

# Autisme : quelles actualités ?



→ P. GUERIN

Unité de Psychopathologie  
de l'Enfant et de l'Adolescent,  
Hôpital Armand Trousseau,  
PARIS.

**D**ans le domaine de l'autisme, l'année 2012 a été marquée par 2 événements :

>>> **La déclaration de l'autisme au titre de Grande cause nationale 2012**, sous l'impulsion d'un collectif "Ensemble pour l'Autisme" rassemblant plus de 200 associations de parents et 800 associations gestionnaires d'établissements.

De cette labellisation "Grande cause nationale", il était attendu une implication décisive de tous les services de l'Etat (Education, Santé publique, Politique sociale), des professionnels de santé et des médias pour mobiliser l'opinion publique quant aux déficits de l'offre de soins dès le stade du diagnostic, de prises en charge et de structures adaptées aux populations porteuses d'un trouble autistique. Le retard

est criant en France, contrairement à la Belgique, aux pays anglo-saxons et scandinaves.

>>> **La publication des recommandations de la Haute autorité de santé en mars 2012, relative aux interventions éducatives et thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent avec trouble envahissant du développement [1]**. Ces recommandations de bonnes pratiques, s'appuyant sur l'élaboration d'un socle commun des connaissances, ont énoncé pour la première fois de façon officielle que :

- > les approches psychanalytiques n'ont aucune indication dans ce type de troubles ;
- > les programmes d'intervention comportementale – *ABA (analyse du comportement appliquée)*, *Lovaas Therapy*, *Intensive Behavior Intervention*, *Early Behavior Intervention*, *Home-Based behavioral intervention* – sont recommandés avec une évidence scientifique de leur efficacité de grade B (présomption scientifique) ;
- > ces interventions comportementales visent à la fois à réduire la fréquence et la sévérité des symptômes, mais aussi à augmenter le développement des capacités d'adaptation du sujet ;
- > les principes de l'ABA et des stratégies comportementales devraient être inclus comme une composante importante de tout programme d'intervention auprès des jeunes enfants avec autisme (grade A : preuve scientifique établie).

L'ensemble de ces argumentaires ont de nouveau soulevé, par médias interposés, des controverses parfois très virulentes entre les tenants d'une démarche psychanalytique, qui défendent l'idée

que la carence relationnelle supposée des mères et de l'environnement familial est le principal facteur contributif de l'autisme, et ceux qui, s'appuyant sur des arguments biocliniques fournis par les neurosciences, l'imagerie cérébrale, la génétique, soutiennent l'hypothèse d'un dérèglement très précoce du développement du système nerveux central, probablement dès la vie fœtale, qui requiert une approche médicale au même titre que tout trouble du développement du jeune enfant.

La France va de nouveau se doter d'un troisième plan AUTISME pour la période 2013-2015 après les deux précédents (2005-2007, 2008-2010), dont les résultats sont jugés nettement insuffisants. Les axes prioritaires, assignés à ce nouveau plan par les instances gouvernementales, sont :

- >>> **le dépistage et le diagnostic précoces**, avec l'implication des professionnels de la petite enfance de première ligne (médecins de PMI, puéricultrices, pédiatres, médecins généralistes, médecins et psychologues scolaires) ;
- >>> **l'intensification de la recherche sur l'autisme dans toutes les disciplines** : sciences humaines et sociales, sciences de la vie et fondamentales (génétique, imagerie, neurosciences), ingénierie.

**De nouvelles pistes d'exploration se profilent.**

**Une définition prochainement révisée**

Pour rappel, l'autisme (ou trouble autistique) est défini dans les classifications

## E.P.U. DE L'HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU

internationales CIM10 et DSM IV-R par la triade symptomatique suivante [2]:

- > les interactions sociales que le sujet autiste établit avec son milieu sont anormales;
- > ses capacités de communication par le langage mais aussi par les autres modes d'échange, à savoir les gestes, la mimique, le regard, sont perturbées;
- > ses activités se limitent souvent à des comportements très stéréotypés ou sont restreintes à des centres d'intérêt sélectifs, voire pointus sur un plan académique, donnant lieu parfois à des îlots de compétence et des dons spectaculaires (calculateurs savants).

Ces trois critères cardinaux, qui doivent être complètement installés, selon les classifications actuelles, avant l'âge de 3 ans, se pérennisent tout au long de la vie du sujet, compromettant notablement son fonctionnement intellectuel et son insertion sociale. Toutefois, cette définition regroupe un large éventail de tableaux cliniques, de sorte qu'aucun sujet autiste ne ressemble à un autre et que leur expression symptomatique varie chez un même sujet avec l'âge.

L'autisme est classé dans la large catégorie générique des "troubles envahissants du développement", laquelle regroupe 5 entités:

- le trouble autistique,
- le trouble désintégratif de l'enfance,
- le syndrome d'Asperger,
- le trouble envahissant du développement non spécifié (TED NOS),
- le syndrome de Rett.

Le syndrome de Rett mis à part, les quatre autres entités correspondent à des tableaux différents, mais qui partagent des points communs et dont les frontières ne sont pas forcément faciles à établir. La mise en évidence de mutations génétiques, retrouvées à la fois chez des sujets porteurs d'un trouble autistique (avec ou sans retard mental) et chez des sujets avec un diagnostic de syndrome d'Asperger, fait s'interroger

sur de possibles mécanismes physiopathologiques sous-jacents communs et remet en question la pertinence de leur distinction clinique sur le plan catégoriel. D'où l'idée d'un continuum, appelé spectre de l'autisme, sur lequel s'inscriraient des tableaux cliniques allant du profil typique de trouble autistique à des particularités comportementales plus discrètes et moins handicapantes dans le champ des interactions sociales.

Ce concept de spectre de l'autisme a contribué à repousser les frontières catégorielles et explique en partie l'augmentation des chiffres de prévalence de l'autisme; celui retenu à l'heure actuelle est de 1 enfant sur 110, alors qu'il était de 1/5 000 en 1975.

Outre l'élargissement des critères diagnostiques, l'augmentation de cette prévalence peut s'expliquer par [3]:

- > la substitution d'un diagnostic par un autre, et en particulier le croisement des courbes de fréquence du retard mental et de l'autisme;
- > une meilleure sensibilisation et formation des professionnels de santé et l'information du public, conduisant à une diminution du "non diagnostique". La mise à disposition de services d'aide plus spécialisés pour détecter les troubles envahissants du développement amènerait à une prévalence de l'autisme aux USA plus élevée dans les états les plus riches, comparativement à sa prévalence dans les états fédéraux moins bien dotés;
- > une augmentation vraie de la prévalence liée à des facteurs environnementaux et à de nouvelles expositions (polluants, médicaments);
- > des changements sociaux ayant des implications biologiques: les enfants nés de parents de plus de 35 ans auraient un risque plus élevé d'être porteurs d'autisme, sans trancher de façon nette sur l'influence de l'âge de la mère ou du père.

Cependant, pour restreindre l'hétérogénéité des tableaux diagnostiques

recouverts par la définition actuelle d'autisme, et tenter d'homogénéiser les données cliniques avec celles obtenues en recherche, la future classification internationale DSM-V annoncée pour 2013 prévoit [4]:

- > de ne retenir que le terme de trouble du spectre autistique (TSA), avec l'abandon des catégories diagnostiques de syndrome d'Asperger, de syndrome désintégratif de l'enfant et de TEDNOS;
- > de centrer la définition du TSA non plus sur 3 domaines d'altération, mais seulement sur deux dimensions (1 - l'altération combinée de la communication sociale et de l'interaction sociale, 2 - l'existence de comportements répétitifs et d'intérêts restreints);
- > d'inclure un critère de sévérité de la symptomatologie autistique, dont il est espéré qu'il apporte une homogénéisation dans la définition des groupes cliniques et ainsi dans l'évaluation des conduites thérapeutiques les plus adaptées à tel ou tel groupe.

### Un repérage précoce du trouble autistique pour des interventions plus efficaces

Bien que nous ne disposions pas de traitement curatif de l'autisme, son repérage le plus précoce possible augure:

- 1 - de l'évolution de l'enfant dans ses capacités d'adaptation sociale;
- 2 - de l'efficacité des rééducations mises en place, misant que leurs effets sur la plasticité cérébrale seront d'autant meilleurs qu'elles interviendront au cours de phases précoces du développement.

Le diagnostic est généralement confirmé vers l'âge de 3-4 ans, voire plus tard. Pourtant, des signes plus précoces suscitent souvent des inquiétudes chez les parents vers l'âge de 12 à 18 mois. La mise à disposition d'un outil de *screening* permettant un repérage fiable et valide à cet âge ferait gagner du temps sur la prise en charge et améliorer

rerait considérablement cette détection. Cependant, un outil de *screening* en population générale doit présenter d'excellentes qualités métrologiques (spécificité, sensibilité) pour minimiser non seulement les "non diagnostics" (faux négatifs) et les "diagnostics à tort" (faux positifs), mais aussi les conséquences en termes d'impacts psychologiques sur les familles et de coûts engagés pour les moyens déployés en cas de faux positifs. Un tel outil de *screening* en population générale n'est pas encore disponible [5].

Cependant, le CHAT (*Checklist for Autism Spectrum Disorders in Toddlers*) et le M-CHAT (*Modified-CHAT*) sont proposés comme outils de dépistage de niveau 1 permettant de sélectionner des enfants à risque d'autisme à partir de la population générale. Le CHAT, utilisable dès 18 mois, a une spécificité de 98 %, c'est-à-dire une excellente capacité à exclure définitivement le diagnostic d'autisme chez les enfants qui n'en sont effectivement pas porteurs, alors que sa faible sensibilité de 20 à 38 % ne permet pas de détecter de façon satisfaisante les enfants réellement autistes et de les discriminer correctement des enfants porteurs d'un retard global du développement.

Le M-CHAT, dédié à des enfants de 16 à 30 mois, est un questionnaire destiné aux parents. Il a une haute spécificité de 99 % et une sensibilité à 85 %, meilleure que celle du CHAT, mais laissant au moins 15 % des enfants autistes non détectés.

Un nouvel outil américain, le *CSBS-DP-Infant Toddlers Checklist*, administré lors de l'examen systématique des nourrissons à l'âge d'un an par des pédiatres non spécialisés dans l'autisme, semblerait suffisamment pertinent pour détecter, pour 20 % des enfants évalués un trouble du spectre autistique, pour 55 % un retard de langage ou un retard de développement, et pour 25 % des faux positifs, avec une assez bonne stabilité des diagnostics à l'âge de 24 mois [6].

Les objectifs d'un dépistage précoce dans l'autisme sont :

- > de mettre en place des procédures d'études prospectives ;
- > d'enrichir nos connaissances sur ses premières manifestations ;
- > de déterminer, selon les profils évolutifs, la prédictibilité de la meilleure efficacité de telle ou telle méthode selon l'âge, ce qui n'est pas connu à ce jour ;
- > de mobiliser le plus tôt possible les mécanismes de plasticité cérébrale et les potentialités de compensation adaptative résultantes, misant la récupération de fonctions défaillantes.

## Des pistes thérapeutiques, des hypothèses quant aux mécanismes dysfonctionnels sous-jacents

### 1. La transmission synaptique

Il n'existe pas à ce jour d'explication uniciste pour rendre compte de la physiopathologie des TSA. Plus de 300 gènes seraient supposés être impliqués dans l'autisme. La méthode *CGH-array* (puces ADN), qui permet de "scanner" avec un très fort pouvoir de résolution le génome entier d'un individu à la recherche de délétions ou de duplications, a permis la découverte de nombreuses CNV dans l'autisme (*Copy Number Variants*: il s'agit de variations du nombre de copies de segments chromosomiques contenant ou non des gènes codants), mais sans encore pouvoir trancher entre les CNV qui constituent des facteurs de risque et ceux qui seraient de simples variantes à la norme sans traduction pathologique.

Cependant, des gènes codant pour des protéines (ex. : neuroligines 3 et 4, neurexine, SHANK 2 et 3), qui participent à l'architecture de la synapse, son fonctionnement et son excitabilité, en particulier la synapse au glutamate, pourraient être impliqués dans le déterminisme des TSA. Ainsi, l'homéostasie synaptique

pourrait constituer la voie finale commune à des étiologies différentes, génétiques ou épigénétiques (les mécanismes épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN ou l'inactivation de l'X, ne modifient pas la séquence nucléotidique de l'ADN, mais influent sur l'expression des gènes sous l'influence de facteurs de l'environnement, avec des retentissements variables selon les phases critiques du fonctionnement cellulaire et du développement neuronal concernés). Des molécules capables d'intervenir sur cette homéostasie synaptique, probablement dérégulée et dysfonctionnelle dans l'autisme, pourraient viser à la rétablir à un niveau de fonctionnement normal et ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques [7].

Le syndrome X fragile, fréquemment associé à une symptomatologie autistique, est le cadre d'essais thérapeutiques, à la fois sur modèle murin et chez l'homme. Des molécules agissant au niveau synaptique (ex. : antagonistes des récepteurs au glutamate type mGluR5) sembleraient donner des améliorations significatives sur les troubles du comportement (en particulier les comportements répétitifs) de sujets porteurs d'un syndrome X fragile avec syndrome autistique, permettant d'envisager ainsi des extrapolations pharmacologiques aux troubles autistiques idiopathiques [8, 9].

### 2. L'ocytocine

L'ocytocine, neuromédiateur cérébral impliqué dans le comportement d'attachement des mères à leurs petits, dans le lien social, la confiance en l'autre, l'empathie, la réactivité au stress, a fait l'objet de plusieurs études pharmacologiques chez des adultes autistes de haut niveau, et apporterait des effets positifs sur le comportement de ces sujets, en particulier dans leur compréhension de la teneur émotionnelle d'un message et dans la réduction des comportements répétitifs [10].

## E.P.U. DE L'HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU

**Conclusion**

Les mécanismes sous-jacents à l'installation d'un trouble du spectre autistique demeurent encore inconnus. Cependant, les données des recherches en neuroscience et en génétique accréditent l'idée qu'il s'agit d'un trouble du développement cérébral, survenant probablement très tôt, dès la vie fœtale, sous l'effet combiné de facteurs de prédisposition génétique et de facteurs de l'environnement. Aussi son dépistage précoce s'impose à la fois :

- 1 – pour en réduire les conséquences handicapantes, via les mécanismes de plasticité cérébrale mobilisables par les rééducations et les adaptations de l'environnement et susceptibles de corriger certains dysfonctionnements;
- 2 – pour isoler des dimensions cliniques et physiopathologiques, possiblement

accessibles à des thérapeutiques médicamenteuses ajustées aux différentes étiologies identifiées à un niveau cellulaire et moléculaire.

**Bibliographie**

1. Recommandations de bonne pratique, Haute autorité de santé. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent, 2012.
2. American Psychiatry Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition, Text revision (DSMIV-TR), 2000, Washington DC.
3. WEINTRAUB K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*, 2011; 479: 22-24.
4. VOLKMAR FR, REICHOW B, McPARTLAND J. Classification of autism and related conditions: progress, challenges and opportunities. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2012; 14: 229-237.
5. AL-QABANDI M, GORTER JW, ROSENBAUM. Early autism detection: are we ready for routine screening? *Pediatrics*, 2011; 128: e211-217.
6. PIERCE K, CARTER C, WEINFELD M *et al.* Detecting, studying, and treating autism early: the one-year well-baby check-up approach. *The Journal of Pediatrics*, 2011; 159: 458-465.
7. PESCOLIDO MF, YANG U, SABBAGH M *et al.* Lighting a path: genetic studies pinpoint neurodevelopmental mechanisms in autism and related disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2012; 14: 239-252.
8. WILLIAMS SCP. Drugs targeting mGLUR5 receptor offer "fragile" hope for autism. *Nature Medicine*, 2012; 18: 840.
9. BAUDOIN S, GAUDIAS J, GERHARZ S *et al.* Shared Synaptic Pathophysiology in Syndromic and Nonsyndromic Rodent Models of Autism. *Science*, 2012; 338: 128-132.
10. ANAGNOSTOU E, SOORYA L, CHAPLIN W *et al.* Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Molecular Autism*, 2012; 3: 16.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.