

**Février 2007**  
**n°3**

**PROGRAMME DE RECHERCHE SUR**

**LES FACTEURS DE RISQUE**

**DE L'AUTISME**

# EDITORIAL

Une certaine médiatisation des avancées de la science peut parfois aboutir à un résultat inacceptable : celui qui revient à faire des amalgames, des confusions par exemple

- ✓ entre causalité et corrélation
- ✓ entre cause et facteur de risque

Ces amalgames hâtifs et ces confusions peuvent ensuite entraîner de faux espoirs.

La science est passionnante, elle apporte beaucoup mais ses avancées sont partielles... Le réel qu'elle tente de réduire la dépasse toujours...

Au début de notre programme de recherche nous avons du, comme cela est nécessaire, limiter le champ de notre action, faire des choix dans l'ensemble des pistes de recherche possibles mais cette réduction indispensable n'est en aucune manière une simplification du phénomène étudié.

Tout ceci devrait aller de soi, mais, au moment où nos publications commencent, sans doute est-il nécessaire de s'en souvenir.

Le réel qui nous occupe, celui de l'autisme, fait partie de la réalité humaine. Il en a donc la même complexité. C'est cette confrontation entre complexité humaine et réduction scientifique qui a fait tout l'intérêt de nos débats dans une équipe que nous constituons depuis maintenant cinq années.

Nous sommes tous heureux d'en venir maintenant à cette phase de début des publications. Avec le numéro de ce bulletin vous allez pouvoir en disposer d'un aperçu et mesurer tout l'intérêt de nos productions à venir...

Dr Christian Rey

## Etat d'avancement

### 1. Clôture du recrutement des familles et des examens au CHU\* de Grenoble

Le recrutement des familles dans cette recherche s'est terminé en avril 2005. Entre avril 2005 et septembre 2006 les derniers enfants recrutés sont allés au CHU de Grenoble afin de bénéficier des différentes consultations prévues par le protocole et dont le détail a été donné dans la lettre d'information au début de la recherche. Au total, 221 enfants ont été inclus dans cette recherche, soit 178 garçons et 43 filles.

38 familles ont abandonné en cours d'étude, généralement en raison de l'état de santé de

l'enfant pour lequel la réalisation des bilans était ressentie comme trop éprouvante ou, parfois, en raison d'améliorations évidentes depuis l'enfance. Dans ce dernier cas, les familles ne percevaient plus le bénéfice possible de ces bilans.

Nous disposons donc de données cliniques complètes pour 183 enfants, soit un taux de participation à la journée de bilan au CHU de 83% ce qui est très encourageant.

Parmi ces 183 enfants, 90 d'entre eux avaient déjà bénéficié d'une IRM\* (imagerie par résonance magnétique) du cerveau auparavant ; cet examen n'a pas été répété, mais les clichés radiologiques ont été récupérés afin d'être analysés dans le cadre de cette recherche. 76 enfants ont passé une IRM pour la première fois dans le cadre de cette étude et 8 enfants sont en attente d'IRM. 9 familles ont refusé cet examen pour leur enfant.

### 2. Recueil des facteurs de risque prénatals et périnatals

On appelle facteurs prénatals des événements qui surviennent depuis la conception de l'enfant jusqu'au jour de sa naissance et périnatals ceux survenus entre la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse et le premier mois de vie de l'enfant.

Ces facteurs peuvent être :

- des facteurs environnementaux comme par exemple une exposition à des produits toxiques ou un stress lié à certains événements de vie
- des facteurs organiques comme par exemple une infection

Pour étudier ces facteurs de risque nous avons utilisé à la fois un questionnaire rempli par les parents et les informations contenues dans les dossiers médicaux de la maternité de naissance des enfants. Ces facteurs de risques sont étudiés dans le cadre d'une enquête appelée « cas témoins ». Les cas sont représentés par les 221 enfants autistes inclus dans la recherche. Les témoins sont des enfants tirés au sort dans les établissements scolaires des trois départements. Leurs parents ont accepté d'une part de répondre au même questionnaire et d'autre part que le dossier médical de la maternité de naissance soit consulté par le médecin enquêteur de cette recherche. 882 questionnaires remplis par les parents des enfants témoins sont exploitables et 185 pour les enfants autistes.

Les données issues des dossiers médicaux des maternités ont pu être recueillies pour 205 enfants de l'étude et pour 805 enfants témoins. Ce recueil a été effectué par un médecin du RHEOP (Registre des handicaps de l'Enfant et

Observatoire Périnatal) dans 51 maternités de la région Rhône-Alpes.

Toutes ces données ont été codées puis informatisées de façon anonyme, et leur analyse a débuté en janvier 2007. Celle-ci consiste en une comparaison de ces facteurs de risque entre les deux populations d'enfants, cas et témoins, à l'aide de tests statistiques adaptés.

Le délai entre l'analyse des données et la publication des résultats dans la presse médicale est très long. Chaque année nous vous informerons des articles parus par le biais de ce bulletin, et ceux-ci pourront vous être envoyés sur simple demande.

## Résultats de la recherche

### 1. Evaluation par le neuro-pédiatre et examens génétiques

Pour les 183 enfants autistes avec bilan complet (sans tenir compte ici de l'IRM), les résultats montrent :

- 122 enfants ont un autisme isolé, c'est-à-dire qu'aucune maladie associée n'a été trouvée suite aux différents examens réalisés.
- 14 enfants ont une anomalie des chromosomes, détectée grâce au caryotype ou à l'analyse détaillée de certaines régions des chromosomes.
- 8 enfants ont une foetopathie (origine infectieuse, toxique, médicamenteuse ou inconnue).
- 8 enfants souffrent d'une maladie rare associée (syndrome de West, syndrome de CHARGE etc...)
- 7 enfants sont porteurs d'un syndrome de l'X Fragile.
- 7 enfants présentent un handicap moteur ou sensoriel.
- 4 enfants ont une microcéphalie (petite tête) telle que définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (<3DS) ou une autre malformation du système nerveux central.
- 4 enfants présentent plus de 5 signes dysmorphiques mineurs ce qui suggère l'existence d'une anomalie génétique dont l'origine est pour l'instant inconnue.
- 9 enfants pour lesquels une maladie génétique rare est suspectée, et dont les parents ont été recontactés afin de compléter le bilan par des examens spécifiques.

Ces résultats montrent clairement l'intérêt d'un caryotype et d'une recherche du syndrome de l'X fragile systématiques. En effet, la mise en évidence de ces anomalies est primordiale pour prodiguer un conseil génétique, mais également

pour fournir des pistes dans l'identification de nouveaux gènes impliqués dans l'autisme.

## 2. Radiologie

Tous les examens IRM ont été analysés par deux radiopédiatres, qui n'avaient lors de la lecture des clichés aucune donnée clinique ou biologique sur les patients. On observe une bonne concordance concernant les résultats des IRM entre les deux radiopédiatres.

Pour l'exploitation des résultats des IRM, deux groupes ont été constitués en fonction des données de l'examen clinique et des données génétiques : le groupe « autisme complexe » et le groupe « autisme isolé ».

Le groupe « autisme complexe » comprend les enfants dont l'examen clinique et/ou biologique a révélé une pathologie : malformation ou maladie rare associée, déficience motrice ou sensorielle, anomalies génétiques comme le syndrome de l'X fragile ou des aberrations chromosomiques.

Le groupe « autisme isolé » comprend les enfants dont l'examen clinique et/ou biologique n'a révélé aucune anomalie.

- 36 enfants appartiennent au groupe « autisme complexe » et les garçons sont 3,5 fois plus nombreux.

- 54 enfants appartiennent au groupe « autisme isolé » et les garçons sont 5 fois plus nombreux.

Dans les deux groupes, l'âge moyen à la période de l'étude était de 11 ans.

Actuellement, les résultats de l'IRM sont disponibles pour 90 enfants. Donc les résultats que nous présentons ici sont provisoires.

L'IRM a montré :

- dans le groupe « autisme complexe » : 53% d'anomalies considérées comme majeures.

- dans le groupe « autisme isolé » : 26% d'anomalies considérées comme majeures et 55% d'anomalies considérées comme mineures, avec 39% présentant une dilatation des espaces de Virchow-Robin\* (voir schéma plus loin).

Les anomalies considérées comme majeures sont représentées par des malformations de la fosse cérébrale postérieure\*, des anomalies de la substance blanche comprenant les retards ou les défauts de myélinisation\* ou des séquelles de la prématurité.

Les anomalies mineures sont représentées majoritairement par une dilatation des espaces de Virchow-Robin, notamment dans la région des centres semi-ovales. La dilatation des espaces de Virchow-Robin a déjà été rapportée dans l'autisme et dans d'autres maladies mais à l'heure

actuelle, la cause et la signification de cette dilatation demeurent inconnues.

L'examen neurologique normalisé, le caryotype à haute résolution, l'évaluation moléculaire du syndrome de l'X fragile devraient être faits chez tous les enfants avec un diagnostic d'autisme. Après ces explorations, si aucune pathologie associée n'a été retrouvée, la question de la réalisation d'une IRM se pose compte tenu des résultats actuels, puisque dans 26% des cas d'autisme « isolé » l'IRM montre des anomalies considérées comme majeures. La poursuite de l'analyse des résultats d'IRM et la comparaison avec d'autres données dans la population générale est nécessaire pour tenter de répondre à cette question.

### 3. Données recueillies au cours de l'ADI-R\*

Sur les 221 enfants inclus dans la recherche, nous avons analysé dans un premier temps les résultats de l'ADI-R pour 194 enfants dont le niveau de développement était de 18 mois ou plus :

- Ces enfants sont âgés en moyenne de 11,4 ans (le plus jeune ayant 4 ans et le plus âgé ayant 19 ans et demi)
- 3 enfants sur 4 ont pu acquérir un langage au moins constitué de phrases simples de 2-3 mots au moment de l'étude. Il est important de souligner que plus de 10% des enfants développent le langage entre 7 et 9 ans et quelques uns au delà de 9 ans.
- Les niveaux intellectuels varient du retard mental sévère à un niveau normal selon les enfants. 16% ont un QI\* normal, 19% ont un retard léger, 28% ont un retard moyen et 23% un retard sévère et 14% un retard profond.

Les parents et les cliniciens ont depuis longtemps constaté que les manifestations cliniques de l'autisme évoluent avec le temps et varient selon les enfants. Des équipes de chercheurs ont pu objectiver ces modifications des symptômes et nous avons souhaité confirmer ces changements et tenter de repérer les facteurs impliqués.

L'étude de l'évolution des scores aux comportements recherchés par l'ADI-R, en comparant la période « dans le passé ou vers 4-5 ans » et la période « actuelle », au moment de l'entretien, montre que les tableaux cliniques changent avec le temps et que la tendance va vers une diminution des scores, ce qui indique une amélioration des capacités.

96% des enfants ont amélioré leurs comportements dans le domaine des interactions sociales, 90% dans le domaine de la communication et 58% dans le domaine des intérêts restreints et/ou des comportements stéréotypés.

Ainsi, avec l'âge, les enfants acquièrent plus de compétences pour communiquer et interagir. Dans le domaine des interactions, les enfants acquièrent des expressions faciales plus diversifiées et parviennent à un meilleur partage émotionnel des moments de plaisir et de déplaisir. Ils améliorent leur capacité à montrer ou d'attirer l'attention vers ce qui les intéresse.

Même sans langage verbal, les enfants progressent dans leurs capacités de communication non verbale, en utilisant des gestes simples de la vie quotidienne pour se faire comprendre.

Dans le domaine des intérêts restreints et des comportements stéréotypés, les stéréotypies tendent à devenir moins envahissantes, les préoccupations inhabituelles qui ont pu cristalliser l'attention des enfants diminuent ainsi que leurs activités répétitives ; les jeux et les intérêts se diversifient.

Cette évolution ne signifie pas que l'autisme disparaît. Dans cette évolution générale, les interactions avec les pairs et/ou le développement des amitiés restent difficiles. Les comportements particuliers comme les intérêts restreints ou les compulsions maintiennent aussi des scores élevés.

L'ensemble de ces résultats suggère que l'autisme est une pathologie qui s'exprime dans la petite enfance et qui voit ses symptômes se modifier et évoluer avec le temps. Cependant, quelques enfants ont vu leurs comportements s'aggraver. Une analyse plus détaillée de ce sous groupe sera réalisée. Dans l'étude en cours, nous chercherons également à identifier si des facteurs comme le sexe, le niveau intellectuel et le langage sont susceptibles de rendre compte de cette évolution.

### Les retombées de cette recherche sur un centre d'évaluation

Le CADIPA (Centre Alpin de Diagnostic Précoce de l'Autisme) est une des trois unités du Centre Ressources Autisme Rhône Alpes. Dans le cadre de ses missions de recherche, l'équipe a participé à la recherche sur le rôle des facteurs périnataux dans l'autisme. Notre participation à ces travaux nous a engagés dans un travail de réflexion dont nous souhaitons tirer expérience.

Les premières analyses confirment l'intérêt de l'utilisation de l'ADI-R pour la pratique du diagnostic. Cet outil nous permet d'identifier de façon consensuelle un groupe de patients homogènes porteurs d'autisme. Ces conclusions vont dans le sens des Recommandations pour la pratique du diagnostic de l'autisme publiées sous l'égide de la Haute Autorité en Santé sous l'impulsion de la Fédération Française de Psychiatrie en novembre 2005. Nous continuerons à utiliser cet outil.

Conformément à la littérature, nous avons pu constater les limites de la CARS\*. Ce test reste discriminant d'un point de vue diagnostique pour la population d'enfants autistes de faible niveau intellectuel, mais pas pour le sous-groupe d'enfants autistes de haut niveau. Ces observations nous incitent à utiliser dans l'avenir un autre test appelé l'ADOS\* pour l'évaluation de l'ensemble de la population d'enfants porteurs d'autisme. Ce test consiste en une séquence d'observation standardisée centrée sur la recherche du trépied autistique et mis en séquences sur le modèle de l'ADI-R. L'ADI-R et l'ADOS sont les deux outils les plus utilisés au niveau international dans l'évaluation de cette population.

Dans la cohorte d'enfants autistes issue de la recherche, l'analyse des premières données nous fait constater la sous représentation des enfants autistes de haut niveau. Ceci est aussi une réalité de terrain et nous oblige à réfléchir sur les moyens à mettre en place pour mieux repérer cette population en vue de proposer des moyens de prise en charge adaptés.

Par ailleurs, les premiers résultats des investigations complémentaires radiologiques et génétiques nous incitent à penser qu'il ne faut pas négliger cet aspect de l'évaluation des patients atteints d'autisme. Ainsi, nous allons intégrer systématiquement dans la procédure d'évaluation du CADIPA une consultation conjointe neuropédiatrique et génétique.

Enfin, nous pouvons affirmer que notre participation à ce projet de recherche nous a permis d'être beaucoup plus facilement repérés par les professionnels et les familles, ce qui a eu pour effet une très nette augmentation des demandes de bilans.

## Glossaire

Espaces de Virchow Robin : Ces espaces contiennent du liquide céphalorachidien et servent de support à de petites artères et

artérioles au moment où elles pénètrent à l'intérieur du cerveau pendant la période embryonnaire, à la fin du deuxième mois de la grossesse (voir schéma 1).

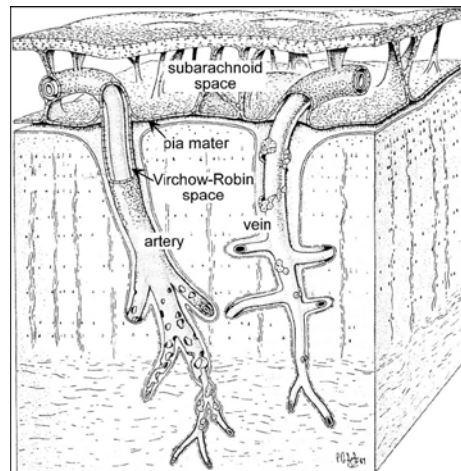


Schéma 1 : *J Comput Assist Tomogr* • Volume 28, Number 2, March/April 2004

La myélinisation est une phase de la maturation cérébrale pendant laquelle les cellules nerveuses sont recouvertes de myéline. Elle débute au quatrième mois de grossesse et se poursuit après la naissance de façon importante jusqu'à l'âge de 2-3 ans. La myélinisation accroît la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Elle est nécessaire à un développement psycho-moteur normal.

La fosse cérébrale postérieure : le système nerveux central humain est composé du cerveau (avec ses deux hémisphères cérébraux) et de la fosse cérébrale postérieure constituée par le tronc cérébral et le cervelet.

L'IRM est une technique médicale d'imagerie en coupe qui n'utilise plus les rayons X, mais les propriétés magnétiques du corps humain. En plaçant le patient au centre d'un puissant champ magnétique, il est possible d'obtenir un signal que l'on capte à l'aide d'une antenne. Ce signal permet grâce à l'informatique de construire une image. Dans le cas des patients atteints d'autisme cette technique est utilisée pour rechercher des anomalies au niveau du cerveau, du tronc cérébral et du cervelet.

L'ADI R (Autism Diagnostic Interview-Revised) est le premier questionnaire réalisé avec les parents et qui a permis l'inclusion ou non de l'enfant dans la recherche. C'est un entretien semi-dirigé dont l'objectif principal est la description détaillée des comportements requis

pour poser le diagnostic d'autisme selon les critères de la CIM 10\* et du DSM IV\*. Il évalue trois domaines : Interaction Sociale Réciproque, Langage et Communication et Comportements stéréotypés. Il vérifie aussi l'âge du début des troubles.

L'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) est une échelle d'observation initialement destinée au diagnostic. L'objectif principal est l'observation ciblée du comportement socio-communicatif servant à vérifier la présence actuelle de perturbations. Quatre modules différents sont possibles selon le niveau de langage et l'âge de l'enfant. Les cotations sont organisées en 5 principaux domaines : Langage et Communication, Interaction Sociale Réciproque, Jeu, Comportements stéréotypés et intérêt restreints, et Autres Comportements. Ces trois premiers domaines ont un impact plus important dans le diagnostic.

La CARS (Childhood Autism Rating Scale) est une échelle d'évaluation réalisée à partir d'une séquence de jeu organisée avec l'enfant. Elle observe la relation avec les autres, l'imitation, la relation aux objets, l'adaptation au changement, les réponses sensorielles, l'utilisation du corps, la communication verbale et non verbale, etc.

## Remerciements

Toutes les équipes continuent de remercier les familles et les enfants pour le temps et la disponibilité qu'elles ont offerts à la recherche en espérant que les effets de ces travaux pourront avoir des retombées bénéfiques dans un avenir proche.

## Les équipes

### ISERE

Centre Hospitalier Saint-Egrève  
-CADIPA

Dr L. Metzger, Dr B. Assouline  
M. Clément, N. Mesona, C. Rondan

### CHU Grenoble

-Pédiatrie

Dr A. Joannard, Dr. M.A. N' Guyen

### -Génétique

Dr. F. Devillard, Pr. PS. Jouk,

### -Neuro-imagerie

Dr. C. Durand, Dr. F. Nugues

### -Psychiatrie

Dr. V. Guinchat

### RHEOP

Dr P. Guillem, Dr. C. Cans, Dr. S. Rey

## HAUTE-SAVOIE

### Centre Hospitalier Annecy

-Psychiatrie infantile

Dr. J. Darrot, L. Forveille

## SAVOIE

### Centre Hospitalier Chambéry

-Psychiatrie infantile

Dr. C. Rey, A. Bejeannin

## ILE DE FRANCE

### INSERM\* U.513 :

-Génétique psychiatrique

Pr. M. Leboyer, Dr. C. Betancur

## Abréviations

**CHU** = Centre Hospitalier Universitaire

**CIM10**= Classification Internationale des maladies. 10<sup>ème</sup> révision

**DSMIV**= Diagnostic and Statistical Manual, 4<sup>ème</sup> édition

**INSERM** = Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**QI** =Quotient intellectuel

**RHEOP** =Registre des Handicaps de l'Enfant et Observatoire Périnatal

## Contact

Myriam Clément :

☎ 04.76.56.44.04 (lundi ou jeudi)

@ : [mclement@ch-saint-egreve.fr](mailto:mclement@ch-saint-egreve.fr)

**Les bulletins précédents sont disponibles sur simple demande.**