>

Chhor, V., Le Charpentier, T., Lebon, S., Ore, M. V., Celador, I. L., Josserand, J., ... Fleiss, B. (2013). Characterization of phenotype markers and neuronotoxic potential of polarised primary microglia in vitro. *Brain, Behavior, and Immunity*, *32*, 70-85. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.02.005>

Chhor, V., Moretti, R., Le Charpentier, T., Sigaut, S., Lebon, S., Schwendimann, L., ... Fleiss, B. (2017). Role of microglia in a mouse model of paediatric traumatic brain injury. *Brain, Behavior, and Immunity*, *63*, 197-209. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.001>

Christiaens, I., Zaragoza, D. B., Guilbert, L., Robertson, S. A., Mitchell, B. F., & Olson, D.M. (2008). Inflammatory processes in preterm and term parturition. *Journal of Reproductive Immunology*, *79*, 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.04.002>



Cismaru, A. L., Gui, L., Vasung, L., Lejeune, F., Barisnikov, K., Truttmann, A., ... Huppi, P. S. (2016). Altered Amygdala Development and Fear Processing in Prematurely Born Infants. *Frontiers in Neuroanatomy*, *10*, 55. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00055>

Counsell, S. J., Ball, G., & Edwards, A. D. (2014). New imaging approaches to evaluate newborn brain injury and their role in predicting developmental disorders. *Current Opinion in Neurology*, *27*, 168-175. <https://doi.org/10.1097/WCO.000000000000073>

Dean, D. C., 3rd, Travers, B. G., Adluru, N., Tromp do, P. M., Destiche, D. J., Samsin, D., ... Alexander, A. L. (2016). Investigating the Microstructural Correlation of White Matter in Autism Spectrum Disorder. *Brain Connectivity*, *6*, 415-433. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0385>

Dean, J. M., Bennet, L., Back, S. A., McClendon, E., Riddle, A., & Gunn, A. J. (2014). What brakes the preterm brain? An arresting story. *Pediatric Research*, *75*, 227-233. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.189>

Dean, J. M., Farrag, D., Zahkhouk, S. A., El Zawahry, E. Y., Hagberg, H., Kjellmer, I. & Mallard, C. (2009). Cerebellar white matter injury following systemic endotoxemia in preterm fetal sheep. *Neuroscience*, *160*, 606-615. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.071>

Dean, J. M., Van De Looij, Y., Sizonenko, S. V., Lodygensky, G. A., Lazeyras, F., Bolouri, H., ... Mallard, C. (2011). Delayed cortical impairment following lipopolysaccharide exposure in preterm fetal sheep. *Annals of Neurology*, *70*, 846-856. <https://doi.org/10.1002/ana.22480>

D'Onofrio, B. M., Class, Q. A., Rickert, M. E., Larsson, H., Langstrom, N., & Lichtenstein, P. (2013). Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study. *JAMA Psychiatry*, *70*, 1231-1240. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2107>

Doyle, L. W., Cheong, J. L., Burnett, A., Roberts, G., Lee, K. J., Anderson, P. J., & Victorian Infant Collaborative Study, G. (2015). Biological and Social Influences on Outcomes of Extreme-Preterm/Low-Birth Weight Adolescents. *Pediatrics*, *136*, e1513-1520. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2006>

Dugas, J. C., Cuellar, T. L., Scholze, A., Ason, B., Ibrahim, A., Emery, B.,... Barres, B.A., (2010). Dicer1 and miR-219 Are required for normal oligodendrocyte differentiation and myelination. *Neuron*, *65*, 597-611. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.027>

Eaton-Rosen, Z., Scherrer, B., Melbourne, A., Ourselin, S., Neil, J. J., & Warfield, S. K. (2017). Investigating the maturation of microstructure and radial orientation in the preterm human cortex with diffusion MRI. *Neuroimage*, *162*, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.013>

Ebert, M. S., & Sharp, P. A. (2012). Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell*, *149*, 515-524. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.04.005>

Emery, B., Lubetzki, C., Franklin, R. J. M., Fan, G., Zhu, J., Dupree, J. L., & Casaccia, P. (2016). Functional Characterization of DNA Methylation in the Oligodendrocyte Lineage. *Cell Reports*, *15*, 748-760. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.060>

Endesfelder, S., Zaak, I., Weichelt, U., Buhner, C., & Schmitz, T., (2014). Caffeine protects neuronal cells against injury caused by hyperoxia in the immature brain. *Free Radical Biology and Medicine*, *67*, 221-234. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.026>





Fakhoury, M. (2018). Imaging genetics in autism spectrum disorders: Linking genetics and brain imaging in the pursuit of the underlying neurobiological mechanisms. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 80, 101-114. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.026>

Falkmer, T., Anderson, K., Falkmer, M., & Horlin, C., (2013). Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 22, 329-340. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0375-0>

Farhy-Tselnicker, I., & Allen, N. J., (2018). Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. *Neural Development*, 13, 7. <https://doi.org/10.1186/s13064-018-0104-y>

Favrais, G., Van De Looij, Y., Fleiss, B., Ramanantsoa, N., Bonnin, P., Stoltenburg-Didinger, G., ... Gressens, P., (2011). Systemic inflammation disrupts the developmental program of white matter. *Annals of Neurology*, 70, 550-565. <https://doi.org/10.1002/ana.22489>

Felderhoff-Mueser, U., Bittigau, P., Sifringer, M., Jarosz, B., Korobowicz, E., Mahler, L., ... Ikonomidou, C., (2004). Oxygen causes cell death in the developing brain. *Neurobiology of Disease*, 17, 273-282. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.07.019>

Fenoglio, A., Georgieff, M. K., & Elison, J. T., (2017). Social brain circuitry and social cognition in infants born preterm. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 9, 27. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9206-9>

Fernandez de Cossio, L., Guzman, A., Van Der Veldt, S., & Luheshi, G.N., (2017). Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring. *Brain, Behavior, and Immunity*, 63, 88-98. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.09.028>

Fleiss, B., Gressens, P., & Rowitch, D. H. (2017). Reactive astrocyte COX2-PGE2 production inhibits oligodendrocyte maturation in neonatal white matter injury. *Glia*, 65, 2024-2037. <https://doi.org/10.1002/glia.23212>

Fleiss, B., Nilsson, M. K., Blomgren, K., & Mallard, C. (2012). Neuroprotection by the histone deacetylase inhibitor trichostatin A in a model of lipopolysaccharide-sensitized neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 70. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-70>

Fleiss, B., Tann, C. J., Degos, V., Sigaut, S., Van Steenwinkel, J., Schang, A. L., ... Gressens, P. (2015). Inflammation-induced sensitization of the brain in term infants. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57 Suppl 3, 17-28. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12723>

Fombonne, E. (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 365-382. <https://doi.org/10.1023/A:1025054610557>

Gabory, A., Roseboom, T. J., Moore, T., Moore, L. G., & Junien, C. (2013). Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics. *Biology of Sex Differences*, 4, 5. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-4-5>

Garcia, K. E., Robinson, E. C., Alexopoulos, D., Dierker, D. L., Glasser, M. F., Coalson, T. S.,... Bayly, P.V. (2018). Dynamic patterns of cortical expansion during folding of the preterm human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115, 3156-3161. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715451115>



Gibbard, C. R., Ren, J., Skuse, D. H., Clayden, J. D., & Clark, C. A. (2018). Structural connectivity of the amygdala in young adults with autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping, 39*, 1270-1282. <https://doi.org/10.1002/hbm.23915>

Gilles, F., Gressens, P., Dammann, O., & Leviton, A. (2017). Hypoxia-ischemia is not an antecedent of most preterm brain damage: the illusion of validity. *Developmental Medicine and Child Neurology, 60* (2), 120-125. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13483>

Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., ... Merad, M. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science, 330*, 841-845. <https://doi.org/10.1126/science.1194637>

Glasson, E. J., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., & Hallmayer, J.F. (2004). Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Archives of General Psychiatry, 61*, 618-627. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.6.618>

Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet, 371*, 75-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)

Gottle, P., Kremer, D., Jander, S., Odemis, V., Engele, J., Hartung, H. P., & Kury, P. (2010). Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation. *Annals of Neurology, 68*, 915-924. <https://doi.org/10.1002/ana.22214>

Gousias, I. S., Edwards, A. D., Rutherford, M. A., Counsell, S. J., Hajnal, J. V., Rueckert, D., & Hammers, A. (2012). Magnetic resonance imaging of the newborn brain: manual segmentation of labelled atlases in term-born and preterm infants. *Neuroimage, 62*, 1499-1509. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.083>

Gravett, M. G., Rubens, C. E., Nunes, T. M., & Group, G.R. (2010). Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy and Childbirth 10 Suppl 1*, S2. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-S1-S2>

Gressens, P., Richelme, C., Kadhim, H. J., Gadisseux, J. F., & Evrard, P. (1992). The germinative zone produces the most cortical astrocytes after neuronal migration in the developing mammalian brain. *Biology of the Neonate 61*, 4-24. <https://doi.org/10.1159/000243526>

Hagberg, H., David Edwards, A., & Groenendaal, F. (2016). Perinatal brain damage: The term infant. *Neurobiology of Disease, 92*, 102-112. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.09.011>

Hagberg, H., Gressens, P., & Mallard, C. (2012). Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Annals of Neurology, 71*, 444-457. <https://doi.org/10.1002/ana.22620>

Hagberg, H., Mallard, C., Ferriero, D. M., Vannucci, S. J., Levison, S. W., Vexler, Z. S., & Gressens, P. (2015). The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nature Reviews Neurology, 11*, 192-208. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.13>

Hagberg, H., Peebles, D., & Mallard, C. (2002). Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews 8*, 30-38. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10007>



- Harding, D. R., Humphries, S. E., Whitelaw, A., Marlow, N., Montgomery, H. E. (2007). Cognitive outcome and cyclo-oxygenase-2 gene (-765 G/C) variation in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, 92, F108-112. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.099499>
- Harrison, M. S., & Goldenberg, R. L., (2016). Global burden of prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21, 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.007>
- Harville, E., Xiong, X., & Buekens, P. (2010). Disasters and perinatal health: a systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 65, 713-728. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31820eddb>
- Haynes, R. L., Folkerth, R. D., Keefe, R. J., Sung, I., Swzeda, L. I., Rosenberg, P. A., ... Kinney, H. C. (2003). Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62, 441-450. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.5.441>
- Healy, E., Reichenberg, A., Nam, K. W., Allin, M. P., Walshe, M., Rifkin, L., ... Nosarti, C. (2013). Preterm birth and adolescent social functioning-alterations in emotion-processing brain areas. *Journal of Pediatrics*, 163, 1596-1604. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.011>
- Heinonen, K., Eriksson, J. G., Lahti, J., Kajantie, E., Pesonen, A. K., Tuovinen, S., ... Raikkonen, K. (2015). Late preterm birth and neurocognitive performance in late adulthood: a birth cohort study. *Pediatrics*, 135, e818-825. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3556>
- Heinonen, K., Kajantie, E., Pesonen, A. K., Lahti, M., Pirkola, S., Wolke, D., ... Raikkonen, K. (2016). Common mental disorders in young adults born late-preterm. *Psychological Medicine*, 1-12. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000830>
- Hellstrom Erkenstam, N., Smith, P. L., Fleiss, B., Nair, S., Svedin, P., Wang, W., ... Mallard, C. (2016). Temporal Characterization of Microglia/Macrophage Phenotypes in a Mouse Model of Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Frontiers of Cellular Neuroscience*, 10, 286. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00286>
- Herrington, J. D., Maddox, B. B., McVey, A. J., Franklin, M. E., Yerys, B. E., Miller, J. S., & Schultz, R. T., (2017). Negative Valence in Autism Spectrum Disorder: The Relationship Between Amygdala Activity, Selective Attention, and Co-occurring Anxiety. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2, 510-517. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.03.009>
- Hofheimer, J. A., Sheinkopf, S. J., & Eyler, L. T. (2014). Autism risk in very preterm infants--new answers, more questions. *Journal of Pediatrics*, 164, 6-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.054>
- Holst, D., & Garnier, Y. (2008). Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 141, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.07.020>
- Huusko, J. M., Karjalainen, M. K., Graham, B. E., Zhang, G., Farrow, E. G., Miller, N. A., ... Muglia, L. J. (2018). Whole exome sequencing reveals HSPA1L as a genetic risk factor for spontaneous preterm birth. *PLoS genetics*, 14, e1007394. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007394>
- Jaber, S. M., Bordt, E. A., Bhatt, N. M., Lewis, D. M., Gerecht, S., Fiskum, G., & Polster, B. M. (2018). Sex differences in the mitochondrial bioenergetics of astrocytes but not microglia at a physiologically relevant brain oxygen tension. *Neurochemistry International*, 117, 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.09.003>



- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, *517*, 284-292. <https://doi.org/10.1038/nature14188>
- Jawaid, S., Kidd, G. J., Wang, J., Swetlik, C., Dutta, R., & Trapp, B. D. (2018). Alterations in CA1 hippocampal synapses in a mouse model of fragile X syndrome. *Glia*, *66*, 789-800. <https://doi.org/10.1002/glia.23284>
- Joe, E. H., Choi, D. J., An, J., Eun, J. H., Jou, I., & Park, S. (2018). Astrocytes, Microglia, and Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*, *27*, 77-87. <https://doi.org/10.5607/en.2018.27.2.77>
- Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D., & Marlow, N. (2010). Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *Journal of Pediatrics*, *156*, 525-531 e522. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.041>
- Johnston, M. V., & Hagberg, H. (2007). Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *49*, 74-78. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.0199a.x>
- Joseph, R. M., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Heeren, T., Hirtz, D., Paneth, N., ... Kuban, K.C. (2017). Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Research*, *10*, 224-232. <https://doi.org/10.1002/aur.1644>
- Kamp-Becker, I., Albertowski, K., Becker, J., Ghahreman, M., Langmann, A., Mingeback, T., ... Stroth, S. (2018). Diagnostic accuracy of the ADOS and ADOS-2 in clinical practice. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *27*(9), 1193-1207. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1143-y>
- Kanski, R., Van Strien, M. E., Van Tijn, P., & Hol, E. M. (2014). A star is born: new insights into the mechanism of astrogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *71*, 433-447. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1435-9>
- Kaur, C., Rathnasamy, G., & Ling, E. A. (2013). Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *8*, 66-78. <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9347-2>
- Kelly, C. E., Chan, L., Burnett, A. C., Lee, K. J., Connelly, A., Anderson, P. J., ... Victorian Infant Collaborative Study, G. (2015). Brain structural and microstructural alterations associated with cerebral palsy and motor impairments in adolescents born extremely preterm and/or extremely low birthweight. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *57*, 1168-1175. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12854>
- Khan, A. J., Nair, A., Keown, C. L., Datko, M. C., Lincoln, A. J., & Muller, R. A. (2015). Cerebro-cerebellar Resting-State Functional Connectivity in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, *78*, 625-634. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.024>
- Kierdorf, K., Erny, D., Goldmann, T., Sander, V., Schulz, C., Perdiguero, E. G., ... Prinz, M. (2013). Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways. *Nature Neuroscience*, *16*, 273-280. <https://doi.org/10.1038/nn.3318>
- Kim, H., Keifer, C. M., Rodriguez-Seijas, C., Eaton, N. R., Lerner, M. D., & Gadow, K. D. (2018). Structural hierarchy of autism spectrum disorder symptoms: an integrative framework. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *59*, 30-38. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12698>
- Kim, Y. S., & Leventhal, B. L. (2015). Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, *77*, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.001>



- Kinney, H.C. (2009). The encephalopathy of prematurity: one pediatric neuropathologist's perspective. *Seminars in Pediatric Neurology*, *16*, 179-190. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2009.09.003>
- Kooi, E. M. W., Verhagen, E. A., Elting, J. W. J., Czosnyka, M., Austin, T., Wong, F. Y., & Aries, M. J. H. (2017). Measuring cerebrovascular autoregulation in preterm infants using near-infrared spectroscopy: an overview of the literature. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *17*, 801-818. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1346472>
- Krakowiak, P., Goines, P. E., Tancredi, D. J., Ashwood, P., Hansen, R. L., Hertz-Picciotto, I., & Van de Water, J. (2017). Neonatal Cytokine Profiles Associated With Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, *81*, 442-451. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.007>
- Krishnan, M. L., Van Steenwinckel, J., Schang, A. L., Yan, J., Arnadottir, J., Le Charpentier, T., ... Gressens, P. (2017). Integrative genomics of microglia implicates DLG4 (PSD95) in the white matter development of preterm infants. *Nature Communications*, *8*, 428. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00422-w>
- Kroll, J., Froudust-Walsh, S., Brittain, P. J., Tseng, C. J., Karolis, V., Murray, R. M., & Nosarti, C. (2018). A dimensional approach to assessing psychiatric risk in adults born very preterm. *Psychological Medicine*, *48*, 1738-1744. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003804>
- Kuban, K. C., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Fichorova, R. N., Heeren, T., Paneth, N., ... Investigators, E. S. (2015). The breadth and type of systemic inflammation and the risk of adverse neurological outcomes in extremely low gestation newborns. *Pediatric Neurology*, *52*, 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.005>
- Kuban, K. C., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Tager-Flusberg, H., Goldstein, D. J., & Leviton, A. (2009). Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *Journal of Pediatrics*, *154*, 535-540. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.10.011>
- Lee, J. H., Espinera, A. R., Chen, D., Choi, K. E., Caslin, A. Y., Won, S., ... Yu, S. P. (2016). Neonatal inflammatory pain and systemic inflammatory responses as possible environmental factors in the development of autism spectrum disorder of juvenile rats. *Journal of Neuroinflammation*, *13*, 109. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0575-x>
- Leviton, A., Allred, E. N., Kuban, K. C., O'Shea, T. M., Paneth, N., Onderdonk, A. B., ... Investigators, E.S. (2016). The Development of Extremely Preterm Infants Born to Women Who Had Genitourinary Infections During Pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, *183*, 28-35. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv129>
- Leviton, A., Joseph, R. M., Allred, E. N., Fichorova, R. N., O'Shea, T. M., Kuban, K. K. C., & Dammann, O. (2018). The risk of neurodevelopmental disorders at age 10years associated with blood concentrations of interleukins 4 and 10 during the first postnatal month of children born extremely preterm. *Cytokine*, *110*, 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.05.004>
- Li, Q., & Barres, B. A. (2018). Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*, *18*, 225-242. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.125>
- Liddel, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., ... Barres, B.A. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, *541*, 481-487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
- Limperopoulos, C., Bassan, H., Sullivan, N. R., Soul, J. S., Robertson, R. L., Jr., Moore, M., ... du Plessis, A. J. (2008a). Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*, *121*, 758-765. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2158>



- Limperopoulos, C., Chilingaryan, G., Sullivan, N., Guizard, N., Robertson, R. L., & du Plessis, A. J. (2014). Injury to the premature cerebellum: outcome is related to remote cortical development. *Cerebral Cortex*, *24*, 728-736. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs354>
- Limperopoulos, C., Gauvreau, K. K., O'Leary, H., Moore, M., Bassan, H., Eichenwald, E. C., ... du Plessis, A.J. (2008b). Cerebral hemodynamic changes during intensive care of preterm infants. *Pediatrics*, *122*, e1006-1013. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0768>
- Liu, J., & Casaccia, P. (2010). Epigenetic regulation of oligodendrocyte identity. *Trends in Neuroscience*, *33*, 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.01.007>
- Liu, J., Magri, L., Zhang, F., Marsh, N. O., Albrecht, S., Huynh, J. L., ... Casaccia, P. (2015). Chromatin landscape defined by repressive histone methylation during oligodendrocyte differentiation. *Journal of Neuroscience*, *35*, 352-365. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2606-14.2015>
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., ... Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, *388*, 3027-3035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
- Machado, A., Oliveira, S. R., Magalhaes, L. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2017). Sensory Processing during Childhood in Preterm Infants: A Systematic Review. *Revista Paulista de Pediatria*, *35*, 92-101. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00008>
- Maimburg, R.D., Vaeth, M., (2006). Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *114*, 257-264. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00805.x>
- Malaeb, S., & Dammann, O. (2009). Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn. *Journal of Child Neurology*, *24*, 1119-1126. <https://doi.org/10.1177/0883073809338066>
- Malik, S., Vinukonda, G., Vose, L. R., Diamond, D., Bhimavarapu, B. B., Hu, F., ... Ballabh, P. (2013). Neurogenesis continues in the third trimester of pregnancy and is suppressed by premature birth. *Journal of Neuroscience*, *33*, 411-423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4445-12.2013>
- Manja, V., Saugstad, O. D., & Lakshminrusimha, S. (2017). Oxygen Saturation Targets in Preterm Infants and Outcomes at 18-24 Months: A Systematic Review. *Pediatrics*, *139* (1). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1609>
- McAlonan, G. M., Cheung, V., Cheung, C., Suckling, J., Lam, G. Y., Tai, K. S., ... Chua, S.E. (2005). Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*, *128*, 268-276. <https://doi.org/10.1093/brain/awh332>
- McElrath, T. F., Fichorova, R. N., Allred, E. N., Hecht, J. L., Ismail, M. A., Yuan, H., ... Investigators, E.S. (2011). Blood protein profiles of infants born before 28 weeks differ by pregnancy complication. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *204*, 418. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.010>
- Mehta, A., & Baltimore, D. (2016). MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic. *Nature Reviews Immunology*, *16*, 279-294. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.40>
- Meldrum, S. J., Strunk, T., Currie, A., Prescott, S. L., Simmer, K., & Whitehouse, A. J. (2013). Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. *Frontiers in Neuroscience*, *7*, 123. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00123>



- Mendell, J. T., & Olson, E. N. (2012). MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell*, *148*, 1172-1187. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.005>
- Menon, R., Peltier, M. R., Eckardt, J., & Fortunato, S. J. (2009). Diversity in cytokine response to bacteria associated with preterm birth by fetal membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *201*, 306. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.027>
- Ment, L. R., Schwartz, M., Makuch, R. W., & Stewart, W. B. (1998). Association of chronic sublethal hypoxia with ventriculomegaly in the developing rat brain. *Developmental Brain research*, *111*, 197-203. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(98\)00139-4](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(98)00139-4)
- Miller, S. L., Huppi, P. S., & Mallard, C. (2016). The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *Journal of Physiology*, *594*, 807-823. <https://doi.org/10.1113/JP271402>
- Miyamoto, A., Wake, H., Ishikawa, A. W., Eto, K., Shibata, K., Murakoshi, H., ... Nabekura, J. (2016). Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. *Nature Communications*, *7*, 12540. <https://doi.org/10.1038/ncomms12540>
- Modi, B. P., Teves, M. E., Pearson, L. N., Parikh, H. I., Haymond-Thornburg, H., Tucker, J. L., ... Strauss, J.F., 3rd. (2017). Mutations in fetal genes involved in innate immunity and host defense against microbes increase risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, *5*, 720-729. <https://doi.org/10.1002/mgg3.330>
- Monier, A., Evrard, P., Gressens, P., & Verney, C. (2006). Distribution and differentiation of microglia in the human encephalon during the first two trimesters of gestation. *Journal of Computational Neuroscience*, *499*, 565-582. <https://doi.org/10.1002/cne.21123>
- Moore, T., Hennessy, E. M., Myles, J., Johnson, S. J., Draper, E. S., Costeloe, K. L., Marlow, N., (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *British Medical Journal*, *345*, e7961. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7961>
- Morrison, H. W., & Filosa, J. A. (2016). Sex differences in astrocyte and microglia responses immediately following middle cerebral artery occlusion in adult mice. *Neuroscience*, *339*, 85-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.047>
- Moura, E., Mattar, R., de Souza, E., Torloni, M. R., Goncalves-Primo, A., & Daher, S. (2009). Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*, *80*, 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.11.007>
- Mouton, P. R., Long, J. M., Lei, D. L., Howard, V., Jucker, M., Calhoun, M. E., & Ingram, D. K. (2002). Age and gender effects on microglia and astrocyte numbers in brains of mice. *Brain Research*, *956*, 30-35. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03475-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03475-3)
- Moyon, S., Huynh, J. L., Dutta, D., Zhang, F., Ma, D., Yoo, S., ... Mukherjee, S.B. (2017). Autism Spectrum Disorders - Diagnosis and Management. *Indian Journal of Pediatrics*, *84*, 307-314. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2272-2>
- Nadeau, H. C., Subramaniam, A., & Andrews, W. W. (2016). Infection and preterm birth. *Seminars on Fetal and Neonatal Medicine*, *21*, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.008>



- Nadeau, H. C., Subramaniam, A., & Andrews, W. W. (2016). Infection and preterm birth. *Seminars on Fetal and Neonatal Medicine*, 21, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.00>
- Naeye, R. L., Burt, L. S., Wright, D. L., Blanc, W. A., & Tatter, D. (1971). Neonatal mortality, the male disadvantage. *Pediatrics*, 48, 902-906.
- Nijboer, C. H., Heijnen, C. J., Degos, V., Willemsen, H. L., Gressens, P., & Kavelaars, A. (2013). Astrocyte GRK2 as a novel regulator of glutamate transport and brain damage. *Neurobiology of Disease*, 54, 206-215. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.013>
- Norden, D. M., Fenn, A. M., Dugan, A., & Godbout, J. P. (2014). TGFbeta produced by IL-10 redirected astrocytes attenuates microglial activation. *Glia*, 62, 881-895. <https://doi.org/10.1002/glia.22647>
- Norman, J. E., Bollapragada, S., Yuan, M., & Nelson, S. M. (2007). Inflammatory pathways in the mechanism of parturition. *BMC Pregnancy and Childbirth* 7 Suppl 1, S7. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-7-S1-S7>
- Ntranos, A., & Casaccia, P. (2016). Bromodomains: Translating the words of lysine acetylation into myelin injury and repair. *Neuroscience Letters*, 625, 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.015>
- Nuntnarumit, P., Rojnuangnit, K., & Tangnoo, A. (2010). Oxygen saturation trends in preterm infants during the first 15 min after birth. *Journal of Perinatology*, 30, 399-402. <https://doi.org/10.1038/jp.2009.178>
- O'Driscoll, D. N., Greene, C. M., & Molloy, E. J. (2017). Immune function? A missing link in the gender disparity in preterm neonatal outcomes. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13, 1061-1071. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1386555>
- O'Driscoll, D. N., McGovern, M., Greene, C. M., & Molloy, E. J. (2018). Gender disparities in preterm neonatal outcomes. *Acta Paediatrica*. <https://doi.org/10.1111/apa.14390>
- Ophelders, D. R., Gussenhoven, R., Lammens, M., Kusters, B., Kemp, M. W., Newnham, J. P., ... Wolfs, T.G. (2016). Neuroinflammation and structural injury of the fetal ovine brain following intra-amniotic *Candida albicans* exposure. *Journal of Neuroinflammation*, 13, 29. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0492-z>
- Orre, M., Kamphuis, W., Osborn, L. M., Melief, J., Kooijman, L., Huitinga, I., ... Hol, E. M., (2014). Acute isolation and transcriptome characterization of cortical astrocytes and microglia from young and aged mice. *Neurobiology of Aging*, 35, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.008>
- Padula, A. M., Huang, H., Baer, R. J., August, L. M., Jankowska, M. M., Jellife-Pawlowski, L. L., ... Woodruff, T. J. (2018). Environmental pollution and social factors as contributors to preterm birth in Fresno County. *Environmental Health*, 17, 70. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0414-x>
- Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., ... Gross, C. T. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333, 1456-1458. <https://doi.org/10.1126/science.1202529>
- Pascoe, L., Roberts, G., Doyle, L. W., Lee, K. J., Thompson, D. K., Seal, M. L., ... Anderson, P. J. (2013). Preventing academic difficulties in preterm children: a randomised controlled trial of an adaptive working memory training intervention - IMPRINT study. *BMC Pediatrics*, 13, 144. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-144>





- Peacock, J. L., Marston, L., Marlow, N., Calvert, S. A., & Greenough, A. (2012). Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatric Research*, *71*, 305-310. <https://doi.org/10.1038/pr.2011.50>
- Penn, A. A., Gressens, P., Fleiss, B., Back, S. A., & Gallo, V. (2016). Controversies in preterm brain injury. *Neurobiology of Disease*, *92*, 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.10.012>
- Pierre, W.C., Smith, P.L.P., Londono, I., Chemtob, S., Mallard, C., & Lodygensky, G.A. (2017). Neonatal microglia: The cornerstone of brain fate. *Brain, Behavior, and Immunity*, *59*, 333-345. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.018>
- Ponath, G., Park, C., & Pitt, D. (2018). The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, *9*, 217. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00217>
- Pont-Lezica, L., Beumer, W., Colasse, S., Drexhage, H., Versnel, M., & Bessis, A. (2014). Microglia shape corpus callosum axon tract fasciculation: functional impact of prenatal inflammation. *European Journal of Neuroscience*, *39*, 1551-1557. <https://doi.org/10.1111/ejn.12508>
- Prigge, M. B., Lange, N., Bigler, E. D., Merkle, T. L., Neeley, E. S., Abildskov, T. J., ... Lainhart, J. E. (2013). Corpus Callosum Area in Children and Adults with Autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *7*, 221-234. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2012.09.007>
- Qian, Z., Liang, S., Yang, S., Trevathan, E., Huang, Z., Yang, R., ... Zhang, B. (2016). Ambient air pollution and preterm birth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *219*, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.11.003>
- Qiu, S., Aldinger, K. A., & Levitt, P. (2012). Modeling of autism genetic variations in mice: focusing on synaptic and microcircuit dysfunctions. *Developmental Neuroscience*, *34*, 88-100. <https://doi.org/10.1159/000336644>
- Rajaratnam, J. K., Marcus, J. R., Flaxman, A. D., Wang, H., Levin-Rector, A., Dwyer, L., ... Murray, C. J. (2010). Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet*, *375*, 1988-2008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60703-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60703-9)
- Raju, T. N. K., Buist, A. S., Blaisdell, C. J., Moxey-Mims, M., & Saigal, S. (2017). Adults born preterm: a review of general health and system-specific outcomes. *Acta Paediatrica*. *10.1111/apa.13880*
- Ransohoff, R.M. (2016). A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? *Nature Neuroscience*, *19*, 987-991. <https://doi.org/10.1038/nn.4338>
- Reu, P., Khosravi, A., Bernard, S., Mold, J. E., Salehpour, M., Alkass, K., ... Frisen, J. (2017). The Lifespan and Turnover of Microglia in the Human Brain. *Cell Reports*, *20*, 779-784. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.004>
- Robins, D. L., Fein, D., Barton, M. L., & Green, J. A. (2001). The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*, 131-144. <https://doi.org/10.1023/A:1010738829569>



Rogers, C. E., Sylvester, C. M., Mintz, C., Kenley, J. K., Shimony, J. S., Barch, D. M., & Smyser, C. D. (2017). Neonatal Amygdala Functional Connectivity at Rest in Healthy and Preterm Infants and Early Internalizing Symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *56*, 157-166. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.11.005>

Rogers, E. E., & Hintz, S. R. (2016). Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Seminars in Perinatology*, *40*, 497-509. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.002>

Rogers, T. D., McKimm, E., Dickson, P. E., Goldowitz, D., Blaha, C. D., & Mittleman, G. (2013). Is autism a disease of the cerebellum? An integration of clinical and pre-clinical research. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *7*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00015>

Romero, R., Velez Edwards, D. R., Kusanovic, J. P., Hassan, S. S., Mazaki-Tovi, S., Vaisbuch, E., Kim, ... Menon, R. (2010). Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *202*, 431-434. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.03.026>

Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*, *371*, 261-269. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)

Salk, A. (2016). Phenotype of term vs. preterm children in the autism treatment network database. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *55*, S100. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.09.004>

Santos-Galindo, M., Acáz-Fonseca, E., Bellini, M. J., & Garcia-Segura, L. M. (2011). Sex differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide. *Biology of Sex Differences*, *2*, 7. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-2-7>

Schaafsma, S. M., & Pfaff, D. W. (2014). Etiologies underlying sex differences in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *35*, 255-271. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.006>

Schang, A. L., Saberán-Djoneidi, D., & Mezger, V. (2018). The impact of epigenomic next-generation sequencing approaches on our understanding of neuropsychiatric disorders. *Clinical Genetics*, *93*, 467-480. <https://doi.org/10.1111/cge.13097>

Scheinost, D., Kwon, S.H., Lacadie, C., Sze, G., Sinha, R., Constable, R.T., Ment, L.R., (2016). Prenatal stress alters amygdala functional connectivity in preterm neonates. *Neuroimage Clinical*, *12*, 381-388. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.010>

Scheuer, T., Brockmoller, V., Blanco Knowlton, M., Weitkamp, J. H., Ruhwedel, T., Mueller, S., ... Schmitz, T. (2015). Oligodendroglial maldevelopment in the cerebellum after postnatal hyperoxia and its prevention by minocycline. *Glia*, *63*, 1825-1839. <https://doi.org/10.1002/glia.22847>

Schmitz, T., Krabbe, G., Weikert, G., Scheuer, T., Matheus, F., Wang, Y., ... Endesfelder, S. (2014). Minocycline protects the immature white matter against hyperoxia. *Experimental Neurology*, *254*, 153-165. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.017>

Schmitz, T., Ritter, J., Mueller, S., Felderhoff-Mueser, U., Chew, L. J., & Gallo, V. (2011). Cellular changes underlying hyperoxia-induced delay of white matter development. *Journal of Neuroscience*, *31*, 4327-4344. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3942-10.2011>



Schwabegger, B., Pichler, G., Avian, A., Binder-Heschl, C., Baik, N., & Urlsberger, B. (2015). Do Sustained Lung Inflations during Neonatal Resuscitation Affect Cerebral Blood Volume in Preterm Infants? A Randomized Controlled Pilot Study. *PLoS One*, *10*, e0138964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138964>

Sciberras, E., Mulraney, M., Silva, D., & Coghill, D. (2017). Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD- Review of Existing Evidence. *Current Psychiatry Reports*, *19*, 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0753-2>

Segovia, K. N., McClure, M., Moravec, M., Luo, N. L., Wan, Y., Gong, X., ... Back, S. A. (2008). Arrested oligodendrocyte lineage maturation in chronic perinatal white matter injury. *Annals in Neurology*, *63*, 520-530. <https://doi.org/10.1002/ana.21359>

Shastri, A., Bonifati, D. M., & Kishore, U. (2013). Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators of Inflammation*, *342931*. <https://doi.org/10.1155/2013/342931>

Shen, S., Sandoval, J., Swiss, V. A., Li, J., Dupree, J., Franklin, R. J., & Casaccia-Bonnet, P. (2008). Age-dependent epigenetic control of differentiation inhibitors is critical for remyelination efficiency. *Nature Neuroscience*, *11*, 1024-1034. <https://doi.org/10.1038/nn.2172>

Shiow, L. R., Favrais, G., Schirmer, L., Schang, A-L., Cipriani, S., Andres, C., ... Rowitch, D. H. (2017). Reactive astrocyte COX2-PGE2 production inhibits oligodendrocyte maturation in neonatal white matter injury. *Glia*, *65* (12), 2024-2037. <https://doi.org/10.1002/glia.23212>

Sierra, A., Encinas, J. M., Deudero, J. J., Chancey, J. H., Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L. S., ... Maletic-Savatic, M. (2010). Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell*, *7*, 483-495. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.08.014>

Sifre, R., Lasch, C., Fenoglio, A., Georgieff, M. K., Wolff, J. J., & Elison, J. T. (2018). Restricted, Repetitive, and Reciprocal Social Behavior in Toddlers Born Small for Gestation Duration. *Journal of Pediatrics*, *200*, 118-124 e119. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.003>

Smyser, C. D., Inder, T. E., Shimony, J. S., Hill, J. E., Degnan, A. J., Snyder, A. Z., & Neil, J. J. (2010). Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cerebral Cortex*, *20*, 2852-2862. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq035>

Spittle, A. J., Walsh, J. M., Potter, C., McInnes, E., Olsen, J. E., Lee, K. J., ... Cheong, J. L. (2017). Neurobehaviour at term-equivalent age and neurodevelopmental outcomes at 2 years in infants born moderate-to-late preterm. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *59*, 207-215. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13297>

Squarzone, P., Oller, G., Hoeffel, G., Pont-Lezica, L., Rostaing, P., Low, D., ... Garel, S. (2014). Microglia modulate wiring of the embryonic forebrain. *Cell Reports*, *8*, 1271-1279. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.07.042>

Stephens, B. E., Bann, C. M., Watson, V. E., Sheinkopf, S. J., Peralta-Carcelen, M., Bodnar, A., ... Human Development Neonatal Research, N. (2012). Screening for autism spectrum disorders in extremely preterm infants. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *33*, 535-541. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31825fd0af>

Stephenson, J., Nutma, E., Van Der Valk, P., & Amor, S. (2018). Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*, *154* (2), 204-219. <https://doi.org/10.1111/imm.12922>



- Stevant, I., Papaioannou, M. D., & Nef, S. (2018). A brief history of sex determination. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 468, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.04.004>
- Szatmari, P. (2018). Risk and resilience in autism spectrum disorder: a missed translational opportunity? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60, 225-229. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13588>
- Tahraoui, S. L., Marret, S., Bodenant, C., Leroux, P., Dommergues, M. A., Evrard, P., & Gressens, P. (2001). Central role of microglia in neonatal excitotoxic lesions of the murine periventricular white matter. *Brain Pathology*, 11, 56-71. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2001.tb00381.x>
- Takahashi, S., Andreoletti, G., Chen, R., Munehira, Y., Batra, A., Afzal, N. A., ... Snyder, M. (2017). De novo and rare mutations in the HSPA1L heat shock gene associated with inflammatory bowel disease. *Genome Medicine*, 9, 8. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0394-9>
- Tay, T. L., Bechade, C., D'Andrea, I., St-Pierre, M. K., Henry, M. S., Roumier, A., & Tremblay, M. E. (2017a). Microglia Gone Rogue: Impacts on Psychiatric Disorders across the Lifespan. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 421. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00421>
- Tay, T. L., Savage, J. C., Hui, C. W., Bisht, K., & Tremblay, M. E. (2017b). Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *The Journal of Physiology*, 595, 1929-1945. <https://doi.org/10.1113/JP272134>
- Teoh, P. J., Ridout, A., Seed, P., Tribe, R. M., & Shennan, A. H. (2018). Gender and preterm birth: Is male fetal gender a clinically important risk factor for preterm birth in high-risk women? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 225, 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.025>
- Thion, M. S., & Garel, S. (2017). On place and time: microglia in embryonic and perinatal brain development. *Current Opinion in Neurobiology*, 47, 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.10.004>
- Tibrewal, M., Cheng, B., Dohare, P., Hu, F., Mehdizadeh, R., Wang, P., ... Ballabh, P. (2018). Disruption of Interneuron Neurogenesis in Premature Newborns and Reversal with Estrogen Treatment. *Journal of Neuroscience*, 38, 1100-1113. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1875-17.2017>
- Tomchek, S. D., Little, L. M., Myers, J., & Dunn, W. (2018). Sensory Subtypes in Preschool Aged Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48, 2139-2147. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3468-2>
- Tusor, N., Benders, M. J., Counsell, S. J., Nongena, P., Ederies, M. A., Falconer, S., ... Edwards, A. D. (2017). Punctate White Matter Lesions Associated With Altered Brain Development And Adverse Motor Outcome In Preterm Infants. *Science Report*, 7, 13250. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13753-x>
- Ueno, M., Fujita, Y., Tanaka, T., Nakamura, Y., Kikuta, J., Ishii, M., & Yamashita, T. (2013). Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nature Neuroscience*, 16, 543-551. <https://doi.org/10.1038/nn.3358>
- Van Tilborg, E., Achterberg, E. J. M., Van Kammen, C. M., Van Der Toorn, A., Groenendaal, F., Dijkhuizen, R. M., ... Nijboer, C.H.A. (2018a). Combined fetal inflammation and postnatal hypoxia causes myelin deficits and autism-like behavior in a rat model of diffuse white matter injury. *Glia*, 66, 78-93. <https://doi.org/10.1002/glia.23216>



- Van Tilborg, E., de Theije, C. G. M., Van Hal, M., Wagenaar, N., de Vries, L. S., Benders, M. J., ... Nijboer, C.H. (2018b). Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *Glia*, *66*, 221-238. <https://doi.org/10.1002/glia.23256>
- Van Tilborg, E., Heijnen, C. J., Benders, M. J., van Bel, F., Fleiss, B., Gressens, P., & Nijboer, C. H. (2016). Impaired oligodendrocyte maturation in preterm infants: Potential therapeutic targets. *Progress in Neurobiology*, *136*, 28-49. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.11.002>
- VanRyzin, J. W., Yu, S.J., Perez-Pouchoulen, M., & McCarthy, M. M. (2016). Temporary Depletion of Microglia during the Early Postnatal Period Induces Lasting Sex-Dependent and Sex-Independent Effects on Behavior in Rats. *eNeuro*, *3*(6). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0297-16.2016>
- Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., & Pardo, C. A. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology*, *57*, 67-81. <https://doi.org/10.1002/ana.20315>
- Vela, J. M., Molina-Holgado, E., Arevalo-Martin, A., Almazan, G., & Guaza, C. (2002). Interleukin-1 regulates proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *20*, 489-502. <https://doi.org/10.1006/mcne.2002.1127>
- Verney, C., Monier, A., Fallet-Bianco, C., & Gressens, P. (2010a). Early microglial colonization of the human forebrain and possible involvement in periventricular white-matter injury of preterm infants. *Journal of Anatomy*, *217*, 436-448. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01245.x>
- Verney, C., Pogledic, I., Biran, V., Adle-Biassette, H., Fallet-Bianco, C., & Gressens, P. (2012a). Microglial reaction in axonal crossroads is a hallmark of noncystic periventricular white matter injury in very preterm infants. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *71*, 251-264. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182496429>
- Verney, C., Pogledic, I., Biran, V., Adle-Biassette, H., Fallet-Bianco, C., & Gressens, P. (2012b). Microglial reaction in axonal crossroads is a hallmark of noncystic periventricular white matter injury in very preterm infants. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *71*, 251-264. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182496429>
- Verney, C., Rees, S., Biran, V., Thompson, M., Inder, T., & Gressens, P. (2010b). Neuronal damage in the preterm baboon: impact of the mode of ventilatory support. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *69*, 473-482. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181d1dac07b>
- Villa, A., Gelosa, P., Castiglioni, L., Cimino, M., Rizzi, N., Pepe, G., ... Maggi, A. (2018). Sex-Specific Features of Microglia from Adult Mice. *Cell Reports*, *23*, 3501-3511. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.048>
- Vinall, J., Grunau, R. E., Brant, R., Chau, V., Poskitt, K. J., Synnes, A. R., & Miller, S. P. (2013). Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Science and Translational Medicine*, *5*, 168ra168. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004666>
- Vinall, J., Miller, S. P., Bjornson, B. H., Fitzpatrick, K. P., Poskitt, K. J., Brant, R., ... Grunau, R.E. (2014). Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics*, *133*, 412-421. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1863>



- Volpe, J. J. (2017). Confusions in Nomenclature: "Periventricular Leukomalacia" and "White Matter Injury"-Identical, Distinct, or Overlapping? *Pediatric Neurology*, 73, 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.013>
- Wee, C. Y., Wang, L., Shi, F., Yap, P. T., & Shen, D. (2014). Diagnosis of autism spectrum disorders using regional and interregional morphological features. *Human Brain Mapping*, 35, 3414-3430.
- Wlodarczyk, A., Holtman, I. R., Krueger, M., Yogev, N., Bruttger, J., Khoroshii, R., ... Owens, T. (2017). A novel microglial subset plays a key role in myelinogenesis in developing brain. *Journal of the European Molecular Biology Organization*, 36(22), 3292-3308. <https://doi.org/10.15252/embj.201696056>
- Wolford, E., Pesonen, A. K., Heinonen, K., Lahti, M., Pyhala, R., Lahti, J., ... Raikkonen, K. (2017). Autism spectrum traits and visual processing in young adults with very low birth weight: the Helsinki Study of Very Low Birth Weight adults. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8, 161-167. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000738>
- Woodward, N. D., Giraldo-Chica, M., Rogers, B., & Cascio, C. J. (2017). Thalamocortical dysconnectivity in autism spectrum disorder: An analysis of the Autism Brain Imaging Data Exchange. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2, 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.09.002>
- Wu, H. C., Shen, C. M., Wu, Y. Y., Yuh, Y. S., & Kua, K. E. (2009). Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatrics and Neonatology*, 50, 217-221. [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(09\)60066-8](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60066-8)
- Yamamoto, S., Premji, S. (2017). The Role of Body, Mind, and Environment in Preterm Birth: Mind the Gap. *Journal of Midwifery and Womens Health*, 62, 696-705. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12658>
- Zagni, E., Simoni, L., & Colombo, D. (2016). Sex and Gender Differences in Central Nervous System-Related Disorders. *Journal of Neuroscience*, 2827090. <https://doi.org/10.1155/2016/2827090>
- Zerbo, O., Yoshida, C., Grether, J. K., Van de Water, J., Ashwood, P., Delorenze, G. N., ... Croen, L. A. (2014). Neonatal cytokines and chemokines and risk of Autism Spectrum Disorder: the Early Markers for Autism (EMA) study: a case-control study. *Journal of Neuroinflammation*, 11, 113. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-113>
- Zhang, Y., Chen, K., Sloan, S. A., Bennett, M. L., Scholze, A. R., O'Keefe, S., ... Wu, J. Q. (2014). An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 34, 11929-11947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014>
- Zupan, V., Nehlig, A., Evrard, P., & Gressens, P. (2000). Prenatal blockade of vasoactive intestinal peptide alters cell death and synaptic equipment in the murine neocortex. *Pediatric Research*, 47, 53-63. <https://doi.org/10.1203/00006450-200001000-00012>



#### References Article 4- Brain Imaging in ASD Pr Nouchine HADJIKHANI

- Haar, S., Berman, S., Behrmann, M. & Dinstein, I. (2014) Anatomical Abnormalities in Autism? *Cerebral Cortex*, 26, 1440–1452. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu242>
- Stoner, R., Chow, M. L., Boyle, M. P., Sunkin, S. M., Mouton, P. R., Roy, S., ... Courchesne, E. (2014). Patches of Disorganization in the Neocortex of Children with Autism. *The New England Journal of Medicine*, 370 (13), 1209–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307491>
- Hazlett, H. C., Gu, H., Munsell, B. C., Kim, S. H., Styner, M., Wolff, J. J., ... for the IBIS Network. (2017). Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*, 542(7641), 348–351. <https://doi.org/10.1038/nature21369>
- Emerson, R. W., Adams, C., Nishino, T., Hazlett, H. C., Wolff, J. J., Zwaigenbaum L., ... Piven, J. (2017). Functional neuroimaging of high-risk 6-month-old infants predicts a diagnosis of autism at 24 months of age. *Science Translational Medicine*, 9 (393). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag2882>
- Nordahl, C. W., Mello, M., Shen, A. M., Shen, M. D., Vismara, L. A., Li, D., ... Amaral, D. G. (2016). Methods for acquiring MRI data in children with autism spectrum disorder and intellectual impairment without the use of sedation. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 8, 20. <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9154-9>
- Tisdall, M. D., Reuter, M., Qureshi, A., Buckner, R. L., Fischl, B., & Van Der Kouwe, A. J. W. (2016). Prospective motion correction with volumetric navigators (vNavs) reduces the bias and variance in brain morphometry induced by subject motion. *NeuroImage*, 127, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.054>

#### References Article 5- Psychiatric Evaluation and Treatment Pr Mohammad GHAZIUDDIN

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author. <https://doi.org/10.1108/RR-10-2013-0256>
- Barnard, J., Harvey, V., Prior, A., & Potter, D. (2001). Ignored or ineligible? The reality for adults with autistic spectrum disorders. London: National Autistic Society.
- Ghaziuddin, M., Tsai, L., & Ghaziuddin, N. (1992). Comorbidity of autistic disorder in children and adolescents. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 1, 209–213. <https://doi.org/10.1007/BF02094180>
- Ghaziuddin, M., Weidmer-Mikhail, E., & Ghaziuddin, M. (1998). Comorbidity of Asperger syndrome: A preliminary report. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42, 279–283. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1998.tb01647.x>
- Gillberg, I., Helles, A., Billestedt, E., & Gillberg, C. (2016). Boys with Asperger syndrome grow up: Psychiatric and neurodevelopmental disorders 20 years after initial diagnosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(1), 74–82. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2544-0>



Kim, J. A., Szatmari, P., Bryson, S. E., Streiner, D. L., & Wilson, F. J. (2000). The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. *Autism*, 4(2), 117-132. <https://doi.org/10.1177/1362361300004002002>

Leyfer, O. T., Folstein, S. E., Bacalman, S., Davis, N.O., Dinh, E., Morgan, J., ... Lainhart, J.E. (2006). Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 849–861. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0123-0>

Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T. & Baird, G. (2008). Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 921-9. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318179964f>

Wing, L. & Shah, A. (2006). A Systematic Examination of Catatonia-Like Clinical Pictures in Autistic Spectrum Disorders. Catatonia in Autism Spectrum Disorders. *International Review of Neurobiology* 72, 21-37. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)72002-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)72002-X)

Wing, L. (1981). Language, social and cognitive impairments in autism and severe mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 11(1), 31–44. <https://doi.org/10.1007/BF01531339>

**References Article 6- Medical Evaluation, Biomedical and CIM Treatment**  
**Pr Robert HENDREN**

Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A. , Quig, D., Geis, E., ... Lee, W. (2011). Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatrics*, 11, 111. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-111>

Aman, M., Eugene Arnold, L., J McDougle, C., Vitiello, B., Scahill, L., Davies, M., ... L Lindsay, R. (2006). Acute and Long-Term Safety and Tolerability of Risperidone in Children with Autism. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15, 869-84. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.869>

Amminger, G. P., Berger, G. E., Schäfer, M. R., Klier, C., Friedrich, M. H., Feucht, M. (2007). Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biological Psychiatry*, 61(4), 551-3. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.007>

Autism Speaks. Learn the Signs. Retrieved from <https://www.autismspeaks.org/learn-signs>

Bent, S., & Hendren, R. L. (2015). Complementary and alternative treatments for autism part 1: evidence-supported treatments. *AMA Journal of Ethics*, 17(4), 369-74. <https://doi.org/10.1001/journalofethics.2015.17.4.sect1-1504>

Bent, S., Bertoglio, K., Ashwood, P., Bostrom, A., & Hendren R. L. (2011). A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *Journal of Autism Disorders*, 41, 545–554. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1078-8>

Chez, M.G., Buchanan, T., & Aimonovitch, M. (2004). Frequency of EEG abnormalities in age matched siblings of autistic children with abnormal sleep EEG patterns. *Epilepsy and Behavior*, 5(2), 159–162. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.019>





- Chugani, D. C., Chugani, H. T., Wiznitzer, M., Parikh, S., Evans, P. A., Hansen R. L., ... Hirtz D. (2016). Efficacy of low-dose buspirone for restricted and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder: A randomized trial. *The Journal of Pediatrics*, *170*, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.033>
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., ... Varley, J. (2010). Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*, *125* (1), e17–e23. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0958>
- Deutsch, S. I., Urbano, M. R., Neumann, S. A., Burket, J. A., & Katz, E. (2010). Cholinergic abnormalities in autism: is there a rationale for selective nicotinic agonist interventions? *Clinical Neuropharmacology*, *33*(3), 114–120. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181d6f7ad>
- Granpeesheh, D., Dixon, D., Tarbox, J., M. Kaplan, A., & Wilke, A. (2009). The effects of age and treatment intensity on behavioral intervention outcomes for children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *3*, 1014-1022. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2009.06.007>
- Handen, B. L., Aman, M. G., Arnold, L. E., Hyman, S. L., Tumuluru, R., Lecavalier, L., . . . Smith, T. (2015). Atomoxetine, parent training and their combination in children with autism spectrum and ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *54* (11), 905-915. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.08.013>
- Handen, B. L., Sahl, R., & Hardan, A. Y. (2008). Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *29* (4), 303-8. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181739b9d>
- Hanson, E., Kalish, L. A., Bunce, E., Curtis, C., McDaniel, S., Ware, J., & Petry, J. (2007). Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *37*, 628–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0192-0>
- Hendren, R. L. (2013). Autism: biomedical complementary treatment approaches. *The Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *22*(3), 443–456. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.03.002>
- 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), 990-8. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.202>
- 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*, 582-9. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300627>
- King, B. H., Wright, D. M., Handen, B. L., Sikich, L., Zimmerman, A. W., McMahon W., ... Cook, E. H. Jr. (2001). Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*, 658–665. <https://doi.org/10.1097/00004583-200106000-00010>



King, B. H., Hollander, E., Sikich, L., McCracken, J. T., Scahill, L., Bregman, J. D., ... for the STAART Psychopharmacology Network. (2009). Lack of Efficacy of Citalopram in Children With Autism Spectrum Disorders and High Levels of Repetitive Behavior: Citalopram Ineffective in Children With Autism. *Archives of General Psychiatry*, *66*(6), 583–590. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.30>

Koegel, L. K., Koegel, R. L., Frea, W. D., & Fredeen, R. M. (2001). Identifying early intervention targets for children with autism in inclusive school settings. *Behavior Modification*, *25*(5), 745–761. <https://doi.org/10.1177/0145445501255005>

Lemonnier, E., Villeneuve, N., Sonie, S., Serret, S., Rosier, A. Roue, J., ... Ben-Ari, Y. (2017). Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, *7*, e1124. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.10>

Lord, C., Risi, S., S DiLavore, P., Shulman, C., Thurm, A., & Pickles, A. (2006). Autism From 2 to 9 Years of Age. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 694-701. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.694>

McCracken, J., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M., ... McMahon, D. (2002). Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *The New England Journal of Medicine*, *347*, 314-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013171>

Mechler, K., Hoffmann, G. F., Dittmann, R. W., & Ries, M. (2017). Defining the hidden evidence in autism research. Forty per cent of rigorously designed clinical trials remain unpublished - a cross-sectional analysis. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *26* (4), 1546. <https://doi.org/10.1002/mpr.1546>

Owen, R., Sikich, L., Marcus, R., Corey-Lisle, P., Manos, G.D., McQuade, R., ... Findling, R. (2009). Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents With Autistic Disorder. *Pediatrics*, *124*, 1533-40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>

Pu, D., Shen, Y., & Wu, J. (2013). Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Research*, *6*, 384–392. <https://doi.org/10.1002/aur.1300>

Rossignol, D. A. (2009). Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Annals of Clinical Psychiatry*, *21*(4), 213–236.

Rossignol, D. A., Rossignol, L. W., Smith, S., Schneider, C., Logerquist, S., Usman, A., .... Mumper, E. A. (2009). Hyperbaric treatment for children with autism: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Pediatrics*, *9*, 21. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-21>

Roy, A., Roy, M., Deb, S., Unwin, G., & Roy, A. (2015). Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: a systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research*, *59*(4), 293-306. <https://doi.org/10.1111/jir.12122>

RUPP. (2005). Research units on pediatric psychopharmacology autism network. Risperidone treatment of autistic disorder: Longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 1361–1369. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1361>

Salomone, E., Charman, T., McConachie, H., & Warreyn, P. (2015). Prevalence and correlates of use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorder in Europe. *European Journal of Pediatrics*, *174*(10), 1277–85. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2531-7>



Scahill, L., McCracken, J. T., King, B. H., Rockhill, C., Shah, B., Politte, L., ... Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (2015). Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *American Journal of Psychiatry*, 172, 1197–1206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>

Schade, S., & Paulus, W. (2016). D-Cycloserine in Neuropsychiatric Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(4), pyv102. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv102>

Tachibana, Y., Miyazaki, C., Ota, E., Mori, R., Hwang, Y., Kobayashi, E., ... Kamio, Y. (2017). A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PLoS ONE*, 12(12), e0186502. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000679>

Vismara, L. A., & Rogers, S. J. (2010). Behavioral treatments in autism spectrum disorder: What do we know? *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 447–468. [10.1146/annurev.clinpsy.121208.131151](https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131151)

Wallace, K. S., & Rogers, S. J. (2010). Intervening in infancy: Implications for autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 1300–1320. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02308.x>

Wong, H. H. L., & Smith, R. G. (2006). Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 36, 901–909. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0131-0>

Zamzow, R. M., Ferguson, B. J., Ragsdale, A. S., Lewis, M. L., & Beversdorf, D. Q. (2017). Effects of acute beta-adrenergic antagonism on verbal problem solving in autism spectrum disorder and exploration of treatment response markers. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39 (6), 596-606. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1252724>

### References Article 7- Why have we failed to develop novel therapeutic avenues to developmental brain disorders ?

Pr Yehezkel BEN-ARI

Abrahams, B.S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 9, 341–355. <https://doi.org/10.1038/nrg2346>

Ackman, J. B., Aniksztejn, L., Crepel, V., Becq, H., Pellegrino, C., Cardoso, C.,... Represa, A. (2009). Abnormal network activity in a targeted genetic model of human double cortex. *Journal of Neuroscience*, 29, 313–327. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4093-08.2009>

Amir, R. E., Van Den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U., & Zoghbi, H. Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics*, 23, 185–188. <https://doi.org/10.1038/13810>

Armstrong, D. D. (2005). Neuropathology of Rett syndrome. *Journal of Child Neurology*, 20, 747–753.  
Aslan E, Tutdibi E, Martens S, Han Y, Monz D, Gortner L. (2008). Transient tachypnea of the newborn (TTN): a role for polymorphisms in the  $\beta$ -adrenergic receptor (ADRB) encoding genes? *Acta Paediatrica*, 97(10), 1346–1350. <https://doi.org/10.1038/13810>



Ben-Ari, Y. (2008). Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. *Trends in Neurosciences*, 31, 626–636. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.002>

Ben-Ari, Y. (2015). Is birth a critical period in the pathogenesis of autism spectrum disorders? *Nature Reviews Neuroscience*, 16, 498–505. <https://doi.org/10.1038/nrn3956>

Ben-Ari, Y., & Spitzer, N. C. (2010). Phenotypic Checkpoints Regulate Neuronal Development. *Trends in Neurosciences*, 33(11), 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.08.005>

Bergman, H. & Deuschl, G. (2002). Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Movement Disorders*, 17 Suppl 3, S28–40. <https://doi.org/10.1002/mds.10140>

Betancur, C. (2011). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Research*, 1380, 42–77. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.078>

Bourgeron, T. (2009). A synaptic trek to autism. *Current Opinion in Neurobiology*, 19, 231–234. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.06.003>

Brown P. (2006). Bad oscillations in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 70, 27–30.

Cassidy, S. B. & Driscoll, D. J. (2008). Prader–Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 17, 3–13. [https://doi.org/10.1007/978-3-211-45295-0\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-211-45295-0_6)

Choi, G. B., Yim, Y. S., Wong, H., Kim, S., Kim, H., Kim, S. V., Hoeffler, C. A., Littman, D. R., ... Huh, J. R. (2016). The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*, 351(6276), 933–9. <https://doi.org/10.1126/science.aad0314>

Cryan, J. F. & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 701–712.

Curran, E. A., O'neill, S. M., Cryan, J. F., Kenny, L. C., Dinan, T. G., Khashan, A. S., & Kearney, P. M. (2015). Research Review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56, 500–508. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>

Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., Donaldson, A., ... Varley, J. (2009). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17–23. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0958>

Faxelius, G., Hägnevik, K., Lagercrantz, H., Lundell, B. & Irestedt, L. (1983). Catecholamine surge and lung function after delivery. *Archives of Disease in Childhood*, 58, 262–266. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.58.4.262>

Fombonne, E., Quirke, S. & Hagen, A. (2009). Prevalence and interpretation of recent trends in rates of pervasive developmental disorders. *Mcgill Journal of Medicine*, 12, 73.

Fountain, C., Winter, A. S. & Bearman, P. S. (2012). Six developmental trajectories characterize children with autism. *Pediatrics*, 129, e1112–20. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-1601>



- Gardener, H., Spiegelman, D. & Buka, S. L. (2009). Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *195*, 7–14. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051672>
- Glasson, E. J., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., & Hallmayer, J. F. (2004). Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 618–627. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.61.6.618>
- Hadjikhani, N., Johnels, J., lassalle, A., Zurcher, N., Hyppolyte, L., Gillberg, C., Lemonnier, E. & Ben-Ari, Y. (2018). Bumetanide for autism: more eye contact, less amygdala activation. *Nature Scientific Reports*, *8*(1), 3602. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21958-x>
- Hadjikhani, N., Zürcher, N. R., Rogier, O., Ruest, T., Hippolyte, L., Ben-Ari, Y., & Lemonnier, E. (2015). Improving emotional face perception in autism with diuretic bumetanide: A proof-of-concept behavioral and functional brain imaging pilot study. *Autism*, *19*(2), 149–157. <https://doi.org/10.1177/1362361313514141>
- Hammond, C., Bergman, H. & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, *30*, 357–364. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004>
- He, Q., Nomura, T., Xu, J. & Contractor, A. (2014). The developmental switch in GABA polarity is delayed in fragile X mice. *Journal of Neuroscience*, *34*, 446–450. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4447-13.2014>
- Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E.R., Mccue, T.,... Mazmanian, S.K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, *155*, 1451–1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Chow, J., Mazmanian, S. K. & Patterson, P. H. (2012). Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*, 12776–12781. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202556109>
- Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D., & Marlow, N. (2010b). Autism Spectrum Disorders in Extremely Preterm Children. *The Journal of Pediatrics*, *156*, 525–531.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.041>
- Khwaja, O. S. & Sahin, M. (2011). Translational research: Rett syndrome and tuberous sclerosis complex. *Current Opinion in Pediatrics*, *23*, 633–639. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834c9251>
- Kim, S., Kim, H., Yim, Y. S., Ha, S., Atarashi, K., Tan, T. G. ...Huh, J. R. (2017). Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*, *549* (7673), 528-532. <https://doi.org/10.1038/nature23910>
- Lagercrantz, H. & Bistoletti, P. (1977). Catecholamine Release in the Newborn Infant at Birth. *Pediatric Research*, *11*, 889–893. <https://doi.org/10.1203/00006450-197708000-00007>
- Lagercrantz, H. & Slotkin, T. A. (1986). The 'Stress' of Being Born. *Scientific American*, *254*, 100–107.
- Lemonnier, E., Degrez, C., Phelep, M., Tyzio, R., Josse, F., Grandgeorge, M., ... Ben-Ari Y. (2012). A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Translational Psychiatry*, *2*, e202. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.124>



- Lemonnier, E., Villeneuve, N., Sonie, S., Serret, S., Rosier, A., Roue, M., ... Ben-Ari, Y. (2017). Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 7(3), e1056. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.10>
- Levy, S. E., Mandell, D. S. & Schultz, R. T. (2009). Autism. *Lancet*, 374, 1627–1638. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61376-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61376-3)
- Li, Q., Cheung, C., Wei, R., Hui, E. S., Feldon, J., & Meyer, U. (2009). Prenatal immune challenge is an environmental risk factor for brain and behavior change relevant to schizophrenia: evidence from MRI in a mouse model. *PLoS ONE* 4, e6354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006354>
- Lozovaya, N., Gataullina, S., Tsintsadze, T., Tsintsadze, V., Pallesi-Pocachard, E., Minlebaev, M., ... Shityakov, S. (2014). Selective suppression of excessive GluN2C expression rescues early epilepsy in a tuberous sclerosis murine model. *Nature Communications*, 5, 4563. <https://doi.org/10.1038/ncomms5563>
- Malkova, N. V., Yu, C. Z., Hsiao, E. Y., Moore, M. J. & Patterson, P. H. (2012). Maternal immune activation yields offspring displaying mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26, 607–616. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.01.011>
- Meyer, U., Engler, A., Weber, L., Schedlowski, M. & Feldon, J. (2008). Preliminary evidence for a modulation of fetal dopaminergic development by maternal immune activation during pregnancy. *Neuroscience*, 154, 701–709. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.04.031>
- Neul, J. L., Kaufmann, W. E., Glaze, D. G., Christodoulou, J., Clarke, A. J., Bahi-Buisson, N., ... Percy, A. K. (2010). Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Annals of Neurology*, 68(6), 944–950. <https://doi.org/10.1002/ana.22124>
- Olver, R. & Walters, D. (2008). Why babies don't drown at birth? *Acta Paediatrica*, 97, 1324–1326. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00954.x>
- Onore, C., Careaga, M. & Ashwood, P. (2012). The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26, 383–392. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
- Percy, A. K., Neul, J. L., Glaze, D. G., Motil, K. J., Skinner, S. A., Khwaja, O., ... Barnes, K. (2010). Rett syndrome diagnostic criteria: lessons from the Natural History Study. *Annals of Neurology*, 68, 951–955. <https://doi.org/10.1002/ana.22154>
- Romero, R., Sci, D. M., & Korzeniewski, S. J. (2013). Are infants born by elective cesarean delivery without labor at risk for developing immune disorders later in life? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(4), 243–246. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.026>
- Sala, M., Braidà, D., Donzelli, A., Martucci, R., Busnelli, M., Bulgheroni, E., ... Chini, B. (2013). Mice heterozygous for the oxytocin receptor gene (Oxtr(+/-)) show impaired social behaviour but not increased aggression or cognitive inflexibility: evidence of a selective haploinsufficiency gene effect. *Journal of Neuroendocrinology*, 25, 107-118. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02385.x>
- Schaller, F., Watrin, F., Sturny, R., Massacrier, A., Szepetowski, P., & Muscatelli, F. (2010). A single postnatal injection of oxytocin rescues the lethal feeding behaviour in mouse newborns deficient for the imprinted Magel2 gene. *Human Molecular Genetics*, 19(24), 4895–4905. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq424>



Schmeisser, M. J., Ey, E., Wegener, S., Bockmann, J., Stempel, A. V., Kuebler A., ... Boeckers, T. M. (2012). Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking ProSAP1/Shank2. *Nature*, 486, 256–260. <https://doi.org/10.1038/nature11015>

Shi, L., Smith, S. E., Malkova, N., Tse, D., Su, Y., & Patterson, P. H. (2009). Activation of the maternal immune system alters cerebellar development in the offspring. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.07.012>

Shin Yim, Y., Park, A., Berrios, J., Lafourcade, M., Pascual, L. M., Soares, N., ...Choi, G. B. (2017) Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation. *Nature*, 549, 482–487. <https://doi.org/10.1038/nature23909>

Smith, S. E. P., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K. & Patterson, P. H. (2007). Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *Journal of Neuroscience*, 27, 10695–10702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007>

Spooren, W., Lindemann, L., Ghosh, A. & Santarelli, L. (2012). Synapse dysfunction in autism: a molecular medicine approach to drug discovery in neurodevelopmental disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33, 669–684. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.09.004>

Tauber, M., Mantoulan, C., Copet, P., Jauregui, J., Demeer, G., Diene, G., .... Thuilleaux, D. (2011). Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, 47. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-47>

Tyzio R., Cossart R., Khalilov I., Minlebaev M., Hübner C. A., Represa A., ... Khazipov, R. (2006). Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery. *Science*, 314, 1788–1792. <https://doi.org/10.1126/science.1133212>

Tyzio, R., Nardou, R., Ferrari, D. C., Tsintsadze, T., Shahrokhi, A., Eftekhari, S., ... Ben-Ari, Y. (2014). Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science*, 343, 675–679. <https://doi.org/10.1126/science.1247190>

Wallace, K. S., & Rogers, S. (2010). Intervening in infancy: Implications for Autism Spectrum Disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 51, 1300-20. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02308.x>

Weintraub, K. (2011). The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*, 479, 22–24. <https://doi.org/10.1038/479022a>

**References Article 8- Recovery from the Diagnosis of Autism- and Then ?**  
**Pr Elizabeth FERNELL**

Coleman, M., & Gillberg, C. (2012). *The autisms*. New York, NY : Oxford University Press.

Gillberg, C. (2010). The ESSENCE in child psychiatry: early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Research in Developmental Disabilities*, 31, 1543–1551. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.06.002>



Helt, M., Kelley, E., Kinsbourne, M., Pandey, J., Boorstein, H., Herbert, M., & Fein, D. (2008). Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychology Review*, 18(4), 339–366. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9075-9>

Olsson, M. B., Westerlund, J., Lundström, S., Giacobini, M., Fernell, E., & Gillberg, C. (2015). “Recovery” from the diagnosis of autism – and then? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 999–1005. <https://doi.org/10.2147/NDT.S78707>

**References Article 9- The science of Applied Behaviour Analysis  
as the basis for effective autism treatment  
Katerina DOUNAVI**

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. (DSM-5 Task Force., Ed.) (5th ed.). London : American Psychiatric Association.

Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., ... Dowling, N. F. (2018). *Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a Total Population Sample-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014*. *MMWR Surveill Summ* (Vol. 67). <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>

Behavior Analysts Certification Board. (2014). *Applied Behavior Analysis Treatment of Autism Spectrum Disorder: Practice Guidelines for Healthcare Funders and Managers*. Retrieved from [https://www.bacb.com/wp-content/uploads/2017/09/ABA\\_Guidelines\\_for\\_ASD.pdf](https://www.bacb.com/wp-content/uploads/2017/09/ABA_Guidelines_for_ASD.pdf)

Bryson, S. E., Zwaigenbaum, L., McDermott, C., Rombough, V., & Brian, J. (2008). The Autism Observation Scale for Infants: Scale Development and Reliability Data. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(4), 731–738. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0440-y>

Centers for Disease Control and Prevention. (2018). Data & Statistics. Retrieved from <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html#references>

Cooper, J. O., Heron, T. E., & Heward, W. L. (2007). *Applied behavior analysis*. Pearson/Merrill-Prentice Hall.

Dawson, G., Jones, E. J. H., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S., ... Webb, S. J. (2012). Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1150–1159. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.018>

Dillenburger, K., Röttgers, H. R., Dounavi, K., Sparkman, C., Keenan, M., Thyer, B., & Nikopoulos, C. (2014). Multidisciplinary teamwork in autism: Can one size fit all? *Australian Educational and Developmental Psychologist*, 31(2), 97–112. <https://doi.org/10.1017/edp.2014.13>

European Commission. (2005). *Some elements about the prevalence of Autism Spectrum Disorders (ASD) in the European Union*. Retrieved from [http://www.orpha.net/http://www.nimh.nih.gov/Publicat/autism.cfm.http://people.sca.uqam.ca/~sqa/dsm4\\_e.html](http://www.orpha.net/http://www.nimh.nih.gov/Publicat/autism.cfm.http://people.sca.uqam.ca/~sqa/dsm4_e.html)

Fein, D., Barton, M., Eigsti, I.-M., Kelley, E., Naigles, L., Schultz, R. T., ... Tyson, K. (2013). Optimal outcome in individuals with a history of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2), 195–205. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12037>





Glascoe, F. P., & Marks, K. P. (2011). *Detecting children with developmental-behavioral problems: The value of collaborating with parents*. *The value of collaborating with parents in early detection. Psychological Test and Assessment Modeling* (Vol. 53). Retrieved from [https://www.psychologie-aktuell.com/fileadmin/download/ptam/2-2011\\_20110622/07\\_Glascoe.pdf](https://www.psychologie-aktuell.com/fileadmin/download/ptam/2-2011_20110622/07_Glascoe.pdf)

Gray, K. M., Tonge, B. J., & Sweeney, D. J. (2008). Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with Young Children with Developmental Delay: Evaluating Diagnostic Validity. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(4), 657–667. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0432-y>

Hardan, A. Y., Gengoux, G. W., Berquist, K. L., Libove, R. A., Ardel, C. M., Phillips, J., ... Minjarez, M. B. (2015). A randomized controlled trial of Pivotal Response Treatment Group for parents of children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(8), 884–892. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12354>

Howlin, P., Magiati, I., & Charman, T. (2009). Systematic Review of Early Intensive Behavioral Interventions for Children With Autism. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 114(1), 23. <https://doi.org/10.1352/2009.114:23;nd41>

Howlin, P., Savage, S., Moss, P., Tempier, A., & Rutter, M. (2014). Cognitive and language skills in adults with autism: a 40-year follow-up. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(1), 49–58. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12115>

Keenan, M., Dillenburger, K., Röttgers, H. R., Dounavi, K., Jónsdóttir, S. L., Moderato, P., ... Martin, N. (2015). Autism and ABA: The Gulf Between North America and Europe. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2(2), 167–183. <https://doi.org/10.1007/s40489-014-0045->

Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y.-J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E.-C., ... Grinker, R. R. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*, 168(9), 904–912. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101532>

Klintwall, L., Eldevik, S., & Eikeseth, S. (2015). Narrowing the gap: Effects of intervention on developmental trajectories in autism. *Autism*, 19(1), 53–63. <https://doi.org/10.1177/1362361313510067>

Maestro, S., Muratori, F., Cesari, A., Cavallaro, M. C., Paziente, A., Pecini, C., ... Sommaro, C. (2005). Course of Autism Signs in the First Year of Life. *Psychopathology*, 38(1), 26–31. <https://doi.org/10.1159/000083967>

Robins, D. L. (2008). Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. *Autism*, 12(5), 537–556. <https://doi.org/10.1177/1362361308094502>

Stone, W. L., Coonrod, E. E., & Ousley, O. Y. (2000). Brief report: Screening tool for autism in two-year-olds (STAT): Development and preliminary data. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30 (6), 607-612. <https://doi.org/10.1023/A:1005647629002>

Tager-Flusberg, H., & Kasari, C. (2013). Minimally Verbal School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder: The Neglected End of the Spectrum. *Autism Research*, 6(6), 468–478. <https://doi.org/10.1002/aur.1329>

The National Autistic Society. (2016). The autism employment gap: Too Much Information in the workplace. London. Retrieved from <https://www.autism.org.uk/~media/nas/get-involved/tmi/tmi-employment-report-24pp-web.ashx?la=en-gb>



United Nations. (2007). *Convention on the Rights of Persons with Disabilities and Optional Protocol*. New York. Retrieved from <http://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-e.pdf>

Virués-Ortega, J. (2010). Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: Meta-analysis, meta-regression and dose-response meta-analysis of multiple outcomes. *Clinical Psychology Review*, 30(4), 387–399. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.01.008>

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., & Szatmari, P. (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2–3), 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.05.001>

**References Article 10- Autism as a Public Health and Social Issue**  
**M’Hammed SAJIDI**

Arvidsson, O., Gillberg, C., Lichtenstein P., & Lundström, S. (2018). Secular changes in the symptom level of clinically diagnosed autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(7), 744-751. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12864>

Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., ... Dowling, N. F. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries*, 67 (6), 1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>

Baron-Cohen, S., Scott, F. J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F. E. & Brayne, C. (2009). Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *British Journal of Psychiatry*, 194 (6), 500–509. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059345>

Bauman, M. & Kemper, T. L. (1985). Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35 (6), 866-74. <https://doi.org/10.1212/WNL.35.6.866>

Bilder, D., Botts, E. L., Smith, K. R., Pimentel, R., Farley, M., Viskochil, J., ... Coon, H. (2013). Excess Mortality and Causes of Death in Autism Spectrum Disorders: A Follow up of the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiologic Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43 (5), 1196-1204. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1664-z>

Comité Consultatif National d’Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. (2007). Avis n°102 : « Sur la situation en France des personnes, enfants et adultes, atteintes d’autisme ». Retrieved from : [https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/ccne-avisn102\\_autisme.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/ccne-avisn102_autisme.pdf)

Dawson, G., Jones, E. J., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S.,... Webb, S. J. (2012). Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51 (11), 1150-1159. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.018>

Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., ... Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, 5(3), 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>



- Fernell, E., Eriksson, M. A. & Gillberg, C. (2013). Early diagnosis of autism and impact on prognosis: a narrative review. *Clinical Epidemiology*, 5, 33-43. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S41714>
- Fernell, E., Hedvall, A., Norrelgen, F., Eriksson, M., Hoglund-Carlsson, L., Barnevik-Olsson, M., ... Gillberg, C. (2010). Developmental profiles in preschool children with autism spectrum disorders referred for intervention. *Research in Developmental Disabilities*, 31 (3), 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.02.003>
- Gillberg, C., Billstedt, E., Sundh, V. & Gillberg, I. C. (2010). Mortality in autism: a prospective longitudinal community-based study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40 (3), 352-357. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0883-4>
- Gillberg, I. C., Helles, A., Billstedt, E. & Gillberg, C. (2016). Boys with Asperger Syndrome Grow Up: Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders 20 Years After Initial Diagnosis. *Journal of autism and Developmental Disorders*, 46 (1), 74-82. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2544-0>
- Hansen, S. N., Schendel, D. E., & Parner, E. T. (2015). Explaining the Increase in the Prevalence of Autism Spectrum Disorders: The Proportion Attributable to Changes in Reporting Practices. *Journal of the American Medical Association Pediatrics*, 169 (1), 56-62. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1893>
- Hirvikoski, T., Mittendorfer-Rutz, E., Boman, M., Larsson, H., Lichtenstein, P., & Bölte, S. (2016). Premature mortality in autism spectrum disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 208(3), 232-238. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.160192>
- Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E. C., ... Grinker, R. R. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*, 168 (9), 904-912. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101532>
- Letard, V. (2011). Evaluation de l'impact du plan autisme 2008-2010 : comprendre les difficultés de sa mise en œuvre pour mieux en relancer la dynamique. Retrieved from : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_mission\\_autisme\\_Valerie\\_Letard-1.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_mission_autisme_Valerie_Letard-1.pdf)
- Organisation des Nations Unies. (2008). Résolution adoptée par l'Assemblée Générale le 18 décembre 2007, Journée Mondiale de Sensibilisation à l'Autisme. *Assemblée Générale des Nations Unies, Soixante-deuxième session, point 66, a, de l'ordre du jour*. Retrieved from : <http://undocs.org/fr/A/RES/62/139>
- Organisation des Nations Unies. (2011). Autisme : l'ONU appelle à un monde qui ne laisse personne au bord de la route. *ONU Info, l'actualité mondiale, un regard humain*. Retrieved from : <https://news.un.org/fr/story/2011/04/213402-autisme-lonu-appelle-un-monde-qui-ne-laisse-personne-au-bord-de-la-route>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2009). Troubles mentaux de l'enfant: une action mondiale est nécessaire. Il est urgent de trouver des ressources pour dépister ces troubles le plus tôt possible. *Communiqué de Presse : Journée mondiale de sensibilisation à l'autisme 2 AVRIL 2009*. Retrieved from : [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/autism\\_children\\_20090402/fr/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/autism_children_20090402/fr/)
- Organisation Mondiale de la Santé. (2014). Autisme. *Soixante-Septième Assemblée Mondiale de la Santé, point 13.4 de l'ordre du jour*. Retrieved from : [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/170888/A67\\_R8-fr.pdf;jsessionid=B02645DB5FE398B593C73ACB41A5310A?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/170888/A67_R8-fr.pdf;jsessionid=B02645DB5FE398B593C73ACB41A5310A?sequence=1)



Prado, C. (2012). Rapport « Le coût économique et social de l'autisme ». *CESE- Conseil Economique, Social et Environnemental. Section des Affaires Sociales et de la Santé*. Retrieved from : [http://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2012/2012\\_17\\_autisme.pdf](http://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2012/2012_17_autisme.pdf)

Segers, M., & Rawana, J. (2014). What do we know about suicidality in autism spectrum disorders? A systematic review. *Autism Research, 7 (4)*, 507–521. <https://doi.org/10.1002/aur.1375>

VAINCRE L'AUTISME Maroc. (2009). Rapport : Situation de l'autisme au Maroc Juin 2009. Retrieved from : [http://www.vaincrelautisme.org/sites/default/files/Rapport2009-situation-delautisme\\_au\\_Maroc.pdf](http://www.vaincrelautisme.org/sites/default/files/Rapport2009-situation-delautisme_au_Maroc.pdf)


VAINCRE L'AUTISME. (2009). Rapport sur la situation des enfants autistes en France Novembre 2009. Retrieved from : <http://vaincrelautisme.org/sites/default/files/VAINCRE%20L'AUTISME%20-%20Rapport%20sur%20la%20situation%20des%20enfants%20autistes%20en%20France%20-%202009.pdf>

VAINCRE L'AUTISME. (2013). Position scientifique contre la psychanalyse appliquée à l'autisme. Retrieved from : [http://www.vaincrelautisme.org/sites/default/files/POSITION\\_SCIENTIFIQUE\\_SUR\\_LA\\_PSYCHANALYSE\\_A\\_PPLIQUEE\\_A\\_L\\_AUTISME.pdf](http://www.vaincrelautisme.org/sites/default/files/POSITION_SCIENTIFIQUE_SUR_LA_PSYCHANALYSE_A_PPLIQUEE_A_L_AUTISME.pdf)

VAINCRE L'AUTISME. (2013). Rapport 2013 : Situation de l'autisme en France. Retrieved from : [http://www.vaincrelautisme.org/sites/default/files/rapport\\_situation\\_Autisme%202013\\_web.pdf](http://www.vaincrelautisme.org/sites/default/files/rapport_situation_Autisme%202013_web.pdf)

Wingate, M., Mulvihill, B., Kirby, R. S., Pettygrove, S., Cunniff, C., Meaney, F.,... Yeargin-Allsopp, M. (2012). Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries, 61(3)*, 1–19.

Wong, V. C. N. & Hui, S. L. H. (2008). Epidemiological Study of Autism Spectrum Disorder in China. *Journal of Child Neurology, 23 (1)*, 67-72. <https://doi.org/10.1177/0883073807308702>



VAINCRE L'AUTISME takes action against autism to defend the rights of children affected by it, campaigns to publicize and recognize the disease, acts to change the management of autism to reduce suffering and innovates at a national and international level.

VAINCRE L'AUTISME mène une action contre l'autisme pour défendre les droits des enfants qui en sont affectés, milite pour faire connaître et reconnaître la maladie, agit pour changer la prise en charge de l'autisme pour réduire les souffrances et innove en matière de droit tant au niveau national qu'international.





## **VAINCRE L'AUTISME**

51 rue Servan 75011 Paris

Tel: +33 1 47 00 47 83

[www.vaincrelautisme.org](http://www.vaincrelautisme.org)



**vaincre l'autisme**  
AVEC VOUS, ON PEUT EN GUÉRIR

**Autism Spectrum Disorder (ASD)**  
Scientific and International White Paper

**Troubles du Spectre Autistique (TSA)**  
Livre Blanc Scientifique et International



**vaincre l'autisme**  
AVEC VOUS, ON PEUT EN GUÉRIR

[www.vaincrelautisme.org](http://www.vaincrelautisme.org)

VAINCRE L'AUTISME - 2018 (ASD – TSA)