



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Actualités en psychiatrie

## Controverses actuelles dans le champ de l'autisme

### *Recent controversies in Autism Spectrum Disorder*

David Cohen<sup>a,\*,b,1</sup>

<sup>a</sup> Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, université Pierre et Marie-Curie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>b</sup> Institut des systèmes intelligents et de robotique, université Pierre et Marie-Curie, CNRS UMR 7222, 75005 Paris, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :  
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :  
Autisme  
Controverses  
Diagnosics précoces  
Étiopathologie  
Prévalence

Keywords:  
Autism  
Controversies  
Early diagnosis  
Etiopathology  
Prevalence

#### RÉSUMÉ

L'autisme est un syndrome clinique dont la description si caractéristique a participé à la fondation de la psychiatrie de l'enfant. Pourtant, il reste le syndrome de tous les mystères et de toutes les controverses. Une première controverse, reprise par le groupe de travail du DSM-V, concerne justement sa définition clinique et l'élargissement du spectre de l'autisme. Les justifications semblent d'ordre divers. Nous les interrogerons à partir de recherches menées sur les dysharmonies ou *Multiplex Developmental Disorder*, puisque ce sont des concepts à la frontière du spectre. Une deuxième controverse concerne son origine, sachant que les recherches actuelles insistent et revisitent les causes génétiques de publication en publication. Sans ignorer l'importance des facteurs génétiques, nous explorerons les facteurs environnementaux impliqués et proposerons un modèle développemental probabiliste s'appuyant sur une perspective multifactorielle mieux à même d'expliquer la possible augmentation de prévalence. Celle-ci est du reste une troisième controverse. Assiste-t-on à une réelle augmentation de la prévalence des pathologies du spectre de l'autisme ? Ne s'agit-il que d'une définition plus large et d'un repérage plus systématique des cas ? Une autre controverse encore concerne l'âge auquel le diagnostic d'autisme peut être porté précocement. Nous l'aborderons à partir de recherches centrées sur les interactions parent/enfant et montrerons que les parents d'enfants qui développeront un autisme, vont dès l'âge de six mois significativement plus souvent rechercher activement les réponses de leur bébé. Enfin, nous terminerons par la controverse de la prise en charge et des méthodes à privilégier. S'il faut reconnaître que seules des méthodes comportementales ou éducatives ont fait l'objet d'étude contrôlées, il apparaît un consensus pour une prise en charge intensive, la plus précoce possible, en rapport un pour un, avec le maximum d'intégration en milieu ordinaire et impliquant les parents de manière active.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

#### ABSTRACT

Autism is a clinical syndrome whose description so characteristic participated in the foundation of child psychiatry. Yet, it remains the syndrome of all mysteries and all controversies. The first controversy was taken up by the working group of DSM-V, for precisely the clinical definition and broadening of the spectrum of autism. Motivations of various kinds appear to justify the spectrum view. We will question them from research on Multiplex Developmental Disorder or disharmonies, since these are concepts at the border of the spectrum. A second controversy regards its origin, recognizing that current research emphasizes and revisits the genetic causes from paper to paper. Without ignoring the importance of genetic factors, we will explore the environmental factors involved and propose a developmental model based on probabilistic multifactor perspective better able to explain the possible increase in prevalence. This is the third a controversy. Are we confronted to a real increase in the prevalence of autism spectrum disorders? Is it only a broader definition and a more systematic tracking of cases? Yet, another controversy regards the age at which the diagnosis of autism can be performed early. We will discuss this point from research focusing on the parent-infant early interaction and show that parents of infants, who will later develop autism, are significantly more often actively seeking answers from their baby, as young as 6 months. Finally, we will conclude with the controversy regarding therapeutic approaches and the

\* Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, université Pierre et Marie-Curie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France.

Adresse e-mail : david.cohen@ppl.aphp.fr.

<sup>1</sup> <http://speapsl.aphp.fr>.

methods to be recommended. If we recognize that only behavioral or educational methods have been assessed in controlled studies, it appears a consensus to promote intensive care at the earliest possible age, in a report for one to one, with maximum integration mainstream and involving parents actively.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

De nombreuses controverses animent actuellement la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent dans le champ de l'autisme. Il ne s'agit pas pour moi d'être exhaustif, car le sujet est éminemment passionnel. J'en ai choisi quelques-unes qui me paraissent importantes. La première controverse concerne la fréquence de l'autisme, et en particulier la question de savoir s'il existe une augmentation de la prévalence de l'autisme. La deuxième controverse, qui est d'ailleurs liée à la précédente, concerne le diagnostic de trouble envahissant du développement non spécifié et des concepts psychopathologiques proches, celui de *Multiplex Complex Developmental Disorder*, ou MCDD aux États-Unis, et dysharmonie en France. La troisième controverse que je voudrais aborder concerne l'étiopathologie de l'autisme, et savoir si elle ne se limite qu'à des facteurs génétiques. La quatrième controverse abordera une question dont tout le monde souligne l'importance, du fait de la meilleure réponse au traitement lorsqu'on intervient précocement, cette question est : à partir de quel âge peut-on espérer diagnostiquer un bébé autiste ? Enfin, je terminerai par une dernière controverse à propos des thérapeutiques, et, en particulier, j'essaierai de discuter les traitements que l'on doit proposer et qui ont fait preuve de leur intérêt dans cette pathologie complexe. Du point de vue de la méthode, la première controverse sera envisagée essentiellement à partir de la revue de la littérature. Pour la deuxième, je décrirai des recherches que nous avons menées dans mon équipe, à partir de la validité des construits diagnostiques de MCDD/dysharmonie, sur les difficultés de langage oral, sur la reconnaissance des émotions et sur la production d'émotions dans ces sous-groupes diagnostiques. Je crois que ces recherches sont éclairantes quant à la validité de ces construits. Concernant la troisième controverse, je vous propose une revue sur les facteurs de risques génétiques, mais également des recherches collaboratives sur un modèle multigénique de risque et sur les facteurs environnementaux. Ces recherches ont été conduites avec un partenaire industriel. La quatrième controverse, je l'aborderai à partir d'un travail collaboratif avec l'équipe de l'université de Pise sur les films familiaux, mais également à partir d'une autre recherche que nous avons menée à partir de questionnaires rétrospectifs sur le point de vue des parents avec une sociologue spécialisée dans l'autisme. Enfin, la dernière controverse concernant les traitements sera abordée essentiellement à partir d'une revue de la littérature.

## 1. Existe-il une augmentation de la prévalence dans l'autisme ?

Tout d'abord, il faut revenir sur la définition de l'autisme dans le DSM. Le début des troubles doit survenir avant l'âge de trois ans et la clinique associer les altérations qualitatives en termes d'interactions sociales et troubles de la communication verbale et non verbale, ainsi que les répertoires d'activités et d'intérêts limités. Je ne reviens pas sur le détail de la symptomatologie. Si j'ai insisté sur ces dimensions, c'est parce qu'elles vont nous servir pour discuter la conceptualisation du TED-NoS. Lorsqu'on regarde les trois classifications que l'on utilise en France, à savoir la classification française, la CIM-10 qui est la classification de l'OMS et le DSM qui est la classification américaine, on voit que finalement, il existe un recoupement clair pour l'autisme infantile ou le trouble autistique et le syndrome d'Asperger. En revanche, les troubles envahissants du développement non spécifiés sont finalement une entité mal définie. D'ailleurs, le DSM-V a prévu de supprimer le syndrome

d'Asperger et de regrouper l'ensemble des diagnostics sous l'intitulé « *Autism spectrum disorder* ».

Abordons maintenant notre première controverse : est-ce qu'il existe une augmentation de la prévalence de l'autisme ? Reprenons une revue et méta-analyse récente de Fombonne et al. [5] un des grands épidémiologistes de l'autisme. Ils ont repris 47 études qui correspondent à peu près à cinq millions de sujets et ils montrent que la prévalence de l'autisme peut être estimée de manière relativement cohérente à 12,7 pour 10 000. Il existe une corrélation significative entre le taux de prévalence et l'année de publication, ce qui veut dire qu'il y a une tendance à une certaine augmentation de la prévalence. En ce qui concerne le trouble désintégré, c'est clairement un diagnostic beaucoup plus rare, ils n'ont retrouvé que 11 études dans la littérature qui ont rapporté 11 cas pour une population de 604 000 enfants, ce qui veut dire que l'estimation tourne autour de 1,8 pour 100 000. Enfin, pour le TED, ou Trouble Envahissant du Développement, tout diagnostic confondu, ils retrouvent 23 études et une estimation de prévalence à 60 pour 10 000. On voit bien donc que dans la classification actuelle, la majorité des patients sont dans le diagnostic de TED-NoS, puisqu'ils ne sont ni dans l'autisme ni dans le trouble désintégré et que le syndrome d'Asperger est rare, comme on le sait. Cette constatation pose la question suivante : que reflète l'augmentation du nombre des autistes ? D'abord, on doit souligner que ce qui augmente, c'est surtout l'ensemble des TED et pas à proprement parler le diagnostic de trouble autistique. Les explications en sont : le meilleur repérage diagnostique, la détection plus précoce, la meilleure connaissance de la pathologie. Mais on ne peut pas ignorer qu'il y a eu un élargissement des critères entre le DSM-III et le DSM-IV, et qu'on s'oriente pour le DSM-V vers un nouvel élargissement. Il existe aussi des phénomènes moins étudiés : il semble que l'on ait de plus en plus de glissements diagnostics de retard mental vers TED-NoS, c'est-à-dire que dès qu'un retard mental léger a des petites bizarreries, particularités... il y a une tendance à le diagnostiquer TED-NoS, comme si finalement c'était plus « tendance » [25]. Dans certains pays, l'étiquette TED plutôt que retard mental donne aussi plus d'accès à des soins. Enfin, la question au cœur de tout cela est : cette augmentation renvoie-t-elle à des facteurs de risques environnementaux, puisqu'on sait bien que ce n'est pas en si peu de temps que la pression de sélection sur la génétique peut expliquer de telles augmentations de prévalence. Dans les facteurs de risques environnementaux, il y a l'amélioration des réanimations néonatales et une exposition à des toxiques de plus en plus nombreux, et éventuellement d'autres facteurs encore inconnus [25].

## 2. *Multiplex Developmental Disorder*, dysharmonie ou TED-NoS ?

La deuxième controverse que je souhaiterais aborder concerne justement le TED-NoS et les diagnostics proches qui sont le *Multiplex Developmental Disorder* et la dysharmonie. La première question que nous avons voulu étudier concernant justement ces diagnostics, c'est leur stabilité dans le temps. Pour cela, en collaboration avec le Pr Jean-Marc Guilé, nous avons examiné les études publiées dans la littérature qui ont décrit à deux temps différents avec des instruments validés le diagnostic des enfants, si le diagnostic d'autisme était plus stable ou moins stable que celui de TED-NoS et *vice et versa* [18]. On constate que le diagnostic de TED-NoS est deux fois moins stable que celui d'autisme. Nous avons essayé de faire une analyse qualitative des différentes

**Stabilité du diagnostic en vue développementale**

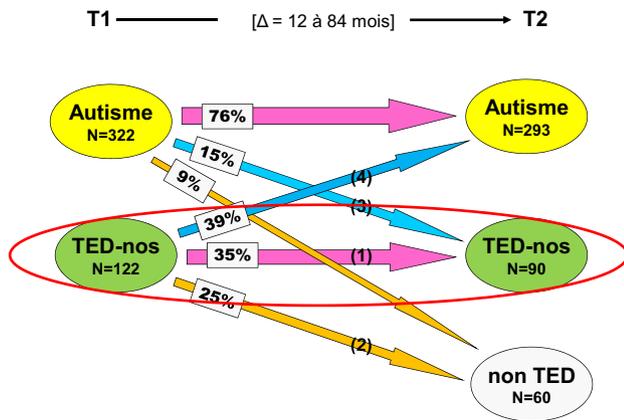


Fig. 1. Stabilité du diagnostic d'autisme versus TED-NOS. Les trajectoires pertinentes sont décrites dans le texte [18].

trajectoires en fonction des études qui étaient rapportées (Fig. 1). On voit que si le diagnostic de TED-NoS est moins stable, on peut avoir plusieurs types de trajectoires :

- un enfant qui du temps 1 au temps 2 passe de TED-NoS à autisme : dans ces cas-là, le TED-NoS est probablement un diagnostic d'attente chez les enfants les plus petits qui n'ont pas encore tous les signes de l'autisme au niveau de leur répertoire développemental ;
- il y a des TED-NoS qui restent TED-NoS au temps 2, et c'est à ceux-là qu'on s'est intéressé plus particulièrement ;
- puis, il existe des TED-NoS qui, au cours de leur évolution, vont sortir du spectre autistique, même si c'est une minorité d'entre eux. On voit que pour l'autisme, les choses sont quand même un peu différentes, puisque dans les trois quarts des cas, le diagnostic d'autisme est toujours présent au temps 2.

Revenons aux concepts de dysharmonie et de multiplex. Le concept de dysharmonie a été créé en France essentiellement par deux auteurs qui sont Gibello [7] et Misès et al. [14]. Le concept de *Multiple Complex Developmental Disorder*, ou MCDD, a été proposé par Cohen de l'école de Yale [3]. L'idée finalement de ces deux syndromes, c'était de dire qu'il y a des enfants qui ont un âge de début plus tardif des troubles, que ces troubles touchent le domaine émotionnel, social et cognitif, et qu'ils ont donc des difficultés envahissantes de développement, mais qui ne sont pas du registre de l'autisme.

Dans la première étude, nous avons voulu regarder la validité des construits de MCDD et de dysharmonie à partir des critères diagnostiques du concept de MCDD et du concept de dysharmonie, qui ont été proposés par Cohen pour le diagnostic américain et Tordjman et al. pour le diagnostic français [22]. Nous avons pris 41 sujets qui étaient adressés pour évaluation pour une possible dysharmonie. Ils ont été évalués par deux cliniciens, indépendamment et en aveugle pour les critères de MCDD et de dysharmonie [26]. Le profil des enfants, qui avaient dix ans d'âge moyen, montre une majorité de garçons, une intelligence normale en moyenne. Sur le plan du diagnostic, il y avait un gros tiers d'autistes, des PDD-NoS, des troubles de la coordination motrice, des déficits de l'attention, des troubles complexes du développement du langage, des troubles des apprentissages et des réactions d'attachement désorganisées. C'est dire à quel point les diagnostics DSM sont très variés dans ce type de population. En même temps, quand on a étudié la comparaison et la validité des critères diagnostiques, on a

vu que entre les deux concepts, on avait une corrélation Spearman très élevée (0,81 ;  $p < 0,001$ ) et un coefficient kappa qui était de 0,51 ( $p < 0,01$ ) donc tout à fait intéressant. Et que parmi les 30 dysharmonies, 23 avaient les critères de MCDD. Quand on a regardé la concordance entre dysharmonies, TED, autisme et TED-NoS, là encore, on avait une forte corrélation de Spearman. Mais finalement, le kappa le plus solide était le kappa entre spectre autistique et dysharmonie (0,41 ;  $p < 0,01$ ) plutôt qu'avec autisme d'un côté ou TED-NoS de l'autre [26].

Les émotions sont une dimension clinique qui est décrite dans les deux concepts. La première étude que nous avons faite sur le plan des émotions s'est intéressée au traitement émotionnel. On avait dix sujets TED-NoS/dysharmonie/MCDD (une dizaine) et 35 contrôles. Ce que l'on a voulu regarder, c'est le traitement des émotions, mais en tenant compte du traitement visuel et du traitement auditif des sujets. Une première tâche consistait juste à reconnaître un visage vu ou un prénom entendu. Dans une autre tâche, on a rajouté une dimension émotionnelle, qu'elle soit visuelle ou auditive, et après, réalisé une tâche nécessitant un traitement intermodal. On voit très clairement que sur le plan du traitement neutre, les enfants avec dysharmonie sont tout à fait capables de traiter visuellement comme les enfants contrôles, ils traitent un peu moins bien au niveau auditif, mais ils restent quand même à des scores de traitement de précision élevés. Puis, ils ont un peu plus de difficultés quand il s'agit de faire un traitement intermodal. En revanche, on constate que lorsque l'on regarde les tâches émotionnelles, et en particulier les émotions neutres et la colère, ils ont des résultats nettement moins bons que les contrôles alors que la tâche cognitive est exactement la même d'un point de vue de la difficulté [23]. De cette première étude, on conclut que l'exploration du traitement des émotions chez les enfants TED-NoS ou dysharmoniques met en évidence une perturbation de leur développement par rapport à des enfants normaux. Il est clair que cette perturbation peut affecter l'ensemble des processus cognitifs et émotionnels impliqués dans les interactions sociales et conduire les enfants TED-NoS à rencontrer de graves difficultés d'adaptation à l'environnement social.

Dans une autre étude, nous avons voulu comparer le langage chez des enfants autistes, dysharmoniques, mais également dysphasiques et enfin chez des contrôles [4]. L'idée de cette étude dont le recrutement fut assez difficile était d'avoir des enfants autistes qui étaient entrés dans le langage et qui avaient le même niveau cognitif et lexical que les enfants dysphasiques ou dysharmoniques. On a constaté que les trois groupes ont bien entendu des difficultés de langage, mais que, finalement, les autistes ont plus de difficultés en compréhension syntaxique et pragmatique. Mais ce qui était surtout intéressant dans cette étude, c'est que lorsqu'on a regardé les corrélations, on n'a retrouvé aucune corrélation chez les enfants autistes entre l'âge et les scores obtenus, alors que tous les scores sont corrélés à l'âge chez les enfants dysphasiques, et que pour les enfants dysharmoniques/MCDD, on a des corrélations essentiellement avec les aspects pragmatiques du langage. Lorsqu'on a essayé de regarder les corrélations des dimensions du langage entre elles, nous avons noté que toutes les épreuves de langage étaient corrélées chez les enfants dysphasiques, donc on a bien un trouble spécifique du développement du langage. Chez les autistes, on a très peu de corrélations, alors que chez les dysharmoniques, la majorité des épreuves sont corrélées entre elles. On voit donc que finalement, d'un point de vue du développement du langage, les dysphasiques ont un retard de développement spécifique, les autistes ont un développement profondément déviant, et les dysharmoniques/MCDD sont un peu intermédiaires.

Dans la dernière étude, nous avons regardé comment on pouvait étudier la prosodie émotionnelle chez ces enfants en production [17]. Pour ce faire, on a utilisé deux méthodes, une

épreuve contrainte où l'on a demandé aux enfants de répéter des phrases qu'ils entendaient. Ils ne savaient pas qu'on avait fait exprès de faire des phrases avec une dimension prosodique intonative, car on voulait regarder comment ils imitaient spontanément. La seconde épreuve était une épreuve non contrainte pour laquelle nous leur avons montré un livre avec des images et nous leur avons demandé de raconter une histoire à partir des images, en sachant que dans l'histoire, il y avait des événements positifs, neutres ou négatifs. On imaginait qu'il allait y avoir des émotions différentes pour les événements positifs, neutres ou négatifs. Dans l'épreuve contrainte de répétition de phrase, on peut constater qu'il y avait quatre types de phrases : des phrases descendantes, des phrases tombantes, des phrases montantes et des phrases flottantes d'un point de vue de la prosodie. On a créé un algorithme à partir des phrases sur les sujets contrôles ( $n = 70$ ) et on a regardé comment cet algorithme fonctionnait pour les groupes pathologiques. En sachant qu'il y avait deux méthodes d'analyse : une dynamique et une statique au niveau de la prosodie et qu'ensuite l'algorithme faisait une fusion pour avoir la meilleure efficacité possible. Ce que l'on voit comme premier résultat, c'est que d'un point de vue de la prosodie, les enfants normaux ont clairement une prosodie que l'algorithme va entendre de manière assez stable puisque ce sont les paramètres statiques qui vont être repérés. Dans les groupes pathologiques, ce sont les paramètres dynamiques qui vont être majoritaires, ce qui veut dire que la prosodie est moins stable dans les trois groupes pathologiques.

En ce qui concerne les émotions en production spontanée, on a donc utilisé l'histoire et classé les segments de parole par rapport aux images qui étaient classées en positives, neutres ou négatives. Les ingénieurs avec lesquels nous travaillons ont produit un algorithme automatisé pour classer les émotions en fonction des étiquettes, à partir des 70 contrôles que nous avions recrutés. Pour vérifier la qualité de leur algorithme, ils l'ont utilisé sur une base de données des émotions actées par des sujets adultes. L'algorithme a été capable de séparer assez bien des émotions vocales comme la tristesse, le dégoût, la peur, la joie, la colère. Ce qui les a beaucoup intéressés, c'est qu'ils ont trouvé finalement un ordre d'organisation qui ressemble à la roue des émotions de Pouchnik. Dans notre étude, nous ne pouvions pas qualifier les choses de manière aussi fine sur le plan de la production émotionnelle parce qu'un événement positif n'est pas forcément tout de suite de la joie, ou même pour un événement négatif, certains pleurent, certains sont dans des émotions de colère ou de dégoût, donc nous avons fait une classification plus simple. Pour autant, sur le même algorithme, les contrôles séparent très bien les émotions en négatives, positives et neutres. Chez les autistes, l'algorithme a beaucoup plus de difficultés à séparer les émotions, comme chez les dysphasiques d'ailleurs. Il y a beaucoup de superpositions, ce qui veut dire qu'ils n'expriment pas tellement de paramètres émotionnels dans leur prosodie. En revanche, chez les TED-NoS, c'est très différent, parce qu'ils séparent très bien les émotions, mais d'une certaine façon, ils ont plus de difficultés à repérer la valence émotionnelle entre positif et neutre, comme s'ils étaient presque hyper-émotionnels (Fig. 2). En conclusion, les enfants autistes et dysphasiques expriment difficilement des émotions via leur prosodie ; au contraire, les enfants dysharmoniques en sont capables, voire semblent hyper-émotionnels par rapport aux enfants normaux<sup>2</sup>.

De toutes ces études, on peut conclure que :

- la dysharmonie et le MCDD sont des concepts très proches ;

- certains dysharmoniques tout comme certains autistes [11] ont des difficultés de reconnaissance des émotions faciales ;
- au plan du langage la dysphasie est un trouble spécifique du développement, l'autisme un trouble déviant et la dysharmonie est intermédiaire ;
- enfin, dans l'autisme et la dysphasie, la prosodie véhicule très peu les émotions, alors que dans la dysharmonie, cela n'est pas le cas.

### 3. Vers un modèle multifactoriel dans l'autisme

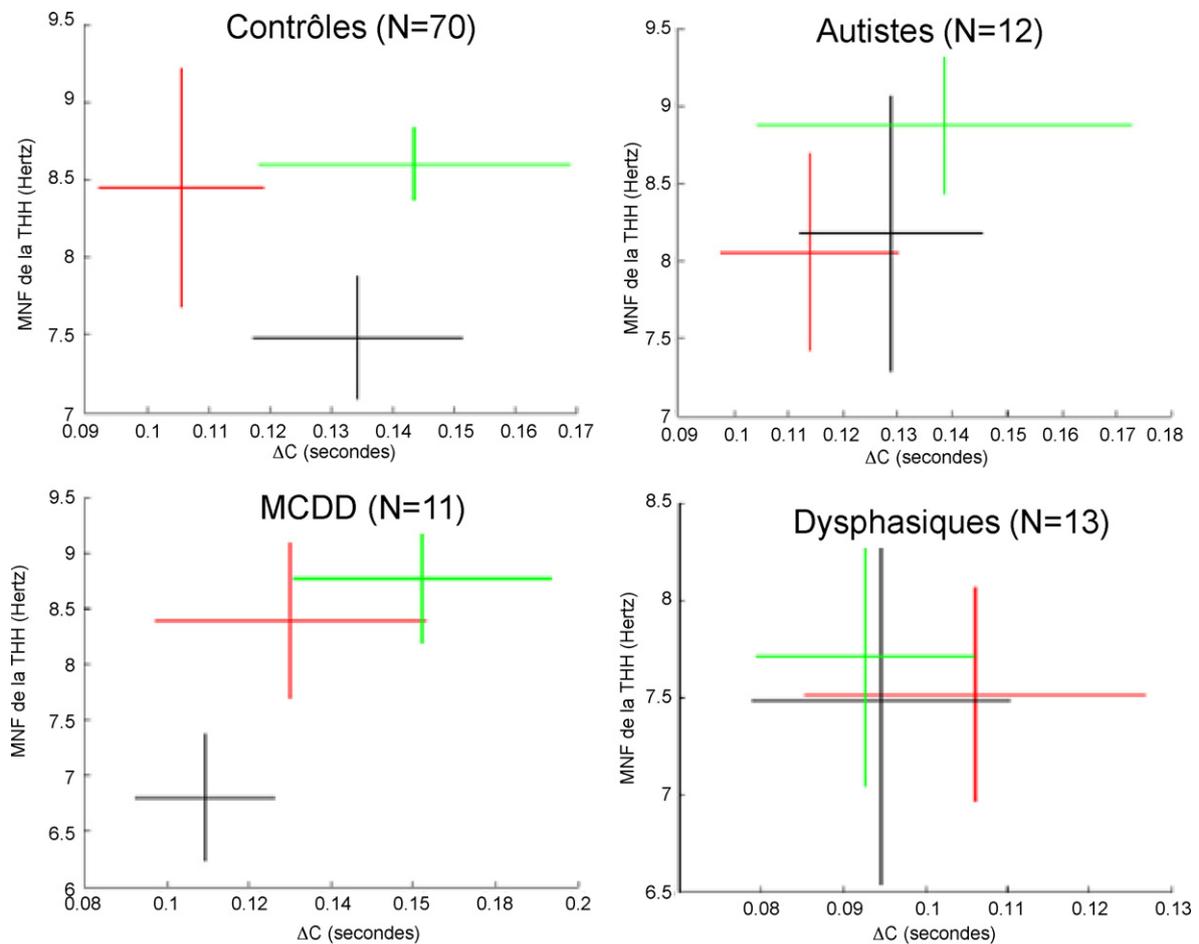
La troisième controverse concerne l'étiopathologie de l'autisme, et la question : est-ce qu'elle ne comprend que des facteurs génétiques ? En ce qui concerne le lien entre causalité génétique et autisme, c'est un fait consensuel depuis la démonstration de l'héritabilité élevée de l'autisme à partir des études de jumeaux, même si la dernière étude qui a été publiée dans les *Archives of General Psychiatry* [10] montre que l'héritabilité est moins élevée que celle qui avait été imaginée dans les premières études. Néanmoins, cela a conduit à des approches directes avec des méthodes cytogénétiques, des études de liaisons et d'associations, mais aussi des études indirectes quand on a étudié les syndromes génétiques apparentés. Les premières anomalies retrouvées étaient dans la région 15, l'X-fragile, 22qter, 2q13, 7q, puis il y a des régions du chromosome 16 qui sont aussi sorties. Lorsqu'on regarde les différents syndromes, les plus fréquents sont bien entendu la trisomie 21, même s'il n'y a pas beaucoup d'autistes parmi les trisomies 21 [2], tous les réarrangements de la région q11-q13 du chromosome 15 avec le syndrome d'Angelman et les duplications 15 d'origine maternelle, les délétions 22qter mais aussi 22q11 ; la délétion 16p, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome de Potocki-Lupski... Finalement, si l'on étudie de manière très globale le nombre de réarrangements, on voit qu'on a trouvé des réarrangements dans presque tous les chromosomes. On retrouve des pertes, des gains ou des atteintes de gènes uniques. Quand on regarde les gènes uniques, on a bien entendu le gène de l'X-fragile, ceux de la sclérose tubéreuse, la neurofibromatose de Type 1, le Sanfilippo, le *MeCP2*, le gène du Smith-Lemli-Opitz syndrome ; tout cela étant quand même relativement rare [1].

Comme dans la plupart des séries, on ne retrouve que 15 % de causes monogénique/chromosomique dans l'autisme, on peut s'interroger sur la pertinence d'un modèle multifactoriel. Ainsi, certaines équipes dans le champ des biotechnologies ont proposé des scores génétiques dans différentes pathologies psychiatriques, dont l'autisme [24]. En outre, Liebaert et al. proposent de différencier le score en fonction du sexe en associant 132 SNPs. Testée sur une cohorte de famille multiplex (AGRE), la prédictivité d'un tel test sur les sujets atteints est très encourageante puisque la modélisation permet de doubler la prédiction attendue par les données de l'épidémiologie<sup>3</sup> [13].

En même temps, si l'on y regarde de près, la plupart des facteurs génétiques associés à l'autisme sont aussi associés au retard mental. En outre, certaines relations phénotype/génotype sont parfois paradoxales, comme dans la délétion du Williams-Beuren [21]. Enfin, il n'y a pas que des facteurs de risques génétiques dans l'autisme, il y a aussi des facteurs environnementaux, et de ce point de vue, nous avons fait un travail de revue de la littérature. On a complété la méta-analyse de Gardener et al. qui est parue dans le *British Journal of Psychiatry* [6], parce qu'il y a eu beaucoup d'études après 2007 (date à laquelle l'étude de Gardener et al. s'est arrêtée),

<sup>2</sup> Cohen D, Ringeval F, Plaza M, Demouy J, Xavier J, Viaux S, et al. Prosodic emotion production in children with autism, PDD-NoS ans dysphasia show a different profile using computational analysis (en préparation).

<sup>3</sup> Carayol J, Rio Frio T, Schellenberg GD, Dombroski B, Amiet C, Genin B, et al. Contribution of a common polygenic variation to autism risk: prioritized genome-wide association studies results. Soumis à publication.



**Fig. 2.** Diagramme fonction de deux paramètres prosodiques discriminants émotions positive (vert), négative (rouge) et neutre (noir). En haut à gauche, le diagramme montre que sur ces paramètres prosodiques la position des émotions est bien distincte. Chez les sujets autistes (en haut à droite) et dysphasiques (en bas à droite) la position des différentes émotions se confond. Chez les enfants dysharmoniques/*Multiplex Complex Developmental Disorder* (MCDD) (en bas à gauche), la position des émotions neutres versus négatives ou positives est bien distincte. En revanche, émotions négatives et positives ne se séparent pas [17].

et qu'il n'avait regardé que les facteurs de risques prénataux. Nous avons voulu regarder aussi les facteurs périnataux et postnataux [8,9]. Quand on analyse les facteurs de risques environnementaux, on voit qu'il y a d'abord des facteurs familiaux, en particulier l'âge parental élevé, la primiparité, le fait d'avoir une mère née à l'étranger (les phénomènes de migration ont été décrits dans différents types de migration et dans plusieurs pays, c'est donc un point important).

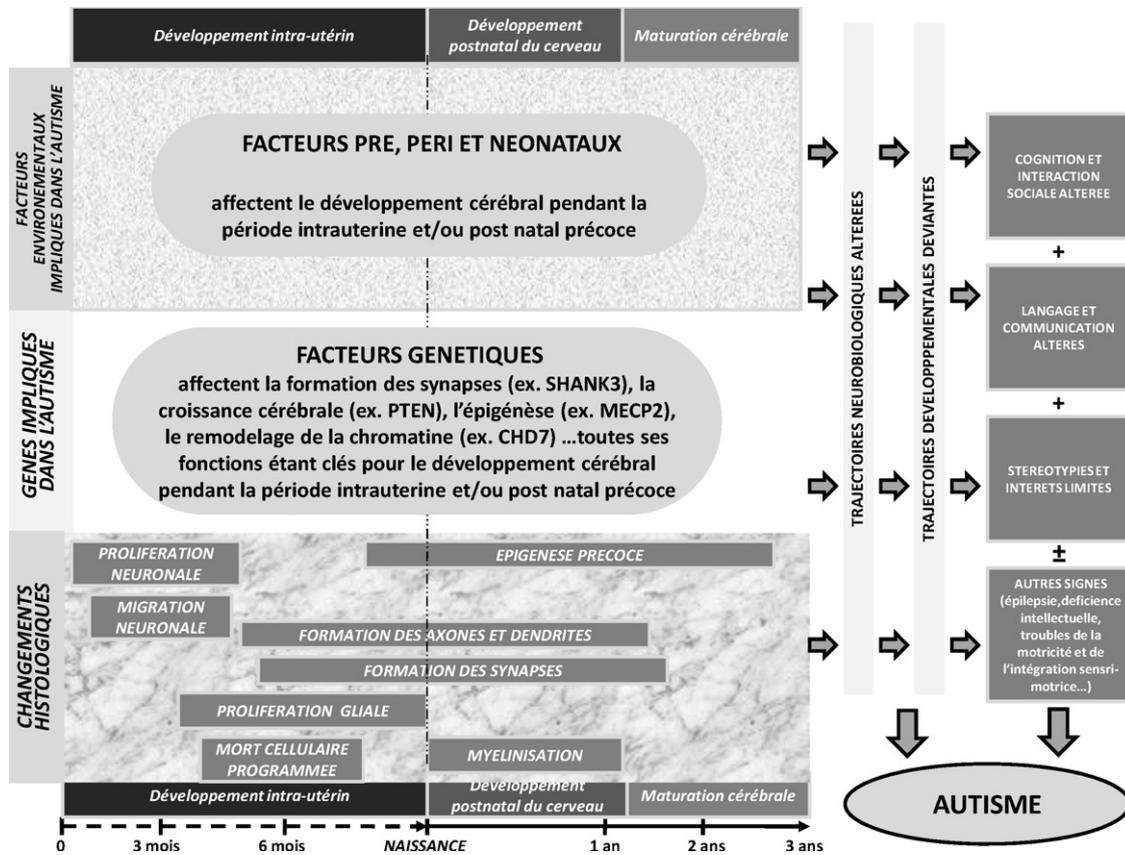
Le deuxième type de facteurs, ce sont ceux qui surviennent pendant la grossesse ou au moment de l'accouchement : hémorragies et saignements, diabète, pré-éclampsie, présentation par le siège, césarienne programmée (lorsqu'on voit dans nos pays développés à quel point on programme des césariennes...), et bien entendu des facteurs d'adversité concernant le bébé, soit parce qu'il s'agit d'une prématurité, d'une souffrance précoce, d'hyperbilirubinémie, de petit poids de naissance, ou toutes les encéphalopathies et les malformations à la naissance.

Finalement, si on devait aujourd'hui essayer de faire un modèle d'étiopathogénie de l'autisme, on aurait le développement du cerveau au niveau intra-utérin et postnatal précoce, avec en particulier toutes les réorganisations de l'architecture du cerveau, en partant de la prolifération neuronale et de la migration neuronale avec le tube neural, pour passer par la prolifération gliale, toute la formation des synapses et la réorganisation de celles-ci, puis la sélection des dendrites et des axones et l'épigénèse précoce, la myélinisation... Quand on y regarde de près, on voit bien que les facteurs de risques génétiques associés à l'autisme

sont tous des facteurs qui vont avoir un effet sur le développement et la maturation cérébrale précoce. Et quand on regarde les facteurs pré, péri et néonataux, on se rend compte que c'est la même chose. L'importance de la fenêtre temporelle centrée sur le développement précoce du cerveau est très nette par exemple pour les encéphalopathies : la même encéphalopathie, si elle atteint un sujet à l'âge de dix ou 15 ans n'aura pas du tout le même impact sur son cerveau que si elle arrive dans la première année de vie, voire *in utero*, où les conséquences seront beaucoup plus dramatiques, tant sur le plan du risque d'autisme que de retard mental. Tout cela représente les facteurs de risques de développement de trajectoires neurobiologiques altérées, et c'est à partir de ces trajectoires neurobiologiques altérées qu'on va avoir un trouble déviant du développement associant bien entendu les symptômes autistiques connus, mais aussi d'autres signes comme l'épilepsie, le retard intellectuel, les problèmes moteurs, les problèmes d'intégration sensori-motrice... Et c'est finalement à la fin de cette chaîne et de cette cascade d'événements et de situations développementales qu'on va trouver le trouble autistique (Fig. 3).

#### 4. À partir de quel âge peut-on espérer diagnostiquer un bébé autiste ?

La quatrième controverse que je voudrais aborder est celle de savoir à partir de quel âge on peut espérer diagnostiquer un bébé autiste. Le diagnostic d'autisme est délicat avant l'âge de 24 mois. Il

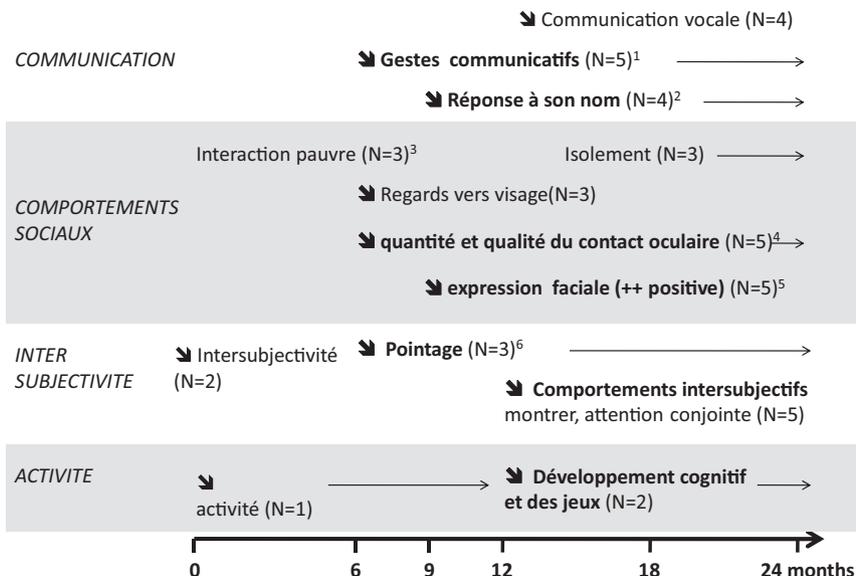


**Fig. 3.** Vers un modèle multifactoriel probabiliste de l'étiopathogénie de l'autisme. Dans cette figure sont schématisés les facteurs de risques génétiques et environnementaux de l'autisme, leurs principales cibles en termes d'impact temporel au cours du développement cérébral précoce. Ces risques résultent dans une trajectoire neurobiologique altérée elle-même constituant le sous-bassement d'une trajectoire développementale déviante de l'enfant dont l'autisme en est l'expression clinique.

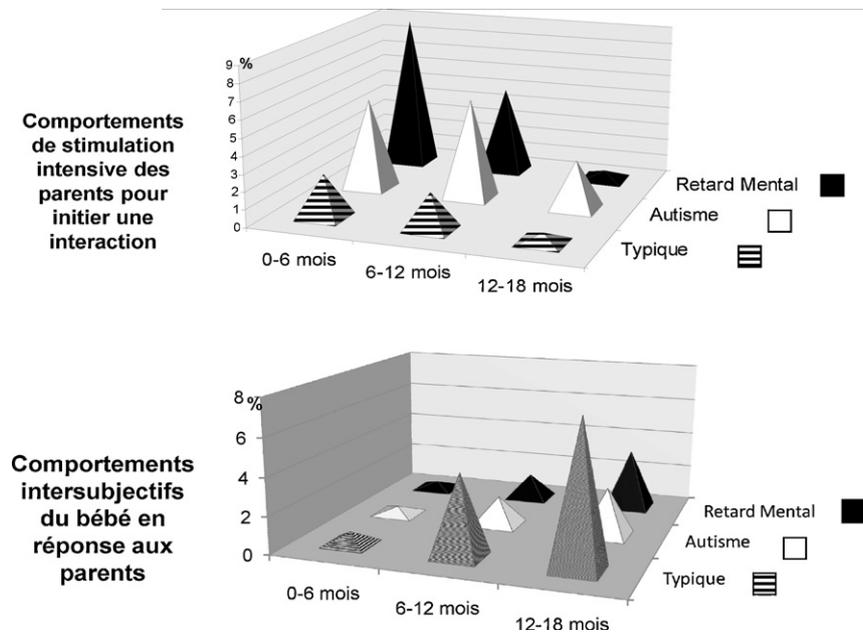
existe plusieurs méthodes pour essayer d'évaluer les premiers signes d'autisme. Dans la littérature, on retrouve l'étude des films familiaux, les études prospectives étudiant le développement des frères et sœurs d'enfants atteints d'autisme, et également les études rétrospectives à partir de questionnaires parentaux. Nous avons travaillé cette question à partir des films familiaux et de la base de données de l'équipe de Pise qui est *leader* dans ce domaine.

Nous avons résumé les principaux signes retrouvés dans les films familiaux en fonction de l'âge par les différentes équipes (Fig. 4). On constate qu'il y a très peu de signes avant l'âge d'un an, et qu'ils sont souvent non spécifiques [19].

À partir des données de l'équipe de Pise, en particulier de leurs dernières études qui comparaient les films familiaux d'un groupe d'enfants autistes appariés à un groupe d'enfants typiques et un



**Fig. 4.** Études des interactions précoces dans les films familiaux d'enfant en devenir d'autisme : principaux résultats. Les signes indiqués en caractères gras ont été rapportés dans au moins une étude comme discriminant enfants autistes et enfants présentant un retard mental [19].



**Fig. 5.** Études des interactions précoces dans les films familiaux d'enfant en devenir d'autisme : principaux résultats. En haut, le diagramme figure les comportements répétés des parents pour aller chercher une réponse chez leur bébé. On voit que chez les parents d'enfants à développement typique ce comportement est presque inexistant. Dans les groupes à développement pathologique, il est significativement présent dès le premier trimestre, mais ne reste significativement présent que dans le groupe à développement autistique au troisième semestre. En bas, le diagramme figure les comportements intersubjectifs du bébé en réponse aux parents dans l'interaction, et leur superbe explosion au deuxième et troisième trimestre de vie chez le bébé à développement typique. Cette dynamique ne se retrouve pas dans les groupes pathologiques [20].

groupe d'enfants ayant un retard mental, d'une quinzaine de sujets chacun, nous avons essayé d'extraire dans leur base de données l'ensemble des comportements du côté des bébés, mais aussi des *care-givers* ou parents, dans une fenêtre de trois secondes pour tenir compte des interactions réussies ou synchrones [20]. À partir de cette base de données, nous avons regardé le sens de l'interaction du *care-giver* vers le bébé, mais aussi du bébé vers le *care-giver*, et donc la dimension temporelle synchrone. Pour ce faire, nous avons considéré la dynamique interactive grâce à une fenêtre de trois secondes qui extrayait dans la base un comportement du *care-giver* et un comportement du bébé. Il s'agit pour simplifier d'une modélisation de type bi-gram puisque nous avons deux comportements à chaque fois dans chaque nouvelle étiquette.

À partir de cette base de données bi-gram dans chacun des sens de l'interaction, nous avons utilisé trois méthodes computationnelles : la première qui est une assomption Markov (l'assomption Markov consiste à dire que chacun des partenaires de l'interaction a une influence sur l'autre) ; la deuxième modélisation est une régression linéaire mixte généralisée pour évaluer les différences significatives par groupes, mais aussi par semestres ; enfin, la troisième méthode computationnelle est une factorisation matricielle non négative où nous avons comparé l'information mutuelle normalisée des autistes versus les normaux puis des retards mentaux versus les normaux. On peut retenir de ces analyses qu'au premier semestre, les stimulations des *care-givers* sont essentiellement des vocalisations et les réponses du bébé des signes réceptifs, voire des signes expressifs. Le toucher n'est que le troisième type de stimulations des *care-givers* au premier semestre. Les choses changent au deuxième et au troisième trimestre, puisque les vocalisations des *care-givers* sont encore très majoritaires, mais on voit que chez le bébé apparaissent beaucoup plus des comportements vers l'objet, des signes expressifs et des comportements intersubjectifs.

Lorsque les parents de bébé à devenir autistique répondent au bébé, on constate qu'ils n'ont aucune différence avec les parents d'enfants normaux, ce qui veut dire que leur parentalité est

strictement normale. En revanche, lorsque le parent débute l'interaction avec son bébé à devenir autistique, on voit par contre qu'il continue à utiliser le toucher au troisième semestre, et surtout qu'on a un comportement assez spécifique qui s'appelle *régulation up* ou hyperstimulation. En d'autres termes, ils sentent que leur bébé n'est pas tout à fait comme les autres. Du côté du bébé à devenir autistique, on voit très nettement l'absence d'explosion des comportements intersubjectifs, même s'ils progressent d'un semestre à l'autre (Fig. 5). Le comportement de *régulation up* est particulièrement présent au troisième semestre chez les patients autistes, alors qu'aux premier et deuxième semestres, il est aussi présent dans le retard mental ; quant au comportement intersubjectif, il y a une vraie progression chez le retard mental, en particulier entre le deuxième et le troisième semestre, alors que chez l'autiste, même s'il y a une progression, elle est beaucoup moins importante que chez les bébés normaux.

La dernière méthode computationnelle que nous avons utilisée est une factorisation en matrice non négative. Lorsque l'on compare ces factorisations en utilisant un indice qui est l'information mutuelle normalisée qui équivaut à un score de ressemblance, on voit que lorsqu'on regarde cet indice entre autistes et enfants typiques, qui apparaît en bleu, et déficients intellectuels et enfants typiques qui apparaît en rouge, on constate que plus le semestre avance, plus les autistes perdent en ressemblance avec les typiques, montrant par-là un développement déviant dès les trois premiers semestres de la vie, ce qui est un résultat tout à fait remarquable (Fig. 6).

En résumé, on voit que les enfants autistes montrent un développement déviant des comportements intersubjectifs, alors que les enfants avec déficience intellectuelle montrent plutôt un retard de développement. Du point de vue des parents d'enfants autistes, ceux-ci diffèrent très peu des parents d'enfants normaux quand ils répondent à leur bébé. Néanmoins, ils sentent très tôt le déficit en réponse interactive quand ils sollicitent leur bébé et essaient de surmonter cette difficulté en utilisant le toucher et des sur-stimulations vocales comme le *régulation up*.

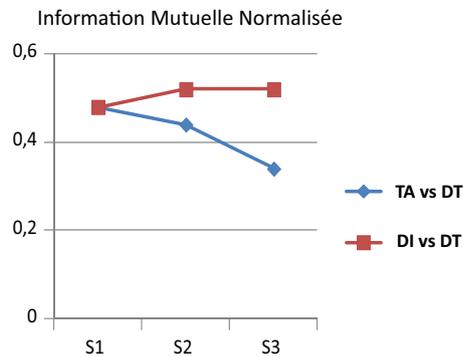


Fig. 6. Information mutuelle normalisée après factorisation en matrice non négative comparant trouble autistiques (TA) et développement typique (DT) (ligne bleue) et déficience intellectuelle (DI) et développement typique (DT) (ligne rouge) [20].

Le deuxième type d'étude que nous avons conduit pour essayer d'évaluer les signes précoces d'autisme est une enquête auprès de parents avec un questionnaire ouvert ; c'est l'originalité de cette étude, ce qui a impliqué un traitement spécifique pour produire une catégorisation. Nous avons recueilli 459 questionnaires en tout [8]. Le plus remarquable dans cette étude, c'est que beaucoup de signes précoces d'autisme rapportés par les parents comprennent des signes non spécifiques des critères d'autisme. Ainsi, les préoccupations sur le développement social ou sur les comportements autistiques sont fréquentes mais non exclusives, les manifestations les plus précoces retrouvées dans l'étude sont motrices. En fait, les parents qui ont repéré des préoccupations générales non spécifiques de l'autisme et qui se sont donc souciés plutôt pour leur enfant, ont reçu un diagnostic après un délai plus long. Lorsque nous avons regardé en analyse de Cluster les symptômes rapportés par les parents, nous avons pu isoler trois groupes différents qui ont été associés à des chronologies différentes de préoccupations et de diagnostics. Le premier groupe de bébés qu'on a appelé « préoccupations précoces » (14,6 mois) présentait des problèmes moteurs et de passivité, le deuxième groupe, « préoccupations intermédiaires » (15,3 mois) présentait des problèmes émotionnels, une hyperactivité et des troubles du sommeil, et enfin le troisième groupe, dit de « préoccupations tardives » (22,3 mois), présentait des problèmes de communication, d'interaction sociale et des comportements autistiques conformes au diagnostic DSM.

Au total de toutes ces études, on retiendra que les signes précoces d'autisme sont probablement moins spécifiques qu'on ne le disait au début et pas forcément dans le registre de l'interaction sociale exclusif. Par ailleurs, les parents sont d'excellents partenaires pour ce diagnostic, et aussi bien les films familiaux que les questionnaires aux parents indiquent qu'on devrait leur donner du crédit lorsque ceux-ci s'inquiètent à propos du développement de leur bébé.

## 5. Quels sont les traitements que l'on doit proposer et qui ont fait la preuve de leur intérêt ?

La dernière controverse concerne les approches thérapeutiques. Si l'on doit résumer les grands principes de la prise en charge d'un enfant autiste, je crois qu'on peut affirmer qu'elle doit s'organiser autour de trois grands volets. La part donnée à chacun des aspects dépend de l'évolution du sujet et doit être évaluée régulièrement dans le cadre d'un projet individuel. Il ne doit pas négliger l'importance des supports sociaux. Les trois axes de la prise en charge sont thérapeutiques, éducatifs et pédagogiques. Ces trois axes se différencient par rapport à leurs

objectifs, qui sont le bien-être et le développement de la santé mentale pour la thérapeutique, qui sont l'autonomie du sujet pour l'éducatif, et qui sont les apprentissages pour le pédagogique. Du point de vue du traitement, on pourra noter l'importance de l'orthophonie, de la psychomotricité, du travail en groupe, de l'ergothérapie et des techniques psychothérapeutiques, mais également des techniques éducatives, en particulier comportementales, mais aussi des projets pédagogiques personnalisés favorisant les apprentissages [12].

Parmi les méthodes comportementales, l'ABA, qui veut dire *Applied Behavior Analysis* ou méthode de Lovaas, a été la première à proposer des études contrôlées. Il s'agit d'une méthode comportementale avec renforcement positif et apprentissage par essais distincts. Elle reconnaît le besoin d'enseignement un par un, elle utilise la répétition des réponses comprises jusqu'à l'assimilation complète. Les études qui l'ont investiguée semblent indiquer qu'elle est plus efficace pour les autistes de légers à modérés, et dans les échelles supérieures de QI. Ces dernières années, des méthodes comportementales moins rigides (dites ABA de deuxième génération) et des programmes de soins développementaux comme le modèle de Denver sont apparus. Ils sont particulièrement centrés sur le jeune âge et tiennent compte des besoins développementaux. Ils associent beaucoup les parents, comme dans le programme TEACH d'ailleurs, et insistent sur les sessions de jeux. Ce sont des propositions qui sont assez proches des thérapies d'échanges et de développement qui ont été proposées en France par l'équipe de Tours. Le programme TEACH est un programme qui porte l'attention sur la façon dont l'autisme affecte la personne plus que sur les comportements, donc là aussi les parents sont impliqués et ils s'intéressent à l'autisme tout au long de la vie. L'un des objectifs privilégiés est donc de favoriser l'autonomie à tous les niveaux de fonctionnement et de s'adapter aux besoins individuels des personnes autistes. D'un point de vue des conseils éducatifs, il s'agit de bien organiser, structurer et modifier l'environnement et les activités, mettre l'accent sur les modalités visuelles des apprentissages et utiliser des contextes fonctionnels pour enseigner les concepts. Dans le champ de la communication, des techniques ont été développées comme le PECS ou *Picture Exchange Communication System*, qui est très compatible d'ailleurs avec le programme TEACH. Le Makaton associée à la fois des pictogrammes, mais aussi la langue des signes. Les techniques de remédiation orthophoniques utilisées avec les enfants dysphasiques sont bien souvent transposables à l'enfant autiste pour travailler l'oralisation et l'acquisition du langage.

Ospina et al. ont fait une méta-analyse très importante de la littérature [15]. Pour résumer les différentes études dans le champ de l'autisme quant au traitement, il y a peu d'essais randomisés qui donnent des résultats extrêmement concluants. Par exemple, pour les méthodes ABA, ce qui apparaît clairement c'est que l'intensité et la fréquence sont très importantes, qu'en général c'est un soin qui est toujours supérieur au soin standard, mais il n'y a pas forcément la quantité, qui est apparée dans les deux groupes. À court terme, l'ABA semble supérieur à l'éducation spéciale, mais pas à long terme, et la méthode Lovaas n'est pas supérieure aux méthodes développementales ABA ou TEACH. Lorsqu'on regarde les études qui concernent les interventions centrées sur la communication, on note des effets positifs sur la reconnaissance émotionnelle, le QI verbal, l'attention, la motivation et la communication. Pour ce qui concerne le langage signé, il est utile et meilleur lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres méthodes.

Notons enfin qu'en cas de comportements problématiques, l'analyse fonctionnelle et situationnelle permet de résoudre nombre de ces moments aigus en distinguant contexte situationnel difficile, pathologies organiques douloureuses ou épilepsie, et trouble psychiatrique comorbide plus fréquent à l'adolescence [16].

## 6. Conclusion

Au total, on ne peut que conclure avec modestie. Malgré les très nombreuses recherches conduites et les progrès réalisés, l'autisme demeure une énigme, et il est fort à parier qu'il continuera à susciter de nombreuses controverses dans les décennies à venir.

## Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires pour conseils ou conférences des industriels suivants : BMS-Otsuka, Pierre Fabre, Integragen, Lundbeck et Shire.

## Références

- [1] Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008;9:341–55.
- [2] Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier S, et al. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards identification. *J Autism Dev Disord* 2005;35:103–16.
- [3] Cohen DJ, Paul R, Volkmar FR. Issues in the classification of pervasive developmental disorders and associated conditions. In: Cohen DJ, Donnellan AM, Paul R, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: Wiley & Sons; 1987. p. 20–39.
- [4] Demouy J, Plaza M, Xavier J, Ringeval F, Chetouani M, Périsset D, et al. Differential language markers of pathology in autism, pervasive developmental disorder not otherwise specified and specific language impairment. *Res Autism Spectr Disord* 2011;5:1402–12.
- [5] Fombonne E, Quirke S, Hagen A. Prevalence and interpretation of recent trends in rates of pervasive developmental disorders. *McGill J Med* 2009;12:73.
- [6] Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:7–14.
- [7] Gibello B. Les dysharmonies cognitives pathologiques chez les enfants et adolescents présentant des « inconduites ». *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2010;58:201–7.
- [8] Guinchat V, Chamak B, Bonniau B, Bodeau N, Périsset D, Cohen D, et al. Very early signs of autism reported by parents include many concerns not specific to autism criteria. *Res Autism Spectr Disord* 2012;6:589–601.
- [9] Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre, peri, and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 2012;91:287–300.
- [10] Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1095–102.
- [11] Jones CR, Pickles A, Falcato M, Marsden AJ, Happé F, Scott SK, et al. A multimodal approach to emotion recognition ability in autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:275–85.
- [12] Leroy A, Benmiloud M, Lagarde S, Viaux S, Ouaki S, Zammouri I, et al. Prise en charge multidisciplinaire et évolution d'un cas de troubles autistiques dans un contexte carenciel. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2010;58:152–8.
- [13] Liebaert F, Dombroski BA, Schellenberg GD, Rio Frio T, Carayol J, Amiet C, et al. Use of common genetics variants to identify risk of autism in siblings of children diagnosed with autism spectrum disorders. Toronto: International Meeting for Autism Research (IMFAR); 2012.
- [14] Misès R, Bursztejn C, Botbol M, Garrabé J, Garret Gloanec N, Golse B, et al. La CFTMEA R 2010, présentation des modifications de l'axe I. *Ann Med Psychol* 2011;169:248–55.
- [15] Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B, Karkhaneh M, Hartling L, Tjosvold L, et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One* 2008;3:e3755.
- [16] Périsset D, Amiet C, Consoli A, Thorel MV, Gourfinkel-An I, Bodeau N, et al. Acute behavioural states in adolescents with autism hospitalized in a psychiatric intensive care unit. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:100–8.
- [17] Ringeval F, Demouy J, Szaszák G, Chetouani M, Robel L, Xavier J, et al. Automatic intonation recognition for the prosodic assessment of language impaired children. *IEEE Transactions on Audio Speech and Language Processing* 2011;19:1328–42.
- [18] Rondeau E, Klein Ls, Masse A, Bodeau N, Cohen D, Guile JM. Is pervasive developmental disorder not otherwise specified less stable than autistic disorder? A meta-analysis. *J Autism Dev Disord* DOI 10.1007/s10803-010-1155-z.
- [19] Saint-Georges C, Cassel R, Cohen D, Chetouani M, Laznik MC, Maestro S, et al. What studies of family home movies can teach us about autistic infants. *Res Autism Spectr Disord* 2010;4:355–66.
- [20] Saint-Georges C, Mahdhaoui A, Chetouani M, Cassel R, Laznik M, Apicella F, et al. Do parents recognize autistic deviant behavior long before diagnosis? Taking into account interaction using computational methods. *PLoS One* 2011;6:e22393.
- [21] Tordjman S, Anderson GM, Botbol M, Toutain A, Sarda P, Carlier C, et al. Autistic Disorder in patients with Williams-Beuren Syndrome: a reconsideration of the Williams-Beuren Syndrome phenotype. *PLoS One* 2012;7:e30778.
- [22] Tordjman S, Ferrari P, Golse B, Bursztejn C, Botbol M, Lebovici S, et al. Dysharmonies psychotiques et multiplex developmental disorder : histoire d'une convergence. *Psychiatr Enfance* 1997;40:473–504.
- [23] Vannezel L, Chaby L, Cautru F, Cohen D, Plaza M. Neutral versus emotional human stimuli processing in children with pervasive developmental disorders not otherwise specified. *Res Autism Spectr Disord* 2011;5:775–83.
- [24] Waters H. Autism, authenticated. *Nat Med* 2011;17:1336–8.
- [25] Weintraub K. The prevalence puzzle: autism counts. *Nature* 2011;479:22–4.
- [26] Xavier J, Vannezel L, Viaux S, Leroy A, Plaza M, Tordjman S, et al. Reliability and diagnostic efficiency of the Diagnostic Inventory for Disharmony (DID) in youths with pervasive developmental disorder and multiple complex developmental disorder. *Res Autism Spectr Disord* 2011;5:1493–9.