



Registre des Handicaps de l'Enfant
et Observatoire Périnatal

Inserm – Unité de Recherche U513

CADIPA
Centre Alpin de
Diagnostic
Précoce de l'Autisme

Etude collaborative sur les troubles autistiques de l'enfant :
⇒ **Facteurs de risque pré - péri et post natals**
Facteurs de « susceptibilité génétique »

Editorial

Réalisée grâce à un financement de la **Fondation de France** et un **PHRC** (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), cette étude s'inscrit dans une démarche pluridisciplinaire qui seule peut permettre, aujourd'hui, des avancées dans la connaissance de l'autisme, syndrome dont chacun sait qu'il recouvre des entités cliniques différentes.

Si la communauté scientifique s'accorde pour penser que dans les syndromes autistiques, facteurs endogènes et exogènes ont entravé le processus développemental, encore s'agit-il de pouvoir mener des études à suffisamment large échelle. L'homogénéité et l'étendue de notre recrutement (Isère, Savoie, Haute-Savoie) devraient contribuer à un tel objectif. C'est pour moi ici l'occasion de remercier tous ceux (familles et professionnels) qui participent à cette étude et de souligner l'importance d'un tel engagement qui nécessite parfois de dépasser certaines réticences.

Dr L. Metzger

Le contexte de cette recherche

L'autisme est un trouble du développement défini par un déficit des interactions sociales et de la communication et par la présence de comportements répétitifs et d'intérêts restreints. Les symptômes de l'autisme commencent généralement avant l'âge de 3 ans. Bien que des améliorations puissent se produire dans différents domaines parfois de façon remarquable, dans nombre de cas l'autisme entraîne un grave handicap sur le plan verbal, social et intellectuel.

Si les causes précises de l'autisme demeurent inconnues, certains arguments plaident en faveur de

la participation de facteurs génétiques. A l'heure actuelle, les chercheurs estiment qu'il y aurait entre 3 et 15 gènes qui seraient impliqués dans l'autisme ; ces gènes peuvent interagir entre eux ainsi qu'avec des facteurs environnementaux.

L'objectif de ce programme de recherche est l'identification des facteurs de risque environnementaux (d'origine biologique ou non) et des facteurs de vulnérabilité génétique dans une large population d'enfants porteurs de troubles autistiques.

L'étude épidémiologique est réalisée pour les familles domiciliées en Savoie, Haute-Savoie et Isère. Les facteurs de risque d'origine biologique entourant la naissance (états infectieux pendant la grossesse, prise de médicaments, etc.) et les autres facteurs de risque environnementaux (tels que les hospitalisations précoces) sont étudiés à la fois chez des enfants présentant des troubles autistiques et des enfants témoins scolarisés, indemnes de ces troubles. Les informations sur tous ces enfants seront recueillies par examen des dossiers dans les maternités, les services de néonatalogie ainsi que par le questionnaire adressé aux parents.

L'étude des facteurs de vulnérabilité génétique est réalisée en parallèle pour les familles de l'Isère, la Savoie et la Haute-Savoie et pour les familles déjà recrutées dans le cadre de l'étude PARIS (*Paris Autism Research International Sibpair study*). L'étude PARIS est une collaboration internationale qui réunit plusieurs centres cliniques spécialisés en France et à l'étranger (Suède, Norvège, Etats-Unis, Israël, Italie, Autriche et Belgique). Cette étude est coordonnée par le Pr M. Leboyer (Inserm U513, Créteil) en France et le Pr C. Gillberg en Suède. L'ensemble des analyses génétiques est réalisé à l'Inserm U513 (Créteil) et à l'Institut Pasteur (Paris). La banque d'ADN se trouve à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (Inserm U289).

Critères diagnostiques :

- Altérations qualitatives des interactions sociales (depuis l'enfant trop « sage » jusqu'à un style relationnel marqué par l'originalité).
- Altérations qualitatives de la communication (depuis l'absence de tout langage jusqu'à un langage permettant une certaine communication).
- Caractères restreints et stéréotypés des comportements (depuis des jeux très répétitifs impossibles à partager jusqu'à des rituels laissant une autonomie possible).

L'association des données cliniques et épidémiologiques à celles de la génétique moléculaire devrait faciliter l'identification des facteurs de risque associés à l'autisme et pourra aboutir à un suivi et une prise en charge plus précoce des enfants ayant un profil à risque. Enfin, à long terme, nous espérons que notre étude contribuera à la compréhension des mécanismes impliqués dans l'autisme et au développement des nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques.

Etat d'avancement : octobre 2003

	ISERE	SAVOIE	HAUTE-SAVOIE	TOTAL
Nombre attendu d'enfants	130	50	70	250
Nombre de familles ayant déjà participé	69	34	50	153
Nombre d'enfants inclus	59	20	36	115

Actuellement, le nombre de familles acceptant de participer à la recherche est variable d'un département à l'autre et nous paraît en relation avec les différents modes de recrutement dans les 3 départements.

Il apparaît que, lorsque la recherche est présentée par le médecin engagé dans les soins, les familles répondent plus favorablement. Le taux de participation devrait donc évoluer à partir du premier semestre 2003 puisque les soignants ont été plus spécifiquement sollicités pour les enfants des dernières générations (1994-1998).

Outre leur contribution à une recherche médicale, les motivations des familles résident soit dans l'actualisation d'une évaluation de leur enfant, soit dans la recherche d'une confirmation du diagnostic.

Les familles qui ont déjà participé peuvent faire un relais d'information auprès d'autres familles qui connaissent les mêmes difficultés, contribuant ainsi à augmenter le taux de participation.

En pratique, l'inclusion des enfants va se poursuivre jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisant d'enfants. L'analyse des résultats débutera une fois que toutes les données seront disponibles.

Point de vue

Extrait du discours de Anne FAGOT-LARGEAULT (philosophe au Collège de France) concernant l'intérêt que pourraient tirer les familles et les soignants d'une recherche clinique :

- « 1 - Un probable démembrement des grands syndromes, avec pour corollaire une meilleure finesse diagnostique, étiologique et thérapeutique ;
- 2 - Une déculpabilisation des parents vis à vis de leur responsabilité dans les troubles de leur enfant.
- 3 - Un rétro contrôle de la recherche sur les habitudes thérapeutiques, l'approfondissement continu des connaissances étant une des meilleures protections contre le zèle thérapeutique irréfléchi ou le charlatanisme ;
- 4 - Une meilleure compréhension des interactions entre facteurs constitutionnels et évènements de l'histoire individuelle dans le développement de la maladie. »

Anne FAGOT-LARGEAULT - Frank BELLIVIER -

Génétique et psychiatrie, questions éthiques.

Association de psychiatrie - Journées Septembre 2000,

<http://psychiatrie-française.com>

Les Equipes

- ISERE

CH. St Egrève :

C.A.D.I.P.A. : Dr L. METZGER

CHU Grenoble

Pédiatrie : Dr A. JOANNARD

Génétique : Dr F. DEVILLARD

Imagerie : Dr C. DURAND

Dr C. CANS

RHEOP: Dr P. GUILLEM

- HAUTE-SAVOIE

CH. Annecy : Dr J. DARROT

- SAVOIE

CH. Chambéry : Dr C. REY

- PARIS

INSERM U513:

Pr M. LEBOYER

Dr C. BETANCUR

Etat des lieux

Mode de recrutement

L'étude a commencé en Janvier 2002.

Le recrutement des familles sur les 3 départements a pu être réalisé grâce à la participation du RHEOP (Isère), de la CDES et des secteurs de psychiatrie infanto-juvénile. A partir de Novembre 2002, au regard du faible taux de participation, nous avons décidé d'ouvrir le protocole aux enfants des générations de 1994 à 1998. Par ailleurs un contact est également en cours avec les établissements médico-sociaux des trois départements.

Le déroulement du bilan est le même pour toutes les familles :

- un premier entretien approfondi, réalisé par un psychologue reprend l'histoire du développement de l'enfant, afin de confirmer ou non son inclusion dans la recherche.

- Une journée en neuropédiatrie à Grenoble, au cours de laquelle les différents examens sont réalisés (examens cliniques, biologiques et radiologiques).

- Lors de cette journée les prélèvements sanguins de l'enfant et des parents réalisés pour les études génétiques sont envoyés à la banque d'ADN à Paris (Hôpital Pitié-Salpêtrière).

Nous sommes bien conscients de ce que peut représenter cette journée pour les parents et les enfants. Nous remercions les familles qui ont déjà participé au bilan complet au CHU et sommes à l'écoute de leurs remarques concernant l'organisation des différents examens.

C.A.D.I.P.A. (Centre Alpin de Diagnostic Précoce de l'Autisme)

C.D.E.S. (Centre Départemental d'Education Spéciale)

C.H. (Centre Hospitalier)

C.H.U. (Centre Hospitalier Universitaire)

I.N.S.E.R.M. (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)

R.H.E.O.P. (Registre des Handicaps de l'Enfant et Observatoire Périnatal)

Le bulletin sera édité une fois par an.

Comment nous contacter

- cadipa2@saint-egreve.fr

M. Clément 04.76.56.44.04, le lundi ou le jeudi
CADIPA Centre Hospitalier «Les Villas» B.P. 100
38521 Saint Egrève Cedex

- RHEOP@wanadoo.fr

RHEOP- Centre Départemental de Santé
23, avenue Albert 1er de Belgique 38000 Grenoble