

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

VERSION FRANÇAISE







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



# Troubles du Spectre Autistique (TSA)

Livre Blanc Scientifique International

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



**VERSION FRANÇAISE** 







### 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 Pr. Pierre GRESSENS

spectre autistique

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 Pr Yehezkel BEN-ARI de nouvelles approches thérapeutiques pour les troubles

du développement du cerveau ?

VIII. Guérir d'un TSA, et après ? Pr Elizabeth FERNELL

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

X. L'autisme : un enjeu de santé publique et sociétal

M'Hammed SAJIDI

- Coordination et références Paloma TREJO

Nous espérons que ce Livre blanc consulté par les parents, les sera administrateurs/responsables politiques, législateurs/diregeants, de les 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  $10^e$  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  $5^e$  édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), elles ont été remplacées par "troubles du spectre autistique" avec différents soustypes (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 XXIe 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 DTT 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 diagnostique (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 exclue 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 corréler 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 défaillance intellectuelle légère ou modérée, la proportion hommesfemmes 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 inductible 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 Ca2+ (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). Cala 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 structurelle 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 GHAZIUDDIN

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 (âgées 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 chiffes (Siminfoff 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 garcons. 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 défaillance 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 défaillance 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 débuter 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 provocant 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 discontinue 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 incompétentes. 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.



# M. Évaluation médiale, traitement biomédial et MOP

### 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).

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 chétaleur, 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.





### 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 cidessous). 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 luimême. 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).



# MII. Quérir d'un TSA, et après?

### Professeur Bisabeth 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 référent



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 recherché 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 DQJNAM

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'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 (Bilder 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 médicamentées 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 Etats 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.



# The Signatories

# Pr Maj-Britt POSSERUD

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



# **Thomas BOURGERON**

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



# 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 at the University of Michigan, School of Medicine.
Ann Arbor, Michigan,
USA



### **Pr Robert HENDREN**

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



# The Signatories

#### Pr Yehezkel BEN-ARI

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

France



# Pr Elizabeth FERNELL

Professor of Psychiatry Gillberg Center, Sahlgrenska Academy, Gothenburg University Sweden





# **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



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





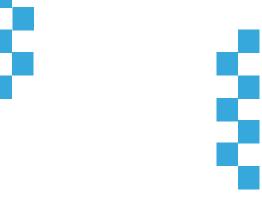


# Troubles du Spectre Autistique (TSA)

Livre Blanc Scientifique et International

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

VERSION FRANÇAISE





www.vaincrelautisme.org

VAINCRE L'AUTISME - 2018 (ASD - TSA)