



arapi

Association
pour la Recherche
sur l'Autisme
et la Prévention
des Inadaptations

L'arapi a été fondée en mars 1983, à l'initiative d'un groupe de parents et de professionnels. Elle a pour objet de promouvoir et de favoriser le développement de la recherche sur l'autisme.

Pour cela, elle travaille sur le plan national en prenant tout contact propre à favoriser une coopération internationale et tout particulièrement européenne, à développer les actions suivantes :

- susciter des recherches et des études, en aidant à la mise en place des moyens nécessaires,
- entreprendre et favoriser toute action d'information et de diffusion des connaissances,
- entreprendre et favoriser toute action de formation.

Les spécialités scientifiques susceptibles d'apporter leur concours ne sont pas limitées. L'arapi déclare explicitement dans ses statuts recourir à toutes les disciplines pouvant contribuer à mieux comprendre, traiter, prévenir l'autisme, depuis la biologie fondamentale jusqu'au sciences humaines, sans oublier les différentes disciplines cliniques et les sciences méthodologiques (statistiques, épidémiologie, sciences de la communication et de l'éducation).

L'arapi possède l'originalité d'associer : d'une part, les professionnels concernés dans leur diversité, d'autre part, les familles de personnes autistes et leurs amis. Les uns et les autres forment deux collèges électoraux séparés, et l'égalité absolue de représentation est assurée au Conseil d'Administration qui est l'instance délibérante de l'association.

Cette participation des parents à une association destinée à favoriser la recherche est importante : les parents peuvent jouer un rôle considérable dans l'observation, la prise en charge, l'éducation et l'insertion des personnes autistes.

Le Conseil d'Administration est assisté d'un Comité Scientifique, à majorité professionnelle, qui donne son avis sur les recherches entreprises ou à entreprendre, ainsi que sur toute question d'ordre scientifique.

arapi,

contact@arapi-autisme.fr
www.arapi-autisme.fr

Merci à nos partenaires...

... et à tous les donateurs pour leur fidèle soutien à l'Université d'Automne



le Bulletin scientifique de l'arapi
numéro 40, hiver 2017

Numéro 40, hiver 2017



Pr. Catherine Barthelemy

Dr. Robert Voyazopoulos

Pr. Guillaume Sébire

Dr. Pascaline Guérin

Pr. Jean-Louis Mandel



Pr. Jacqueline Nadel



Pr. Annie Paquet



Pr. Diana Schendel



S. RICHA

Pr. Sami Richa

Numéro 40
hiver 2017



Pr. Marion Leboyer



Pr. M.-O. Krebs



Dr. Amélie Piton & Pr. Florence Demenais



Pr. Meng-Chuan Lai



Pr. Abraham Reichenberg



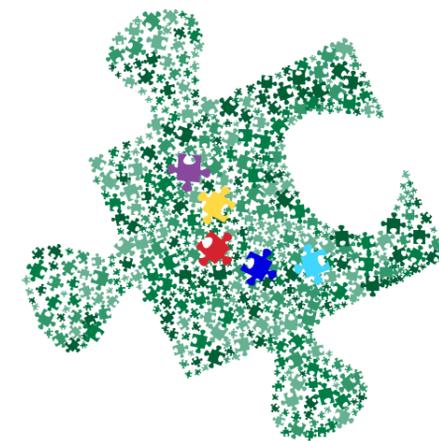
François Lelord et Pr. Jean Massion



Pr. Isabelle Mansuy



Table ronde des associations



le bulletin scientifique de l'arapi

14^e Université d'Automne de l'arapi
2-6 Octobre 2017, Le Croisic

Autisme, actualités et perspectives
Autisme et environnements :
Parlons-en !



Le Bulletin scientifique de l'arapi

Vous trouverez dans ce numéro du Bulletin Scientifique de l'ARAPI, le compte-rendu des conférences données lors de l'Université d'automne. La traduction et la transcription de la majorité des conférences a été réalisée par Mireille Mallet, les résumés rédigés et mis en forme par des membres de l'ARAPI, et la mise en page et la maquette par Julien Girard. Lorsque cela était possible, ces résumés ont été revus par les conférenciers. Nous les remercions chaleureusement pour leur contribution et pour avoir partagé avec nous leurs connaissances et l'état de la recherche autour du thème de cette université « Autisme et environnements : parlons-en ».

Pour le comité éditorial,

René Cassou de Saint Mathurin

sommaire

le bulletin scientifique de l'arapi

Directeur de la publication :
René Cassou de Saint Mathurin

Comité scientifique :
Pascaline Guérin, Présidente
Pierre Defresne, Secrétaire

Comité éditorial :
Catherine Barthélémy
Francesc Cuxart
Ghislain Magerotte
Annalisa Monti

Maquette : Julien Girard
Anne-Lise Gautier

Photos page couverture :
Josiane Scicard

Impression :
Présence Graphique
Monts (37)
n° ISSN : 1288 – 3468
dépôt légal, Avril 2018.

Les textes publiés dans ce bulletin le sont sous la responsabilité de leurs auteurs

arapi

1 avenue du général De Gaulle
37230 Fondettes
contact@arapi-autisme.fr
www.arapi-autisme.fr
06 33 23 28 31 - 02 47 45 27 02

Editorial – Ouverture de l'UA 2017

Pascaline Guérin3

Les troubles neuro-développementaux : la génétique explique-t-elle tout ?

Pr. Jean-Louis MANDEL5

Augmentation de la prévalence de l'autisme : quelle est son origine et sa signification ?

Pr. William MANDY & Pr. Meng Chuang LAI12

Gènes et Environnement dans les maladies multifactorielles : quels sont les nouveaux défis ?

Pr. Florence DEMENAI19

Effets transgénérationnels des traumatismes précoces : mécanismes épigénétiques impliquant la lignée germinale

Pr. Isabelle MANSUY22

Influences du sexe et du genre sur l'expression clinique des TSA

Pr. Meng Chuan LAI29

Mécanismes moléculaires et cellulaires régulés par les androgènes : Possible contribution à l'augmentation du risque de développer un TSA chez les garçons

Pr. Amélie PITON36

Anomalies immuno-inflammatoires et troubles du spectre autistique (TSA)

Pr. Marion LEBOYER41

De la mère à l'enfant : risques et conséquences psychiatriques de l'exposition in utero aux perturbateurs du neurodéveloppement

Pr. Marie-Odile KREBS44

Acide folique, multivitamines et nutriments pendant la grossesse et autisme

Pr. Abraham REICHENBERG48

Une enquête comparative des services d'accueil des adultes ayant un Trouble du Spectre de l'Autisme au sein de 14 pays européens

Pr. Diana SCHENDEL52

Facteurs de risque et effets de la thérapie du toucher

Pr. Tiffany FIELD56

Évaluation de l'implantation de l'Intervention Comportementale Intensive (ICI) auprès des enfants avec autisme au Québec

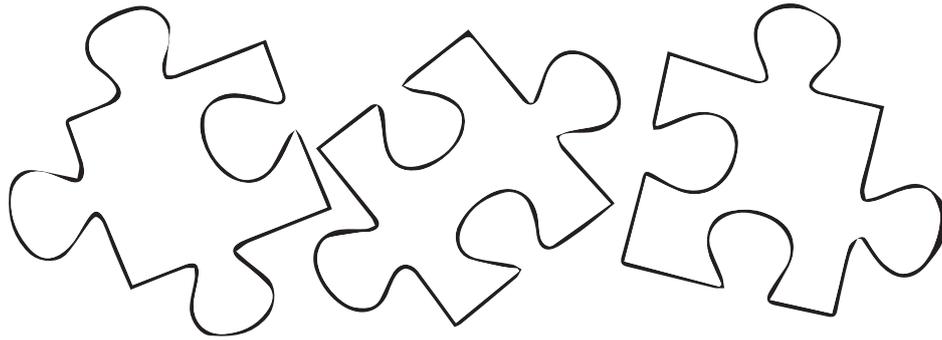
Pr. Annie PAQUET58

Évaluation psychologique et psychométrique des enfants en situation de handicap

Dr. Robert VOYAZOPOULOS62

Compte rendu de la table ronde des associations

Bernadette SALMON68



Le Conseil d'Administration de l'arapi

(issu de l'AG du 25 mars 2017)

Bureau

Président : René Cassou de Saint Mathurin (Pro)

Vice-Présidents :

Patrick Chambres (Parents)
Catherine Barthélémy (Pro)

Secrétaire Générale : Bernadette Salmon (Parents)

Secrétaire Général adjoint : René Tuffreau (Pro)

Trésorière : Josiane Scicard (Parents)

Trésorier adjoint : Jean-Paul Dionisi (Pro)

Membres

Collège Professionnels

Isabelle Allard
Anouk Amestoy
Pascale Dansart
Pascaline Guérin
S. Recordon-Gaboriaud
Marie-Françoise Savet
Jean-Pierre Malen
Eric Willaye

Collège Parents

Jean-Louis Agard
Sophie Biette
Julien Girard
Mireille Lemahieu
Jacqueline Mansourian-Robert
Didier Rocque
Jean-Jacques Taillandier
Karima Taleb-Mahi
Jean-Claude Theuré

Le Comité Scientifique de l'arapi

(désigné le 10 et 11 juin 2016)

Présidente : Pascaline Guérin (Pro)

Vice-Président : Francesc Cuxart (Pro)

Secrétaire : Pierre Defresne (Pro)

Collège Professionnels

Catherine Barthélémy
Nicole Bruneau
Dominique Fiard
Eric Lemonnier
Ghislain Magerotte
Jean-Pierre Malen
Annalisa Monti
Jacqueline Nadel
Bernadette Rogé
Evelyne Soyez
Carole Tardif
Roberto Toro
Eric Willaye

Collège Parents

Jean-Louis Agard
Sophie Biette
Patrick Chambres
Dominique Donnet-Kamel
Marie-France Epagneul
Julien Girard
Bernadette Salmon
Jean-Jacques Taillandier

Présentation d'ouverture de l'Université d'Automne 2017

PASCALINE GUÉRIN

AU nom des Comités scientifiques de l'Arapi et d'organisation de cette 14^{ème} Université d'automne, je m'associe à René Cassou de Saint Mathurin pour vous souhaiter la bienvenue au Croisic.

L'université 2017 aura une coloration particulière puisqu'elle sera dédiée au Professeur Gilbert Lelord, qui restera la figure de pont de la recherche bio-médicale dans l'autisme en France et qui a été l'un des fondateurs de l'ARAPI. Nous l'avons, les uns et les autres, côtoyé à différents titres dans une relation, soit d'ami, soit d'acteur associatif, soit de collaborateur, soit de maître à élève. Pour ma part, c'est au titre de cette dernière position que j'ai approché le Pr Lelord. D'abord comme étudiante en médecine à la faculté de Tours, où il était respecté de tous, et ensuite lorsqu'il m'a recrutée dans son service pour y assurer les fonctions d'assistant hospitalo-universitaire et y préparer ma thèse de science. J'étais frappée, au-delà de son autorité naturelle, par la capacité et l'acuité de cet homme à tirer l'essentiel d'un exposé, même si il ne concernait pas sa spécialité, d'en comprendre l'intérêt, la modernité et les applications possibles dans le domaine qui était le sien. Il était également un remarquable clinicien qui savait regarder et écouter. Lorsqu'il nous chargeait de lui rendre compte de l'examen pédopsychiatrique d'un enfant qu'il avait également vu en parallèle, on recevait une vraie leçon de sémiologie médicale et de médecine humaniste.

Les universités d'automne de l'Arapi sont des temps d'échanges qui offrent, de mon point de vue, trois opportunités :

- La première, faire le point sur les connaissances, soit déjà établies, soit nouvelles dans le champ des troubles du neurodéveloppement et les troubles du spectre de l'autisme en particulier
- La deuxième, ébranler nos certitudes et nous ouvrir des perspectives, parfois dérangelantes, de réflexion et de pratiques professionnelles, et ce qu'elles que soient nos formations et disciplines d'origine
- Et la troisième, rencontrer des chercheurs issus d'autres champs d'études en pathologie

humaine, favoriser ainsi la transdisciplinarité et établir des ponts entre sciences dures et théoriques et praticiens de terrain, comme visent à la faire la recherche et la médecine translationnelles.

Je pense que cette Université sous le titre "Autisme et environnements : parlons-en !" répondra à ces trois objectifs.

Il y a 20-30 ans, les premiers résultats des études génétiques dans le domaine des troubles du spectre de l'autisme (TSA), ou troubles envahissants du développement comme on les désignait à l'époque, conduisaient à avancer que l'origine de l'autisme était sûrement génétique, chacun rêvant à mettre au jour le gène de l'autisme. Puis, sous l'impulsion du perfectionnement des techniques, les mutations liées aux TSA se sont avérées de plus en plus nombreuses (plus de 300 gènes seraient impliqués dans l'autisme à ce jour). Le déterminisme génétique devenait ainsi beaucoup moins clair. Parallèlement, les données épidémiologiques faisaient état d'une augmentation exponentielle des diagnostics d'autisme recensés, augmentation non complètement expliquée par la refonte des critères diagnostiques amenée par les classifications nosographiques internationales. On en déduisait donc que les facteurs causaux étaient multiples et que tout n'était pas dû aux gènes. Comme dans de nombreux domaines de recherche en pathologie humaine, tels les cancers, les maladies chroniques dites de société (hypertension artérielle, diabète) ou les pathologies directement liées aux polluants atmosphériques comme l'asthme, l'intérêt porté aux facteurs d'environnement dans l'apparition des troubles du développement cérébral, avec leurs traductions ultérieures sur les plans psychiatrique ou comportemental, est maintenant d'actualité, y compris dans les stratégies des organismes de recherche.. Pour l'instant, différents facteurs d'environnement sont envisagés, mais aucun à ce jour n'est retenu de façon formelle; parmi eux, l'âge parental avancé, les complications obstétricales, les médications prénatales voire avant la conception, la nutrition, les toxiques industriels, et j'en passe... Pour explorer ce thème vaste des facteurs d'environnement, le programme de cette Université d'automne rassemblera des conférenciers de très haute qualité et

a été construit autour de cinq sessions successives.

La session 1 fera d'abord un état des lieux sur ce que peut signifier l'augmentation de la prévalence des TSA, et exposera ensuite quels raisonnements et démarches méthodologiques ont été adoptés par des chercheurs travaillant sur d'autres maladies multifactorielles pour tenter d'isoler la part dévolue aux facteurs environnementaux dans la physiopathologie des troubles qu'ils étudient.

La session 2 abordera comment des facteurs d'environnement traumatiques, biologiques, endocriniens pourraient influencer sur l'expression de notre patrimoine génétique, sans forcément le modifier structurellement (ce sont les phénomènes dits épigénétiques), et entre autres comment l'expression clinique des TSA peut être impactée selon le sexe.

Les sessions 3 et 4 cibleront comment le développement cérébral, dans ses phases les plus précoces embryonnaires et fœtales, peut être modifié par des facteurs extérieurs infectieux, médicamenteux ou nutritionnels.

Enfin, la session 5 qui se clôturera par la "rencontre avec l'expert" le Pr Paquet, abordera l'incidence de l'environnement au sens, non pas de facteur responsable du trouble, mais de facteur d'influence capable soit d'aggraver, soit d'améliorer le trouble déjà installé. Il s'agit en fait d'analyser les bénéfices obtenus sous l'effet de différentes modalités d'ajustement de l'environnement, et ce du point de vue de l'individu, de sa famille, de l'institution scolaire, du milieu du travail, des contingences sociétales voire politiques.

La table ronde des associations du mercredi matin et la conférence « un autre regard » du mercredi après-midi contribueront très largement à introduire et alimenter les bases de réflexion présidant à cette 5^{ème} session. **Dans le prolongement de cette session, les 6 ateliers thématiques du vendredi matin** exposeront, cette fois-ci de façon plus pragmatique, l'utilisation de différents outils d'intervention dédiés aux personnes autistes, avec leurs indications et leurs limites respectives.

La tâche d'introduire cette université n'est pas mince, mais nous avons le grand privilège que le

Pr Jean-Louis Mandel ait accepté de le faire à travers la conférence qu'il va donner dans quelques instants. Le Pr Mandel, médecin généticien, professeur de génétique à la faculté de médecine de Strasbourg puis au Collège de France, directeur pendant plusieurs années de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, éminent scientifique membre de l'Académie des sciences, a été le découvreur, avec son équipe, de l'un des mécanismes moléculaires les plus importants de transmission en génétique humaine. Ce mécanisme moléculaire a permis

d'expliquer la transmission familiale du syndrome X fragile, qui représente pour rappel la première cause de retard mental familial et constitue une des comorbidités les plus fréquentes du trouble autistique. Ce mécanisme s'est révélé être également à l'origine d'une quinzaine de maladies héréditaires touchant le système nerveux ou le muscle, comme la maladie de Huntington et l'ataxie de Friedreich. Ces découvertes sont d'autant plus importantes qu'elles ont permis la mise au point de tests diagnostiques, utilisés en pratique médicale courante et pour les conseils génétiques aux familles. C'est donc dire que l'apport des travaux du Pr Mandel et de ses collaborateurs a été considérable, non seulement en recherche fondamentale, mais aussi dans leurs applications en médecine humaine. C'est parce qu'il a été témoin

et acteur des avancées technologiques en génétique des dernières décennies, qu'il saura, à la lumière de son expertise et du recul de son expérience, poser les éléments de réflexion sur comment nous pouvons ou non aujourd'hui faire la part des facteurs transmis par le patrimoine génétique et de ceux portés par l'environnement, dans l'installation des troubles du neurodéveloppement au sens large. Le Pr Mandel a également accepté de prolonger ce temps de réflexion auprès des doctorants demain après-midi et nous l'en remercions vivement.

Voilà un programme dense. Je vous renouvelle à toutes et tous mes souhaits d'un séjour enrichissant. Et je cède maintenant la parole au Pr Mandel pour la conférence d'ouverture de cette 14^{ème} Université d'Automne.

P. G.

Les troubles neuro-développementaux : la génétique explique-t-elle tout ?

Jean-Louis MANDEL¹

résumé par : René Cassou de Saint Mathurin, Pascaline Guérin (revu par J.-L. Mandel)

Cette conférence introductive de la 14^{ème} Université d'automne nous a présenté les progrès récents en génétique concernant les troubles du spectre de l'autisme (TSA). Il est maintenant possible, grâce à cette meilleure compréhension des mécanismes génétiques, de mieux rendre compte de la variabilité phénotypique des TSA et de leur place au sein des troubles du neurodéveloppement. Le conférencier a discuté l'incidence que ces progrès peuvent avoir sur la clinique, en termes de diagnostic et d'intervention. Ils donnent une base pour aborder le très complexe problème des interactions gènes – environnement(s) dans les TSA.

Le génome humain est l'équivalent de cinq cent mille pages A4 écrites à l'aide d'un alphabet formé de quatre lettres (appelées bases) A C G T (adénine, cytosine, guanine, thymine), se succédant dans un ordre donné (la séquence), soit 3 milliards de lettres répétées en deux exemplaires, puisque nous recevons une copie de notre mère et une de notre père. Il contient notamment les unités fonctionnelles essentielles que sont les 20 000 gènes codant pour des protéines. Il existe une variabilité normale entre chacun d'entre nous, qui est d'environ 0,1% (soit environ 3 à 4 millions de « lettres » –bases– différentes d'un individu à l'autre). Dans le même temps, une seule lettre erronée mal placée (ex : mutation du gène UBE3A dans le syndrome d'Angelman, du gène MECP2 dans le syndrome de Rett, ou dans les gènes DYRK1A ou SHANK3) peut entraîner l'apparition d'un trouble sévère du neurodéveloppement (ex : déficience intellectuelle, associée ou non à un TSA ou à une épilepsie).

La difficulté consiste à identifier la lettre ou la séquence anormale parmi les 2 fois 3 milliards de lettres qui constituent notre génome. Jusqu'à une date récente, ce n'était possible que si on disposait de grandes familles où plusieurs personnes étaient

atteintes de la même maladie (ex : X Fragile) ou lorsqu'il existait des signes morphologiques ou biologiques communs à tous les individus atteints, définissant un syndrome clinique, et qui permettaient de remonter à une anomalie génétique commune chez les patients présentant un tel syndrome.

Depuis 2010, les techniques de séquençage à haut débit permettent d'analyser rapidement l'exome, la partie codante des 20 000 gènes d'un individu (ceci représente environ 2% du génome, et la partie la mieux interprétable et la plus importante pour les maladies génétiques). Il devient également possible de déchiffrer le génome entier d'un individu, pour le moment dans des perspectives de recherche. Pour les applications au diagnostic, on utilise souvent (pour des questions de budget) l'analyse de panels de gènes connus pour être impliqués dans un groupe de pathologies (un panel de 500 gènes impliqués dans la déficience intellectuelle, TSA ou épilepsies, est utilisé à Strasbourg). Il peut être utile dans certains cas d'analyser le transcriptome (séquençage des ARN messagers issus de la transcription de l'ADN).

Il y a environ 3 à 4 millions de différences entre les génomes de deux individus. Ces différences (ou variants) peuvent toucher une seule base (SNP : single nucleotide polymorphisme pour des variants fréquents dans la population ou SNV : single nucleotide variant pour les plus rares), ou concerner un gain (insertion) ou une perte (délétion) de plusieurs paires de bases ; s'il s'agit de moins de 100 paires de bases (pb), on parle d'indel (micro-insertions ou micro-délétions) ; au-delà, on parle de CNV (copy number variant) qui correspondent à des variations (duplications ou délétions) du nombre de copies d'un segment d'ADN donné. Ces variations peuvent se situer dans l'ADN codant et ainsi affecter la production de la protéine codée par le gène, mais aussi dans l'ADN

1. Professeur honoraire (génétique humaine) au Collège de France - membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie Nationale de Médecine

non codant, dont le rôle est mal compris, mais qui peut être important dans certaines pathologies.

Quand on effectue, dans un cadre diagnostique, une analyse d'exome chez un individu chez qui on suspecte une maladie génétique, on se retrouve avec plus de 8000 variants ayant chacun un effet prédit sur la structure ou le niveau d'expression d'une protéine. On va appliquer des filtres successifs pour les classer en 3 grandes catégories :

1. le variant n'est pas (ou très probablement pas) pathogène, car retrouvé fréquemment dans la population normale ou dans un gène qui n'est pas associé à une maladie ressemblant à celle du patient testé.
2. le variant est sûrement ou très probablement pathogène, car retrouvé dans un gène qui a été décrit comme associé chez des patients à un tableau clinique similaire et altérant la fonctionnalité de la protéine codée.
3. le variant est de signification non connue (VUS – Variant of Unknown Significance).

On cherche donc à détecter la présence d'une variation/mutation pathogène (ou 2 pour les maladies récessives) pouvant être la cause du trouble de neurodéveloppement du patient et localisée dans l'un des 700 gènes identifiés comme impliqués dans de tels troubles (ce nombre de gènes augmente constamment avec les progrès des connaissances, et notamment la généralisation de l'utilisation du séquençage d'exome en diagnostic). Dans le travail de détective que l'on doit mener, on sait que dans un de ces 700 gènes, les variants « stop » (appelés aussi non-sens), qui empêchent le codage d'une protéine fonctionnelle seront très probablement pathogènes. Les variants « faux sens » (remplaçant l'acide aminé normal par un autre dans la séquence d'une protéine) peuvent avoir un effet délétère ou non, selon que l'acide aminé affecté est essentiel ou non à la structure et la fonction de la protéine résultante ; si la position de cette mutation retentit sur la fonction de la protéine, cela pourra entraîner l'apparition d'une pathologie. Comment est-il possible de connaître ces points importants dans le génome ?

On est aidé par la conservation des gènes au cours de l'évolution, quelquefois depuis la levure (un organisme unicellulaire très étudié) jusqu'à l'homme, qui permet de détecter les régions les plus importantes pour la fonction. Par exemple, c'est la

présence dans la levure d'un gène équivalent (homologue) à celui impliqué dans une maladie neurologique et cardiaque, l'ataxie de Friedreich, qui a initialement permis de démontrer son rôle dans le fonctionnement de la mitochondrie. Le séquençage des génomes de nombreux organismes vivants, dont les résultats sont accessibles par des bases de données sur internet, fournit donc un outil essentiel à l'interprétation des données génétiques pour un patient.

Un autre élément souvent nécessaire pour l'interprétation est de savoir si un variant suspecté comme pathogène chez un patient est présent chez un de ses parents ou non. En effet, les études depuis 2010 montrent que des mutations survenues *de novo* (c'est-à-dire absentes du génome des parents, mais présentes chez des enfants avec troubles du neurodéveloppement) sont une cause fréquente de tels troubles (dans plus d'un tiers des cas). En ce qui concerne des maladies dites récessives, on recherche au contraire la présence de 2 variants suspects dans le même gène chez l'enfant atteint, et d'un des 2 variants chez chacun des parents, dits porteurs sains. Ceci explique pourquoi on demande le plus souvent de pouvoir étudier également l'ADN des parents, car ceci facilite beaucoup l'interprétation des données génétiques de l'enfant atteint.

Il n'est pas toujours possible d'établir avec certitude le rôle pathogénique ou non d'un variant rare. C'est le problème des VUS qui constituent une limitation pour le diagnostic et le conseil génétique. Il faut préciser que la classification, notamment en VUS, établie au temps t, peut évoluer en fonction des connaissances qui s'accumulent au niveau international, et qu'un tel variant est donc susceptible d'être reclassifié, quelques années après le test diagnostique initial, comme variant bénin ou au contraire comme variant pathogène.

Après cet aperçu des problèmes d'interprétation des données génétiques dans les troubles du neurodéveloppement, la réponse à la question posée par le titre de l'intervention sera : NON, la génétique n'explique pas tout, comme cela sera montré dans la suite de l'exposé.

Avec les moyens dont nous disposons actuellement : CGH Array, séquençage de panels de gènes, et si possible séquençage d'exome en trio (de l'enfant atteint et de ses parents), nous pouvons retrouver une cause génétique dans 40 à 50% des cas d'autisme associés à une déficience intellectuelle (DI)

et/ou une épilepsie, et des publications récentes suggèrent que l'on pourrait atteindre 60% avec l'utilisation du séquençage du génome complet en trio, ce qui n'est pas encore disponible en diagnostic (mais est un objectif à l'horizon 2025 du Plan France Médecine Génomique 2015 qui débute). Il faut préciser que même si une anomalie génétique causale a été trouvée, elle peut ne pas expliquer à elle seule l'ensemble des manifestations cliniques ou la variation de leur présence ou sévérité, pour un même gène affecté. Le syndrome associé à la CNV délétion 22q11 montre une grande variabilité de sévérité et d'expression clinique chez des patients porteurs de la même anomalie, et même au sein d'une même famille. Environ 30% des individus présentant une délétion 22q11 vont développer des troubles de type schizophrénique (contre 1% dans la population générale). La mutation est donc un élément de vulnérabilité, mais ne suffit pas à expliquer ce symptôme psychiatrique.

Si l'on ne trouve pas une cause génétique chez un enfant avec TSA, cela peut donc avoir plusieurs explications :

1. cette cause génétique existe, mais n'a pas été identifiée, soit parce qu'on a effectué des tests (panels de gènes) qui ne couvrent pas l'ensemble des gènes impliqués, soit parce que les connaissances actuelles sont encore insuffisantes : chaque mois on identifie de nouveaux gènes impliqués dans des troubles du neurodéveloppement, et il en existe encore peut-être quelques centaines à identifier, et, d'autre part, l'identification de variants pathogènes dans les régions non codantes est extrêmement difficile et nécessitera des progrès dans les connaissances et les outils (bases de données, approches bio-informatiques et expérimentales).

2. il n'existe pas chez le patient étudié UNE cause génétique, mais l'interaction de variants dans plusieurs gènes dont la combinaison augmente significativement le risque (on parle d'oligogénisme, ou même de multigénisme dans le cas où de nombreux gènes pourraient être impliqués), OU l'interaction de tels variants génétiques et de facteurs de l'environnement, OU un effet majeur de l'exposition à des facteurs de l'environnement, notamment lors de la période fœtale (syndrome dit d'alcoolisation fœtale, effet d'un traitement par la dépakine, effet suspecté de pesticides). De telles explications semblent plus probables quand on passe à l'autisme dit de haut niveau, sans déficience in-

tellectuelle avérée ou épilepsie, à des manifestations d'autisme de type Asperger ou à des manifestations comportementales comme le Trouble Déficit de l'Attention/hyperactivité (TDAH), car, dans de tels cas, la probabilité de retrouver une mutation « causale » est très faible, de l'ordre de quelques pourcent. On peut ainsi trouver des variants rares (certaines CNVs par exemple) qui constituent des facteurs de risque, c'est à dire qui augmentent la probabilité de développer ces manifestations par rapport à la fréquence dans la population générale. A l'heure actuelle, si des études, notamment sur de grandes cohortes de patients avec autisme ou TDAH, étudiées par la stratégie de Genome Wide Association Studies (GWAS), permettent de suspecter de telles causes complexes, il est impossible d'en tirer des conclusions individuelles pour un patient donné. En effet, les études GWAS indiquent qu'un grand nombre de variants génétiques contribuent à la susceptibilité à l'autisme, mais l'effet de chacun de ces variants est si faible qu'ils sont difficiles à identifier. Un autre aspect qui limite nos capacités actuelles d'interprétation est la complexité de la constellation des troubles du neurodéveloppement, qui s'étend des troubles psychiatriques aux troubles des apprentissages et du langage, associés ou non à une déficience intellectuelle, une hyperactivité, des troubles du sommeil ou de l'alimentation (cf. Fig. 1 Vincent Desportes). Une même anomalie génétique peut être associée à des manifestations neurodéveloppementales différentes (cf. Fig. 2)

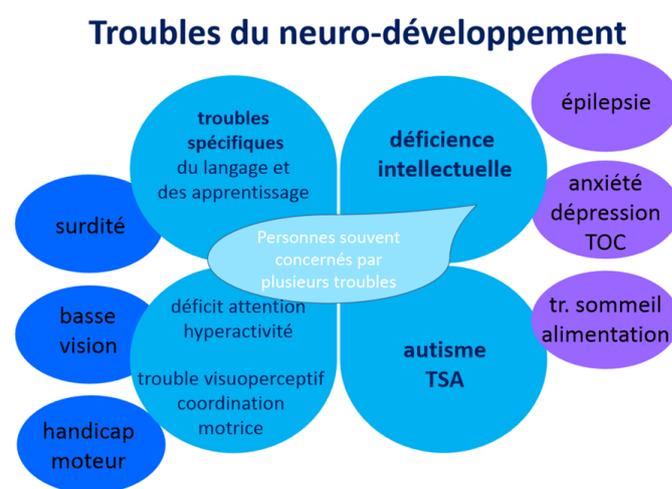


Figure 1 – Constellation des troubles du neuro-développement selon Vincent des Portes (Lyon)

Petit lexique

- mutation dominante familiale : une mutation sur une seule des 2 copies d'un gène, héritée du père ou de la mère, est suffisante pour donner lieu à l'expression de la pathologie. Dans ce cas, le parent transmetteur a le plus souvent des manifestations de la pathologie, mais ces manifestations peuvent être atténuées, et même ne pas avoir été détectées avant le diagnostic chez l'enfant atteint (ex : sclérose tubéreuse de Bourneville, neurofibromatose).

- mutation dominante survenue *de novo* (rendant compte de cas sporadiques) : on détecte des mutations *de novo* qui apparaissent au cours de la transmission des génomes parentaux par les cellules germinales (ovules et spermatozoïdes). À chaque fécondation, on estime à environ 60 le nombre d'« erreurs » sur l'ensemble du génome (soit 1 à 2 « erreur » sur l'exome résultant), susceptibles d'entraîner une pathologie chez l'enfant si ces « erreurs » touchent une région fonctionnellement importante du génome. Actuellement, on connaît plus de 100 gènes, dont les mutations *de novo* peuvent entraîner un trouble neurodéveloppemental sévère (exemple : gènes *DYRK1A*, *SHANK3*...)

- mutation liée au chromosome X : la maladie s'exprime, pour la plupart des gènes concernés, quasi uniquement chez les garçons, du fait de l'absence d'un deuxième chromosome X susceptible de compenser l'anomalie (ex : gènes *ATRX*, *HCFC1* ; on connaît près d'une centaine de gènes de ce type), ou s'exprime plus sévèrement en moyenne chez les garçons que chez les filles (cas du syndrome de l'X fragile). Un cas particulier est celui du syndrome de Rett, où les mutations du gène *MECP2* lié au X causent le syndrome chez les filles porteuses d'une copie mutée et d'une copie normale, alors que les rares garçons porteurs d'une mutation sur leur seule copie du gène sont atteints en général d'une encéphalopathie néonatale encore plus sévère que le syndrome de Rett.

- mutation récessive : mutation présente sur les deux copies du gène de l'enfant, héritée de chacun des parents (porteurs sains), risque augmenté par la consanguinité (cas de divers gènes associés à des microcéphalies, ou de la phénylcétonurie, maladie qui était associée à une déficience intellectuelle sévère avant que le dépistage néonatal ne soit devenu systéma-

tique et permette le traitement diététique précoce).

L'identification du gène muté ne suffit pas à complètement caractériser la maladie. Ainsi, un enfant présentant une mutation du gène *SHANK3* pourra présenter un tableau de déficience intellectuelle très sévère, avec autisme et épilepsie, alors qu'une autre mutation dans le gène *SHANK3* s'accompagnera d'une déficience plus modérée, sans autisme ni épilepsie. Pourquoi ? Dans le 2^{ème} cas, il peut s'agir d'une mutation à effet moins sévère sur la fonction du gène. Mais la variation d'expression clinique peut exister pour une même mutation : une première explication est que le génome est différent d'un individu à l'autre, et qu'il peut accentuer ou corriger l'effet de la mutation. Une deuxième explication repose sur l'influence de l'environnement (alimentation, habitudes et environnement de vie, exposition à des toxiques ou médicaments, notamment dans la période de développement fœtal, stress, mais aussi précocité et qualité de la prise en charge médicale et éducative, ...), extrêmement variable selon les individus et même dans le temps (ce qui en rend difficile son étude), alors que notre génome est globalement stable.

Dans les maladies dominantes (ex : variants pathogènes dans les gènes *SHANK3*, *DYRK1A*, neurofibromatose, sclérose tubéreuse de Bourneville), l'expression est généralement plus variable que dans les maladies récessives, car elle est la résultante de l'équilibre entre l'effet de la « mauvaise » copie du gène et la copie normale, alors que dans les maladies récessives, comme la mucoviscidose, les deux copies du gène sont affectées. Mais, même en cas de maladie récessive, l'expression clinique peut varier en sévérité d'un patient à l'autre, du fait de la présence de gènes (ou plutôt de variants de gènes) dits « modificateurs » présents dans d'autres parties du génome. L'environnement joue là aussi un rôle. Ainsi, certaines publications suggèrent qu'un des facteurs influents sur la sévérité de la mucoviscidose serait le niveau socio-économique de la famille, qui affecte l'accès au diagnostic et aux soins précoces.

La généralisation du séquençage à haut-débit a montré qu'une mutation dans un même gène peut s'exprimer préférentiellement, selon les sujets qui en sont porteurs, soit par une déficience intellectuelle, soit par un autisme, soit par une épilepsie (Fig. 2), soit même, plus rarement, par une schizophrénie. Ainsi, des microduplications en 16p11.2, retrou-

vées chez 0,3-0,4% d'une cohorte d'enfants autistes, ont également été observées dans la même proportion dans une cohorte de schizophrènes [1, 2]. Il a été montré ultérieurement que des microdélétions en 16p11.2 pouvaient aussi entraîner une déficience intellectuelle ou un autisme, mais en association à une obésité souvent sévère n'apparaissant que vers 6-7 ans [3], alors que les microduplications en 16p11.2 sont fréquemment associées à des troubles alimentaires de type anorexie. Le trouble alimentaire devient ainsi plus pertinent dans le repérage phénotypique de l'anomalie génétique que l'entité nosographique psychiatrique qui avait servi de point de départ à la constitution des cohortes pour des recherches génétiques sur l'autisme ou la schizophrénie.

Donc, même si l'expression clinique de la maladie est très différente (autisme vs schizophrénie), on peut avoir des mécanismes communs intervenant à un moment donné du développement. De même, la connaissance d'expressions phénotypiques particulières à certaines anomalies génétiques (ex : obésité dans les microdélétions 16p11.2, anxiété dans l'X fragile) peut être utile pour la prévention de complications et le choix des interventions thérapeutiques ou même éducatives.

On doit également considérer le problème de l'expression clinique de la présence d'un variant pathogène (mutation) dans un gène, du point de vue de la pénétrance, c'est-à-dire la probabilité qu'un sujet porteur de la mutation présente la pathologie. Par exemple, dans la mutation 22q11, seuls 30% des sujets présenteront un trouble de type schizophrénique. Là aussi, on suspecte l'influence de l'environnement (ex : stress) en combinaison avec des variants génétiques modificateurs, qui, malgré de nombreuses études, n'ont pu être identifiés de manière convaincante.

La variabilité de l'expression d'une mutation dans les troubles neurodéveloppementaux dépend aussi des seuils diagnostiques, que cela soit le Quotient intellectuel (QI, utilisé pour la mesure de la déficience intellectuelle) [5] ou les échelles utilisées pour le diagnostic de l'autisme. En effet, si un gène muté s'exprime par une perte moyenne de QI de 30 points chez le sujet atteint par rapport à ses parents sains (non mutés), des parents, dont le QI est normal à 100, auront en moyenne des enfants avec une déficience (QI~70), alors que des parents dont le QI

est de ≤ 120 auront en moyenne des enfants avec mutation dont le QI est aux environs de 90, donc ne répondant pas aux critères psychométriques caractérisant une déficience intellectuelle, même si le gène muté a affecté les capacités cognitives (cf. Fig. 3). Cette observation illustre le problème posé par des diagnostics dichotomiques (absence/présence de la maladie), alors que l'expression neurodéveloppementale d'une anomalie génétique peut se faire de manière graduelle, et que ses conséquences adaptatives (scolarité, autonomie) dépendront elles-mêmes de l'environnement selon qu'il est soutenant ou sélectif.

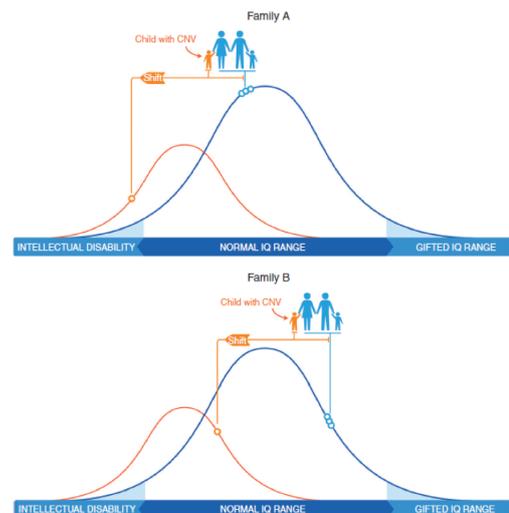


Figure 3 – Le schéma représente la distribution du QI dans la population générale. Dans la famille A, les membres non porteurs de la CNV pathogène ont un QI autour de 100, et l'enfant porteur de la CNV a un QI un peu inférieur à 70, prédisant une déficience intellectuelle dite légère. Dans la famille B, le QI est supérieur à la moyenne, et l'enfant porteur de la CNV a un QI (~85) un peu inférieur à la moyenne de la population, mais encore dans les limites de la normale (adapté de [5])

On peut illustrer des mécanismes génétiques pouvant expliquer une pénétrance qui apparaît incomplète, par l'exemple du syndrome TAR. Ce syndrome associe une thrombocytopénie (déficit du nombre de plaquettes sanguines) à une agénésie (absence) du radius (os de l'avant-bras) et est lié à une délétion d'un segment contenant 11 gènes en 1q21.1, qui est dans 70% des cas une mutation *de novo* et dans 30% des cas héritée de parents pourtant strictement normaux. Alors qu'on avait fait l'hypothèse que ce syndrome était hérité sur un mode dominant avec pénétrance incomplète, on a découvert qu'il s'agissait en définitive de la transmission sur une mode récessif de l'association d'une mutation sévère et rare (la délétion) portée par l'un des parents et d'un variant porté par l'autre parent, ayant une fré-

quence de 1 à 2% dans la population générale, mais qui n'a pas d'effet pathologique en soi.

On peut également citer des mutations liées à l'X. Chez les femmes, un des chromosomes X d'origine paternelle ou maternelle est inactivé au hasard (inactivation de l'X). Les femmes sont ainsi des mosaïques au niveau du chromosome X : dans certaines cellules, c'est le chromosome X paternel qui s'exprimera, dans d'autres le chromosome maternel. Mais ce mosaïcisme ne sera pas nécessairement de 50/50, il pourra être par exemple de 20/80, ce qui explique qu'une mutation présente sur le chromosome X hérité de l'un ou l'autre des deux parents s'exprimera différemment chez les femmes porteuses de la mutation, par l'effet du hasard, pouvant inactiver préférentiellement l'X porteur du gène normal ou celui porteur du gène muté (exemple de l'X fragile).

La déficience intellectuelle avec ou sans autisme ou épilepsie : plus de 700 maladies rares contributives

Grâce surtout aux grandes études utilisant la stratégie de séquençage d'exome en trio, et aux applications diagnostiques d'un tel séquençage, plus de 700 gènes impliqués dans des formes monogéniques de maladies neurodéveloppementales avaient été identifiés en 2016 (et le nombre a continué à croître). Plusieurs dizaines de CNV récurrentes (se retrouvant chez de nombreux patients) sont également associées à des troubles neurodéveloppementaux. Chacun de ces gènes ou CNV correspond en fait à une maladie rare spécifique. Il convient donc de déterminer pour chacune de ces maladies quelles sont les caractéristiques cliniques associées, non seulement pour les aspects cognitifs et comportementaux, ou l'association éventuelle à des formes d'épilepsie, mais aussi pour d'autres manifestations cliniques, pouvant toucher des fonctions physiologiques diverses, ce qu'on appelle comorbidités (troubles gastro-intestinaux, troubles de l'équilibre ou de la marche, déficits sensoriels etc.). Et pour répondre aux questionnements des parents sur l'évolution prévisible d'un enfant chez qui l'on vient de diagnostiquer une de ces formes génétiques rares, il faut connaître l'histoire naturelle de la maladie spécifique, c'est à dire quelle est son évolution au cours du temps : l'enfant pourra-t-il apprendre à parler, lire et écrire, y a-t-il d'autres complications à anticiper,

à surveiller pour une meilleure prise en charge. Or, pour toutes ces formes d'identification récente, on ne connaît que très peu cette histoire naturelle et les comorbidités, et même pour celles connues depuis plusieurs dizaines d'années, il reste beaucoup d'inconnues. La rareté de chacune de ces formes génétiques individuellement, et le grand nombre de ces maladies, rendent extrêmement difficile la constitution de cohortes de patients et de bases de données spécifiques par des généticiens neuropédiatres ou pédo-psychiatres d'hôpitaux universitaires, qui ne suivent pas régulièrement au long cours les enfants et adultes atteints (sauf éventuellement en cas d'épilepsie nécessitant un suivi régulier).

Pour tenter de pallier ce déficit de connaissances sur les manifestations cliniques, cognitives et comportementales associées à chacune de ces maladies, nous avons créé GenIDA, une base de données internationale et participative sur internet pour les formes génétiques de DI et/ou autisme, avec un questionnaire structuré (essentiellement de type QCM), actuellement disponible en 5 langues¹. Les questions à choix multiples explorent les paramètres physiques, les aspects cognitifs (compétences pour le langage parlé, la lecture et l'écriture, communication non verbale), les aspects comportementaux, la présence ou non de manifestations cliniques neurologiques (épilepsie, troubles moteurs) ou affectant les autres grandes fonctions physiologiques. Cinq questions ouvertes explorent de manière plus qualitative la perception par les parents de manifestations qui affectent le plus la santé de l'individu atteint, la qualité de vie, l'existence éventuelle de réactions indésirables à des traitements ciblés ou symptomatiques. La base de données est alimentée par les réponses des parents d'un individu atteint. En effet, ce sont eux (ou éventuellement la fratrie dans le cas de patients adultes) qui sont les meilleurs connaisseurs des manifestations associées chez l'individu atteint, de leurs effets sur sa qualité de vie ou son autonomie, et ils sont en général particulièrement motivés pour faire progresser les connaissances. Nous avons ainsi pu, grâce à l'implication du Dr D. Koolen, avoir la participation de près de 150 parents d'enfants atteints par le syndrome de Koolen-De Vries, constituant ainsi la plus grande cohorte mondiale pour ce syndrome.

1. voir le site web <https://genida.unistra.fr> et la page Facebook GenIDA International project

1. <http://geisingeradmi.org>

De la même manière, la création de centres tels que ADMI (Autism and Developmental Medicine Institute/Geisinger¹, qui combine en un lieu unique diagnostic, conseil génétique, recherche et consultations pour les interventions thérapeutiques ou de remédiation, permettrait une meilleure intégration de la recherche fondamentale, de la recherche clinique et de la prise en charge des troubles neurodéveloppementaux.

Enfin, pour conclure sur les interactions gènes-environnements dans l'étiologie de TSA ou d'autres troubles neurodéveloppementaux : il reste beaucoup à faire pour les documenter et évaluer leur importance quantitative, et pouvoir ainsi proposer des mesures, et même des politiques, préventives. Des facteurs d'environnement pendant la grossesse sont clairement impliqués dans l'apparition de troubles neuro-développementaux ; cela est démontré pour le valproate (Depakine®), l'alcool (Syndrome d'Alcoolisme Fœtal), le virus Zika.

L'implication de pesticides organochlorés ou de perturbateurs endocriniens est suggérée, nécessitant des études épidémiologiques rigoureuses et la réplification des observations déjà publiées.

L'absence d'implication des vaccins dans l'autisme est maintenant définitivement établie : les preuves se sont accumulées depuis la publication initiale de Wakefield, rétractée par le *Lancet* du fait d'une méthodologie défectueuse. Cependant, il existe des cas extrêmement rares d'encéphalite aiguë nécrosante familiale, qui se manifeste par des atteintes neurologiques parfois létales, uniquement dans la petite enfance chez des enfants préalablement en parfaite santé, 2-3 jours après un épisode fébrile d'origine virale (quel que soit le virus) ou très rarement vaccinale. Cette pathologie est liée à une mutation (dans le gène RANBP2) transmise de manière dominante, mais avec une pénétrance incomplète (40%), expliquant que les parents porteurs de la mutation aient pu échapper à la pathologie dans l'enfance, mais selon des mécanismes encore non compris. Cette pathologie rare constitue un modèle d'interaction gène-infection virale, mais ne remet pas en question la validité de la vaccination en population infantile.

En conclusion, si la génétique n'explique pas tout, elle explique beaucoup et de plus en plus. Cette puissance d'explication et la mise en évidence des processus physiologiques sous-tendus par les mutations qui ont déjà été identifiées, ne doivent

pas nous faire oublier l'importance des interactions gène-environnement dans le développement, ni écarter la possibilité que certains troubles neuro-développementaux soient principalement induits par des facteurs environnementaux.

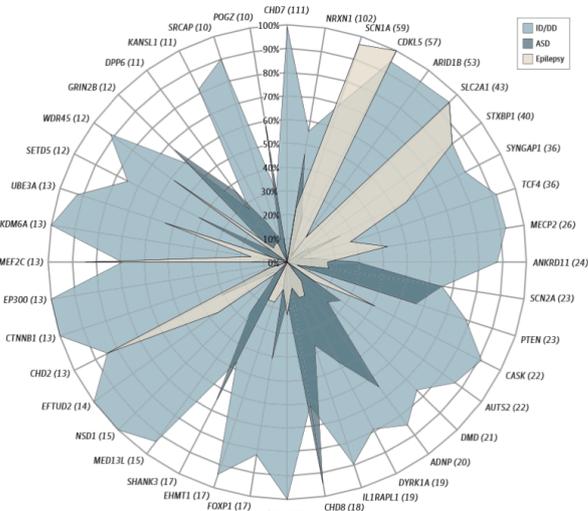


Figure 2 – Pour un gène donné, la fréquence de certaines manifestations est différente (par exemple les mutations dans CHD8 sont préférentiellement associées à des TSA, celles des gènes SLC2A1 ou STXBP1 à l'épilepsie, ARID1B à la déficience intellectuelle prédominante) (adapté de [4]).

Références

- [1] Lauren A. Weiss, Yiping Shen, Joshua M. Korn, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *The New England journal of medicine*, 358(7) :667–675, February 2008.
 - [2] Shane E. McCarthy, Vladimir Makarov, George Kirov, et al. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nature genetics*, 41(11) :1223–1227, November 2009.
 - [3] R. G. Walters, S. Jacquemont, A. Valsesia, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature*, 463(7281) :671–675, February 2010.
 - [4] Andrea J. Gonzalez-Mantilla, Andres Moreno-De-Luca, David H. Ledbetter, et al. A Cross-Disorder Method to Identify Novel Candidate Genes for Developmental Brain Disorders. *JAMA psychiatry*, 73(3) :275–283, March 2016.
 - [5] Brenda Finucane, Thomas D. Challman, Christa Lese Martin, et al. Shift happens : family background influences clinical variability in genetic neurodevelopmental disorders. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 18(4) :302–304, April 2016.
 - [6] Meta-analysis of GWAS *Molecular autism*, 8 :21, 2017.
- Les autres références citées dans la présentation sont disponibles à l'adresse www.arapi-autisme.fr/publicationArapiL.php.

Augmentation de la prévalence de l'autisme : quelle est son origine et sa signification ?

William MANDY¹

Présentation : Meng Chuang Lai, Résumé par : Julien Girard et Francesc Cuxart

Les études épidémiologiques récentes nous informent d'une recrudescence des cas d'autisme (au sens large) à travers les mesures de prévalence. Après avoir redéfini une base commune de discussion sur le diagnostic de l'autisme, nous allons étudier l'une après l'autre, les différentes possibles explications de l'augmentation de la prévalence depuis les années 2000, ainsi que sa signification. La notion d'autisme a été introduite vers le milieu du XX^e s. par deux principaux contributeurs : Leo Kanner (1894–1981) et Hans Asperger (1906–1980). Pour le premier, c'est effectivement dans les années 40 (alors que des cas avaient déjà été postulés dès 1930) qu'il formule les premiers critères diagnostiques typique de l'autisme. En 1943, il souligne l'importance de cette « nouvelle » pathologie : « Depuis 1938, il est venu à notre attention un certain nombre d'enfants, dont la pathologie diffère tellement de ce qui a été rapporté jusqu'à présent, [...] que chaque cas mérite un examen approfondi de ses fascinantes particularités. » Par ces mots, il décrit l'autiste « typique » par :

i) des troubles (autistiques) innés du contact affectif et ii) un désir puissant et obsessionnel de routine (monotonie). Du chemin a été parcouru depuis les années 40 jusqu'au DSM-5 et la CIM-11, en terme de diagnostic, mais ces deux composantes originelles ont subsisté sous la forme de la « dyade » autistique, à savoir, un déficit persistant dans la communication et interaction sociales et un comportement répétitif et un grand intérêt pour les stimulations sensorielles répétées.

Avec le DSM-5, les termes étiquettes d' « autisme », de « syndrome d'Asperger », d' « autismes atypiques et trouble envahissant du développement non spécifié », qui étaient des sous-types d'autisme dans le DSM-IV (CIM-10), ont été refondus sous une seule et même terme générique des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA). Il s'agit là, non seule-

ment d'un changement dans les termes employés mais également un changement dans la manière dont les cas sont classés.

Autisme « catégoriel » et Autisme « dimensionnel »

Il existe deux manières principales de classer les cas d'autisme : on peut voir l'autisme comme une catégorie de personnes qui sont qualitativement différentes du reste de la population neuro-typique sur les plans de la communication, des interactions sociales et des comportements répétitifs. Cette catégorie formerait non seulement une population bien distincte placée « en dehors » de la distribution de « normalité » typique, et ainsi posséderait sa propre distribution d'individu, mais aussi, cette distribution particulière posséderait sa propre distribution de variations interne à elle. Une autre approche serait de considérer un autisme « dimensionnel », où l'on considère une seule distribution de la population. La fraction de la population susceptible d'avoir un TSA serait la fraction de la distribution au-delà d'une certaine limite. Ces cas d'autisme « typiques » seront les membres de la distribution qui présenterait les traits caractéristiques les plus forts tout en n'excluant pas la présence de ces traits au sein de la population « normale ». De ce fait, qualifier un individu d'autiste peut être envisagé comme le simple fait de posséder un ensemble des traits autistiques dépassant un certain seuil d'intensité, qui serait des traits « extrêmes » comparés au niveau d'intensité de ces mêmes traits trouvés au sein du reste de la population.

Le constat de l'augmentation de la prévalence

Après avoir discuté rapidement des différentes manières de classer l'autisme, que cela soit conceptuellement ou à travers des critères de diagnostics fournis par la littérature, nous allons à présent nous pencher sur les preuves de l'augmentation de la pré-

1. Senior Lecturer, Clinical, Education & Health Psychology, Faculty of Brain Sciences, University College London

valence de l'autisme depuis les trois dernières décennies, avant d'aborder les causes probables expliquant cette augmentation.

Heritabilité

Les influences génétiques et environnementales sur l'autisme. Pour pouvoir distinguer sans ambiguïté les influences génétiques des influences externes, l'étude des vrais jumeaux s'avère particulièrement indiquée. Des études précoces sur des vrais jumeaux ont pointé une très grande « héritabilité¹ » d'environ $h=0,9$ (90%). Des travaux plus récents menés sur des cohortes plus larges ont amené à la révision de ce facteur d'héritabilité à des valeurs inférieures : $h=37\%$ [IC² 95% = 8,84] (cohorte aux É.-U. d'Amérique, voir [1]) et $h=50\%$ [IC 95% = 45,56] (cohorte danoise, voir [2]). Ces résultats menés sur un nombre de cas plus grand montrent une haute variabilité de l'explication génétique. Sandin a republié une ré-analyse de ses données avec différents modèles statistiques qui ont fait remonter l'héritabilité à 85%, compatible avec les mesures sur vrais jumeaux. Il est important de noter que ces résultats différents mais obtenus avec les mêmes données démontrent la grande influence de la méthode de mesure et de traitement des données sur l'estimation du facteur h . Les études anglaises montrent comment les estimations de l'héritabilité changent suivant la manière dont est défini la phénotypique de l'autisme : voir pour exemple les ADI-R³ [4], l'ADOS⁴ [3] et le SRS⁵ [5].

De manière analogue, l'étude de Gaugler [6] discute de l'influence de la génétique et de l'environnement et conclut que la majorité du risque de TSA s'explique par des variations (génétiques) communes. 41% de ce risque ne serait pas expliqué par la génétique et mais dû aux facteurs d'environnement. Le reste, de l'ordre de 3 et 4% serait dû à des mutations *de novo*⁶ ou non-additives⁷.

Prévalence administrative

⁸ En laissant de côté l'influence génétique ou environnementale, plusieurs études ont mis en évidence l'augmentation de la prévalence du simple fait de

l'augmentation du traitement administratif des cas d'autisme.

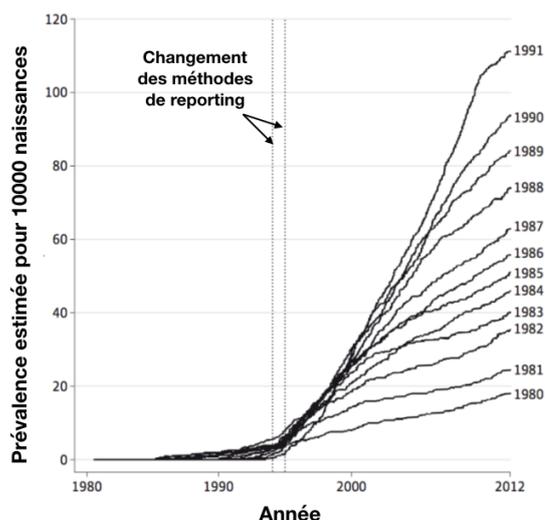


Figure 1 – augmentation de la prévalence par naissance, suivant l'année de naissance. Il est à noter que les barres verticales ~1994–1995 correspondent à un changement des pratiques de reporting des cas.

Hansen et al. [7] présente une étude réalisée sur une cohorte d'environ 678 000 naissances d'individus danois entre 1980 et 1991 et suivies jusqu'en 2011. Ces individus ont reçu un diagnostic officiel pour TSA.

Parallèlement à cela, Shattuck [8] présente une autre cohorte d'enfants âgés de 6 à 11 ans dans des écoles spécialisées aux USA, ont été suivis entre 1994 et 2003. L'étude montre que la prévalence administrative a été multipliée par 5 (de 6/10000 à 31/10000). Dans une autre étude américaine [20] montre, elle, une augmentation d'un facteur 15 d'augmentation de l'incidence annuelle sur des enfants âgés de moins de 10 ans dans les registres de santé publique californien sur la période 1990-2006. Ces études mettent toutes en évidence une augmentation drastique de la prévalence administrative. Dans les années 80, à peu près 1 cas sur 10000 était connu de l'administration, à comparer aux 1% de la population ces dernières années. La figure 2 montre l'augmentation de la prévalence par naissance, suivant l'année de naissance. Il est à noter

1. i.e la part de la variances phénotypique pouvant être expliquée par des facteurs génétiques

2. Indice de Confiance

3. *Autism Diagnostic Interview-Revised*

4. *Autism Diagnostic Observation Schedule*

5. *Social Responsiveness Scale*

6. i.e. mutation pas héritée des parents, mais qui apparaît lors de la formation des gamètes de l'un des deux parents.

7. Pouvant être présentes suivant que l'allèle dominante ou récessive d'un gène est présent.

8. NdA : Nous utiliserons les termes prévalence « administrative » et « épidémiologique » pour décrire ces prévalences estimées respectivement à partir de registres administratifs et prévalence estimée par des enquêtes épidémiologiques.

que les barres verticales 1994-1995 correspondent à un changement des pratiques de reporting des cas.

Prévalence épidémiologique

Les études étalées entre 1966 et 2014, portant sur la prévalence épidémiologique des TSA montrent également une augmentation temporelle d'un ordre de grandeur du nombre de cas de TSA suivant les définitions épidémiologiques de l'autisme qui ont évolué dans le temps. La dernière publication du CDC (Centre de prévention des maladies américain) en 2014 montre une augmentation d'une plus d'un ordre de grandeur des cas depuis les années 60. Cette augmentation continue ne semble pas annoncer un plateau. La prévalence a crû au sein même de l'étude du CDC. Entre 2000 et 2014, le nombre de cas pour 10000 a en effet doublé (voir aussi [9]). On notera également la disparition artificielle du nombre d'autistes par la perte de distinction entre TSA et autisme, les deux définitions s'étant rejointes dans le DSM-5.

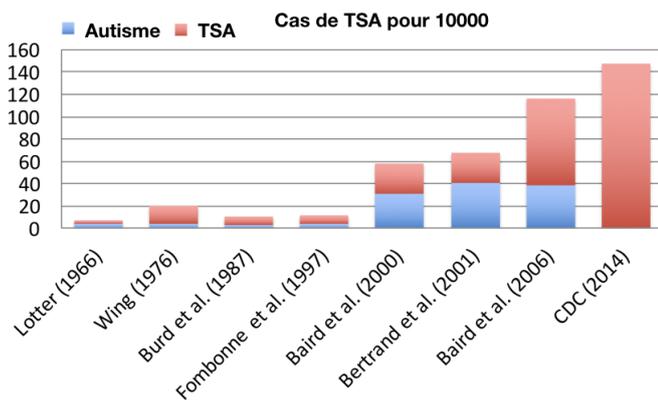


Figure 2 – Augmentation des cas de TSA diagnostiqué pour 10 000 personnes.

Pour résumer, l'augmentation du nombre de cas d'autisme dépend du nombre de cas officiellement diagnostiqués (prévalence administrative) et du nombre de cas remplissant les critères épidémiologiques (prévalence épidémiologique) qui ont augmentés drastiquement (plus d'un facteur 10) depuis que l'autisme a été décrit pour la première fois. Cette augmentation a pris place dans les années 1990 et ne montre pas d'effet de saturation (la tendance à l'augmentation paraît être toujours la même). Toutefois, la toute dernière étude de la CDC postérieure à 2014 semble montrer des chiffres similaires à ceux de 2014, suggérant vraisemblablement, l'existence d'un plateau.

Alors peut-on vraisemblablement parler d'une « épidémie d'autisme » ? Sommes-nous en présence d'une véritable épidémie d'autisme ?

Une épidémie d'autisme ? Non une épidémie de diagnostics

Cette augmentation drastique de la prévalence pourrait s'expliquer par cinq facteurs principaux : le changement de règles de diagnostics, le changement de la perception de la pathologie, la prise de conscience sociétale, la réduction des préjugés et l'augmentation des moyens alloués à l'autisme.

Changement des règles de diagnostics

Le changement des règles de diagnostics (du DSM-III vers DSM-III-R, DSM-IV et DSM-IV-TR) a eu un effet sur le taux de découverte de cas d'autisme. Analysons les changements dans les critères de diagnostics : Le DSM-III (1980) présente une tentative de standardisation de critères qui n'ont pas été rationalisés depuis les années 40. Les critères pour « l'autisme infantile » étaient les suivants :

- apparition avant 30 mois
- défaut envahissant de réactivité avec les autres, solitude
- déficits graves dans le développement du langage
- si la parole est présente, elle se manifeste sous la forme de phrasés particuliers comme une écholalie immédiate ou retardée, l'usage de langage métaphorique ou d'inversions pronominales.
- réponses insolites aux différents aspects de l'environnement, par exemple, la résistance au changement, l'intérêt ou attachement particulier pour des objets animés ou inanimés.
- l'absence de délires, d'hallucinations, relâchement des associations, de l'incohérence comme dans les cas de schizophrénie.

L'évolution du DSM-III vers le DSM-III-R (1987) a représenté un changement important dans le diagnostic qui a permis d'élargir le spectre. Le DSM-III-R incluse maintenant le syndrome d'Asperger (depuis les années 80). Il n'y est plus question d'« autisme infantile » : le critère strict de l'âge de démarrage est relaxé. On parle désormais de démarrage durant l'enfance ou la petite enfance. La triade autistique est introduite et décrite en détails. Avec ces nouveaux critères, il suffit de répondre à 50% (8/16) des critères (8/16) pour être diagnostiqué comme personne avec autisme.

La transition du DSM-III-R au DSM-IV / CIM-10 (1994) a permis une approche plus concrète et plus fondée d'un point de vue psychométrique. Les

critères sont maintenant plus sensibles aux différents niveaux de développement : « la personne échoue à développer des relations paire-à-paire conformes au niveau de développement typique ». Le diagnostic du syndrome d'Asperger est devenu plus difficile avec le DSM-IV avec des critères définissant un syndrome qui ne ressemble plus à ce qu'Hans Asperger avait décrit à la base. Pour illustrer ce fait, il est intéressant de remarquer qu'aucun des 14 cas typiques de Hans Asperger ne serait diagnostiqué « syndrome d'Asperger » avec les critères donnés par le DSM-IV. D'autre part, les critères décrivant les troubles envahissant du développement sont très larges. Est-ce que ces changements ont induit des différences notables ?

D'une part, dans les échantillons cliniques, le passage du DSM-III au DSM-III-R « a permis l'élargissement considérable du concept du diagnostic » [10]. L'utilisation des algorithmes diagnostics du DSM-IV ont entraîné une augmentation du taux de diagnostic positif (d'un facteur 1,4) comparé au DSM-III-R [11]. D'autre part, dans les études épidémiologiques, les études fondées sur le DSM-III-R ne montrent pas une prévalence significativement supérieure à celles fondées sur le DSM-III [12]. Mais sont, en comparaison, cependant associées à des prévalences plus grandes dans le DSM-IV / CIM-10 [12].

L'introduction de CIM-10 explique partiellement l'augmentation du diagnostic TSA de la cohorte danoise. Hansen et al. 2016 rend compte de comment le changement du CIM-8 à la CIM-10 explique un tiers de l'augmentation de la prévalence administrative. 30% serait dû au changement de diagnostic, 60% si on inclut les combinaisons des versions de la CIM et avec l'inclusion des données cliniques. Cette étude dit par ailleurs « Cependant, ... une part considérable de l'augmentation apparentes de la prévalence des TSA au Danemark n'est pas expliquée. ... Par conséquent, c'est un enjeu décisif de mener la recherche de facteurs étiologiques qui pourraient expliquer le reste de l'augmentation ».

Le changement de perception (avec DI)

Un autre facteur pouvant expliquer cette épidémie serait le changement de perception de qui est autiste, surtout dans certains cas particuliers ou certains cas présentant des comorbidités comme le retard mental. Bien évidemment, la perception des règles de diagnostic sont étroitement liées. Mais ce qui est nouveau est la réévaluation du diagnostic sui-

vant les nouveaux critères. On peut ainsi décrire plusieurs cas :

- La substitution diagnostique : par exemple, quand un enfant a été diagnostiqué préalablement pour une déficience intellectuelle, mais est maintenant diagnostiqué pour TSA.
- L'accrétion diagnostique : par exemple, quand un enfant a été diagnostiqué préalablement pour une déficience intellectuelle, mais est maintenant diagnostiqué pour TSA et déficience intellectuelle.

Quelle preuve pour étayer ce changement de perception ? Shattuck [8] montrent qu'aux Ê.-U. d'Amérique : quand le taux d'autisme croissait, le taux de déficience intellectuelle diminuait. Cette tendance apparaissait indépendante pour chaque état [13]. Par ailleurs, pendant les années 90 en Californie, il y eu un grand nombre de substitution et d'accrétion. On estime que 25% des diagnostiqués autiste aujourd'hui auraient été diagnostiqué dans les années 90 pour déficit intellectuel.

Ce changement de perception se manifeste aussi par la croissance des autistes dits de « haut-niveau ». En Californie, il y a une augmentation notable du sous-type « haut-niveau » (qui ne présente pas de déficience intellectuelle mais présent beaucoup de problème d'adaptation. (voir la « génération perdue » des autistes adultes dans [14, 15]). La proportion de cas sans déficience intellectuelle a augmenté dans les études de prévalences épidémiologiques [4, 17] en Californie 1992-2003.

Prise de conscience sociétale et effet de proximité

L'émergence des réseaux sociaux et des œuvres visuelles et littéraires sur le sujet ou faisant intervenir des personnages présentant un TSA, ont largement contribué à populariser le concept au sein du public. Cela s'accompagne également d'une plus grande prise de conscience du public pour l'autisme, incluant les cas particuliers (notamment pour les autistes de « haut niveau »).

Le public devient plus cultivé dans ce domaine et une étude de l'influence sociale sur le diagnostic de l'autisme lui-même a été étudiée par Liu et al. [18] en se focalisant sur la « diffusion sociale de la prise de conscience » en Californie. Les auteurs se posent la question suivante : Est-ce que l'incidence d'un diagnostic pour autisme est influencée par la proximité à une population déjà diagnostiquée ?

La conclusion de l'étude confirme que 16% de

l'augmentation du taux de diagnostic administratif pour TSA est relié à l'augmentation de la diffusion d'information et de la prise de conscience sur le sujet entre 2000 et 2005. La proximité physique joue aussi un rôle dans cette augmentation : elle est 42% plus haute pour une proximité inférieure à 250 m, 22% entre 250 m et 500 m de distance. L'effet de proximité est cependant plus grand pour les autistes « haut-niveaux » et les autistes jeunes que pour le reste de la population TSA.

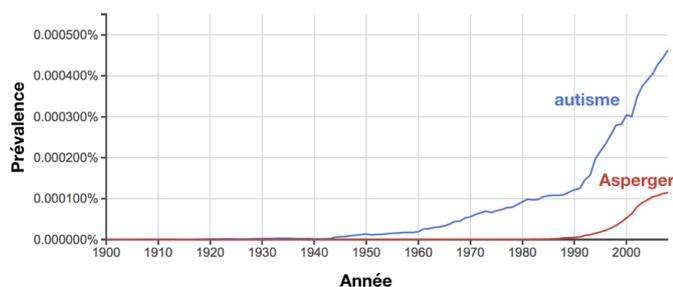


Figure 3 – La courbe présente le taux de personnes qualifié « autiste » ou « Asperger » sur le dernier siècle. L'explosion après les années 90 est imputable au développement d'internet, des réseaux sociaux et de la production visuelle et littéraire sur le sujet.

Réduction des a priori, augmentation des moyens

Un dernier point serait la réduction de la stigmatisation et l'augmentation des moyens alloués à la prise en charge de l'autisme, notamment en milieu scolaire (accompagnement scolaire, auxiliaire de vie scolaire etc.). Au Canada, une quantité plus grande de ressources sont allouées quand un enfant scolarisé est diagnostiqué, à l'image des efforts fait envers les élèves atteints de TDAH.

Quels facteurs ? Une augmentation intrinsèque du taux de TSA n'est pas à exclure de l'augmentation concomitante de l'accroissement du nombre de diagnostic [19]. « Il n'y a pas de preuve d'un ralentissement et donc la possibilité d'une vraie augmentation du nombre de cas est à prendre avec beaucoup de sérieux » [20]. Quels seraient donc les facteurs qui joueraient en faveur d'une augmentation ?

Les vaccins ? Il est maintenant reconnu et mille fois démontré qu'il n'y a pas de lien de causalité, ni même de corrélation entre la vaccination et l'occurrence d'autisme. Une méta-analyse par Taylor et al. [21] montre que les vaccins ne sont pas associés au risque TSA ($RR^1=0,91$ [IC 95% 0,68, 1,20]). Le vaccin ROR (Rougeole, rubéole, oreillons) n'est pas non plus associé au risque TSA ($RR=0,84$ [IC 95% = 0,70, 1,01]). Les quelques cas exceptionnels

d'occurrence ne sont pas statistiquement significatif à l'échelle de la population entière. Contrairement à la certitude de voir un grand nombre de victimes apparaître si la couverture vaccinale était insuffisante, comme le montre le retour des épidémies de rougeole au Royaume Uni. Il existe cependant bien d'autres facteurs, pouvant influencer ou contribuer à l'augmentation du risque TSA. Sont-elles des facteurs causaux pour autant ? Probablement non.

Facteurs démographiques, sociologiques, environnementaux Autres que les facteurs génétiques existent les facteurs environnementaux mais aussi des facteurs sociologiques comme la prise de médicaments par les parents et démographiques comme l'âge parental (et plus particulièrement l'âge du géniteur). La figure 4 présente quelques candidats notables à l'augmentation du risque TSA, dérivée des revues de Mandy & Lai [1] et Modabbernia et al. [22].

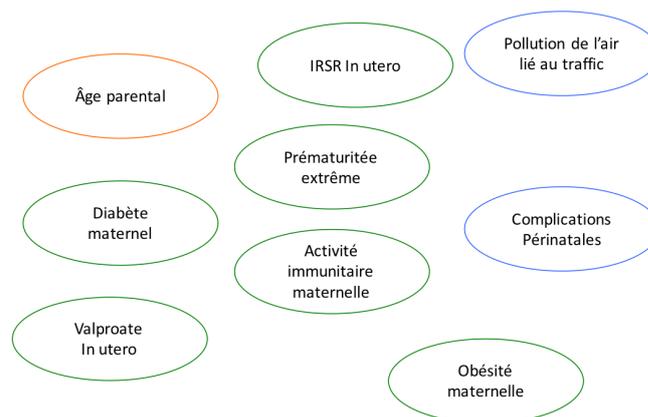


Figure 4 – (rouge) facteur contributeur à l'augmentation du risque TSA. (bleu) facteurs étant liés vraisemblablement au risque TSA. (vert) les facteurs qui pourraient augmenter le risque TSA et qui sont encore à l'étude.

Aux É.-U, il y a été montré de manière répétée que l'exposition aux pollutions quotidiennes de forte densité de gaz de combustion dans les grandes agglomérations joue comme facteur de risque chimique possible à l'augmentation du risque TSA. Nous noterons au passage que ce risque chimique peut exister aussi dans les milieux ruraux, notamment avec la proximité de grandes exploitations agricoles.

L'ensemble des complications périnatales peuvent être associées à la survenue d'un TSA et non à une augmentation de la prévalence. Cependant, il n'est pas possible savoir si elles ont un rôle étiologique, ou si elles sont les manifestation d'anomalies du développement fœtal à l'origine d'un TSA. Au-

1. Risque Relatif

trement dit, ces complications sont elles les conséquences du ou des facteurs à l'origine du TSA ou en sont-elles les causes ?

Cependant, dans les nations industrialisées où l'espérance de vie ainsi que l'âge parental n'ont cessé d'augmenter, un nombre croissant de preuves permettent de relier ainsi l'augmentation du risque TSA à l'âge des parents à la conception [13, 23]. Avec l'âge vient l'augmentation des mutations *de novo* dans les gamètes des parents, notamment masculines [24] et pouvant être liées à l'augmentation du risque TSA. Il peut y avoir des effets épigénétiques associées [1].

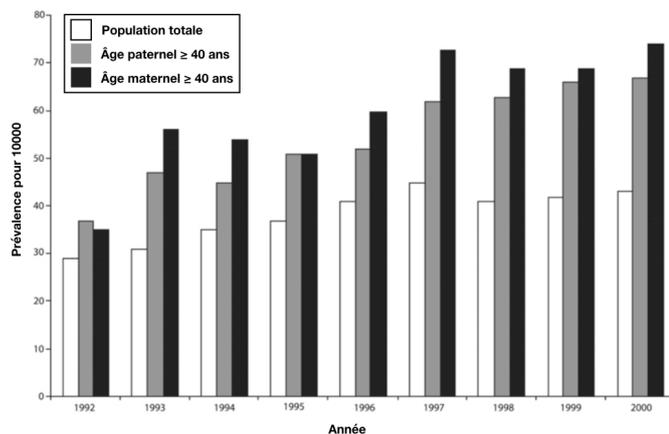


Figure 5 – Prévalence administrative auprès d'enfants à parents en âge avancé en Californie sur la période 1992-2000. (blanc) population totale, (gris) âge paternel > 40 ans, (noir) âge maternel > 40 ans. Adapté [13].

Facteurs de risques liés à l'environnement qui pourrait augmenter le risque d'incidence? Nous n'avons pas encore de marqueurs clairs indiquant un lien de causalité entre des facteurs environnementaux au risque TSA. Il n'y a pas de facteur pouvant être la cause unique de l'autisme. Pour chaque facteur ou ensemble de facteurs, il est raisonnable de se poser les trois questions suivantes :

- 1) En faisant l'hypothèse qu'un facteur environnemental augmente le risque TSA, comment mesurer l'amplitude de sa contribution ?
- 2) Est-ce que les mécanismes liant ce facteur à l'autisme ont été établis et compris ?
- 3) Enfin, en confrontant aux données, est-ce que l'exposition à ce facteur a également augmenté durant la 2ème partie du XXe siècle de manière concomitante à la prévalence du risque TSA ?

Deux exemples permettent d'illustrer le niveau amplitude de certains facteurs environnementaux :

Prise d'antidépresseurs pendant la grossesse

Rai et al. [26] présente une étude sur cohorte de la prise d'antidépresseur pendant la grossesse (notamment l'exposition de ISRS¹ in utero) et le taux de TSA chez la progéniture. Cette étude montre que, même si un lien de causalité peut être établi de manière robuste, leur effet est assez faible. En effet, la non exposition de femmes aux antidépresseurs pris durant la grossesse ne ferait diminuer le taux d'enfants autistes dans la population de seulement 2%. L'effet existe, mais il est faible puisqu'il ne rendrait compte, dans ce cas précis, que d'une faible fraction de la population concernée par un TSA.

Risque environnemental et risque TSA aux É.-U.

Schieve et al. [27] ont recherché le lien entre facteurs de risque périnataux et l'augmentation de 57% de la prévalence des TSA aux É.-U. remarqué durant la période 2002-2006. Les auteurs concluent de cette étude que pour lier cette augmentation drastique à un facteur de risque environnemental, il faudrait non seulement que ce facteur environnemental soit très répandu chez les enfants à hauteur de 40%, mais aussi que ce risque double sur la période de l'étude et que le risque d'autisme associé augmente d'un facteur 5. En prenant des scénarii plus réalistes, il semblerait que les risques environnementaux n'expliquent pas l'augmentation drastique de la prévalence. En effet, la moitié des scénarii conduisent à une variation inférieure à 1%. Cela n'exclut évidemment pas un facteur environnemental récent qui aurait contribué à tout ou partie de l'augmentation de la prévalence, mais sa nature reste encore une question ouverte.

En conclusion, les deux dernières décennies se sont traduites par une augmentation drastique du taux d'autisme. La tendance est à l'augmentation sans montrer de signe d'un ralentissement. Cette augmentation serait liée à une « épidémie de diagnostic » principalement dû à l'évolution des critères de diagnostic (substitution et accréition), l'augmentation de la prise de conscience publique sur le phénotype de l'autisme ainsi que les ressources allouées à la prise en charge. Les études du CDC semblent montrer l'existence d'un plateau (voir plus haut) et des études semblent montrer par ailleurs que les critères du DSM-5 sont plus spécifiques et aboutissent à une réduction du nombre de cas diagnostiqués par rapport au DSM-IV. Il est possible que certains facteurs environnementaux puissent expliquer une par-

1. Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, une classe d'antidépresseurs.

tie de cette augmentation du risque TSA, à un niveau toutefois relativement petit. Ainsi les risques environnementaux ne seraient pas les premiers facteurs expliquant la majorité du changement de la prévalence. Le ou les facteurs environnementaux dominant pouvant être impliqués ne sont pas encore clairement identifiés et font l'objet d'une recherche active.

Références

- [1] J. Hallmayer, S. Cleveland, A. Torres, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch. Gen. Psychiatry*, 68(11) :1095–1102, Nov 2011.
- [2] S. Sandin and A. Reichenberg. Recurrence rates in autism spectrum disorders—reply. *JAMA*, 312(11) :1155, Sep 2014.
- [3] C. Lord, S. Risi, L. Lambrecht, et al. The autism diagnostic observation schedule-generic : a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*, 30(3) :205–223, Jun 2000.
- [4] C. Lord, M. Rutter, and A. Le Couteur. ADIR : a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 24(5) :659–685, Oct 1994.
- [5] J. Constantino and J. Gruber. Social Responsiveness Scale (SRS) Manual. Los Angeles : Western Psychological Services, 2005.
- [6] T. Gaugler, L. Klei, S. J. Sanders, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat. Genet.*, 46(8) :881–885, Aug 2014.
- [7] S. N. Hansen, D. E. Schendel, and E. T. Parner. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders : the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr*, 169(1) :56–62, Jan 2015.
- [8] P. T. Shattuck. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics*, 117(4) :1028–1037, Apr 2006.
- [9] A. Wazana, M. Bresnahan and J. Kline. The autism epidemic : Fact or artifact? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(6) :721–730, 2007.
- [10] F. R. Volkmar, J. Bregman, D. J. Cohen, et al. DSM-III and DSM-III-R diagnoses of autism. *Am J Psychiatry*, 145(11) :1404–1408, Nov 1988.
- [11] F. R. Volkmar, A. Klin, B. Siegel, et al. Field trial for autistic disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry*, 151(9) :1361–1367, Sep 1994.
- [12] J. G. Williams, J. P. Higgins, and C. E. Brayne. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch. Dis. Child.*, 91(1) :8–15, Jan 2006.
- [13] M. King and P. Bearman. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol*, 38(5) :1224–1234, Oct 2009.
- [14] M. C. Lai and S. Baron-Cohen. Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. *Lancet Psychiatry*, 2(11) :1013–1027, Nov 2015.
- [15] S. Bargiela, R. Steward, and W. Mandy. The Experiences of Late-diagnosed Women with Autism Spectrum Conditions : An Investigation of the Female Autism Phenotype. *J Autism Dev Disord*, 46(10) :3281–3294, Oct 2016.
- [16] R. Loomes, L. Hull, and W. P. L. Mandy. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 56(6) :466–474, Jun 2017.
- [17] K. M. Keyes, E. Susser, K. Cheslack-Postava, et al. Cohort effects explain the increase in autism diagnosis among children born from 1992 to 2003 in California. *Int J Epidemiol*, 41(2) :495–503, Apr 2012.
- [18] K. Y. Liu, M. King, and P. S. Bearman. Social influence and the autism epidemic. *Am. J. Sociol.*, 115(5) :1387–1434, Mar 2010.
- [19] N. Nassar, G. Dixon, J. Bourke, et al. Autism spectrum disorders in young children : effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol*, 38(5) :1245–1254, Oct 2009.
- [20] I. Hertz-Picciotto and L. Delwiche. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology*, 20(1) :84–90, Jan 2009.
- [21] B. Taylor, E. Miller, C. P. Farrington, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine : no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet*, 353(9169) :2026–2029, Jun 1999.
- [22] A. Modabbernia, E. Velthorst, and A. Reichenberg. Environmental risk factors for autism : an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*, 8 :13, 2017.
- [23] S. Sandin, D. Schendel, P. Magnusson, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol. Psychiatry*, 21(5) :693–700, May 2016.
- [24] K. Liu, N. Zerubavel, and P. Bearman. Social demographic change and autism. *Demography*, 47(2) :327–343, May 2010.
- [25] W. Mandy and M. C. Lai. ANR : The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry*, 57(3) :271–292, Mar 2016.
- [26] D. Rai, B. K. Lee, C. Dalman, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders : population based case-control study. *BMJ*, 346 :f2059, Apr 2013.
- [27] L. A. Schieve, C. Rice, O. Devine, et al. Have secular changes in perinatal risk factors contributed to the recent autism prevalence increase? *Ann Epidemiol*, 21(12) :930–945, Dec 2011.
- [28] L. A. Schieve, H. B. Clayton, M. S. Durkin, et al. Comparison of Perinatal Risk Factors Associated with ASD, ID, and Co-occurring ASD and ID. *J Autism Dev Disord*, 45(8) :2361–2372, Aug 2015.

■

Gènes et Environnement dans les maladies multifactorielles : quels sont les nouveaux défis ?

Pr. Florence DEMENAI¹

Résumé par : Dominique Donnet-Kamel

L'asthme, comme l'autisme, est une maladie multifactorielle qui fait intervenir des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement. Les recherches génétiques s'attachent à comprendre les interactions gène-environnement qui empruntent des stratégies et des méthodes d'exploration qui sont transversales d'une pathologie à une autre. Florence Demenais, épidémiologiste généticienne, spécialiste de l'asthme fait une synthèse des voies d'exploration génétique qui sont empruntées dans cette pathologie spécifique et qui sont transposables à l'autisme.

L'asthme est une maladie qui atteint près de 300 millions de personnes dans le monde dont 40% d'enfants. De multiples facteurs génétiques interviennent dans cette pathologie dont l'héritabilité s'avère très variable, puisque selon les études elle se situe entre 25% et 80%. L'influence de l'environnement est attesté par de nombreuses études qui établissent le rôle des expositions aux allergènes, aux infections, au tabac (actif et passif), à la pollution de l'air, à certains environnements professionnels. Selon les périodes de la vie, ces facteurs de l'environnement peuvent être à risque ou au contraire protecteurs. C'est ainsi qu'à un stade très précoce, l'exposition au tabac de la mère est un facteur de risque alors que la vie à la campagne se révèle avoir un effet protecteur.

Les recherches génétiques connaissent de grands bouleversements et trois phases se sont succédé dans l'évolution des méthodes : la première dite des études « gènes candidats » consistait à rechercher les variants génétiques dans les gènes connus et susceptibles d'être de bons candidats pour être associés avec la maladie. Dix gènes ont ainsi été identifiés dans l'asthme et confirmés par de nombreuses études. La deuxième phase d'études a porté sur le génome entier et recherchaient les liaisons gé-

tiques dans les familles à l'aide de marqueurs répartis sur tout le génome. Ces études ont permis d'identifier 20 gènes associés à l'asthme. Depuis les années 2000, les technologies de séquençage et de génotypage à haut débit, basées sur les « puces à ADN » (DNA chips), a ouvert la voie à l'obtention rapide d'un très grand nombre de génotypes chez un très grand nombre de sujets. C'est la troisième phase, ces études sont appelées GWAS². Elles utilisent des marqueurs du polymorphisme, les SNP³. Actuellement, près de 39 millions de SNP peuvent être génotypés sur une puce à ADN, et bientôt 60 millions pourront l'être. Parallèlement des consortiums internationaux d'équipes de chercheurs se sont créés pour rassembler un grand nombre de sujets atteints de la maladie et un grand nombre de témoins permettant de pouvoir détecter des polymorphismes associés à la maladie ayant une significativité statistiquement robuste. Enfin l'ensemble des données de nature différente ont été rassemblées dans de grandes bases de données qui constituent des outils importants pour gérer, analyser et interpréter les gigantesques masses de données engendrées par ces nouvelles approches. Les méthodes GWAS ont permis d'identifier 21 loci dont les polymorphismes peuvent être associés à la maladie asthmatique.

Pourquoi si peu de loci, (les emplacements précis sur l'ensemble du génome où se situent des gènes ou séquences d'ADN) sont-ils impliqués dans la maladie asthmatique alors que des centaines de loci sont retrouvés dans d'autres maladies ? la réponse à cette question tient au fait que les effets des facteurs génétiques sont influencés par des facteurs environnementaux. Il est donc essentiel de construire des explorations sur les interactions gène-environnement qui permettront de mieux faire apparaître les facteurs génétiques impliqués. Trois grandes situations d'in-

1. Inserm Université Paris Diderot UMR 946 « variabilité génétique et maladies humaines »

2. *Genome Wide Association Study* ou, en français, Etude d'association pangénomique

3. *single nucleotide polymorphism*

teractions existent qui peuvent provoquer un risque augmenté de maladie : soit le sujet est exposé, soit, il ne l'est pas, soit il y a un effet « flip-flop » qui provoque un effet inverse du facteur environnemental selon le facteur génétique avec lequel il agit.

Comme dans la recherche génétique précédemment décrite, cohabitent aujourd'hui deux grands types de démarches pour approfondir l'étude des interactions gène environnement : celles fondées sur les connaissances (à l'instar des études de types gènes candidats), soit les approches agnostiques (à l'instar des études pan génomiques, sans hypothèse préalable). Dans les approches fondées sur la connaissance, on connaît le facteurs environnemental et génétique, on soupçonne même une interaction, c'est donc cette interaction candidate que l'on va étudier. Par exemple dans l'asthme, l'une des interactions candidates étudiées se situe sur le récepteur aux endotoxines. On peut connaître les facteurs environnementaux mais pas les facteurs génétiques, par exemple avec quelle région de l'ADN se situe l'interaction lorsqu'il y a exposition au tabac ? Dans les études où on n'a aucune connaissance, complètement agnostique, c'est l'approche dite de l'exposome qui sera favorisée (L'exposome est un concept correspondant à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie en passant par le développement in utero, complétant l'effet du génome, définition Wikipédia)

Ces approches peuvent être combinées c'est ainsi que l'équipe de Florence Demenais et la cohorte EGEA (1511 sujets dont 651 atteints d'asthme à des âges différents) ont pu, à partir d'une étude pangénomique (approche agnostique) qui avait identifié une région spécifique (17Q12-21), établir que cette dernière était associée à l'Age précoce (moins de 4 ans) de début de la maladie (approche fondée sur la connaissance). D'autres études ont montré que les polymorphismes de cette même région, associés avec l'exposition précoce à la consommation de tabac par la mère, augmentaient le risque d'asthme précoce et la réapparition de l'asthme à l'âge adulte.

D'autres stratégies d'exploration des interactions gène-environnement existent, fondées sur la connaissance des voies biologiques. Les gènes n'agissent pas de façon isolée, mais en interaction les uns avec les autres dans des voies biologiques bien identifiées et documentées. A partir de bases de données, les

chercheurs ont sélectionné 411 gènes connus pour être impliqués dans des réponses au stress oxydatif. Dans une seconde étape ils ont identifié 277 voies biologiques principales dans l'asthme où ces gènes sont impliqués. Enfin, dans une troisième étape, 17 voies biologiques intégrant ces 277 gènes ont montré une interaction avec l'environnement, lorsqu'ils ont été soumis à l'exposition à des produits de nettoyage. Parmi ceux-ci, 5 gènes se sont avérés particulièrement intéressants, car leur interaction à un produit de l'environnement les relie à une des voies biologiques de l'inflammation (nfbk), dont on connaît l'importance dans l'asthme.

La recherche du rôle de l'épigénétique dans les interactions gène environnement s'est imposée comme une voie très importante d'investigation dans l'asthme et dans beaucoup d'autres pathologies. L'épigénétique est un mode de régulation de l'expression des gènes, indépendant de la séquence de l'ADN, dans les réponses aux stimuli de l'environnement. Trois mécanismes sont aujourd'hui connus, la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et enfin les micro-RNA. Ces mécanismes sont influencés par l'environnement comme on le sait pour le tabac. Une méta-analyse sur plusieurs cohortes rassemblant au total 6685 sujets, a mis en évidence que près de 6000 sites de méthylation pouvaient être associés à l'exposition de la consommation de tabac de la mère. Ces méthylations sont retrouvées dans des voies biologiques diversifiées notamment dans le développement du système nerveux, dans l'asthme etc. Mais l'effet de ces méthylations peut être transgénérationnel, comme les empreintes génomiques parentales qui se caractérisent par une différence d'expression des gènes selon qu'ils sont transmis par le père ou la mère. Des études ont montré qu'un site de méthylation d'origine paternel interagissait directement avec un gène codant pour le récepteur de la mélatonine, connu pour ses effets immunomodulateurs dans les maladies allergiques et dans l'asthme. De nombreux résultats plaident pour prendre en compte cette dimension de l'origine paternelle ou maternelle des marqueurs génétiques dans leurs associations avec les maladies.

Ces différentes stratégies de recherche mettent de plus en plus en évidence des mécanismes que l'on avait jusqu'à présent sous évalués qui sont ceux de la pléiotropie : un gène ou une protéine qui détermine plusieurs caractères phénotypiques. Dans l'asthme,

une combinaison de plusieurs méthodes a permis de dresser une carte des connections entre les gènes et ont révélé des interconnexions insoupçonnées entre plusieurs gènes impliqués dans l'asthme et la maladie d'Alzheimer.

Références

- [1] Y. Liu, M. Brossard, C. Sarnowski, et al. Network-assisted analysis of GWAS data identifies a functionally-relevant gene module for childhood-onset asthma. *Scientific reports*, 7(1) :938, April 2017.
- [2] Marta Rava, Ismail Ahmed, Manolis Kogevinas, et al. Genes Interacting with Occupational Exposures to Low Molecular Weight Agents and Irritants on Adult-Onset Asthma in Three European Studies. *Environmental health perspectives*, 125(2) :207–214, February 2017.
- [3] Bonnie R. Joubert, Janine F. Felix, Paul Yousefi, et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy : Genome-wide Consortium Meta-analysis. *American journal of human genetics*, 98(4) :680–696, April 2016.
- [4] Chloe Sarnowski, Catherine Laprise, Giovanni Malerba, et al. DNA methylation within melatonin receptor 1a (MTNR1a) mediates paternally transmitted genetic variant effect on asthma plus rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 138(3) :748–753, September 2016.
- [5] Salome Scholtens, Dirkje S. Postma, Miriam F. Moffatt, et al. Novel childhood asthma genes interact with in utero and early-life tobacco smoke exposure. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133(3) :885–888, March 2014.
- [6] Marta Rava, Ismail Ahmed, Florence Demenais, et al. Selection of genes for gene-environment interaction studies : a candidate pathway-based strategy using asthma as an example. *Environmental health : a global access science source*, 12 :56, July 2013.
- [7] Francine Kauffmann and Florence Demenais. Gene-environment interactions in asthma and allergic diseases : challenges and perspectives. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130(6) :1229–40; quiz 1241–1242, December 2012.
- [8] Miriam F. Moffatt, Ivo G. Gut, Florence Demenais, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *The New England journal of medicine*, 363(13) :1211–1221, September 2010.
- [9] L. A. M. Smit, E. Bouzigon, I. Pin, et al. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma. *The European respiratory journal*, 36(1) :57–64, July 2010.
- [10] Emmanuelle Bouzigon, Eve Corda, Hugues Aschard, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *The New England journal of medicine*, 359(19) :1985–1994, November 2008.
- [11] Anna L. Dixon, Liming Liang, Miriam F. Moffatt, et al. A genome-wide association study of global gene expression. *Nature genetics*, 39(10) :1202–1207, October 2007.
- [12] Miriam F. Moffatt, Michael Kabesch, Liming Liang, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*, 448(7152) :470–473, July 2007.
-

Effets transgénérationnels des traumatismes précoces : mécanismes épigénétiques impliquant la lignée germinale

Pr Isabelle M. MANSUY¹

Résumé par : Jean-Louis AGARD, René TUFFREAU, Relecture et validation : Pr. Isabelle M. MANSUY

IL est une idée exprimée depuis très longtemps : l'environnement peut influencer la santé physique comme la santé mentale. Cet effet de l'environnement peut être transmis à travers les générations. Il s'agit aujourd'hui de porter sur cette notion un regard nouveau. La nouveauté tient à la découverte de mécanismes intimes, les mécanismes moléculaires épigénétiques, responsables de l'expression de traits, défauts, désordres comportementaux, physiologiques et métaboliques consécutifs à l'exposition à des traumatismes dans l'enfance et à la façon dont ceux-ci peuvent être transmis à travers les générations.

De nombreux facteurs environnementaux sont susceptibles d'exercer une forte influence sur nous. Ainsi, une étude portant sur une cohorte de plusieurs milliers de personnes exposées à la famine durant la 2ème guerre mondiale aux Pays-Bas (Hollande de l'Ouest) a mis en évidence une incidence plus élevée que la normale de maladies métaboliques, diabètes, cancers et maladies cardio-vasculaires chez leurs enfants, petits enfants et, maintenant, arrière petits enfants. L'analyse de ces résultats a montré que les désordres métaboliques et psychiques chez les descendants résultaient des problèmes alimentaires des ascendants à une période particulièrement sensible de leur développement.

Des observations de la même nature ont été faites sur la population du village d'Overkalix en Suède. Elles confirment les conséquences d'une famine pendant une période importante du développement de ce groupe sur les générations suivantes.

Aux Etats-Unis, des études ont montré que des jeunes avaient un risque d'obésité, non en raison de comportements déviants avec la nourriture, mais

parce que leurs parents et leurs grands parents étaient obèses.

Ces trois exemples démontrent le rôle d'un traumatisme ou d'un comportement alimentaire dans une transmission, à travers les générations, de désordres métaboliques et physiologiques. La notion de « traumatisme » vécu dans l'enfance ou à l'âge adulte recouvre aussi bien des intoxications endogènes (alcool, tabac, drogues, médicaments, ...) que les effets de la pollution (perturbateurs endocriniens, toxines environnementales, ...).

Mais il existe aussi des effets bénéfiques de l'environnement qui sont transmis à travers les générations : les effets du sport, de l'exercice physique, du comportement alimentaire comme de l'environnement social sont des facteurs favorables à la bonne santé corporelle et psychique.

Nous retiendrons comme notion importante le fait que toutes les cellules de l'organisme sont potentiellement affectées par l'environnement, qu'il s'agisse des cellules somatiques du cerveau, du foie, du cœur, mais également les cellules germinales. Quel est donc le substrat biologique responsable des modifications, quelles causes sont en jeu ?

L'exemple des jumeaux monozygotes est très illustratif. Bien que possédant a priori le même génome, et mis à part les variations liés à des expositions environnementales carcinogènes précoces modifiant la séquence du génome, des jumeaux monozygotes peuvent présenter des parcours de vie, une santé, une susceptibilité aux maladies complètement différentes. Deux personnes jumelles monozygotes sont exposées à des facteurs environnementaux différents, aux effets différents, s'exprimant par des

1. Professeure à la Faculté de médecine de l'université de Zürich et département des Sciences et Techniques de la Santé de l'EPFZ (Ecole polytechnique fédérale de Zürich), Institut de recherche sur le cerveau et Centre des neurosciences de Zürich (ZNZ), Suisse

symptômes ou des maladies différentes malgré leur similitude génétique.

La sensibilité aux facteurs environnementaux existe à tous les âges de la vie, même aux stades les plus précoces, celui des cellules germinales, les spermatozoïdes et les ovocytes, et pendant le développement embryonnaire. Le génome peut être altéré par l'exposition à des rayons X, un carcinogène ou des UV de façon locale, mais pas par des traumatismes environnementaux. Les cellules germinales, elles, sont sensibles à ces facteurs environnementaux qui peuvent en modifier le patrimoine épigénétique. Elles conservent une mémoire de l'exposition à ces traumatismes susceptible d'être transmise aux générations futures.

Nous avons travaillé sur ce concept, et particulièrement dans le domaine psychiatrique. Nous sommes partis de ces faits connus du lien existant entre des expériences traumatiques telles les violences physiques, psychiques ou sexuelles, les abus, la négligence, l'abandon pendant l'enfance voire l'adolescence et un certain nombre d'affections psychiatriques souvent transmises à travers les générations (les comportements antisociaux, les addictions, le suicide). Si la génétique identifie des variabilités, des SNIP, des CNV qui peuvent expliquer la susceptibilité à certaines maladies comme la schizophrénie dans certaines populations, il n'y a pas vraiment de base génétique pure à ces maladies complexes du cerveau. Il est donc nécessaire d'imaginer que cette susceptibilité génétique se combine à des mécanismes épigénétiques liés à des facteurs environnementaux.

Quels sont donc les facteurs épigénétiques qui pourraient être impliqués dans ces combinaisons ?

Le cerveau est l'organe de contrôle des comportements et est donc responsable des troubles psychiatriques. Rappelons-nous que dans une cellule du cerveau (neurones ou cellules gliales), il y a un noyau contenant les chromosomes. Ces chromosomes sont constitués de chromatine. La chromatine est composée de l'hélice d'ADN et d'octamères d'histones constituant des nucléosomes. Sur l'ADN il y a environ 20 000 gènes, séquences qui codent chacun pour un ARN-messager (ARNm¹) qui permet la synthèse de protéines.

Dans le génome (l'ensemble des gènes), certains peuvent être actifs, transcrits ou silencieux, en permanence ou à certaines périodes, par exemple durant le développement, ou à l'âge adulte ou en fonction de l'activité du cerveau. Tous les scénarios sont possibles. Ce qu'il convient de retenir ici, c'est que cette activité du génome est en grande partie régulée par les mécanismes épigénétiques.

Des mécanismes épigénétiques nombreux remodelent la chromatine et, ainsi, activent ou inactivent les gènes. Deux mécanismes principaux agissent directement sur les gènes :

- La méthylation de l'ADN. C'est un processus biochimique qui implique l'addition covalente d'un groupement méthyle sur les cytosines de l'ADN.
- Les modifications post-traductionnelles des histones qui modifient les propriétés électrochimiques locales de la chromatine (méthylation, phosphorylation, acétylation, ...). Il y en a plusieurs dizaines. Elles régulent ainsi l'activité des gènes.

Ces deux mécanismes modifient la transcription des gènes en réaction à des signaux internes ou externes (les facteurs environnementaux).

Outre ces deux mécanismes que l'on observe sur l'ADN directement, il existe d'autres marques qui n'étaient pas, jusque là, considérées comme marques épigénétiques, mais qui, désormais, font partie de cette catégorie, les ARN non-codants (ARNnc). Ce sont des molécules plus ou moins grandes, présentes, soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau. Ces ARN non-codants (ARNnc) sont un autre facteur important de régulation de l'expression génique. Ils peuvent induire la dégradation de l'ARNm et inhiber ainsi la traduction en protéines. Ils peuvent aussi jouer le rôle de guide des régulateurs de la machinerie épigénétique.

1. Rappel sur les rôles respectifs de l'ADN et de l'ARNm – <https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA>

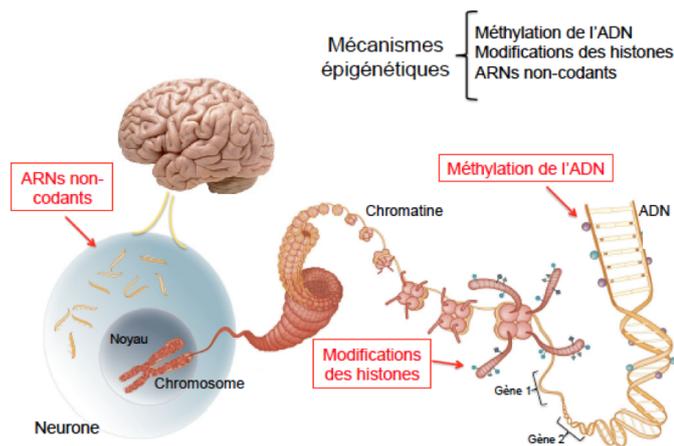


Figure 1 – Facteurs génétiques et épigénétiques

Entrons dans une cellule. À l'intérieur de sa membrane (la membrane cytoplasmique), nous trouvons toutes les organelles au sein du réticulum endoplasmique. Rentrons dans le noyau. Il contient les chromosomes (23 paires dans chaque cellule) qui sont constitués de chromatine, c'est l'ADN. L'ADN est une structure enroulée en double hélice sur des protéines, les histones.

L'ADN fonctionne comme un code. C'est un signal constitué de 20 000 gènes. L'ensemble des 20 000 gènes, le génome, est constitué en grande partie de séquences non-codantes, non-génomiques. Les gènes, parties codantes, vont être copiés en ARNm (messager) par une polymérase. L'ARNm est au départ une copie conforme du gène. Mais il contient beaucoup de petites séquences inutiles. Sa structure va être raffinée pour aboutir à l'ARNm codant pour une protéine. Ces ARNm vont sortir du noyau vers le réticulum endoplasmique où ils coderont pour une protéine grâce aux ribosomes qui lisent la séquence de l'ARNm. Ce sont les ARN de transfert qui portent chacun un acide aminé. Il existe 20 acides aminés. Un acide aminé est composé de 3 bases. C'est donc un triplet d'ARNm qui code pour un acide aminé. Il va se former un « collier » d'acides aminés aboutissant à la formation d'une protéine. Cette chaîne protéique initiale va ensuite être modifiée pour acquérir une fonction particulière, dans le cytoplasme, au sein du noyau ou le long des axones ou des dendrites.

Les ARNnc (non codants) sont fabriqués exactement de la même manière. Ce sont de petites copies de l'ADN, non de gènes mais de séquences intragéniques. Ces séquences d'ADN ne codent pas pour des protéines. Elles peuvent cependant être transformées en ARN, mais ce ne sont pas des ARNm. C'est ce qu'on appelle des ARNnc (non codants). Il y en

a de très petits (micro ARN, pico ARN) et de très longs (ARN non-codants longs).

Il y en a toute une variété, on en découvre quasiment tous les jours. Nous allons montrer combien leur rôle est important dans la transmission épigénétique chez un organisme soumis à un traumatisme. L'altération de la santé dans la progéniture découle des altérations du bagage épigénétique des cellules germinales.

Pour résumer : un organisme est exposé à l'environnement, dont des événements traumatiques. Nous émettons l'hypothèse que ces traumatismes altèrent le bagage épigénétique, y compris celui des cellules germinales. Dans ce cas, des altérations de la santé peuvent être transmises à la génération suivante.

Ces marques épigénétiques existent-elles sur les cellules germinales ? Les recherches de ces dix dernières années permettent de répondre positivement.

Dans une cellule de sperme, la chromatine n'a pas la même forme que dans une cellule somatique car la plupart des histones sont remplacés par des protamines dans les nucléosomes. Cette cellule de sperme est transcriptionnellement silencieuse. Son rôle est en effet de transmettre le bagage épigénétique et non de fabriquer des protéines. La machinerie ne se réactivera qu'après la fertilisation, la fusion des gamètes. Même si la chromatine est différente, il existe des méthylations de l'ADN et des modifications sur les histones restantes (15% ne sont pas remplacées par des protamines chez l'être humain, seulement 1% chez la souris). Récemment, il a été démontré que des protamines de souris pouvaient également être modifiées. De plus, il existe de nombreux ARN non codants dans cette cellule de sperme. Il y a donc tout ce qui est nécessaire pour qu'un signal d'expérience de vie puisse être transmis à travers les générations.

Il reste à démontrer que des traumatismes peuvent modifier les marques épigénétiques et comment. Quelles sont les modifications produites et comment surviennent-elles ? Nous ne le savons pas encore aujourd'hui. Ces marques persistent-elles suffisamment longtemps pour être présentes dans les cellules germinales de la progéniture et ainsi passer à travers les générations ?

La recherche s'est développée grâce à un modèle animal, une souris C57. Ces lignées de souris possé-

dant exactement le même génome, il est possible de se concentrer sur les marques épigénétiques et leurs modifications par un traumatisme.

Le développement du protocole de recherche chez ces souris s'est inspiré de la littérature humaine sur la maladie borderline. Chez ces patients, les symptômes sont quasiment tout le temps associés à des traumatismes pendant l'enfance. Dans cette maladie, les problèmes de contrôle du comportement sont importants : dépression, automutilation, comportements antisociaux, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, conduites à risque, etc.

Appliqué aux souris de laboratoire, le modèle est basé sur la séparation maternelle. Un groupe de femelles gestantes est choisi. Un jour après la naissance, les petits sont séparés de leur mère de façon imprévisible, 3 heures par jour, à n'importe quel moment de la journée. Pendant cette période de séparation, la mère elle-même est mise en situation de stress de façon imprévisible (confinement ou immersion en eau froide).

Si les actions de séparation sont faites de façon prévisible, régulière, les animaux s'adaptent en 2 ou 3 jours. Les mères anticipent la séparation en donnant des soins maternels plus intenses, ce qui à terme a des effets positifs pour la progéniture.

Chez des humains confrontés à des problèmes de violence, c'est l'imprévisibilité qui a un effet péjoratif pour le développement ultérieur.

Ce modèle a donc servi de base à l'étude des conséquences d'un traumatisme à travers les générations. Les souris contrôles sont élevées normalement, sans stress. Les souris soumises à des traumatismes selon le protocole ci-dessus sont nommées souris MSUS. Du 1er au 14ème jour après la naissance, elles sont soumises à une séparation maternelle imprévisible, les mères étant soumises de leur côté à des protocoles traumatiques. La semaine précédant le sevrage, il n'y a plus d'exposition au traumatisme, soit 1/3 de la vie en pré-sevrage, en quelque sorte de l'enfance à l'adolescence. Après le sevrage, les souris sont séparées de leur mère et seront élevées jusqu'à l'âge adulte dans des conditions favorables.

À l'âge adulte, le comportement est testé, analysé. Les mâles sont sélectionnés et croisés avec des femelles naïves, de type contrôle, jamais soumises au traumatisme. La même démarche a été réa-

lisée avec des femelles et les lignées matrilinéaires ont été étudiées. On obtient ainsi la deuxième génération. Celle-ci est analysée et testée comme précédemment. Selon le même processus, la 3ème, la 4ème et, plus récemment la 5ème génération ont été générées. Les symptômes sont transmis jusqu'à la 4ème génération. Pour la 5ème, les résultats ne sont pas encore exploitables¹.

Dès la 3ème génération, les animaux ne possèdent aucune cellule, même germinale ayant été exposée au traumatisme. Il est légitime de penser que la présence chez eux de symptômes semblables à ceux des animaux qui ont été directement traumatisés est un effet épigénétique. C'est d'autant plus probable que l'on a pratiqué la technique du cross-fostering, c'est à dire que les petits d'une mère traumatisée ont été élevés par une mère normale. Les mêmes symptômes sont retrouvés dans la 3ème génération. Le même constat est fait dans une génération née par F.I.V. Idem dans la 4ème génération.

Ce sont donc bien les cellules germinales qui sont affectées. Les études ont été réalisées chez des mâles car les analyses épigénétiques y sont plus faciles à réaliser. Quand des techniques plus accessibles le permettront, des études sur les cellules germinales femelles seront réalisées.

Les analyses comportementales réalisées chez ces animaux :

- les comportements antisociaux sont évalués dans les tâches de reconnaissance sociale. Les animaux issus de mères traumatisées sont dans l'incapacité de lire les signaux sociaux ou de les interpréter de façon normale. D'autres tâches ont confirmé cet effet.

- Le comportement dépressif est évalué par divers tests. Par exemple, la souris est mise dans l'eau froide. Normalement, la souris nage et essaie de s'échapper. La souris, dite dépressive, se laisse flotter. La mesure de son temps de réaction pour flotter et la durée de sa flottaison sont des indicateurs du comportement dépressif. L'injection d'un antidépresseur rétablit un comportement normal. De même, si l'on suspend une souris par la queue, normalement elle se débat. La souris « dépressive » se débat peu et abandonne rapidement, restant immobile.

1. Voir ces expériences sur www.youtube.com/watch?v=J1sxDXHeljO

- Une souris traumatisée a aussi un comportement anhédonique : à choisir entre de l'eau et un aliment sucré, elle choisit l'eau. Cependant, un tel comportement n'est pas transmis aux générations suivantes.

- Il existe aussi des anomalies métaboliques. A la deuxième génération surtout, les animaux produisent moins d'insuline et ont un taux de glucose abaissé. En cas de stress, le taux de glucose augmente et atteint un niveau normal. Mais ensuite, ce taux revient à un niveau bas.

Nous observons donc des altérations comportementales et des altérations métaboliques. Mais, il est important de noter, comme nous l'observons dans l'espèce humaine, que certains symptômes ont un effet positif. Si des traumatismes précoces ont été bien gérés sur le moment, ils se traduiront à l'âge adulte par une meilleure capacité à réagir face à une situation difficile. Nous appelons cela la résilience. Les souris de l'étude ont une capacité de résilience supérieure aux souris contrôles, en fonction de l'environnement et du contexte.

Qu'est-ce qui conduit à l'expression des phénotypes ? Qu'est-ce qui permet leur transmission à travers les générations ?

La méthylation : les études sont faites sur du sperme de souris. Ces cellules germinales sont difficiles à étudier car leur paroi est très dure, difficile à percer pour examiner à l'intérieur l'ADN et l'ARN. Il a été observé une méthylation de l'ADN. Sur la double hélice, les petites boules sombres, des CpG (Cytosine phosphate Guanine) sont méthylées. Les plus claires, non. C'est la technique du pyroséquençage luminométrique en temps réel appliquée à une population de cellules de sperme qui a été utilisée pour étudier le profil de méthylation.

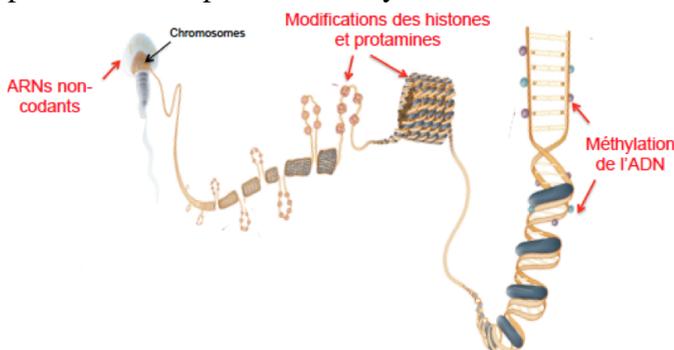


Figure 2 – Les cellules germinales ont aussi un bagage épigénétique

Il y a un pourcentage inférieur de CpG (Cytosine phosphate Guanine) méthylées dans le sperme et le cerveau des animaux directement traumatisés, mais également dans le sperme et le cerveau de la progéniture. Le traumatisme peut donc modifier le niveau de méthylation de l'ADN dans les cellules de sperme des animaux traumatisés et de leur progéniture. Si chaque spermatozoïde est vérifié, il y a bien une diminution significative du profil de méthylation, mais la variabilité est importante. Le système de méthylation de l'ADN est peut-être simplement compromis. Y-a-t-il une diminution de la méthylation partout ?

Ce n'est pas le cas partout. Certains gènes ont un niveau de méthylation en excès, comme le gène MECP2 situé sur le chromosome X, caractéristique du syndrome de RETT.

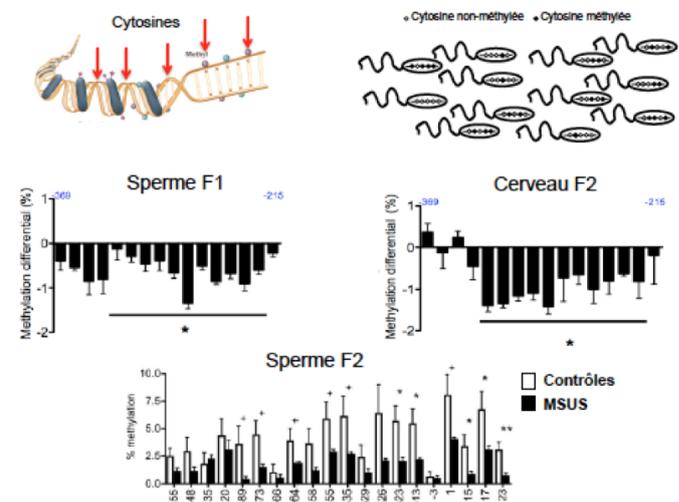


Figure 3 – Le gène d'un récepteur de l'hormone de stress est hypométhylé dans les cellules germinales et le cerveau.

Le profil de méthylation des souris traumatisées est caractéristique, mais est-ce une simple corrélation, ou bien le traumatisme est-il la cause de ce profil de méthylation ? Le développement du système CRISPR permet aujourd'hui d'induire une méthylation de l'ADN ou d'enlever de l'ADN sur une séquence très précise. Des études sont en cours sur les neurones. Si le système devient utilisable sur les cellules du sperme, nous espérons pouvoir montrer que des altérations de la méthylation se traduisent par une altération de l'expression du gène.

L'expérience ultime serait d'utiliser un « epigenome editing », c'est à dire d'imiter les altérations dans les cellules spermatogoniales, de transférer celles-ci dans un testicule de souris et d'observer ce qui se passe dans la progéniture. L'objectif n'est pas de retrouver des symptômes traumatiques dans cette progéniture, mais simplement de vérifier si les

anomalies de la méthylation sont transmises.

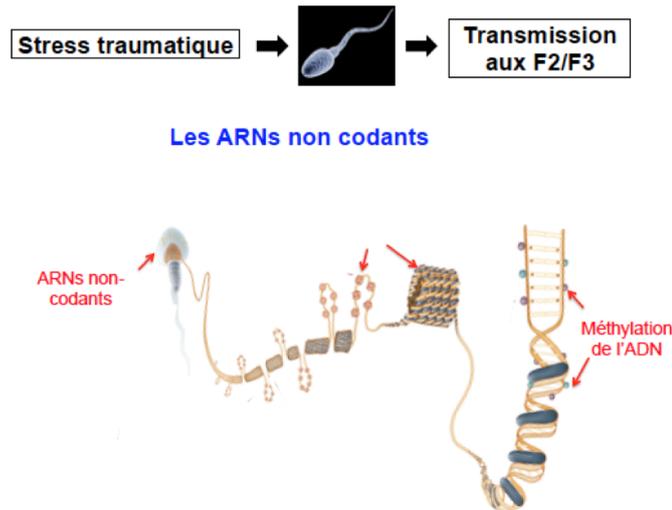


Figure 4 – Les ARN's non codants

Les ARNnc peuvent-ils être modifiés par les traumatismes? Dans le sperme de mâles traumatisés, on récupère l'ARN total qui contient l'ARNm et des milliers d'ARNnc. Cet ARN total est séquencé. Parmi les petits ARN, de nombreux micro ARN (plus de 20) sont augmentés. Ils sont en excès dans les cellules germinales. Mais dans le sérum, il n'y a pas assez (sauf le 375-3p). Ces altérations dans le sérum (en moins) et le cerveau (en excès) sont transmises à la deuxième génération, mais il n'y a pas de modification des cellules du sperme. Les ARNnc sont peut-être un signal initial qui se normalise ensuite. Le signal se serait transféré à d'autres marques épigénétiques. Mais on ignore lesquelles.

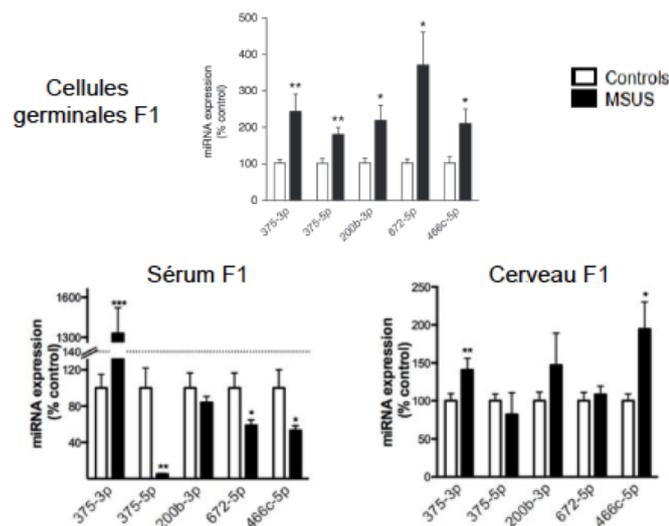


Figure 5 – certains microARNs sont altérés dans les cellules germinales, le sérum et le cerveau.

Y-a-t-il un lien de causalité entre les altérations de l'ARNnc et les symptômes traumatiques? L'étude est plus aisée qu'avec la méthylation. Il y a un excès

d'ARNnc et il est possible de le reproduire en injectant de l'ARN de sperme dans un œuf fertilisé. On prélève sur un mâle traumatisé des cellules de sperme, on extrait l'ARN total qui inclue les micro-ARNnc et on l'injecte dans des œufs contrôles fertilisés. Ces œufs fertilisés sont prélevés chirurgicalement et transférés dans une mère hormonale prête à les recevoir. La progéniture issue de cette transplantation est analysée. Elle est également croisée et sa propre progéniture est, elle aussi, analysée. Il en résulte que cette procédure d'injection d'ARN total de mâles traumatisés dans des œufs fertilisés produit chez ces individus et dans leur progéniture certains des symptômes des mâles traumatisés, en particulier dans le registre dépressif et dans les conduites à risque. Les altérations métaboliques sont également transmises (diminution de l'insuline et du glucose).

Nous considérons que c'est une preuve que les ARN de cellules de sperme portent un signal qui permet l'expression, à travers les générations, de symptômes résultant de traumatismes. Nous pensons également que la même chose peut se produire avec les ovocytes, puisque les mères sont capables de transmettre dans le modèle utilisé.

Devons-nous penser que l'exposition à un traumatisme donnera des marques permanentes dans les cellules germinales? Le phénomène est-il réversible?

Sur le même modèle animal, des souris traumatisées pendant deux semaines ont été placées après sevrage avec des groupes sociaux dans un environnement enrichi, agréable. Tous les symptômes ont été réversés et certaines altérations épigénétiques dans les cellules de sperme ont été corrigées. Cette observation a été confirmée par une étude pilote. Actuellement, cette étude est reprise à plus grande échelle pour vérifier dans quelle mesure les symptômes et les altérations épigénétiques sont bien corrigés, partiellement ou totalement. L'étude cherche aussi à comprendre les mécanismes de ces corrections.

En conclusion : nous avons démontré que des événements traumatiques précoces induisent des comportements antisociaux, dépressifs, altèrent la mémoire mais peuvent également avoir des effets positifs, induire de la résilience, le tout étant transmis aux générations suivantes. La transmission est complète jusqu'à la génération F3, parfois même F4. L'étude sur la F5 est en cours. Les symptômes com-

portementaux sont associés à une altération du profil de méthylation de l'ADN de nombreux gènes dans les cellules germinales, mais aussi dans le cerveau et le sang. Cette altération affecte l'expression de ces gènes. Plusieurs facteurs épigénétiques sont impliqués dans l'expression de l'héritabilité des effets du stress traumatique, en particulier les ARNnc (non-codants).

Quelles perspectives pour l'homme? Pouvons-nous confirmer ces résultats chez la souris dans l'espèce humaine?

Une étude avec des psychiatres suivant des soldats traumatisés au cours de la guerre en Irak et en Afghanistan a permis de recueillir les données du suivi psychologique et psychiatrique, ainsi que des prélèvements sanguins. Des analyses épigénétiques récentes chez ces personnes ont mis en évidence des altérations communes au modèle murin.

D'autres collaborations sont en cours à Nice (enfants et adolescents victimes d'attentat) et à Zürich (patients victimes de traumatismes dans l'enfance). Il y a également une étude dans la région parisienne à partir d'une clinique pour F.I.V.. Cet établissement a accès à des échantillons de sperme. Il a été constaté que parmi les donneurs, certains présentaient des difficultés psychiatriques, déclarées ou non. Un questionnaire va être proposé aux familles demandeuses de F.I.V. et à celles qui en ont déjà bénéficié. L'analyse des réponses permettra peut-être de repérer des échantillons de patients indemnes et d'autres de patients traumatisés ou en situation de stress post-traumatique.

Nous espérons pouvoir confirmer nos données animales chez l'homme, au moins en identifiant des marqueurs biologiques dans le sang ou la salive.

Dans les perspectives d'évolution, plusieurs auteurs se demandent si les modifications épigénétiques peuvent éventuellement conduire à des modifications génétiques. Une cytosine méthylée peut-

elle conduire à une mutation ponctuelle? Le processus est-il rapide ou à l'issue de nombreuses années?

Références

- [1] J. Bohacek and I. M. Mansuy. Molecular insights into transgenerational non-genetic inheritance of acquired behaviours. *Nat. Rev. Genet.*, 16(11) :641–652, Nov 2015.
- [2] A. M. Brunner, P. Nanni, and I. M. Mansuy. Epigenetic marking of sperm by post-translational modification of histones and protamines. *Epigenetics Chromatin*, 7(1) :2, Jan 2014.
- [3] T. B. Franklin and I. M. Mansuy. Epigenetic inheritance in mammals : evidence for the impact of adverse environmental effects. *Neurobiol. Dis.*, 39(1) :61–65, Jul 2010.
- [4] T. B. Franklin, N. Linder, H. Russig, et al. Influence of early stress on social abilities and serotonergic functions across generations in mice. *PLoS ONE*, 6(7) :e21842, 2011.
- [5] K. Gapp, A. Jawaid, P. Sarkies, et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat. Neurosci.*, 17(5) :667–669, May 2014.
- [6] D. K. Kinney, A. M. Miller, D. J. Crowley, et al. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord*, 38(3) :481–488, Mar 2008.
- [7] I.M. Mansuy. Héritabilité non-génétique : effets de l'environnement sur plusieurs générations. *Exp Coll Déf Int*, 1 :429–451, 2016.
- [8] H. Sasaki and Y. Matsui. Epigenetic events in mammalian germ-cell development : reprogramming and beyond. *Nat. Rev. Genet.*, 9(2) :129–140, Feb 2008.
- [9] R. Y. Tweedie-Cullen, J. M. Reck, and I. M. Mansuy. Comprehensive mapping of post-translational modifications on synaptic, nuclear, and histone proteins in the adult mouse brain. *J. Proteome Res.*, 8(11) :4966–4982, Nov 2009.
- [10] I. C. Weiss, T. B. Franklin, S. Vizi, et al. Inheritable effect of unpredictable maternal separation on behavioral responses in mice. *Front Behav Neurosci*, 5 :3, 2011. SASAKI H, MATSUI Y. Epigenetics events in mammalian germ-cell development : reprogramming and beyond. *Nat Rev Genet* 2008, 9 : 129-140
- [11] M. K. Skinner. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod. Toxicol.*, 25(1) :2–6, Jan 2008.

■

Influences du sexe et du genre sur l'expression clinique des TSA

*Pr. Meng Chuan LAI*¹

Résumé par : Anouck Amestoy et René Cassou de Saint Mathurin

Introduction

LE monde est en grande partie construit dans un contexte marqué par la question du genre, qui est omniprésente dans nos sociétés. Elle repose initialement sur une définition relative au système de reproduction sexuelle qui répond à la loi binaire : homme ou femme. Elle se confronte néanmoins maintenant à une complexification liée à la diversité d'expression et une variabilité de possibles. Ainsi, l'appartenance au genre s'est détachée du sexe biologique de l'individu et son « identité de genre » répond de nos jours à un plus large éventail de possibilités. Le genre n'est plus vraiment de nos jours une question binaire. Il est donc important de rappeler en préambule à nos propos que le sexe n'est plus égal au genre et le genre n'est pas égal au sexe dans nos sociétés. Le sexe de l'individu est relatif à la construction biologique de l'individu alors que le genre lui est lié à la construction socio-culturelle de l'individu [1]. Donc, ni le genre ni le sexe ne devraient être considérées comme la même variable et ni le sexe ni le genre ne devraient non plus être considérés comme des variables binaires. Une meilleure manière d'étudier l'impact du sexe et du genre de l'individu serait donc d'analyser plus spécifiquement l'impact des variables associées au sexe et celles associées au genre.

Par ailleurs, étudier les effets du sexe ou du genre de l'individu sur un paramètre donné (ici cela serait sur le développement cérébral ou sur un comportement de l'individu) oblige à séparer deux approches : l'approche génomique et l'approche hormonale. Évaluer l'effet du sexe ou du genre de l'individu passe donc soit par l'évaluation de l'influence du chromosome sexuel sur le développement cérébral ou sur un comportement, soit par la mesure de l'impact des hormones sexuelles sur le développement cérébral ou le comportement - voire

par la mesure de l'impact de ces deux facteurs sur d'autres aspects physiologiques ou environnementaux qui peuvent eux même modifier le développement cérébral et le comportement. Un autre aspect à prendre en compte et qui complexifie la question, est que dans qu'il n'existe pas dans la race humaine de caractère unique permettant de différencier les genres ou les sexes des individus, à la différence du règne animal ou le terme « dimorphisme de sexe ou dimorphisme sexuel » rend compte de cette possibilité de catégorisation simplifiée sur un caractère présent ou non chez l'individu, qui le classifie donc sans ambiguïté dans la classe mâle ou femelle. Chez l'Homme, les différences entre genres ou sexes sont définies par des différences de « moyennes », d'un trait ou d'un comportement entre deux individus, il n'existe pas de trait ou de caractère unique permettant de catégoriser l'humain comme « homme » ou « femme ».

Cette introduction est importante à présenter pour aborder la question complexe du genre et les prérequis à son analyse. Néanmoins, la recherche dans le champ des TSA se base principalement sur des études chez l'enfant de sexe/genre masculin et les résultats présentés plus loin sont issus d'études qui confondent la plupart du temps le sexe et le genre dans une même variable et comme une variable binaire, ce qui réduit la teneur des conclusions.

La question à l'origine de cette intervention est : « Pourquoi le sexe et le Genre sont importants dans le domaine des Troubles du Spectre de l'Autisme ? »

Cette question se nourrit de plusieurs affirmations communes qui vont guider cette présentation : « L'autisme est un trouble à prédominance masculine », « Le sexe modère la présentation de l'autisme » ; « L'autisme se présente différemment chez les filles et les femmes que chez les garçons et les hommes » ; « Il y a un sous diagnostic de TSA

1. Professeur adjoint, Directeur de recherche, Child and Youth Mental Health Collaborative at the Centre for Addiction and Mental Health and the Hospital for Sick Children, Department of Psychiatry, University of Toronto, Canada.

chez les filles et les femmes ». Plusieurs travaux évoquent aussi l'hypothèse de l'existence de facteurs de protection féminins qui protégeraient les filles du trouble du développement de type TSA. Ces facteurs de protection pourraient être génétiques, hormonaux ou sociaux/environnementaux.

Toutes ces affirmations seront développées plus loin et structureront la réflexion. La question initiale reformulée serait donc : « De quelle manière le sexe et le genre modèrent la présentation ou l'identification de l'autisme ? » .

La question de la prévalence première affirmation : « L'autisme est un trouble à prédominance masculine ».

La réponse est « oui, mais pas énormément ». Pour y répondre, il existe deux manières de procéder, afin de mieux rendre compte de la question du sex-ratio dans les TSA (nombre d'hommes atteints / nombre de femmes atteintes). La première consiste à regarder dans la population générale et repérer à l'aide de tests de dépistage standardisés, la présence et le nombre de personnes de TSA au sein de l'échantillon et de confirmer secondairement le diagnostic par des tests validés et standardisés afin d'en déduire le ratio homme/femme. Cette première méthode caractérise une procédure de « détermination active » : les chercheurs vont directement dépister les sujets atteints dans la population générale. La seconde méthode consiste à analyser des données déjà collectées, issues des registres de santé publique, comme par exemple les registres nationaux des pays nordiques ou les archives scolaires ou hospitalières. Il s'agit alors de comptabiliser les personnes enregistrées comme présentant un TSA et établir le ratio homme/femme sur ces déclarations. Cette deuxième méthode est une méthode de détermination « passive » : puisque les chercheurs récupèrent des données existantes déjà collectées [3]. Dans une revue systématique de toutes les études épidémiologiques sur l'autisme faite par l'équipe de Dr Mandy et publiée en 2017, le ratio de sexe annoncé est d'environ 4,5 hommes pour 1 femme [4]. Cependant, si vous stratifiez les études selon qu'elles proviennent de cas déterminés de façon passive ou de cas déterminés de façon active, le sex-ratio reste toujours de 4,56 hommes pour 1 femme, pour les études issues de la deuxième méthode (détermination passive à partir de données existantes), mais le ratio devient de 3,25 pour 1 et l'intervalle de confiance ne se superpose pas si vous utilisez la première méthode (détermina-

tion active au sein de la population générale). Il y a donc des femmes non diagnostiquées et non repérées si on ne regarde que les données existantes des registres déclaratifs. Il y aurait donc un biais masculin puisque le sex-ratio est tout de même de 3 hommes pour 1 femme, mais il y a aussi un biais de diagnostic en faveur des garçons dans les études épidémiologiques qui n'utilisent pas la détermination active au sein de la population générale.

La question de la présentation clinique de l'autisme, deuxième affirmation : « Le sexe modère la présentation de l'autisme. L'autisme se présente différemment chez les filles et les femmes que chez les garçons et les hommes »

Cette affirmation provient initialement d'études provenant des pays anglosaxons tels que le Royaume-Uni, l'Australie puis les USA avec l'apparition de la notion de « phénotype féminin » dans les TSA. La réponse pourrait être « certainement, mais cela dépend de ce qui est entendu par différemment », car quand sont évoquées les caractéristiques cliniques et comportementales de l'autisme, il y a 3 niveaux d'évaluation et de description :

- le niveau des « constructions larges », abstraites qui définissent les grands domaines atteints par les TSA,
- le deuxième niveau des « constructions étroites » constituées des différents sous-domaines, ou critères comportementaux qui définissent les anomalies des grands domaines,
- et un troisième niveau plus individuel qui rassemble les exemples d'anomalies comportementales, plus individuelles et qui constituent un 3ème niveau de description du trouble.

Au sommet, il y a la « construction large », la manière dont nous définissons l'autisme, en définissant des anomalies de communication sociale, des caractéristiques d'interactions, des comportements répétitifs et stéréotypés. Il s'agit là de constructions d'assez haut niveau d'élaboration et de représentation : un niveau de synthèse abstrait. Si nous considérons que les garçons et les filles sont différents à la base, les critères de description des TSA doivent être les mêmes quelque soit le genre/sexe de l'individu et ne pas être tributaires du sexe ou du genre de l'individu. Ce niveau abstrait ne peut pas permettre de rendre compte des différences entre sexe/genre des individus car il est une « caricature » d'un trouble.

Il y a par contre deux possibilités pour expliquer que les hommes et les femmes expriment dif-

féremment les caractères du TSA. L'une des possibilités est qu'il existe des différences au niveau des « constructions étroites », qui sont les ingrédients qui, combinés forment les caractéristiques des grands domaines atteints. Ainsi, les ingrédients de « construction étroite » formant les anomalies du domaine large de la communication sociale dans les TSA pourraient être : les anomalies des sous-domaines du DSM-5 : anomalies de la motivation sociale, de l'interaction sociale réciproque, de la communication non verbale, etc. L'ensemble de ces anomalies construisent la combinaison permettant de définir les anomalies globales de « communication sociales ». L'autre possibilité, serait qu'ils partagent des constructions latentes similaires, mais qu'ils expriment le comportement autistique de manière individuelle, différemment, pour diverses raisons.

Deux études américaines ont examiné la possibilité de différences de sexe ou de genre au niveau des constructions étroites, en se basant sur les échelles standardisées utilisées en pratique diagnostique auprès des personnes avec TSA quelque soit leur sexe/genre : scores à l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview revised) et à la SRS (Social Responsiveness Scale), dans une première étude (Thomas Frazier et Antonio Harding, sur les données de la base « Simons Simplex », [5] et le QI, le Quotient Autistique (AQ) et l'ADOS dans une seconde étude [10].

Le sexe n'est pas apparu comme prédicteur de combinaisons de critères particuliers. Les scores des outils standardisés semblent indépendants du sexe. Les seuls résultats intéressants sont que les femmes ont tendance à avoir des scores plus faibles de comportements répétitifs ou de stéréotypies que les hommes, mais ces résultats sont encore inconsistants car dépendant de l'âge et du niveau de développement considéré (voir [6, 7, 8] et particulièrement [9]). La distribution des scores à l'ADOS entre les femmes et les hommes a aussi montré des différences entre sexe, mais seulement dans le sous-groupe des adolescents dans l'étude européenne EU AIMS project [10].

La question des outils standardisés, 3ème affirmation : « Les outils standards ne capturent pas le phénotype féminin, mais il existe des particularités dans la présentation des TSA chez les femmes » .

Certains auteurs font l'hypothèse que les différences liées au sexe ne peuvent pas être mesurées

par les instruments standardisés, car ceux-ci ont été étalonnés à partir de l'observation de garçons à leur création, du fait du sex-ratio important en faveur des hommes dans le TSA. Il n'existe pas à ce jour de données permettant de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse car aucune étude basée sur des outils larges de screening et sur des échantillons consécutifs ne s'est focalisée sur la question du genre.

Néanmoins, on retrouve dans le récit des cliniciens, chercheurs ou dans les témoignages des personnes avec TSA des particularités d'expression féminine, définissant un « phénotype féminin » .

Les femmes avec TSA manifesteraient plus d'intérêt social et de motivation sociale, plus d'empathie affective et plus d'imagination. Elles auraient plus de capacité à lier des relations amicales. Elles auraient de manière générale plus de comportements de camouflage et arriveraient à masquer leurs difficultés sociales. Leurs intérêts restreints seraient également différents [11, 12, 13]). Une étude menée au Royaume-Uni auprès d'élèves avec et sans TSA s'est intéressée à comparer les scores des filles et des garçons sur une échelle appelée « Friendship qualities scale » / Echelle de la qualité des amitiés et a retrouvé des différences liées au sexe/genre. Le score définissant « l'utilité de l'amitié » était moins élevé chez les garçons avec TSA que chez les garçons sans TSA ; alors qu'il était identique chez les filles [12].

Une autre étude menée par le Dr Mandy and coll [13] s'est intéressée aux comportements de « camouflage » des adultes avec TSA, sous la forme d'une enquête en ligne, dans laquelle les adultes étaient interrogés sur leur expérience de camouflage et leurs tentatives de compensation. Les réponses ont montré que la motivation la plus fréquente pour recourir au camouflage était l'envie d'établir un contact avec le monde neurotypique. Pour cela, les personnes avec TSA utilisent soit la compensation soit le camouflage. Les comportements de « compensation » reflètent les comportements d'apprentissage au travers desquels par exemple les personnes avec TSA apprennent un comportement socialement adéquat, comme « converser avec d'autres personnes » en regardant des séries télévisées ou des films, ou s'entraîner aux expressions faciales devant son miroir, etc... Les comportements de camouflage caractérisent eux des comportements actifs de dissimulation comme celui de dissimuler les gestes répétitifs dans une situation sociale par exemple. Cette étude montre que les comportements de camouflage sont responsables

d'une sensation d'épuisement très intense pour la personne et peuvent entraîner des sensations de perte d'identité.

Concernant les intérêts restreints (IR), les femmes semblent avoir des IR différents de ceux des hommes, car ils ne concernent pas les mathématiques ou les sciences mais peuvent plus souvent relever des domaines de la mode ou de la littérature par exemple. Ces IR qui ne rentrent pas dans les stéréotypes des IR décrits classiquement dans les TSA peuvent induire une sous-évaluation et un biais d'identification par les cliniciens qui établissent le diagnostic en oubliant le caractère lié à l'intensité de l'intérêt et le caractère exclusif. Certains praticiens pourraient ainsi facilement passer à côté des IR exprimés par une femme s'ils évoquent plus pour eux les stéréotypes de genre et non plus dans les « stéréotypes du trouble ». La différence d'intensité d'expression des IR entre les sexes pourrait simplement être dû à un défaut de reconnaissance et d'identification.

La question du diagnostic, 4ème affirmation : » Les femmes avec TSA sont sous diagnostiquées » .

Dans l'étude de Francesca Happé sur un échantillon de jumeaux au Royaume-Uni, si chez les garçons qui avaient un score à la « CAST » élevé (la CAST mesure des traits autistiques dimensionnels chez l'individu) avec un diagnostic posé de TSA, on retrouvait des difficultés cognitives et comportementales plus importantes que chez les garçons qui n'avaient que des scores CAST élevés sans diagnostic de TSA, les différences étaient significativement plus importantes dans l'échantillon féminin. Ce qui signifie que pour une fille qui a des niveaux élevés de traits autistiques, il lui faut présenter plus de difficultés comportementales et cognitives que les garçons pour avoir finalement un diagnostic de TSA [14].

Ces constatations ont été consolidées par les résultats d'un rapport néerlandais qui montre que dans un échantillon clinique, les filles diagnostiquées comme ayant un TSA, avaient tendance à avoir également des niveaux plus élevés de problèmes comportementaux et émotionnels à l'Echelles CBCL (Children Behavior Check List) que les garçons diagnostiqués avec TSA. Le diagnostic de TSA chez la fille semble donc significativement être influencé par le niveau de difficultés comportementales et émotionnels, en plus d'un niveau d'intensité de la symptomatologie autistique en elle-même [15].

La question de l'influence du genre sur l'étiologie des TSA. 5ème affirmation : « Il existe un effet protecteur du sexe féminin vis à vis des TSA ».

Dans l'hypothèse de l'existence d'un facteur féminin de protection, une fille devrait présenter plus de facteurs de risque et de modifications biologiques pour présenter un TSA. Les résultats des études génétiques et notamment celles portant sur les mutations génétiques vont dans le sens de cette hypothèse. En effet, sur des échantillons suffisamment grands, les femmes avec TSA ont tendance à avoir quantitativement et qualitativement plus de mutations que les hommes avec TSA [3]. Il peut s'agir de la variation du nombre de copies (CNV) ou de modification d'un seul nucléotide (SNP). Mais pour voir ces différences liées au sexe, l'échantillon doit être assez grand, d'où les résultats parfois encore non consensuels en la matière. Par ailleurs, si vous examinez les variantes communes, l'impact et le type des anomalies sont également différents selon le sexe : il existe plus de CNVs de novo, de SNV et de mutations Lof (Loss-of-function) chez la femme [16, 17, 18].

Ces résultats ne sont en revanche pas retrouvés de manière aussi quantitative dans les résultats des études en imagerie cérébrale, où les anomalies retrouvées ne sont pas plus présentes chez les femmes avec TSA que chez les hommes avec TSA. Les différences entre genre/sexe semblent être de nature plus qualitative que quantitative dans ce domaine. Les femmes avec TSA auraient des modèles, patterns d'anomalies cérébrales qualitativement différents des patterns d'anomalies retrouvés en imagerie chez les hommes avec TSA, si on les compare à des sujets de même sexe non TSA.

Plusieurs études ont conclu en faveur d'une interaction sexe*diagnostic concernant plusieurs types d'anomalies en imagerie cérébrale, mais les régions concernées ne sont pas les mêmes (substance blanche, cortex temporal etc.) et les résultats ne sont pas répliqués à ce jour [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Il semblerait donc qu'il existe un impact du sexe sur les anomalies cérébrales décrites dans les TSA mais ces premiers résultats sont à consolider.

La question de l'implication des mécanismes de différenciation du sexe dans l'étiologie des TSA, 6ème affirmation : « Les facteurs impliqués dans la différenciation sexuelle, comme les gènes, les hormones ou l'éducation sociale participent à l'émergence du TSA ».

Une étude s'est intéressée à modéliser les différences intersexe en imagerie cérébrale retrouvées en population adulte typique et à les appliquer à une population adulte avec TSA, afin de voir si certains paramètres permettaient de « prédire » le diagnostic de TSA [24]. Les résultats ont montrés qu'en prenant l'épaisseur du cortex dans une large population d'adultes sans TSA, il est possible de créer une modélisation mathématique permettant de prédire le sexe biologique de l'individu, sur un continuum : d'un extrême masculin à un extrême féminin. Si on applique secondairement ce modèle et qu'une femme présente un score prédictif la plaçant dans la zone « cerveau neuroanatomiquement de phénotype masculin », elle a plus de risque d'être porteuse de TSA. C'est le même modèle chez les hommes également, mais avec un effet plus petit, donc l'effet semble transversal : il y a une convergence de la dimension homme-femme avec la dimension autiste versus non-autiste. La question du rôle des facteurs impliqués dans la différenciation sexuelle semble être plutôt la question de la convergence de ces facteurs entre eux.

On retrouve d'ailleurs cette convergence sexe/TSA dans de récentes études sur les modifications d'expression de certains gènes entre les deux sexes. Même si il n'existe pas de recouvrement à proprement parler, entre les gènes impliqués dans les TSA et ceux retrouvés comme ayant une expression différente chez les hommes vs les femmes, plusieurs études ont néanmoins montré que l'expression de certains gènes (particulièrement exprimés dans les cellules immunitaires du cerveau, comme les microglies et les astrocytes) connus comme présentant des anomalies dans les TSA, présentaient aussi plus d'anomalies chez les hommes (« the male-biased expression ») que chez les femmes [26, 27].

Dr Peg Mc Carty aux Etats-Unis qui a étudié la différenciation sexuelle chez la souris a montré que, chez les mâles, les microglies ont tendance à être sous une forme active et que chez les souris femelles, elles sont plus susceptibles d'être sous une forme inactive. Comme le processus de masculinisation est médié par PGE2, qui est une molécule impli-

quée dans l'activité immunologique, elle a fait l'hypothèse que la différenciation sexuelle était médiée par un processus immunologique, et qu'il est donc probable que ce phénomène de masculinisation prénatal place le fœtus souris masculin dans un état hyperinflammatoire comparé aux fœtus souris femelles [2]. Si d'autres facteurs extérieurs d'inflammation cérébrale comme une activation de l'immunité maternelle par exemple se surajoutent à cet état inflammatoire de base, cela peut précipiter les anomalies de développement cérébrales qui pourraient être responsables d'un TSA [29].

L'immuno-activation cérébrales est maintenant reconnu comme un facteur de risque, pas seulement pour l'autisme, mais également pour d'autres troubles du neuro-développement.

Une étude a montré que certains produits chimiques, perturbateurs endocriniens entraînaient des malformations congénitales du système reproducteur chez les garçons, et que ces anomalies étaient fortement associées à une augmentation de l'incidence des TSA dans cette population (>283% pour chaque pourcentage d'augmentation des malformations citées) et également avec un effet moindre, à la déficience intellectuelle [33]. Plus spécifiquement, ces produits chimiques perturbateurs endocriniens étaient associés à un risque plus élevé de survenue de TSA dans la descendance des sujets touchés et particulièrement lorsque l'enfant était un garçon et dans une moindre mesure lorsque la descendance était féminine. Une autre étude issue d'une cohorte danoise montre que les niveaux d'hormones stéroïdiennes dans le ventre de la mère, mesurées par amniocentèse pendant la grossesse sont corrélés au risque pour l'enfant à naître de développer un TSA [31]. Une autre étude de cohorte suédoise a elle montré que le syndrome des ovaires polykystiques chez la mère qui lui-même est responsable d'un niveau plus élevé de concentration d'androgènes dans l'utérus est un facteur de risque de TSA, mais aussi de TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité), suggérant l'impact de l'imprégnation hormonale prénatale sur le développement cérébral, même s'il ne s'agit pas uniquement d'hormone mais probablement d'une question d'interaction hormone/système immunitaire [32, 34].

Enfin, une étude aux Etats Unis s'est intéressée aux fratries d'enfants avec TSA (la cohorte « EARLI » pour « Early Autism Risk Longitudinal Investigation cohort »). Les chercheurs ont dosé

avant la naissance, le taux de testostérone présent dans le sang du cordon ombilical des futurs frères et sœurs de patients atteints de TSA et ils l'ont comparé plus tard, aux scores à la SRS (Social Responsiveness Scale, une échelle qui mesure les signes cliniques de TSA chez l'enfant) obtenu par ce frère ou cette sœur. Les résultats sur la cohorte globale ne sont pas significatifs, mais lorsque l'échantillon des enfants à risque de développer un TSA (fratrie d'enfant porteur), est stratifié selon le sexe, on voit qu'il existe une association significative entre le taux de testostérone dosée dans le cordon ombilical et le score à la SRS uniquement si l'enfant est une fille. Il faut donc la combinaison des facteurs génétiques, sexuels et environnementaux pour aboutir à une vulnérabilité et à un risque statistique de développer un TSA, au moins dans cette cohorte [35].

Enfin, une dernière étude sur le modèle murin *Cntnap2* de TSA chez la souris a montré qu'il existe des interactions gènes-environnement elles aussi liées au sexe. En effet, l'immuno-activation maternelle induite dans cette étude par LPS (lipopolysaccharides), a entraîné dans la descendance mutée artificiellement de la souris, des anomalies des interactions sociales, évocatrices de TSA, seulement si la descendance était une souris mâle et non si la descendance était une souris femelle. Même si nous n'avons pas d'étude équivalente chez l'homme, il est probable qu'il existe également des modalités d'interactions gènes*environnement *sexe qui puissent participer à la compréhension des TSA.

Pour conclure, nous savons qu'il existe des mutations de novo qui sont des facteurs de risques pour développer un TSA. Nous savons que l'activation immunologique maternelle, les mécanismes de cascades hormonales et les changements biologiques qu'elles induisent agissent sur l'expression de certains gènes dont l'expression est elle-même déjà modérée par le sexe de l'individu, et que l'environnement peut lui aussi agir à un niveau du modèle, lui aussi de manière différente en fonction du sexe de l'enfant. Nous savons maintenant aussi qu'il est probable que si ces facteurs liés au sexe et au genre aient un impact sur l'émergence des anomalies biologiques et physiologiques qui précipitent le trouble neurodéveloppemental, ils modulent les risques et ne constituent pas en eux-mêmes un facteur causal simple. Ce ne sont pas le sexe et le genre eux-mêmes qui constituent le facteur de risque, mais ce sont les facteurs en lien avec le sexe et le genre qui modifient

les processus de risques ou les processus de protection menant au trouble du Spectre de l'Autisme [1].

Nous savons aussi que l'autisme est une condition à prédominance masculine, mais dans un ratio de 3 homme pour 1 femme plus probablement. Par ailleurs nous pensons qu'il est possible que les femmes et les hommes présentent différemment leurs caractéristiques autistiques, et qu'il ne s'agisse probablement pas d'une histoire de sexe, mais plutôt de genre. En effet, le « contexte genré » de l'individu est plus susceptible d'affecter la présentation de l'autisme de la personne et ce serait plus particulièrement les stéréotypes liés au genre associés aux stéréotypes liés à l'autisme lui-même qui conduiraient en fait à une sous-reconnaissance de l'autisme chez la femme.

En termes d'étiologie ou de voies de développement, nous savons que les filles/femmes semblent protégées par leur genre. Mais les mécanismes exacts de risque ou de protection restent encore méconnus. Si les facteurs liés au sexe et au développement du genre connus dans la population typique peuvent être liés à l'émergence de l'autisme, c'est probablement relatif à un jeu d'interaction entre la génétique et l'environnement. Ces facteurs ne caractérisent pas à eux seuls des facteurs de risque ou de protection isolés.

Références

- [1] D. Joel and M. M. McCarthy. Incorporating sex as a biological variable in neuropsychiatric research : Where are we now and where should we be ? *Neuropsychopharmacology*, 42(2) :379–385, 2017.
- [2] M. M. McCarthy. Sex differences in the developing brain as a source of inherent risk. *Nat Genet*, 18(4) :361–372, 2016.
- [3] D. M. Werling. The role of sex-differential biology in risk for autism spectrum disorder. *Biol Sex Differ*, 7 :58, 2016.
- [4] R. Loomes, L. Hull, and W. P. L. Mandy. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder ? a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 56(6) :466–474, 2017.
- [5] T. W. Frazier and A. Y. Hardan. Equivalence of symptom dimensions in females and males with autism. *J Neurosci*, 21(6) :749–759, 2017.
- [6] T. W. Frazier, S. Georgiades, S. L. Bishop, et al. Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the simons simplex collection. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(3) :329–40.e1–3, 2014.
- [7] P. J. Van Wijngaarden-Cremers, E. van Eeten, W. B. Groen, et al. Gender and age differences in the core triad of impairments in autism spectrum disorders : a systematic review

- and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*, 44(3) :627–35, 2014.
- [8] P. Szatmari, X. Q. Liu, J. Goldberg, et al. Sex differences in repetitive stereotyped behaviors in autism : implications for genetic liability. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 159B(1) :5–12, Jan 2012.
- [9] Y. J. Howe, J. A. O'Rourke, Y. Yatchmink, et al. Female autism phenotypes investigated at different levels of language and developmental abilities. *J Autism Dev Disord*, 45(11) :3537–49, 2015.
- [10] T. Charman, E. Loth, J. Tillmann, et al. The eu-aims longitudinal european autism project (leap) : clinical characterisation. *Mol Autism*, 8 :27, 2017.
- [11] S. H. Ameis, Z. J. Daskalakis, D. M. Blumberger, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Executive Function Deficits in Autism Spectrum Disorder : Clinical Trial Approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(5) :413–421, Jun 2017.
- [12] F. Sedgewick, V. Hill, R. Yates, et al. Gender differences in the social motivation and friendship experiences of autistic and non-autistic adolescents. *J Autism Dev Disord*, 46(4) :1297–306, 2016.
- [13] L. Hull, K. V. Petrides, C. Allison, et al. "putting on my best normal" : Social camouflaging in adults with autism spectrum conditions. *J Autism Dev Disord*, 47(8) :2519–2534, 2017.
- [14] K. Dworzynski, A. Ronald, P. Bolton, et al. How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(8) :788–97, 2012.
- [15] J. Duvekot, J. van der Ende, F. C. Verhulst, et al. Factors influencing the probability of a diagnosis of autism spectrum disorder in girls versus boys. *Autism*, 21(6) :646–658, 2017.
- [16] I. Iossifov, M. Ronemus, D. Levy, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron*, 74(2) :285–99, 2012.
- [17] X. Ji, R. L. Kember, C. D. Brown, et al. Increased burden of deleterious variants in essential genes in autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(52) :15054–15059, 2016.
- [18] J. A. Kosmicki, K. E. Samocha, D. P. Howrigan, et al. Refining the role of de novo protein-truncating variants in neurodevelopmental disorders by using population reference samples. *Nat Genet.*, 49(4) :504–510, 2017.
- [19] M. Schaer, J. Kochalka, A. Padmanabhan, et al. Sex differences in cortical volume and gyrification in autism. *Mol Autism*, 6 :42, 2015.
- [20] F. D. Beacher, L. Minati, S. Baron-Cohen, et al. Autism attenuates sex differences in brain structure : a combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(1) :83–9, 2012.
- [21] A. Nair, J. M. Treiber, D. K. Shukla, et al. Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder : a study of functional and anatomical connectivity. *Brain*, 136(Pt 6) :1942–55, 2013.
- [22] C. W. Nordahl, A. M. Iosif, G. S. Young, et al. Sex differences in the corpus callosum in preschool-aged children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*, 6 :26, 2015.
- [23] E. A. Zeestraten, M. C. Gudbrandsen, E. Daly, et al. Sex differences in frontal lobe connectivity in adults with autism spectrum conditions. *Transl Psychiatry*, 7(4) :e1090, 2017.
- [24] C. Ecker, D. S. Andrews, C. M. Gudbrandsen, et al. Association between the probability of autism spectrum disorder and normative sex-related phenotypic diversity in brain structure. *JAMA Psychiatry*, 74(4) :329–338, 2017.
- [25] A. Irimia, C. M. Torgerson, Z. J. Jacokes, et al. The connectomes of males and females with autism spectrum disorder have significantly different white matter connectivity densities. *Sci Rep*, 7 :46401, 2017.
- [26] M. N. Ziats and O. M. Rennert. Sex-biased gene expression in the developing brain : implications for autism spectrum disorders. *Mol Autism*, 4(1) :10, 2013.
- [27] D. M. Werling, N. N. Parikshak, and D. H. Geschwind. Gene expression in human brain implicates sexually dimorphic pathways in autism spectrum disorders. *Nat Commun*, 7 :10717, 2016.
- [28] J. F. Hoffman, C. L. Wright, and M. M. McCarthy. A Critical Period in Purkinje Cell Development Is Mediated by Local Estradiol Synthesis, Disrupted by Inflammation, and Has Enduring Consequences Only for Males. *J. Neurosci.*, 36(39) :10039–10049, Sep 2016.
- [29] M. M. McCarthy and C. L. Wright. Convergence of sex differences and the neuroimmune system in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, 81(5) :402–410, 2017.
- [30] S. Arver, B. K. Lee, C. Magnusson, et al. Increased surface area, but not cortical thickness, in a subset of young boys with autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*, 9(2) :232–48, 2016.
- [31] S. Baron-Cohen, B. Auyeung, B. Norgaard-Pedersen, et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry*, 20(3) :369–76, 2015.
- [32] K. Kosidou, C. Dalman, and L. Widman. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring : a population-based nationwide study in sweden. *Mol Psychiatry*, 21(10) :1441–8, 2016.
- [33] A. Rzhetsky, S. C. Bagley, K. Wang, et al. Environmental and state-level regulatory factors affect the incidence of autism and intellectual disability. *PLoS Comput Biol*, 10(3) :e1003518, 2014.
- [34] B. K. Lee, S. Arver, L. Widman, et al. Maternal hirsutism and autism spectrum disorders in offspring. *Autism Res*, 10(9) :1544–1546, 2017.
- [35] B. Y. Park, B. K. Lee, I. Burstyn, et al. Umbilical cord blood androgen levels and asd-related phenotypes at 12 and 36 months in an enriched risk cohort study. *Mol Autism*, 8 :3, 2017.
- [36] W. Mandy and M. C. Lai. Annual research review : The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry*, 57(3) :271–92, 2016.

Mécanismes moléculaires et cellulaires régulés par les androgènes : Possible contribution à l'augmentation du risque de développer un TSA chez les garçons

Dr. Amélie PITON¹

Résumé par : Jean-Pierre Malen

JE travaille dans l'équipe de Jean-Louis Mandel. À l'IGBMC à Strasbourg, on s'intéresse aux bases génétiques et moléculaires de la déficience intellectuelle et des troubles du spectre autistique. Je travaille également dans le laboratoire de diagnostic des hôpitaux universitaires de Strasbourg qui était dirigé par Jean-Louis MANDEL et qui l'est maintenant par Jamel CHELLY, laboratoire où on réalise un diagnostic moléculaire pour des personnes avec déficience intellectuelle ou troubles du spectre autistique.

Chacun sait qu'il y a un excès de garçons atteints par rapport aux filles dans les maladies du développement du cerveau, dites maladies neurodéveloppementales. Cet excès existe pour la déficience intellectuelle seule, où on a 1,4 fois plus de garçons atteints que de filles mais il est beaucoup plus fort pour l'autisme, avec environ 4 fois plus de garçons atteints que de filles.

La première hypothèse pour expliquer cet excès de garçons atteints a été de penser à des anomalies génétiques sur le chromosome X. Ce chromosome est présent en deux copies chez les filles et en une seule copie chez les garçons. Des études de liaisons, d'associations ont été réalisées, puis de séquençage de gènes sur ce chromosome. J'ai réalisé mon stage post-doctoral au Canada dans le laboratoire de Guy ROULEAU et je me suis justement intéressée à l'étude des gènes du chromosome X et à les séquencer pour trouver des mutations pathogènes chez des individus avec trouble du spectre autistique, sur une cohorte de 142 personnes autistes avec majoritairement des garçons, 120 garçons.

En analysant ces gènes, nous avons été déçus, puisque rien n'a été trouvé d'évident chez les garçons. On a trouvé seulement 2 mutations pathogènes

dans des gènes du chromosome X, qui étaient toutes les deux chez des filles. L'explication de l'excès de garçons par des mutations sur le chromosome X n'est donc pas probante. Ma collègue Christel DEPIENNE à Paris, a fait, une étude du même genre où elle a étudié 12 familles avec 2 garçons atteints de troubles du spectre autistique. Elle a étudié tous les gènes du chromosome X. Il n'y a pas vraiment de mutations pathogènes identifiées, à part une mutation dans le gène TMLHE, mais qui s'avère être plutôt un facteur de risque.

Au final, l'investigation du chromosome X dans les troubles du spectre autistique, s'est avérée assez décevante. A Strasbourg, nous avons fait des investigations génétiques chez des personnes avec déficience intellectuelle, avec ou sans trouble du spectre autistique, sur une cohorte de plus de 1000 individus, ces trois dernières années. Il se trouve qu'il y a plus de mutations pathogènes chez les filles, que chez les garçons. Nous avons donc une différence de mutations identifiées très significative entre garçons et filles atteints, mais cela ne concerne pas les mutations sur le chromosome X, pour lesquelles nous n'avons pas noté de différence significative.

D'autres études montrent des résultats qui vont dans le même sens. Par exemple, ce grand projet, en Angleterre, où ont été analysés plus de 4000 individus avec troubles du neuro-développement, (DI, TSA, et autres), et là aussi, ils ont pu montrer que les garçons avaient tendance à avoir moins de mutations pathogènes que les filles.

Pour les anomalies du nombre de copies, il a été montré qu'il y avait plus d'anomalies du nombre de copies, et qu'elles sont plus grandes (donc touchant plus de gènes), chez les filles que chez les garçons. Il semble que les filles atteintes aient un fardeau géné-

1. Maître de Conférences en génétique et biologie moléculaire, Inserm CNRS

tique plus important pour développer des troubles du spectre autistique ou de la déficience intellectuelle.

Il semble que les filles soient mieux protégées contre le développement de troubles du spectre autistique alors que les garçons sont plus vulnérables. Le sous-diagnostic des filles dont on a parlé à la présentation précédente (cf. LAI) est un biais envisageable.

Les mutations pathogènes dans les gènes du chromosome X, nous venons de le voir, ne peuvent pas expliquer le ratio entre filles et garçons. Par contre, on ne peut pas exclure qu'il puisse y avoir d'autres choses plus subtiles sur le chromosome X qui pourraient participer à cet excès de garçons atteints. Les gènes qui sont situés sur le chromosome Y, même s'ils sont peu nombreux pourraient être impliqués. L'autre hypothèse, l'autre différence entre les filles et les garçons au niveau biologique est l'imprégnation par les hormones masculines, les androgènes. Nous nous sommes intéressés à cette hypothèse du rôle des androgènes comme la testostérone, pendant le développement du cerveau, qui pourrait rendre les garçons plus vulnérables à l'autisme.

Il y a beaucoup de travaux qui ont été réalisés sur une association possible entre autisme, traits autistiques et taux de testostérone. Les travaux de l'équipe de Simon Baron-Cohen montrent une corrélation entre les traits autistiques des individus et le taux de testostérone fœtal auquel ils ont été exposés.

Lors du développement du cerveau, on a différentes étapes. Une étape importante est la prolifération des précurseurs neuronaux, puis leur migration, puis leur différenciation avec l'établissement des synapses. Les gènes et l'environnement peuvent avoir une influence sur une ou plusieurs de ces étapes et la testostérone pourrait influencer une ou plusieurs de ces étapes.

L'imprégnation du cerveau en développement par la testostérone ne conduirait pas à l'autisme puisque tous les garçons ne présentent pas de TSA, mais pourrait être un terrain, on va dire, défavorable avec éventuellement action d'autres facteurs environnementaux et génétiques qui agiraient sur les mêmes voies et conduiraient au développement de ces troubles.

Voilà la courbe qui montre la production de testostérone par un garçon au cours de sa vie (Fig. 1a). Vous voyez que ce taux augmente bien sûr à partir de la puberté, mais, vous avez deux pics très précoces de production de testostérone. Un dans la phase in utero, et un juste après la naissance, qui sont des pé-

riodes critiques pour le développement du cerveau.

Le rôle de la testostérone a beaucoup été étudié, notamment chez les animaux. Chez les rongeurs et autres espèces d'animaux, dans la mise en place du comportement reproductif, mais chez l'homme, on a peu de connaissances sur l'action de la testostérone.

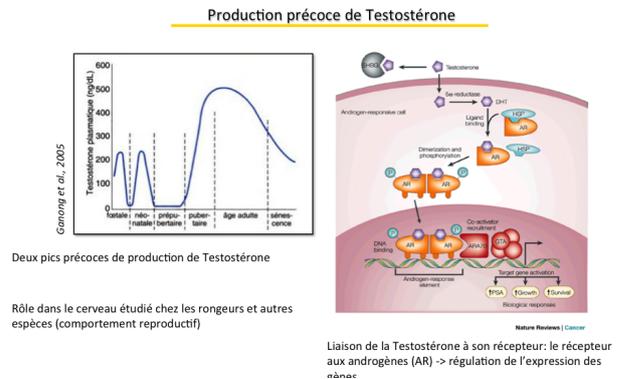


Figure 1 – gauche (1a) - droite (1b)

La testostérone, entre dans la cellule et elle va se lier à son récepteur, qu'on appelle le récepteur aux androgènes, qui va être symbolisé par (AR) pendant le reste de la présentation. Une fois ce récepteur lié à son ligand, il va passer du cytoplasme jusqu'au noyau, où il va aller se fixer sur l'ADN et réguler l'expression de gènes cibles.

L'hypothèse qu'on voulait étudier, c'est : « Est-ce qu'une exposition du cerveau en développement aux androgènes pourrait contribuer à une augmentation du risque de développer un trouble du spectre autistique chez les garçons ? »

Cette question, nous l'avons abordée en essayant de voir s'il existe un recouvrement, entre les gènes régulés par les androgènes, les gènes, ou les voies cellulaires, qui sont importantes pour le développement du cerveau et les gènes, ou les voies cellulaires, impliqués, dans les TSA.

Pour ce faire, on a utilisé des cellules, les précurseurs neuronaux, qu'on peut multiplier in vitro et qui ont été différenciées à partir de cellules-souches embryonnaires humaines. Ces cellules, on peut les multiplier, mais on peut aussi les différencier. Elles vont donner des beaux réseaux neuronaux et établir des synapses.

On a décidé de traiter ces précurseurs neuronaux avec de la testostérone ou des dérivés de la testostérone, notamment, avec la dihydro-testostérone (DHT), qui est un métabolite plus actif que la testostérone et qui se fixe aux récepteurs aux androgènes pour aller réguler l'expression des gènes.

Tous les ARN messagers fabriqués par ces cellules, exposées ou non à cette DHT, ont été sé-

quencés. On a regardé aussi sur quelle région de l'ADN, du génome, allait se fixer ce récepteur aux androgènes, par une technique qu'on appelle « chromatine-immuno-précipitation », suivi de séquençage haut débit.

238 gènes ont été mis en évidence, gènes qui sont régulés après un traitement aux androgènes. Ces gènes sont soit, surexprimés après un traitement, soit, sous-exprimés. Les taux de changement de l'expression de ces gènes sont très faibles puisqu'on a, au maximum, des facteurs de 2, soit d'augmentation de l'expression, soit de réduction de l'expression.

Les voies cellulaires, dans lesquelles ces gènes régulés par les androgènes étaient impliqués ont été étudiées. Vous trouvez par exemple des gènes jouant un rôle dans l'adhésion cellulaire (importante pour l'établissement des synapses), beaucoup de protéines qui sont exprimées au niveau de la membrane des cellules ou des protéines qui vont être impliquées dans la réponse à des facteurs de croissance.

Même si ces facteurs d'induction ou de répression d'expression des gènes étaient assez faibles, ils étaient reproductibles. On a pu vérifier, pour certains gènes cibles identifiés comme le gène RGCC, que le traitement avec différentes concentrations de différents androgènes (DHT, testostérone, ou R1881), analogue synthétique de la testostérone, induisait à chaque fois l'expression de ce gène. On a aussi pu vérifier que cette augmentation de l'expression des ARN se traduit par une augmentation de la protéine correspondante.

On a ensuite posé la question de la reproductibilité de nos résultats dans les cellules neuronales obtenues à partir d'autres individus, donc sur un autre fond génétique. On a pris trois autres lignées neuronales qui ont été obtenues, deux à partir de garçons et une, à partir d'une fille. Et on retrouve à chaque fois l'augmentation de l'expression de nos gènes cibles.

On s'est ensuite posé la question : « Est-ce que cette régulation passe par le récepteur à la DHT, le récepteur aux androgènes ? »

Pour examiner cette question, on a inactivé ce récepteur aux androgènes dans nos cellules, et l'augmentation de l'expression que vous aviez après traitement aux androgènes, vous ne pouvez plus la retrouver une fois que vous avez inactivé le récepteur.

Pour confirmer nos résultats, on a pris une lignée cellulaire qui n'exprime pas le récepteur aux androgènes. Dans ce cas, on ne retrouve pas l'augmentation de l'expression de nos gènes cibles après trai-

tement aux androgènes. A l'inverse quand on surexprime ce récepteur dans ces cellules, on retrouve une surexpression de ces gènes.

Le deuxième point auquel nous nous sommes intéressés, est de mettre en évidence les régions du génome sur lesquelles ce récepteur aux androgènes va se fixer pour réguler l'expression du gène. Donc on a immuno-précipité, et récupéré ce récepteur aux androgènes collé et fixé à son ADN et on a regardé quelle était la séquence de l'ADN en question. On a identifié comme ça plus de 6000 séquences sur le génome qui fixent le récepteur aux androgènes.

La plupart de ces séquences sont situées dans des séquences promotrices des gènes (Fig. 1). Des séquences qui vont être impliquées dans la régulation de l'expression des gènes.

Ce qui nous a intéressés, c'est que parmi nos gènes cibles, qu'on avait identifiés et dont l'expression est régulée par les androgènes, il y en a presque la moitié qui contient ce genre de séquence où se fixent les récepteurs aux androgènes.

On en vient à notre question : « Est-ce que parmi les gènes cibles des androgènes identifiés dans les cellules neuronales, on a un chevauchement avec les gènes impliqués dans les troubles du spectre autistique ? »

Nous avons commencé par étudier les gènes impliqués dans les formes monogéniques des troubles du spectre autistique. Pour avoir une liste non biaisée, on a pris la liste que donne une des bases de données qui est la SFARI Database qui recense tous les gènes impliqués de près ou de loin dans l'autisme. On a pris seulement ceux dont on il est à peu près sûr qu'ils soient impliqués dans l'autisme. Il y en a, 259 gènes qui ont une probabilité forte d'être impliqué dans l'autisme et on en trouve qui sont des gènes cibles des androgènes. Vous trouvez par exemple la « neurologin 4 » ou le gène « Pten » et d'autres gènes intéressants.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux gènes qui ont été décrits comme associés aux TSA, soit par des études de gènes candidats, soit lors de « Genome Wide Association Studies ». Ici encore nous trouvons un chevauchement, avec 8 de ces gènes sur les 299 qui sont des gènes cibles des androgènes. Parmi eux, on trouve le gène NRCAM dont je vous dirai un mot juste après. Et puis, de façon plus intéressante, on a eu un enrichissement encore plus significatif quand on s'est intéressés aux gènes qui ont été identifiés comme différentiellement exprimés chez

des individus avec TSA.

On a pris l'ensemble des données qui sont collectées dans une autre base de données qui est l'Autism KB Database, où ont été colligées toutes les données d'études d'expression faites dans différents tissus, du sang, du cerveau chez des individus avec autisme, comparés à des contrôles.

Parmi tous ces gènes, les 1660 gènes qui ont été trouvés, au moins une fois différentiellement exprimés chez les individus avec autisme, on en a 39 qui sont des gènes cibles des androgènes. Donc un enrichissement assez significatif, qui est encore plus significatif quand on restreint cette liste à une des dernières études qui a été publiée, Parishak (2016). Dans cette étude, a été examinée l'expression des gènes dans des cortex d'individus avec autisme versus des contrôles. On n'a pris que les gènes qui étaient « up-régulés », exprimés plus fortement chez les individus avec TSA, et on a comparé avec nos gènes qui eux étaient « up-régulés » par les androgènes et on trouve 18 gènes qui se recouvrent. Un chevauchement qui est très significatif.

Parmi ces gènes, vous avez le gène FAM107A. Ce gène est un des gènes qui se trouve dans le chevauchement entre les gènes impliqués ou au moins différentiellement exprimés chez les individus autistes et les gènes régulés par les androgènes. C'est un gène fortement exprimé dans le cerveau. On sait qu'il est impliqué dans la prolifération, la survie cellulaire. Il a un rôle dans la régulation de la croissance des dendrites et de l'axone, dans l'établissement des synapses, dans la croissance du neurone. Il a été montré qu'il est surexprimé dans le cortex des personnes avec TSA par au moins trois études différentes. Chez la souris, quand on surexprime ce gène, on obtient une modification de sa cognition et de ses relations sociales. C'est donc un bon gène candidat.

Le deuxième gène candidat qui nous a intéressés, est le gène NRCAM qui code une protéine d'adhérence et qui est impliqué dans la croissance et la guidance axonale. Il y a plusieurs petits exons de ce gène qui peuvent être, inclus ou exclus, dans l'ARN messenger qui va donner la protéine. Cette inclusion ou cette exclusion, est régulée par une protéine qui s'appelle A2BP1, largement surexprimée chez les individus avec autisme. Il y a déjà des preuves que ce gène est impliqué dans l'autisme. Différents polymorphismes dans ce gène NRCAM ont été trouvés associés aux TSA. Plusieurs délétions de ce gène ont été rapportées chez des personnes avec TSA. La sou-

ris confirme un rôle de ce gène dans la sociabilité. Quand on inactive ce gène chez la souris, on a une diminution de la sociabilité seulement chez les mâles, et une diminution de l'apprentissage dans les deux sexes.

On a ensuite regardé de façon plus globale si, quand on traite nos précurseurs neuronaux avec des androgènes, on a un effet sur leur capacité à se multiplier, et on a vu que oui. Quand vous inactivez le récepteur aux androgènes, vous n'avez plus aucun effet du traitement par la DHT sur la prolifération.

On a également voulu regarder si on a un effet des androgènes sur la différenciation en neurones. On n'a pas observé d'effet dans un milieu normal.

Dans un milieu normal, quand on rajoute de la DHT, au cours des 17 jours de différenciation, il n'y a aucune différence. En revanche, si on met les cellules dans un milieu appauvri, les cellules vont mourir, on n'aura aucun neurone à la fin, si on supplémente ce milieu avec des androgènes, vous allez avoir une survie des précurseurs neuronaux qui vont donner des neurones et établir des connexions. On a montré que les androgènes jouent un rôle dans la survie des précurseurs neuronaux lors de leur différenciation en neurones dans des conditions appauvries.

Les précurseurs neuronaux sont un bon modèle d'étude du rôle des androgènes au cours du développement du cerveau avec la limite qui est celle d'étudier des cellules in vitro, bien loin de toute la complexité du développement du cerveau in vivo chez l'homme.

Pour conclure, on a montré qu'un traitement des précurseurs neuronaux aux androgènes allait réguler l'expression d'un nombre restreint de gènes, avec une amplitude assez limitée, mais que cette régulation est reproductible, et on trouve une séquence de fixation du récepteur des androgènes dans presque la moitié de ces gènes.

On a montré que cette régulation est dépendante justement de ce récepteur aux androgènes et que ces gènes sont enrichis en gènes mutés, dans les formes monogéniques ou associées aux TSA.

On a identifié un chevauchement très significatif entre les gènes qui sont "up-régulés" par les androgènes et ceux qui sont le plus exprimés chez les individus avec TSA.

Enfin, on a montré que la testostérone, la dihydroxi-testostérone (DHT) peut augmenter la prolifération des précurseurs neuronaux et les protéger contre une mort cellulaire dans un milieu ap-

pauvri.

Chez les personnes avec TSA, les travaux d'Eric COURCHESNE et de ses collaborateurs, ont montré qu'il y a une prolifération en excès de ces précurseurs neuronaux au cours du développement du cerveau.

Donc, on tient là un point, un chevauchement important. On cherchait ce chevauchement qui pourrait être justement cette surprolifération des précurseurs neuronaux et les 18 gènes qu'on a trouvés régulés par les androgènes et qui sont surexprimés chez les individus avec autisme.

Et puis, on va s'intéresser maintenant à tout ce qui est protéines qui interagissent directement avec le récepteur aux androgènes. Par exemple, on sait que la protéine FOXP1, codée par un gène muté dans des formes monogéniques de TSA, est un interacteur du récepteur aux androgènes.

La liste de gènes qu'on a générée, est une liste de gènes cibles des androgènes dans des cellules neurales, pourrait être utilisée pour d'autres maladies neuro-développementales où existe aussi un excès de garçons atteints.

Ce qui pourrait être intéressant, c'est de savoir s'il y a d'autres facteurs environnementaux qui pourraient venir ici participer à ce chevauchement? Récemment, il y a un article qui a été publié où est étudiée l'exposition à beaucoup de fongicides. Notamment un fongicide qu'on appelle la pyraclostrobine qui est utilisée dans les cultures de céréales, mais aussi dans les vignes en France.

Ils ont montré, quand ils mettent ce fongicide sur des cellules neurales, cette fois-ci chez la souris, une augmentation de l'expression de certains gènes dont des gènes qui sont aussi augmentés chez les personnes avec TSA.

Parmi nos 18 gènes régulés par les androgènes et différenciellement exprimés chez les individus avec TSA, la moitié est également régulée par ce fongicide, la pyraclostrobine.

Donc, il pourrait être intéressant de voir s'il y a une interaction. Cette fois-ci non pas entre gène et environnement, mais entre environnement et environnement, en mettant de la testostérone et des pesticides, en voyant s'il y a un effet additif là-dedans.

Je voudrais terminer en remerciant toute l'équipe qui est impliquée dans ce projet, Jean-Louis MANDEL qui a lancé et supervisé ce projet. Puis la doctorante qui a généré une grande partie de ces résultats, Angélique QUARTIER, qui a montré beaucoup d'acharnement et de persévérance pendant ses 4 ans de doctorat. Enfin toutes les plateformes de haut débit de l'IGBMC qui nous ont permis de réaliser ces travaux et nos collaborateurs à l'institut ISTEM.

Références

- [1] A. Piton, C. Redin, and J. L. Mandel. XLID-causing mutations and associated genes challenged in light of data from large-scale human exome sequencing. *Am. J. Hum. Genet.*, 93(2) :368–383, Aug 2013.
- [2] A. Piton, J. L. Michaud, H. Peng, et al. Mutations in the calcium-related gene IL1RAPL1 are associated with autism. *Hum. Mol. Genet.*, 17(24) :3965–3974, Dec 2008.
- [3] A. Piton, J. Gauthier, F. F. Hamdan, et al. Systematic resequencing of X-chromosome synaptic genes in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 16(8) :867–880, Aug 2011.
- [4] A. Piton, H. Poquet, C. Redin, et al. 20 ans après : a second mutation in MAOA identified by targeted high-throughput sequencing in a family with altered behavior and cognition. *Eur. J. Hum. Genet.*, 22(6) :776–783, Jun 2014.

■

Anomalies immuno-inflammatoires et troubles du spectre autistique (TSA)

Pr Marion LEBOYER¹, Ryad Tamouza, Laure Tabouy

Résumé par : Jacqueline Mansourian-Robert et Pierre Defresne

C E sujet d'intérêt majeur aujourd'hui dans le domaine de l'autisme concerne l'exploration des anomalies immuno-inflammatoires, dans le but d'une part de développer des marqueurs diagnostiques qui manquent cruellement en psychiatrie et dans l'autisme en particulier, et d'autre part d'identifier des nouvelles stratégies thérapeutiques.

Le contexte immuno-inflammatoire peut-être évoqué dans l'autisme pour trois raisons principales : d'une part, outre les signes classiques d'autisme en rapport avec les interactions sociales et les comportements stéréotypés, on retrouve chez 30 à 70 % des personnes des altérations immunitaires et des symptômes gastro-intestinaux. D'autre part, le nombre de cas de TSA rapportés est en constante augmentation, ce qui évoque très fortement la présence de facteurs de risques environnementaux. Enfin, il y a aussi des facteurs de vulnérabilité génétique d'ordre immunitaire. En effet, outre les mutations fonctionnelles de gènes impliqués dans le développement cérébral, on a montré l'association avec des gènes impliqués dans le système immunitaire, qui constituent probablement un terrain de vulnérabilité face à des facteurs d'environnement que sont les atteintes inflammatoires et les maladies auto-immunes chez la maman, celles-ci entraînant une cascade immuno-inflammatoire qui a des conséquences au niveau périphérique, central et digestif [1].

Il y a en effet un lien extrêmement important entre le système immunitaire et le système nerveux central [2]. Alors qu'on pensait auparavant que ces deux systèmes étaient complètement indépendants, on sait aujourd'hui que les anomalies du système immunitaire peuvent avoir un impact sur le développement du système nerveux central. Le modèle, qui reste à préciser bien sûr, est que des événements de nature inflammatoire survenant durant la grossesse (infec-

tions ou atteintes auto-immunes) déclenchent la production de diverses molécules de l'inflammation qui altèrent le développement cérébral (la microglie, les astrocytes, les synapses...) [3].

Les premières observations épidémiologiques mettant en lien les facteurs de risque inflammatoires durant la grossesse et la survenue d'autisme datent des années 70 à l'occasion d'une pandémie de rubéole [4]. Plus tard, les registres suédois ont permis de mettre en évidence une augmentation du risque de survenue d'autisme lorsque les mères avaient été hospitalisées pour une infection virale ou une fièvre [5]. Ces observations ont été répliquées dans les années 2000 ainsi que plus tard par Paul Paterson en Californie qui a montré l'association d'infections maternelles avec la survenue ultérieure d'autisme [6]. Des chercheurs ont également développé un modèle animal qui s'appelle « Maternal Immune Activation », qui est un modèle dans lequel on déclenche chez la ratte gestante des infections qui miment donc les infections prénatales, qui déclenchent dans la descendance des anomalies du comportement et de la sociabilité, des comportements répétitifs, de l'anxiété, ainsi que des anomalies neuro-pathologiques (diminution des cellules de Purkinje, retard de migration des neurones, diminution du nombre des interneurons, élargissement ventriculaire,...), qui ressemblent à ce qui est observé dans l'autisme [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Plusieurs études ont également montré une élévation des cytokines pro-inflammatoires, à la fois au niveau sérique, mais aussi dans le liquide amniotique. Alan Browne, à Columbia University, a montré une élévation d'un marqueur classique de l'inflammation (la C-Reactive Protein) chez les mères dont les enfants vont plus tard développer un autisme [14, 15, 16, 17, 18, 2].

La deuxième voie pathologique d'intérêt est l'association avec des maladies auto-immunes dont on

1. Professeure, Pôle de Psychiatrie et d'Addictologie des HU Henri Mondor Université Paris-Est-Créteil Laboratoire « Psychiatrie Translationnelle », Inserm U955, Fondation FondaMental France

peut observer des poussées pendant la grossesse. On sait que le fœtus ne produit pas lui-même d'anticorps, mais qu'il est protégé par les anticorps maternels qui traversent la barrière placentaire. En situation pathologique, il peut y avoir un transfert d'auto-anticorps d'origine maternelle qui sont potentiellement neurotoxiques, c'est-à-dire qu'ils sont dirigés contre des récepteurs du cerveau fœtal en cours de maturation [19]. Par exemple, on retrouve des auto-anticorps « anti-protéines cérébrales fœtales » chez 11% des mères ayant un enfant avec TSA en l'absence de toute maladie auto-immune, ciblant donc des protéines impliquées dans la neurogénèse, la morphologie dendritique, l'aspect cellulaire, le métabolisme, la régulation de la transcription...[20, 21]

En plus de ces données biologiques, il y a aussi des données épidémiologiques qui montrent qu'il y a un « contexte auto-immun familial » dans certains cas d'autisme, c'est-à-dire une association entre la survenue d'autisme et la présence de pathologies auto-immunes familiales. Plusieurs études ont montré une augmentation de la prévalence des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus, diabète de type 1, hypothyroïdie, maladie cœliaque, myasthénie) en particulier chez les mères, dans les familles de patients ayant un trouble du spectre autistique, et de façon semble-t-il plus importante encore dans les familles dont un enfant présente un autisme régressif [22, 23, 24, 25, 26].

Le troisième élément marquant est la mise en évidence d'anomalies immuno-inflammatoires chez les personnes avec autisme elles-mêmes, à la fois au niveau central (activation des astrocytes et de la microglie, élévation des cytokines pro-inflammatoires...), au niveau périphérique (anomalie des profils cytokiniques sériques et des différentes classes d'immunoglobulines), au niveau génétique et au niveau digestif (troubles gastro-intestinaux, augmentation de la perméabilité intestinale...).

En préambule, il faut savoir qu'il existe d'une part une immunité innée, aspécifique, qui se déclenche immédiatement après un événement infectieux (avec notamment l'activation de cellules NK-pour Natural Killer) et d'autre part une immunité plus tardive et plus spécifique qui se déclenche à peu près 12 heures après l'agression infectieuse (avec notamment la sécrétion d'anticorps spécifiques à partir des lymphocytes B et la production de protéines à partir des lymphocytes T).

Dans l'autisme, on observe qu'il y a des ano-

malies de l'immunité innée et adaptative dans tous les compartiments périphériques : activation des monocytes et des cellules NK, augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL6, TNF α , IFN- γ) et chimiokines (MCP-1, IL8), diminution des protéines anti-inflammatoires (cytokines anti-inflammatoires TGF β , IL10) et altération qualitative des immunoglobulines. Il semble également que ce soit spécifiquement marqué chez les personnes avec un autisme régressif [4, 27, 28, 29, 30,31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

L'équipe de Marion Leboyer et l'équipe de la Salpêtrière (Vincent Vieillard et Patrice Devré) ont spécialement travaillé sur les cellules NK, effectrices de l'immunité innée dirigée contre les virus, les parasites, les bactéries intracellulaires. Elles ont une activité cytotoxique et permettent de déclencher l'étape suivante qui est l'immunité adaptative et la sécrétion de cytokines. Cette activité NK est anormale dans les maladies auto-immunes et a été jusqu'à présent peu étudiée dans l'autisme [46]. Leur étude « Info-R » montre chez une quarantaine d'autistes de haut niveau adultes (donc très à distance de quelque chose qui a pu se passer dans la vie intra-utérine) que les proportions des cellules NK sont préservées, mais qu'elles sont très activées et immatures comme si elles étaient toujours soumises à une infection, alors qu'on ne retrouve pas de trace d'infection virale dans les tests biologiques classiques, ce qui peut orienter les recherches par exemple vers des facteurs infectieux qui restent à déterminer... Une autre piste de recherche très active est la présence dans le sang des personnes avec autisme d'auto-anticorps : 30-70% des patients avec TSA ont des auto-anticorps circulants, surtout chez les patients avec un autisme régressif. Dans la même cohorte d'adultes autistes de haut niveau, on retrouve des auto-anticorps dans 60% des cas, spécialement dirigés contre des protéines digestives. Or on relève la présence de symptômes gastro-intestinaux chez 30 à 70% des personnes avec autisme, souvent accompagnés d'anomalies biologiques et histologiques [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59].

On retrouve aussi des anomalies du microbiote, qu'on appelle dysbioses, qui sont, dans le cadre de l'autisme, caractérisées par une diversité réduite du microbiote et par des déséquilibres de ce microbiote [60].

Le microbiote est l'ensemble de microorganismes (bactéries, levures, champignons, parasites,

virus) qui vivent dans notre corps, en bon équilibre et sans entraîner de maladie. On appelle microbiome l'ensemble du génome du microbiote. Chacun de nous possède un microbiote unique et spécifique, influencé par l'alimentation, l'environnement, la génétique, l'hygiène de vie, ... Celui-ci influence le développement du cerveau et le comportement. Les recherches sur le lien entre microbiote et autisme sont, à l'heure actuelle, très nombreuses.

Ces anomalies immuno-inflammatoires, entraînent des altérations immunitaires au niveau cérébral. On y retrouve une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , CCL2), une activation de la microglie, des anomalies génétiques avec une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans l'immunogénétique, et des signaux de stress oxydatif.

On a constaté qu'il existait des anomalies immuno-inflammatoires chez les mères, dans le sang périphérique, dans le système digestif et au niveau cérébral. Des recherches montrent aussi l'existence d'une plus grande vulnérabilité génétique des personnes avec autisme face aux infections ou à d'autres agents environnementaux. Ces études portent en particulier sur le système HLA (Human Leukocyte Antigen) qui est l'un des grands acteurs de la protection contre l'inflammation et le déclenchement de phénomènes auto-immuns (la reconnaissance et la défense du soi contre le non-soi). En 2013 a été réalisée une méta-analyse des GWAS (Genome-Wide Association Study) : une étude observant les variations génétiques entre individus en vue de mettre en évidence un lien entre certaines variations et certains phénotypes dans 5 pathologies psychiatriques dont l'autisme [61].

L'analyse haplotypique (réalisée avec Richard Delorme et Thomas Bourgeron) a montré des associations des troubles du spectre autistique avec des haplotypes particuliers : haplotype DRB1-DRB3 dont on trouve qu'il est plus fréquent dans l'autisme et HLA DRB3-DRB2 qui est moins fréquemment observé dans l'autisme (on parle d'haplotype de protection). Ce dernier est aussi un haplotype de protection dans la schizophrénie et est impliqué dans les réponses anti-infectieuses ainsi que dans certaines pathologies auto-immunes [62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72].

Tous ces travaux en cours montrent bien qu'il y a un terrain immunogénétique que l'on commence à découvrir et qui permet de comprendre cette plus grande vulnérabilité.

Pistes thérapeutiques La première piste est celle des antibiotiques : la minocycline a non seulement un effet anti-infectieux, mais il a aussi un effet sur le système nerveux central. En 2013, il y a eu une étude « minocycline vs placebo » sur 66 enfants ayant un autisme syndromique (X fragile) qui a montré une amélioration de l'anxiété et une amélioration des troubles de l'humeur. Ces résultats doivent bien sûr être confirmés mais sont intéressants [73].

La seconde piste thérapeutique est celle des probiotiques (Bacteroïdes Fragilis par exemple) puisqu'on a montré l'existence d'une dysbiose (un déséquilibre de la flore intestinale) chez certaines personnes avec autisme. En Californie, l'équipe d'Ellen Hsiao a mis en évidence, sur le modèle des infections provoquées chez la ratte gestante, une série d'anomalies en particulier au niveau de la barrière digestive avec une augmentation de la perméabilité de la barrière digestive [74]. L'administration de probiotiques permet non seulement de diminuer la perméabilité intestinale, mais également d'améliorer les comportements « autistic like », de diminuer l'anxiété, les comportements stéréotypés, et d'améliorer les comportements communicatifs [75].

La troisième piste concerne les anticorps anti cytokines qui sont pour le moment peu étudiés. Une seule étude publiée en 2016 par l'équipe de Choi [76], montre sur un modèle animal, que l'on peut déclencher avec une infection la production d'une cytokine appelée IL 17 associée à des anomalies dans la descendance, et qu'à l'inverse, on peut bloquer la survenue des comportements anormaux à l'aide d'anticorps anti-IL 17. Enfin la dernière piste thérapeutique qu'on explore avec le professeur Eliane Gluckman, spécialiste des greffes de cellules, est l'utilisation de cellules mésenchymateuses, qui pourraient avoir une action immunosuppressive comme elles le font dans un certain nombre de maladies auto-immunes où elles sont utilisées assez couramment maintenant [77]. Trois études précliniques sont actuellement menées en Chine, en Inde et aux États-Unis. Il est rappelé en conclusion que les chercheurs font face à de grandes difficultés pour obtenir des financements en France pour ce type de recherche. M. Leboyer annonce qu'elle et ses collaborateurs vont bientôt ouvrir à l'Hôpital Henri Mondor, une consultation pluridisciplinaire d'immuno-psychiatrie.

Toutes les références citées dans l'article sont disponibles à l'adresse www.arapi-autisme.fr/publicationArapiL.php.

De la mère à l'enfant : risques et conséquences psychiatriques de l'exposition in utero aux perturbateurs du neurodéveloppement

Pr. Marie-Odile KREBS¹

Résumé par : Nicole Bruneau et Dominique Fiard

Après quelques rappels généraux sur les échanges mère-fœtus, l'exposé de M. O. Krebs s'est focalisé sur les effets, sur le développement du cerveau, des médicaments anti-épileptiques d'une part et des perturbateurs endocriniens d'autre part pris par la mère durant la grossesse. Les mécanismes qui peuvent expliquer de tels effets ont ensuite été abordés à partir de plusieurs études dont celle menée par son équipe en partenariat avec une association de parents, Hhorages (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses).

1. Échange mère-fœtus

Le placenta est un lieu de passage primordial pour tous les éléments nécessaires au développement du fœtus. C'est à ce niveau que s'effectuent les échanges gazeux (oxygène de la mère vers le fœtus, gaz carbonique du fœtus vers la mère...) et que sont filtrés tous les éléments nécessaires au développement du fœtus. Ce filtre laisse cependant passer des substances non souhaitables comme des médicaments, des substances toxiques, des virus... Ces substances pourront altérer le développement en général et en particulier celui du cerveau qui commence très précocement pendant la vie fœtale (4 à 5 semaines après la fécondation) et se poursuit jusqu'à l'âge adulte.

Les troubles du développement comprennent la déficience intellectuelle, les troubles du spectre autistique, certains troubles spécifiques des apprentissages et troubles moteurs, mais également maintenant, et à juste titre, des troubles psychotiques qui ne se révèlent qu'à l'adolescence. On considère aujourd'hui qu'il existe un continuum entre les différentes pathologies mentales (précoces comme la déficience intellectuelle et les troubles du spectre de l'autisme ou à apparition plus tardive comme la schizophré-

nie, ou les troubles bipolaires). Bien que ce soient des maladies différentes, elles partagent un certain nombre de mécanismes physiopathologiques [1].

Plus les anomalies du développement sont nombreuses, plus leur poids se traduit par des altérations du fonctionnement cognitif sur lesquelles peuvent se rajouter des symptômes affectifs. Ainsi la dépression, trouble de régulation de l'humeur, des émotions, est également considérée aujourd'hui comme un trouble cognitif qui se manifeste par une manière particulière de « lire » le monde. Le développement n'est pas figé. Tout au long de la vie des facteurs délétères peuvent se cumuler et l'altérer, de même que des facteurs positifs peuvent contribuer à l'améliorer. Le stress, par exemple, est un facteur bien connu qui influence le neurodéveloppement ; il « retentit » sur l'expression d'un certain nombre de troubles d'origine très précoce et peut avoir des conséquences jusqu'à la fin de la vie. Ainsi un vieillissement prématuré peut s'observer dans certains troubles du neurodéveloppement.

2. Effets tératogènes des médicaments

Il s'agit des effets provoqués par certaines substances responsables de malformations de l'embryon lors de son développement in-utero. L'exemple historique de ces mécanismes est celui de la thalidomide. Ce médicament a été utilisé pour le traitement des nausées chez les femmes enceintes dans les années 1950. Ses effets délétères ont fait l'objet de publications durant la décennie suivante, montrant en particulier les anomalies de formation des membres et du schéma corporel dans son ensemble [7].

Les effets tératogènes de substances anti-épileptiques ont ensuite été montrés (phénobarbital, primidone, et phénytoïne) [8]. La reconnaissance de ces effets a été retardée par les discussions sur

1. SHU-CH Sainte-Anne ; Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques Inserm - U894 ; Institut de psychiatrie GDR 3557 (marie-odile.krebs@inserm.fr)

la question des bénéfiques/risques. L'épilepsie maternelle elle-même peut être à l'origine de davantage de malformations, voire de décès de fœtus, que les médicaments prescrits pour la maîtriser. Rappelons que ces risques concernent également la mère dont 5 % des décès étaient dus à l'épilepsie. La difficulté est donc de trouver un traitement efficace le moins risqué possible contre une condition qui peut provoquer elle-même des malformations congénitales.

Une revue récapitule les études montrant les effets tératogènes de différentes molécules à visée anti-épileptique : valproate (Dépakine), carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital, et phénitoïne [13]. Ces effets sont dépendants de la dose en particulier pour le valproate, les anomalies atteignant 24 % aux fortes doses. Différents types de malformations sont décrites : du cœur, du tube neural, du développement de la lèvre supérieure et/ou du palais (fente labiale et/ou palatine ; bec-de-lièvre), mais également l'hypospadias (malformation du fœtus masculin qui se manifeste par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité).

Les effets délétères observés dépendent des molécules. Par exemple, les barbituriques provoquent principalement des malformations cardiaques. Le valproate peut entraîner de multiples malformations, faisant courir en particulier un fort risque de non fermeture du tube neural. Pour rappel, dans les conditions de développement normal, le système nerveux central se constitue à partir du tube neural individualisé à la troisième semaine du développement. Ainsi des bourgeonnements dans la partie antérieure formeront le cerveau, la partie postérieure deviendra la moelle épinière.

Outre ces malformations manifestes, le traitement au valproate peut avoir des conséquences sur la cognition. Peu d'études les ont analysées finement. Les résultats de Meador et al. [9] montrent clairement que le valproate entraîne une diminution du QI verbal et non-verbal, avec une hétérogénéité entre les deux habituellement observée dans les troubles autistiques. Cette même étude montre également des effets sur la mémoire et les fonctions cognitives. L'étude de Christensen et al. [3] rapporte plus spécifiquement le lien entre l'exposition de la mère au valproate pendant la grossesse et les troubles du spectre autistique de l'enfant. Cet effet est plus marqué dans l'autisme typique que dans l'autisme atypique (ratio de 5). L'étude met également en évidence une

augmentation de la fréquence de l'autisme chez les enfants nés de mères traitées avec la lamotrigine. Il faut souligner que ces données ont été recueillies sur des populations très grandes (308 personnes exposées versus 655 000 personnes non exposées).

Il est actuellement interdit de prescrire du valproate à une jeune fille/femme en âge de procréer sans que les risques lui soient signalés et sans qu'elle signe un protocole d'accord de soins. La législation a changé de façon drastique avec une procédure « particulière » puisque c'est la patiente qui « prend le risque » quand le traitement est prescrit.

3. Perturbateurs endocriniens et neurodéveloppement

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques qui ont des effets néfastes sur le fonctionnement du système hormonal. Parmi ces substances on trouve le bisphénol A (présent dans les plastiques, jouets, emballages, etc.), le triclosan (un antibactérien utilisé dans beaucoup de produits de beauté et de soins, par exemple les dentifrices, les vernis à ongle, etc.), les parabens (conservateurs utilisés dans de nombreux cosmétiques et produits de soins), les phtalates (présents à la fois dans les produits cosmétiques, les emballages et les produits de décoration comme les sols en vinyl), les herbicides et les insecticides.

Une étude épidémiologique menée par l'Inserm sur les familles de la cohorte EDEN (500 garçons nés entre 2003 et 2006 et leurs mères) montre que l'exposition pendant la grossesse à certains phénols et phtalates est associée à des troubles du comportement des garçons entre 3 et 5 ans [10]. Les composés les plus préoccupants à cet égard sont le bisphénol A, le triclosan et le di-n-butyl-phtalate, ou DBP. Les dosages pendant la grossesse ont mis en évidence la présence d'au moins un de ces composés dans les urines de 70 à 100 % des femmes de la cohorte. Ce n'est donc pas un effet mineur.

Il existe bien sûr des normes, des seuils. Mais actuellement leur significativité n'est pas encore démontrée. On considère de plus en plus qu'il y a des effets de cumul de ces substances, encore peu connus, sur le développement. Avec la forte prévalence d'exposition observée, l'étude souligne l'importance de ce problème en France même si les effets de ces composés s'avèrent pour le moment non significatifs après correction. La conférencière a insisté sur un nouveau composé : le triclosan, très

présent dans notre environnement quotidien, qui aurait un impact sur les hormones thyroïdiennes. Ces perturbateurs endocriniens sont également reconnus actuellement comme cause d'obésité. La revue de Braun [2] pointe certains mécanismes comme le stress oxydatif, certaines altérations épigénétiques et certaines altérations hormonales qui ont non seulement un rôle direct sur l'obésité mais peuvent perturber également le neurodéveloppement.

Qu'est-ce que l'épigénétique ?

L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires). Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles. Elles sont matérialisées par des marques biochimiques, apposées par des enzymes spécialisées sur l'ADN ou sur des protéines qui le structurent, les histones. Les marques les mieux caractérisées sont les groupements méthyle (CH₃ : un atome de carbone et trois d'hydrogène) apposés sur l'ADN, ainsi que diverses modifications chimiques des histones (méthylation, acétylation...). Pour qu'un gène conduise à la synthèse d'une molécule, il doit être lisible, c'est-à-dire accessible à différents complexes protéiques qui interviennent dans ce processus. Les marques de méthylation localisées sur l'ADN vont le plus souvent obstruer les aires d'arrivée de ces complexes protéiques, conduisant ainsi à l'inactivation des gènes concernés. Les marques apposées sur les histones modifient quant à elles l'état de compactage de la molécule d'ADN, favorisant ou au contraire limitant l'accessibilité aux gènes¹.

4. Hypothèse de l'implication de mécanismes épigénétiques

L'ADN ne définit pas complètement notre destinée. Souvent ce qui est codé dans le génome ne suffit pas à entraîner l'expression d'une maladie. Ceci implique, qu'à génome égal, les mécanismes épigénétiques peuvent moduler l'expression des troubles. Selon les facteurs génétiques et épigénétiques présents, nous ne sommes pas tous égaux face aux facteurs environnementaux comme le stress, ou l'usage de drogues... [11].

Exemple des effets du distilbène

Ce médicament a été prescrit dans les années 1960 pour éviter les fausses couches. La prescription n'était pas toujours liée au risque réel, mais plutôt à la prévention du risque. La revue de Hoover et al. [4] récapitule ses effets secondaires sur la grossesse elle-même (risque d'avortement, de grossesse ectopique, de mort-né, de pré-éclampsie. . .) mais également sur les enfants, jeunes ou à l'âge adulte, de mères exposées au distilbène. Chez les jeunes filles il a été observé des cas de ménopause précoce et de certains cancers, notamment du vagin.

L'équipe de M.O. Krebs a été contactée par « Hhorages », une association de parents d'enfants présentant des problèmes psychiatriques suite à une exposition in utero au distilbène. Cette association est une émanation de « DesFrance » autre association qui tente de comprendre la cause du nombre plus élevé de suicides dans cette population. Cette question rejoignait l'intérêt de l'équipe pour les interactions gènes-environnement. La recherche a été financée par la région Ile-de-France (réseau PICRI : Partenariats Institutions-Citoyens Pour la Recherche et l'Innovation). L'objectif était d'une part de bien caractériser les effets observés chez ces patients et d'autre part d'essayer de caractériser le mécanisme épigénétique éventuellement impliqué. Les résultats sont publiés dans Rivollier et al. [12].

Les familles sélectionnées présentaient dans la fratrie une personne exposée au distilbène et une non-exposée. La comparaison intra-familiale permet de prendre en compte le patrimoine génétique et environnemental que ces personnes ont en commun. Une centaine de personnes ont été ainsi explorées. La répartition homme/femme était identique, l'âge moyen auquel les personnes étaient vues (40 ans, donc assez tardivement) était identique dans les deux groupes.

- Sur le plan clinique il n'a pas été montré de différences significatives entre les groupes concernant la prévalence de troubles bipolaires, de dépression et de troubles anxieux. En revanche les cas de schizophrénie étaient significativement plus nombreux chez les personnes qui avaient été exposées au distilbène. Les profils ne montraient pas de différences significatives en termes d'anomalies physiques mineurs, de score de développement ou de signes neurologiques mineurs (coordination. . .), mais ils différaient concernant le fonctionnement global et la la-

téralisation. Cet effet sur la latéralisation a été également trouvé avec d'autres perturbateurs endocriniens. Enfin, un questionnaire évaluant les troubles autistiques n'a pas montré de différence entre les groupes.

- L'étude génomique n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes, individus exposés et non exposés, au niveau de la méthylation de leur ADN (un mécanisme épigénétique). En revanche, dans un échantillon d'individus exposés au distilbène et souffrant d'un trouble psychotique (en comparaison à des sujets exposés ne souffrant pas d'un tel trouble) les chercheurs ont identifié une région différenciellement méthylée comprenant le gène ZPF57. Ce gène est par ailleurs connu pour jouer un rôle dans le neurodéveloppement. Ce résultat suggère que l'altération de l'expression de ce gène pourrait avoir un lien avec l'émergence des troubles psychiatriques chez les sujets exposés au distilbène. Des altérations de la méthylation de ce gène ont déjà été rapportées en post mortem sur des cerveaux de personnes atteintes d'autisme.

Ces résultats publiés sont très encourageants mais il serait intéressant qu'ils soient répliqués et étendus à des populations plus larges.

Conclusions

Ces données encouragent un effort de recherche sur les effets des perturbateurs endocriniens sur le neurodéveloppement. Certains points importants doivent être particulièrement soulignés :

- Le taux de prévalence de l'exposition des femmes enceintes aux perturbateurs endocriniens est extrêmement élevé.

- Les doses seuils et les effets des éventuels cumulés d'exposition à plusieurs substances doivent être absolument étudiés.

- Les recherches en psychiatrie devront être menées en lien avec celles d'autres domaines de la médecine, par exemple sur les problèmes d'obésité, où le rôle de l'épigénétique a également été évoqué.

- La notion d'interactions gènes-environnement a évolué avec les développements de l'épigénétique ces dernières années. L'épigénétique est actuellement un domaine prometteur. Elle fournit un modèle qui permettrait d'expliquer pourquoi les personnes portant une même mutation ne présentent pas toutes le même tableau clinique. De plus elle ouvre des perspectives pour la prise en charge soit à titre préventif (protecteur), soit à titre curatif si on met en évidence des processus qui peuvent être améliorés.

Remerciements M.O. Krebs a terminé en remerciant toutes les familles ayant participé aux recherches menées dans son équipe et tous les membres et responsables de l'association Hhorages, motrice pour ce travail. Le sujet présente un grand intérêt dans le cadre d'une consultation spécialisée évaluant des jeunes adultes et adolescents. La conférencière a également souligné le rôle de l'Institut de neuropsychiatrie, un espace collaboratif de recherche qui essaie de briser les limites entre la pédopsychiatrie et la psychiatrie adulte, ainsi que sa collaboration active avec les Pr Bonnet-Brilhault et Barthélémy pour améliorer les connaissances dans ces domaines.

Références

- [1] D. Adam. Mental health : On the spectrum. *Nature*, 496(7446) :416–418, Apr 2013.
- [2] J. M. Braun. Early-life exposure to EDCs : role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol*, 13(3) :161–173, 03 2017.
- [3] J. Christensen, T. K. Gronborg, M. J. Sorensen, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 309(16) :1696–1703, Apr 2013.
- [4] R. N. Hoover, M. Hyer, R. M. Pfeiffer, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N. Engl. J. Med.*, 365(14) :1304–1314, Oct 2011.
- [5] O. Kebir and M. O. Krebs. Diethylstilbestrol and risk of psychiatric disorders : a critical review and new insights. *World J. Biol. Psychiatry*, 13(2) :84–95, Feb 2012.
- [6] M.O. Krebs. Troubles psychiatriques, génétique ou environnement : vers la fin du débat ? *L'information psychiatrique*, 83(2) :117–121.
- [7] W. Lenz and K. Knapp. Thalidomide embryopathy. *Arch. Environ. Health*, 5 :100–105, Aug 1962.
- [8] S.R. Meadow. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *The Lancet*, 292 :1296, 1968.
- [9] K. J. Meador, G. A. Baker, N. Browning, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study) : a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 12(3) :244–252, Mar 2013.
- [10] C. Philippat, D. Nakiwala, A. M. Calafat, et al. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. *Environ. Health Perspect.*, 125(9) :097014, 09 2017.
- [11] E. Pishva, G. Kenis, D. van den Hove, et al. The epigenome and postnatal environmental influences in psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 49(3) :337–348, Mar 2014.
- [12] F. Rivollier, B. Chaumette, N. Bendjema, et al. Methyloic changes in individuals with psychosis, prenatally exposed to endocrine disrupting compounds : Lessons from diethylstilbestrol. *PLoS ONE*, 12(4) :e0174783, 2017.
- [13] T. Tomson and D. Battino. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 11(9) :803–813, Sep 2012.

■

Acide folique, multivitamines et nutriments pendant la grossesse et autisme

Pr. Abraham REICHENBERG¹

Résumé par : Isabelle Allard

Cette présentation sera en 3 parties : la première portera sur l'héritabilité et la question de savoir si l'autisme est d'ordre génétique ou non, la deuxième traitera de ce qu'on devrait étudier quand on étudie les facteurs environnementaux, la troisième portera sur les multivitamines et sur les nutriments au cours de la grossesse et des premières étapes de vie, et de ce que nous savons de leurs liens avec l'autisme. Dans cette présentation, on parlera indifféremment d'autisme ou de Trouble du Spectre Autistique (TSA).

D'abord, qu'est-ce que l'héritabilité ? C'est une donnée statistique qui évalue la part due aux gènes dans l'expression d'un caractère parmi des individus, c'est l'importance des facteurs génétiques (hérités des parents) par rapport aux facteurs non génétiques pour chaque trait. Le taux d'héritabilité ne donne pas d'information sur le nombre de gènes en cause, ni s'ils sont déterminants, d'autant plus qu'il y a beaucoup de conditions déterminées par un seul gène qui peuvent être modifiées par la nutrition.

Les études d'héritabilité sont faites le plus souvent à partir d'études de jumeaux. Les jumeaux sont soit identiques ou monozygotes (MZ), soit non-identiques ou dizygotes (DZ). Nous avons mené une étude en Suède, la plus grande étude de jumeaux à ce jour, sur des jumeaux dont l'un au moins est atteint d'autisme ou de TSA. Les jumeaux sont dits concordants pour l'autisme si les deux jumeaux ont été diagnostiqués avec un TSA, et discordants quand un seul a reçu un diagnostic de TSA. Dans cette étude, le taux de concordance est de 40% pour les jumeaux MZ, et de 8% pour les jumeaux DZ. Les jumeaux MZ étant génétiquement identiques, si le TSA était déterminé seulement par les gènes, les jumeaux MZ devraient l'avoir tous les deux. Mais ici, plus de la moitié d'entre eux ne l'ont pas, donc il y a un rôle de facteurs non génétiques.

L'héritabilité se calcule à partir des taux de

concordance chez les jumeaux MZ et DZ : héritabilité = (taux de concordance chez les jumeaux MZ – taux de concordance chez les jumeaux DZ) X 2 = (40 – 8) X 2 = 64 ; Dans cette étude, on trouve une héritabilité à 64%. Voici une autre étude de jumeaux au Royaume Uni qui étudie la variabilité géographique de l'héritabilité des TSA, cela donne des informations sur l'inné et l'acquis.

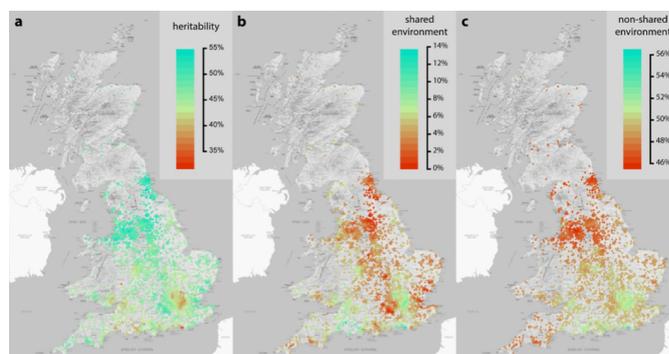


Figure 1 – La carte de gauche représente l'héritabilité, on voit des variations géographiques de l'ordre de 35% à 55%. Quand on constate des différences géographiques, on pense à l'environnement, comme dans certaines maladies (le cancer, les maladies cardio-vasculaires,...) où le rôle de l'environnement est connu.

Gènes communs	Relation avec le patient TSA	Risque TSA
100%	Jumeau MZ	56%
50%	Jumeau DZ	15%
	Frère ou soeur non jumeau	8,5%
25%	Demi-frère (ou soeur)	3%
12,5%	Cousin	2%
100%	Population générale	1%

Table 1 – Le tableau suivant montre les résultats d'une autre étude sur le risque de développer un TSA en fonction du nombre de gènes en commun pour 2 personnes d'une même fratrie

Ce type d'étude est souvent utilisé comme argument pour dire qu'il y a une base génétique de l'autisme : plus les deux enfants d'une même fratrie sont liés génétiquement, plus le risque d'autisme est élevé. Dans cette étude, les chiffres sont un peu différents de l'étude précédente puisque pour des ju-

1. Professeur au Mount Sinai Health System

meaux MZ le risque est de 56% (40% dans l'étude précédente). Mais le risque génétique est certain.

On voit que les jumeaux DZ et les frères-sœurs non jumeaux ont un risque relatif différent : 15 % pour les jumeaux DZ, et 8,5% (c'est-à-dire la moitié) pour les non jumeaux, alors qu'ils ont 50% de gènes en commun dans les 2 cas, donc il existe quelque chose dans l'environnement à l'origine de cette différence de risque. La différence, c'est le moment où ils sont dans le ventre de leur mère : les jumeaux y sont en même temps, alors que les enfants d'une même fratrie y sont à deux moments séparés. Donc, il y a certainement quelque chose dans l'environnement intra-utérin à l'origine de cette différence de risque.

C'est beaucoup plus compliqué d'étudier l'importance des facteurs environnementaux dans le risque de survenue de TSA, que d'étudier l'importance des gènes car d'une part le nombre de gènes est d'environ 20 000 alors qu'il y a plusieurs dizaines de milliers de toxines environnementales, et d'autre part les gènes sont fixes à la naissance, au moins en grande partie, or l'exposition aux toxiques change tous les jours et peut-être même toutes les heures. On effleure à peine la surface actuellement en termes de connaissances en matière de facteurs environnementaux. En génétique c'est très simple : si on a un facteur génétique rare associé à une pathologie, le risque que ce facteur soit responsable de la pathologie sera élevé ; Si c'est une variante fréquente, le risque sera minuscule, s'il y est associé. S'agissant des facteurs environnementaux, nous pensons que les expositions très rares sont associées à des risques très élevés, comme c'est le cas pour l'acide valproïque pendant la grossesse. Mais c'est beaucoup plus difficile à étudier quand l'exposition est courante. De plus certains facteurs pourraient être protecteurs dans certaines conditions.

En ce qui concerne l'acide folique, on sait, compte tenu d'essais cliniques randomisés bien exécutés, que l'acide folique est bénéfique pendant la grossesse : il empêche les défauts de fermeture du tube neural, il en faut un certain niveau et il est constamment recommandé aux femmes enceintes d'en prendre avant même de penser à entamer une grossesse. Mais, on a observé que dans les pays où il y a eu des campagnes pour la prise d'acide folique, il y a eu en même temps une augmentation des taux d'autisme. Or, il existe peu d'études qui suggèrent qu'un excès d'acide folique pourrait augmenter le

risque d'autisme.

Voici une étude publiée dans le JAMA, à partir d'une cohorte appelée MoBa (Norwegian Mother and Child Cohort Study) en Norvège. Il s'agit d'une étude maman-bébé dans laquelle on étudiait des femmes enceintes à partir de questionnaires et d'évaluations médicales. Les naissances s'étaient de 2002 à 2008 et tous les bébés ont été suivis jusqu'en 2012 ; Environ 11000 femmes ont participé à cette étude. Les auteurs ont retrouvé que la supplémentation en acide folique autour de la conception (dans une fenêtre spécifique allant d'un mois avant jusqu'à deux mois après), était associée à une réduction de 50% du risque d'autisme chez l'enfant à naître. On pense donc avoir trouvé une intervention simple qui réduit le risque d'autisme de façon assez substantielle. Dans cette étude, on a aussi regardé l'intérêt de l'huile de poisson ou des suppléments en multi-vitamines, et on n'a pas retrouvé d'association pour ces deux éléments. Donc on a conclu que le bénéfice était lié spécifiquement à l'acide folique.

Mais il y a deux réserves importantes sur cette étude. La première réserve est que seules 50% des femmes sollicitées initialement ont participé à toute l'étude. La deuxième réserve porte sur la proportion des femmes prenant de l'acide folique, au cours des années de suivi de cette cohorte. Pendant les 3 premières années de l'étude, presque la moitié des femmes ont pris une supplémentation en acide folique, ensuite, c'est presque toutes les femmes enceintes. Dans les premières années, on voit une différence entre les bébés des femmes qui ont pris de l'acide folique et de celles qui n'en ont pas pris ; Pour les années suivantes où presque toutes les femmes prennent de l'acide folique, l'effet statistique disparaît.

Une étude avec la même méthodologie au Danemark montre une tendance à un risque augmenté d'autisme avec la prise de trop grande quantité d'acide folique. On a interrogé des femmes enceintes sur leur prise ou non d'acide folique avant et après la conception et on les a suivies. Il y avait une centaine de milliers de femmes dans cette cohorte et 50% d'entre elles ont fourni des données concernant la prise d'acide folique et de multivitamines tôt dans la grossesse. Mais, là encore, il n'y a que 50% de femmes qui ont répondu, le questionnaire ayant été modifié au cours de l'étude. On n'a rien retrouvé de significatif, quelle que soit la date de prise de 4 semaines avant la conception jusqu'à 8 semaines

après. S'il y a quelque chose, ce serait même plus tôt une légère augmentation du risque d'autisme. Cependant, il nous reste encore une fois les 50% qui n'ont pas répondu. Ils ont également étudié les multivitamines. Encore une fois, on ne retrouve rien de statistiquement significatif, et même peut-être une augmentation du risque pour les multivitamines. Et ils concluent qu'il n'y a pas d'association entre la supplémentation en acide folique ou en multivitamines et l'autisme.

Il est donc difficile de conclure à partir de ces études, car les résultats sont contradictoires. Il faut donc faire une méta-analyse des publications, et même une méta-analyse des méta-analyses.

Amir Hussein a collecté près de 22 revues ou méta-analyses qui couvraient une centaine de facteurs de risques environnementaux liés à l'autisme et qui toutes avaient fait l'objet d'une méta-analyse. Ainsi, sur les centaines de milliers de millions de facteurs de risques environnementaux, une centaine a été étudiée jusqu'ici. Et aussi bien pour l'acide folique que pour l'oméga 3 ou les acides gras, les données sont très inconstantes.

Il y a eu une autre revue et une autre méta-analyse par un autre groupe, publiée un an après la méta-méta-analyse de Hussein. Et sur les 22 études initiales. 15 montraient une efficacité de l'acide folique sur le développement neural et l'autisme. 6 n'ont pas trouvé d'association et 1 à 3 études ont trouvé que beaucoup d'acide folique augmente le risque. Ça n'est pas statistiquement significatif, mais on retrouve une tendance positive.

Il y a une autre étude, qui va sortir prochainement dans le BMJ. C'est une étude qui vient encore une fois de Suède, effectuée par B. Lee et C. Magnuson. Ils ont étudié la supplémentation et la non-supplémentation en acide folique, en fer et en vitamines. La première chose à noter c'est qu'il y a beaucoup de différences entre les futures mères qui prennent de l'acide folique ou une supplémentation en multivitamines et celles qui n'en prennent pas, en termes de profil démographiques et de caractéristiques médicales; deuxièmement ils ont également vu des différences dans les résultats selon que le TSA était accompagné de déficience intellectuelle ou non. L'utilisation de multivitamines semble offrir un peu de protection. L'acide folique quant à lui, semble augmenter le risque. Et c'est une augmentation assez substantielle puisqu'elle est de 40% dans cette étude.

Donc, encore une fois, ce n'est pas vraiment clair ce qui se passe à ce niveau. Toutes ces études portent sur des populations étendues. Mais elles se basent sur des données déclaratives, il n'y a pas de mesure directe sur la mère, ni bien sûr chez le fœtus. Donc, ce type de prise de mesure est peu fiable.

Dans le développement du cerveau, la sensibilité aux toxines environnementales se fait dans des fenêtres spécifiques : les gènes sont actifs à certaines périodes spécifiques du développement, et sont vulnérables à ces périodes données. Et il faudrait connaître les périodes critiques du développement où il y a des vulnérabilités du cerveau, et également quels facteurs environnementaux affectent effectivement le cerveau, pour connaître la véritable relation entre les nutriments et le risque d'autisme.

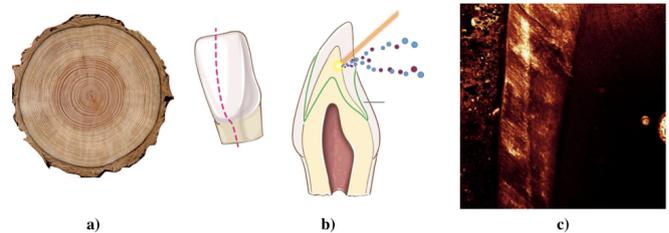


Figure 2 – a) coupe d'un tronc d'arbre, b) découpe d'une dent, c) ligne néonatale.

Depuis de nombreuses années, les dentistes savent que la dentine, en particulier celle des dents de lait, a des anneaux comme les troncs d'arbres. Une nouvelle couche se forme chaque semaine, et cette couche capte tout ce qui est arrivé à ce bébé y compris avant la naissance. La dent conserve donc la trace de l'exposition à des toxiques pendant la vie fœtale et l'enfance, et on peut savoir de façon très précise à quel moment et à quelle dose les enfants ont été exposés, à partir de la vie in utero, par exemple à quel moment il a pris des antibiotiques.

Maintenant, on coupe la dent en deux. On prend une moitié et on extrait les éléments chimiques qui sont piégés dans la dent. Et ensuite, on cartographie l'exposition dans le temps.

On repère la ligne néonatale, crée par l'hypoxie qui se produit à la naissance (en clair sur la photo). À partir de cette ligne néo-natale, on peut établir avec un très haut degré de précision le calendrier des expositions qui ont été subies.

Un groupe de suédois a fait une étude appelée RATS (Roots of Autism in Twin Studies). Ils ont rassemblé des jumeaux MZ et DZ, discordants et concordants pour l'autisme. Et ils ont demandé aux mères de rapporter les dents de lait de ces enfants

pour étudier les toxiques absorbés par les enfants.

Voici les données concernant des jumeaux MZ et DZ, discordants et concordants pour l'autisme, sur 3 métaux : le plomb (dont nous n'allons pas parler aujourd'hui mais qu'il faudra étudier), le manganèse (qui est un nutriment) et le zinc (qui est un super nutriment). Pour une paire de jumeaux MZ sans TSA, il y a une superposition de l'exposition pendant la période prénatale et, de façon importante, dans la période post-natale sur précisément chacun de ces métaux. Pour une paire de jumeaux MZ qui ont tous les deux un autisme, on voit exactement le même modèle.

La seule chose qui est différente pour les paires de jumeaux MZ discordants, ce sont les niveaux de zinc et de manganèse, et évidemment, de plomb, à certaines périodes de leur vie intra-utérine et de développement postnatal. Pour les paires de jumeaux DZ discordants pour l'autisme, on voit un modèle très similaire à la fois en prénatal et principalement en postnatal.

On a donc une démonstration que l'environnement a été différent pour des jumeaux discordants qu'ils soient MZ ou DZ, in utero et après la naissance. Et cette différence pourrait être liée à un trouble du développement.

Maintenant, le but est de trouver les fenêtres de développement au cours desquelles le cerveau est le plus sensible aux déficits ou excès de l'un quelconque de ces métaux liés à l'autisme. Comparativement au jumeau sain, on voit que pour le zinc, il y a un déficit pendant les dernières semaines avant l'accouchement, et pour le manganèse, on voit un déficit au même moment et au cours des premiers mois de vie, ces déficits sont tous les deux associés au risque d'autisme. Nous avons également exploré dans cette

étude la relation avec la sévérité clinique mesurée par le SRS (Social Responsiveness Scale) et l'ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule) aux âges de neuf ans et douze ans, à la fois chez les jumeaux affectés et les jumeaux non affectés. Pour le zinc, il n'y avait rien de statistiquement significatif pour l'échelle ADOS-2, ni pour l'échelle SRS. Mais pour le manganèse, il y a une relation très claire entre les scores SRS et les déficits. Ainsi, dans cet échantillon, il y a une relation entre les comportements sociaux de réciprocité et les déficits en manganèse si le déficit s'est produit à ce moment particulier.

Conclusion Donc, que conclure de cette présentation relativement longue? D'abord, il ne faut pas oublier que les études d'observations sur les facteurs nutritionnels et les TSA sont très compliquées, qu'elles impliquent beaucoup d'hypothèses, et qu'il faut interpréter avec beaucoup de précaution chacune de ces études, même quand elles sortent dans le JAMA ou dans le New England Journal of Medicine. Un éditorial vient de sortir dans le JAMA lui-même sur les erreurs des méta-analyses dans la recherche sur la nutrition en particulier. Ensuite, des nouvelles méthodes, avec des mesures directes sur le fœtus, l'enfant et moins sur les parents, offrent une opportunité unique pour la recherche. Nos résultats préliminaires pointent sur ces différences dans l'absorption de certains nutriments essentiels au cours du développement précoce comme étant potentiellement lié à l'autisme. Mais, ces types de résultats sont épidémiologiques et ne nous donnent pas d'information sur les mécanismes. Et dans le cas des mécanismes, je veux juste préciser que le zinc est appelé régulateur principal, et qu'en santé environnementale, il contrôle beaucoup de choses.

■

Une enquête comparative des services d'accueil des adultes ayant un Trouble du Spectre de l'Autisme au sein de 14 pays européens

Pr Diana SCHENDEL¹

Résumé par : Patrick Chambres

Contexte de l'étude.

Diana Schendel fait partie du consortium ASDEU, qui signifie *Autism Spectrum Disorders in the European Union*². Ce consortium comporte divers objectifs dont l'étude des services pour adultes avec autisme (TSA).

Il y a, aujourd'hui, une vague d'adultes nouvellement diagnostiqués. Cependant, et c'est le cas aussi au Danemark, la plupart des adultes de plus de 20 ans, ayant un autisme, n'ont pas de diagnostic. Par ailleurs les études conduites jusqu'alors indiquent que seulement 24% des adultes ayant un autisme (voire sans doute moins) jouissent d'un certain niveau d'indépendance dans leur vie quotidienne. Les études disponibles réalisées avant 2014 indiquent aussi que la prévalence des comorbidités psychiatriques est très élevée parmi les adultes autistes. Par ailleurs les comorbidités somatiques sont significativement plus importantes chez les adultes autistes que dans la population sans troubles. Parmi ces comorbidités, les maladies auto-immunes et les allergies sont relativement nombreuses. On identifie aussi des pathologies liées au mode de vie, telle que l'obésité, pathologies auxquelles s'ajoutent parfois des problèmes nutritionnels, des troubles du sommeil, etc.

La mortalité chez les personnes ayant un autisme a été examinée au Danemark à l'aide des données issues des registres de suivi des populations. Une cohorte de personnes nées entre 1983 et 2010 a été suivie jusqu'en 2013 révélant un doublement du risque de mortalité chez les personnes avec autisme. Cela concerne, essentiellement, les personnes en milieu ou en fin de l'adolescence, jusqu'aux premières années de l'âge adulte.

Les filles et les femmes TSA ont un risque de mortalité précoce plus élevé que les garçons et les

hommes. La plupart des personnes qui meurent prématurément décèdent en raison de comorbidités psychiatriques ou neurologiques. Cette mortalité serait en partie due à certains traitements que ces personnes reçoivent pour des troubles mentaux tels que l'anxiété ou la dépression, sachant que ces traitements accroissent généralement la probabilité de développer des maladies somatiques. Et, malheureusement, cette étude met aussi au jour un risque presque cinq fois plus élevé de suicide parmi les personnes TSA en comparaison avec la population courante.

De manière générale, on doit vraiment déplorer la faible quantité d'études scientifiques adressant la problématique du vieillissement [1, 2].

À titre d'exemple, la revue de Shattuck [3] met en évidence que sur les 11 000 études publiées concernant l'autisme, entre les années 2000 et 2010, seules 23 étaient consacrées aux adultes ayant un autisme. Avant que ne débute le programme ASDEU, les recherches concernant les adultes TSA sont donc peu nombreuses, inappropriées pour conduire de véritables politiques et programmes spécifiques à l'autisme et ne reposent, la plupart du temps, sur aucun indice fiable permettant de juger de la pertinence des mesures mises en œuvre. Clairement, il s'agit d'une très petite minorité de données et si des études spécifiques à l'âge adulte et au vieillissement se sont développées depuis, la proportion enfant/adulte n'a guère changé.

Les travaux du consortium ASDEU

Cadre de fonctionnement : pays et personnes concerné.e.s

Le consortium ASDEU est ainsi né pour contribuer à combler la disproportion évoquée précédemment. L'ASDEU est sous contrat de financement de la Commission Européenne. Il s'agit d'un pro-

1. Aarhus University, Danemark Department of Public Health - Department of Epidemiology

2. Troubles du Spectre Autistique dans l'Union Européenne

gramme multi-sites d'une durée de 3 ans. L'étude entre dans ses 6 derniers mois.

Le programme inclut 20 partenaires répartis sur 14 états membres (voir Fig. 1).

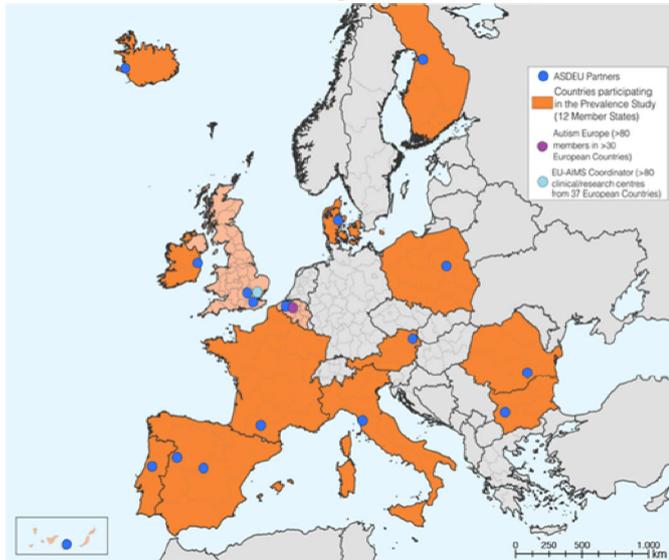


Figure 1 – carte des états partenaires du consortium ASDEU

Le but général du consortium ASDEU est d'avoir un impact positif sur les politiques et les pratiques appliquées en Europe pour les personnes avec autisme et leurs familles. La plupart des activités qui sont entreprises dans le cadre de l'ASDEU sont focalisées sur les enfants, mais un volet important (work package) ciblant les services et les soins aux adultes autistes a aussi été mis en œuvre.

Dans les domaines des services et des soins, 5 axes principaux ont été appréhendés.

1. les approches multidisciplinaires en matière de services et de soins.
2. la manière de gérer les comorbidités.
3. les diagnostics et les post-diagnostics.
4. le processus de gestion des périodes de transition dans la vie, avec un centrage particulier sur le passage du service de soin pour adolescents vers le service pour adultes.
5. une petite partie porte sur l'observation des soins pour adulte avec autisme.

Les données font plutôt apparaître un équilibre entre le secteur public et le secteur privé, en ce qui concerne la question du financement et de la gestion des services destinés aux adultes. Dans tous les pays, il existe globalement une prestation de service pour les adultes. A titre d'exemple il peut s'agir, pour certains pays, d'une assistance à l'emploi, d'une aide au logement. Par ailleurs est observé le développe-

ment de politiques ou recommandations spécifiques à l'autisme à l'échelle nationale.

Le programme ASDEU intègre aussi un sondage anonyme en ligne. Même s'il ne constitue pas un véritable travail scientifique, son but est d'appréhender les caractéristiques des services disponibles et les expériences réelles des personnes au sein de ces services. Les questionnaires en ligne ont été développés dans 11 langues différentes : le danois, l'anglais, le finlandais, le français, l'allemand, l'islandais, l'italien, le polonais, le portugais, le roumain et l'espagnol. Le sondage vise trois populations : les adultes avec autisme, les aidants d'adultes avec un autisme et les professionnels. Les questions posées sont majoritairement issues ou inspirées des guides de recommandations de bonnes pratiques actuellement disponibles. La difficulté majeure consistait à formuler des questions ayant du sens pour tous les pays concernés, dans des systèmes de fonctionnement parfois contrastés. En septembre 2017, 859 personnes avaient répondu dont 345 adultes TSA, 272 personnes aidant des personnes TSA (essentiellement des parents) et 242 professionnels. Il faut ajouter que la plupart des répondants sont des femmes. En termes de pays et de langues ayant fourni le plus de réponses à la date du 5 octobre 2017, il s'agit généralement du Danemark, de la France, de la Finlande, de l'Italie et de l'Islande.

Lorsqu'il a été demandé aux adultes qui répondent seuls, sans assistance, de décrire leur niveau actuel d'éducation ou d'emploi, 20% répondent qu'ils sont encore actuellement dans un programme de formation/éducation. Parmi eux, 64% font des études supérieures. Parmi ceux qui ne sont plus dans un programme de formation, 40% déclarent qu'ils ont effectué des études supérieures. Et 25% étaient engagés dans un enseignement technique ou professionnel lorsqu'ils ont arrêté leurs études. Les adultes autistes qui répondent au sondage ont donc un bon niveau de formation académique. Toutefois, en dépit de ce haut niveau d'éducation, seuls 35% de ces adultes sont actuellement en emploi, à temps plein ou à temps partiel.

Parmi ceux qui ne sont pas en situation d'emploi, à temps plein ou à temps partiel, la raison la plus commune évoquée cible leur handicap. Concernant les adultes que les aidants décrivent, environ la moitié d'entre eux auraient un certain niveau d'indépendance dans leur vie quotidienne, tandis que pour

l'autre moitié les adultes concernés nécessiteraient un haut niveau de soutien dans leur vie quotidienne.

Les professionnels ayant en majorité répondu au sondage ont un statut de psychologue, enseignant/pédagogue ou travailleur social. Généralement ils travaillent dans des services pour adultes depuis 6 à 10 ans ou plus. Quarante pour cent d'entre eux disent que leur expertise se situe dans le domaine médical, ceci inclut le diagnostic ou l'intervention auprès d'adultes autistes ou la prestation de services à domicile. Enfin environ 40% travaillent dans les services spécifiques destinés aux adultes autistes et les autres travaillent dans des services pour personnes handicapées en général ou pour adultes en général.

Quelques données partielles

À titre d'exemple voici la formulation de quelques questions incluses dans le sondage :

- Y avait-il une coordination des services ou un point de contact pour l'adulte s'il a besoin d'assistance ?
- Un point de contact unique ?
- L'information donnée l'était-elle d'une manière que l'adulte pouvait comprendre ?
- Y avait-il une formation adéquate des équipes et une connaissance adéquate concernant les services disponibles pour les adultes autistes ?
- Dans la zone où vous travaillez actuellement, et ceci fait référence à la zone géographique, y a-t-il un système fournissant des services pour adultes en général ?

À la dernière question, les résultats disponibles montrent que pour 75 % des professionnels interrogés la réponse choisie est *Oui, nous avons un système destiné aux adultes en général*, et pour 60 % *Oui, nous avons même un système en place pour les adultes autistes spécifiquement*. Dix pourcents disent *qu'ils n'ont pas de systèmes spécifiques, mais que c'est en cours*, et 24% ont indiqué *Non, nous n'avons pas de système spécifique dédié aux adultes autistes, mais nous pensons que ce serait très utile*.

En ce qui concerne l'existence de guides de recommandations, 38% des répondants disent que *Oui, nous avons des recommandations écrites spécifiques pour les adultes autistes*, 11% répondent *Non, nous n'en avons pas, mais c'est en cours*, 31% ont répondu *Nous n'en avons pas mais nous croyons que ce serait très utile*.

À la question *les services offerts offrent-ils des possibilités à la personne adulte autiste de participer à sa propre prise en charge ?* 49 % des répondants cochent la réponse *OUI* et 43 % affirment pour cela *qu'il y avait une formation des professionnels sur l'autisme et le travail auprès des personnes autistes*.

Parmi les questions il y avait aussi ;

- Avez-vous reçu une guidance pour apprendre à reconnaître les signes d'autisme ?
- Avez-vous reçu une guidance sur la manière d'interagir avec des personnes autistes ?
- Avez-vous reçu une guidance sur ce qu'il faut faire au cas où vous suspectez que votre patient a un autisme ?
- Avez-vous accès à une personne formée sur l'autisme si vous avez des questions sur l'autisme ?
- Avez-vous reçu une guidance sur la manière d'aider un adulte autiste à obtenir des services ?
- Êtes-vous autorisé à faire des adaptations lorsque vous travaillez avec un adulte autiste ?

Si les réponses sont plutôt encourageantes (entre 46 et 90% de Oui), il faut cependant noter que les scores les plus faibles sont associés aux items *Avez-vous reçu une guidance pour savoir que faire si vous suspectez un autisme ?* et *Avez-vous reçu une guidance sur la manière d'aider un adulte autiste à obtenir des services ?*

Des questions portant sur la perception des services figuraient aussi dans le sondage :

- Les employés de l'organisme auprès duquel vous avez sollicité des services semblaient-ils avoir des connaissances de l'autisme
- Semblaient-ils avoir des connaissances concernant les types de services disponibles pour les adultes autistes ?
- Vous ont-ils fourni des informations qu'il vous a été facile de comprendre ?

Les réponses révèlent des scores assez faibles qui vont de 18 à 40 %.

Pour la question *L'équipe avec laquelle vous travaillez a-t-elle une formation spécialisée dans l'autisme ?* seulement 48% des personnes autistes répondent que c'est vrai. Si on leur demande *Voulez-vous changer ? Préfereriez-vous autre chose ?* 40% des adultes disent qu'ils sont satisfaits et près de 30%

des aidants disent *Nous sommes satisfaits de ce dont bénéficie notre adulte.*

Pour clore ce thème, concernant les services, la question suivante était formulée : *Connaissez-vous un service résidentiel dans votre pays qui fonctionne très bien pour les adultes autistes ?* Seuls 18% des adultes autistes disent qu'ils connaissent un tel service, un taux qui passe à 34% pour les aidants et 71% pour les professionnels.

Le dernier élément développé ici concerne le processus de transition, ce moment de passage des services pour adolescents vers les services pour adultes. Les répondants, adultes autistes et aidants, devaient avoir eu une expérience du processus de transition au cours des 2 dernières années. Les résultats donnent une photo instantanée de leur expérience. Parmi les questions posées l'une demandait si *Le jeune et l'aidant travaillaient en équipe avec les prestataires de soin pour mettre en œuvre le processus de transition.* Cinquante deux pourcents des répondants formulent une réponse positive. *Le jeune recevait-il un passeport ?* Il s'agirait d'un document élaboré spécifiquement pour le jeune avec ses caractéristiques, son plan de transition, ses besoins relatifs à la transition. Seulement 15% des personnes concernées ont pu disposer de ce type de passeport de transition. Et moins de 11 % précisent que ce document décline véritablement les étapes à accomplir au cours du processus de transition.

Quarante trois pourcents des répondants indiquent que *Le jeune a rencontré les services de soins aux adultes afin de comprendre dans quoi il s'engageait.* Mais pour moins de 24% des personnes était mis en œuvre un suivi post-transition avec *le jeune pour s'assurer qu'il comprenait ce qui s'était passé dans cette expérience.* Moins d'un tiers des prestataires de soins (professionnels) admettent que *Oui, ils ont fait l'expérience d'une pratique de bonne prise en charge et d'une expérience de transition.* Quand il s'agit de savoir si les jeunes autistes sont prêts pour la transition, 24% des aidants ou des pro-

fessionnels disent *Oui, nous évaluons effectivement s'ils sont prêts pour la transition.* Environ 40% des aidants signalent qu'ils avaient reçu une guidance sur la responsabilité d'assumer la tutelle de leur adolescent autiste. Sur ces personnes ayant fait l'expérience d'une transition adolescent/adulte, la question suivante a été posée à nouveau : *Connaissez-vous un programme de transition dans votre pays qui fonctionne bien pour les adultes autistes ?* Les scores étaient très faibles puisque seuls 3% des adultes répondent *Oui, je connais un bon programme de transition,* 7% des aidants et seulement 15% des professionnels.

Conclusions

La finalité du rapport terminal est de décrire le plus précisément un point de départ. Quelles sont les pratiques actuelles de soin pour les adultes autistes dans l'ensemble des états de l'UE ou des états membres de l'ASDEU. Quels sont les domaines de soin existants mais qui nécessitent une amélioration ? Quels sont les écarts dans les soins existants et comment peuvent-ils être réduits au profit des bonnes pratiques ? Il est aussi visé de repérer les programmes efficaces qui pourraient ainsi servir de modèles de soins dans l'ensemble de l'UE. De nombreuses données restent à dépouiller et interpréter.

Références

- [1] T. S. Brugha, L. Doos, A. Tempier, et al. Outcome measures in intervention trials for adults with autism spectrum disorders; a systematic review of assessments of core autism features and associated emotional and behavioural problems. *Int J Methods Psychiatr Res*, 24(2) :99–115, Jun 2015.
- [2] C. M. Murphy, C. E. Wilson, D. M. Robertson, et al. Autism spectrum disorder in adults : diagnosis, management, and health services development. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12 :1669–1686, 2016.
- [3] Paul T Shattuck, Anne M Roux, Laura E Hudson, et al. Services for Adults with an Autism Spectrum Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 57(5) :284–291, 2012.

■

Facteurs de risque et effets de la thérapie du toucher

Pr Tiffany FIELD¹, présenté par Jacqueline Nadel

Résumé par : Patrick Chambres

Introduction

Tiffany Field est directrice du Touch Institute de Miami. Elle mène, avec son équipe, des recherches, toutes soutenues par le NIH (National Institutes of Health), qui concernent notamment les effets de thérapies alternatives telles que la thérapie du massage sur la prévention de la prématurité, la croissance et le développement des prématurés et les réponses autoimmunes. C'est en référence aux liens étroits entre TSA et anomalies des réponses immunitaires, tels que décrits en session 3, que s'est situé la description des travaux de Tiffany Field sur l'intervention par le toucher.

Rappelons tout d'abord que, pendant la gestation, les mères dont les enfants vont développer un TSA ont plus fréquemment des antécédents d'infection, des cytokines pro-inflammatoires circulantes élevées et des auto-anticorps dirigés contre des protéines cérébrales du fœtus. Les enfants, mais aussi les adultes avec TSA, ont de nombreuses anomalies du système immunitaire à la fois au niveau cérébral, périphérique et digestif [1, 2]. De ce fait, des thérapies non médicamenteuses peuvent constituer un complément important.

I. La mère et le fœtus partagent leur biochimie

La première partie de l'exposé a porté sur la présentation d'un modèle dans lequel s'exprime le partage de la biochimie de la mère avec celle du fœtus. Les effets de ce partage sur le niveau de cortisol notamment sont aisément quantifiables dans le cas de dépression prénatale, c'est pourquoi ce cas a été choisi comme illustration du modèle, bien qu'il ne concerne pas directement le trouble du spectre autistique. La conclusion en est l'importance de prendre en compte les troubles prénataux chez la mère pour prévenir les troubles postnataux chez l'enfant.

II. La thérapie du massage a des effets anti-stress

La seconde partie de l'exposé a concerné la thérapie du massage et son intérêt dans le cas de trouble du spectre autistique. Ainsi, les enfants avec TSA ont souvent des problèmes de sommeil. Dans une récente revue, huit études ont été identifiées qui explorent les approches non comportementales et non pharmacologiques pour répondre aux problèmes de sommeil de ces enfants. Des effets positifs des massages sont soulignés [3]. Dans une étude antérieure, Field [4] avait montré une latence plus brève de l'endormissement, un sommeil plus durable et moins de réveil nocturne quand les mères massent leurs enfants à l'heure du coucher.

Dans une autre recherche, les mères ont massé chaque jour leur enfant durant 20 minutes pendant 3 mois puis se sont arrêtées 4 mois, afin de comparer le taux d'OXT avec vs sans massage : les taux des mères et des enfants étaient significativement plus élevés durant la période de massage et les mères et les enfants se plaignaient de l'arrêt des massages durant la période contrôle [5].

Examinant les mécanismes sous-jacents aux effets du massage, par exemple la pression sanguine, une analyse thématique a été conduite sur 27 études qui ont évalué les effets d'une thérapie du massage. Plusieurs pistes ont été identifiées : une activité parasympathique accrue et une diminution du cortisol ou un fonctionnement amélioré du système HPAC (Hypothalamo-pituitaire-adréno-cortical). L'activité parasympathique était augmentée significativement chez des enfants suivis dans une unité de soins pédiatriques intensifs [6] grâce à des massages des pieds et des mains. Le pic de l'activité parasympathique était atteint à la seconde séance et se stabilisait ensuite. Une autre étude montrait une augmentation de l'activité parasympathique après 10 minutes de massage.

La conférence concluait à des effets positifs des thérapies du massage, que ces effets soient attestés

1. affiliation

par des mesures physiques, physiologiques, biochimiques, ou des évaluations par questionnaire. Les effets étaient particulièrement significatifs quand une personne proche réalisait le massage, ce qui cible le statut interactif du massage. Une formation des proches des personnes avec TSA était de ce fait conseillée.

Références

- [1] I. Bennabi, M. E. Terret, and M. H. Verlhac. Meiotic spindle assembly and chromosome segregation in oocytes. *J. Cell Biol.*, 215(5) :611–619, Dec 2016.
- [2] H. Grea, I. Scheid, A. Gaman, et al. Clinical and autoimmune features of a patient with autism spectrum disorder seropositive for anti-NMDA-receptor autoantibody. *Dialogues Clin Neurosci*, 19(1) :65–70, 03 2017.
- [3] L. L. McLay and K. France. Empirical research evaluating non-traditional approaches to managing sleep problems in children with autism. *Dev Neurorehabil*, 19(2) :123–134, 2016.
- [4] T. Field. Massage therapy research review. *Complement Ther Clin Pract*, 20(4) :224–229, Nov 2014.
- [5] S. Tsuji, T. Yuhi, K. Furuhashi, et al. Salivary oxytocin concentrations in seven boys with autism spectrum disorder received massage from their mothers : a pilot study. *Front Psychiatry*, 6 :58, 2015.
- [6] L. Guan, J. P. Collet, N. Yuskiv, et al. The effect of massage therapy on autonomic activity in critically ill children. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014 :656750, 2014.

Évaluation de l'implantation de l'Intervention Comportementale Intensive (ICI) auprès des enfants avec autisme au Québec

Pr. Annie PAQUET¹ et Dionne, C., Joly, J., Rousseau, M., & Rivard, M

Résumé par : Ghislain Magerotte et Bernadette Salmon, Relecture et validation : Annie PAQUET

A Lors que la plupart des travaux portant sur l'Intervention Comportementale Intensive (ICI) se préoccupent davantage de son efficacité, voire de son efficience, cette étude québécoise s'est intéressée aux modalités d'implantation de cette intervention dans le cadre de services publics afin d'en nuancer les résultats. Ainsi, après avoir rappelé le contexte de cette recherche, les questions auxquelles le projet a tenté de répondre sont abordées, à savoir l'implantation de l'Intervention Comportementale Intensive (ICI), ses effets sur les enfants, sur la qualité de vie de la famille et enfin le niveau de satisfaction des parents. Quelques défis et préoccupations actuelles seront présentés en conclusion.

Le contexte de cette recherche En 2003, le ministère de la Santé et des Services sociaux, dans le cadre d'un plan d'action destiné aux personnes qui présentent un trouble du spectre de l'autisme « Un geste porteur d'avenir » [1], a recommandé la mise en place d'un service d'Intervention Comportementale Intensive (ICI), et ce par l'ensemble des Centres de Réadaptation en Déficience Intellectuelle et Troubles Envahissants du Développement (CRDI-TED), désormais regroupés avec d'autres établissements sous l'appellation Centres Intégrés de Santé et de Services Sociaux ou les Centres Intégrés Universitaires de Services Sociaux (CISSS ou CIUSSS). Les balises, définies par le Ministère, étaient d'assurer une intervention pour les jeunes enfants de 2 à 5 ans, qui présentaient un trouble du spectre de l'autisme, basée sur les principes de l'analyse appliquée du comportement (AAC ou ABA) d'une vingtaine d'heures par semaine et ce, dans une perspective générale d'inclusion et de participation sociale. Comme le Ministère n'a pas spécifié la façon dont

l'ICI devait être mise en place dans chaque établissement, cette implantation s'est faite de façon quelque peu différente selon les services. Après quelques années d'implantation et deux bilans, le ministère de la Santé et des Services sociaux a reconnu l'importance de documenter comment se sont implantés ces services à travers les différentes régions du Québec et les effets de ce type d'intervention.

Aussi, le Ministère, en 2001, dans le cadre d'un fonds de recherche du Québec, a lancé un appel à projet dans le cadre du programme Actions concertées visant à faire le portrait de l'ICI et de ses effets.

Les questions de recherche sont les suivantes : comment sont implantées les différentes composantes de l'ICI dans les services publics au Québec ? Quels sont les effets de l'ICI chez les enfants âgés de 2 à 5 ans sur les principales dimensions du développement ainsi que sur la sévérité des symptômes ? Quels sont les effets de l'ICI sur la qualité de vie de la famille ? Et quel est le niveau de satisfaction des parents au regard de l'ICI pour leur enfant ?

Une telle recherche portant sur l'implantation devait être menée en étroite collaboration avec les milieux de pratique, à l'aide de modèles conceptuels basés sur la théorie du programme. Cette recherche basée sur la collaboration avec les centres s'est attardée aux principales composantes de l'implantation selon le modèle de la théorie des programmes de Chen [2], soit les participants au programme, les personnes qui implantent, l'organisation en charge de l'implantation, les divers partenaires et le protocole qui est utilisé. De plus, ce projet devait être conduit avec un grand souci d'accompagnement et de transfert vers les milieux de pratique.

Déroulement de la recherche Cette recherche de 5 ans a bénéficié d'une phase de préparation (an-

1. Professeure au Département de psychoéducation de l'Université du Québec à Trois-Rivières, Chercheuse associée à la Chaire de recherche du Canada en intervention précoce.

née 1) qui a permis, en collaboration avec les établissements, d'identifier les outils d'évaluation à utiliser ainsi que la formation aux instruments sélectionnés afin que les intervenants des établissements puissent les utiliser. En effet, l'équipe a travaillé, pour la grande majorité des données, à partir d'instruments déjà utilisés par les milieux d'intervention.

Trois cohortes d'enfants ont été suivies et ont fait l'objet d'études de cas. Seules les analyses générales sont considérées dans le cadre de cette présentation. 192 enfants ont participé au projet dans 14 établissements, mais seulement 118 enfants ont été retenus pour les analyses, en raison de données manquantes, soit 24 filles et 94 garçons, ainsi que leurs parents (85 femmes et 78 hommes). Les diagnostics les plus souvent rapportés étaient le TSA ou l'autisme.

Caractéristiques des enfants participants

L'âge moyen à l'entrée dans les services d'ICI des enfants participants est de 4 ans 1 mois (certains enfants ont eu accès aux services à 3 ans, et quelques-uns seulement à partir de l'âge de 2 ans). Les enfants présentent en moyenne un niveau de déficit modéré aux principales catégories du PEP-3, soit en communication, motricité et comportement inadapté. Ces enfants présentent des profils déficitaires de façon générale, malgré une variété de profils présentés au PEP-3. La situation est similaire pour les évaluations réalisées avec l'ABAS-II et le Vineland. La moyenne des scores globaux se situe donc significativement sous la moyenne.

Comment l'ICI a-t-elle été mise en place au Québec? Les intervenants auprès de ces enfants sont presque exclusivement des femmes, avec en moyenne 5 années d'expérience au sein du programme d'ICI. La plupart des intervenants détiennent un diplôme d'études collégiales et occupent un poste de technicien en éducation spécialisée. Près de 90% des intervenants rapportent avoir reçu une formation à l'ICI. À la question « Est-ce que vous êtes plutôt enthousiaste par rapport au travail ou à l'implantation du programme que vous mettez en place ? », la grande majorité (80%) des intervenants se disent très enthousiastes par rapport à leur travail auprès de ces enfants.

Quant aux pratiques d'intervention utilisées, elles étaient variées mais, en majorité, ces pratiques respectaient les grands principes de l'ICI basés sur l'analyse appliquée du comportement. Plusieurs intervenants ont mentionné des stratégies d'intervention spécifiques : pas seulement l'enseignement dis-

tinct, mais aussi des interventions naturalistes, le PECS, la structuration de l'environnement, inspirée de la méthodologie TEACCH, le comportement verbal (*Verbal Behavior*) ainsi que l'évaluation fonctionnelle. Plusieurs intervenants ont mentionné aussi qu'ils utilisent des stratégies visant les particularités sensorielles, parfois en référence à l'intégration sensorielle, stratégies non prévues dans le cadre des programmes ICI.

Dans quels milieux l'ICI était-elle implantée ?

L'ICI était implantée en grande majorité au sein d'un milieu de garde régulier avec comme principal partenaire l'intervenant du milieu de garde. La grande majorité (70%) des intervenants ICI confirment qu'ils ont travaillé étroitement avec les différents intervenants, les différents acteurs de ces milieux de garde, également avec les ergothérapeutes et les orthophonistes qui peuvent être des partenaires internes à l'établissement. Près de la moitié des intervenants font de l'ICI aussi au domicile du parent. Évidemment, d'autres modalités sont aussi présentes, notamment à l'école, dans un local de l'établissement, mais dans de plus faibles pourcentages. Quant au nombre d'heures d'intervention, il est en moyenne de 16,96 heures par semaine pour environ 4 jours et demi d'intervention en moyenne. Un peu plus de la moitié (53,9%) des enfants recevaient 22 heures maximum d'intervention. 22,6% recevaient entre 15 et 19 heures et les autres recevaient moins de 15 heures par semaine.

En termes de soutien à la mise en place de l'intervention fourni par l'organisation, en termes de ressources nécessaires, 56,5% des intervenants considèrent qu'ils reçoivent tout à fait les ressources nécessaires et 39,1% que leur niveau de satisfaction par rapport aux ressources fournies est plutôt moyen. En résumé, la façon dont les organisations soutenaient la mise en œuvre de l'intervention comportementale intensive était jugée plutôt positive.

Concernant les différents facteurs considérés comme favorisant l'implantation, on retrouve fréquemment mentionnés par les intervenants : le travail d'équipe, la collaboration avec les parents, la disponibilité des outils et de la documentation. Quant à la supervision des intervenants dans le cadre du service, on constate une grande variabilité, à la fois de la fréquence, du nombre d'heures ainsi que du type de professionnel qui réalise cette supervision. Il n'y a aucune balise actuellement au Québec sur la façon dont on doit superviser l'intervention.

Cet aspect d'encadrement des pratiques mériterait d'ailleurs une attention particulière pour favoriser la qualité d'implantation de l'ICI.

Concernant la fidélité de l'implantation, les intervenants ont une opinion plutôt positive de la fidélité de l'implantation du programme, malgré évidemment certaines variations inter-individuelles. En ce qui concerne les comportements favorisant une implantation fidèle, les scores les plus faibles sont ceux associés à la documentation sur le programme et transmise aux partenaires. En d'autres mots, les intervenants soulignent le manque de documentation nécessaire afin de s'assurer d'une application fidèle du programme et certains ont insisté sur la nécessité d'améliorer la documentation disponible concernant le programme d'ICI. De plus, ils s'interrogent sur les attentes précises de l'établissement quant à la façon d'offrir l'intervention comportementale intensive. On comprenait aussi qu'au fil des années, des transformations dans la façon d'offrir l'intervention comportementale intensive aux jeunes enfants étaient apparues. Si en 2003, les professionnels avaient l'impression d'utiliser davantage certains curriculums de façon beaucoup plus fidèle, aujourd'hui, les pratiques semblent se transformer et les intervenants plus expérimentés arrivent à faire des choix concernant les différentes cibles et stratégies d'intervention à mettre en place pour un enfant donné : davantage d'individualisation, de personnalisation de l'intervention, l'emploi de stratégies plus naturalistes, mais en même temps une moindre disponibilité de documentation sur ces pratiques.

Quant aux partenaires, il existe toujours des défis de collaboration avec les différents acteurs, qu'ils soient du milieu de garde, du milieu éducatif préscolaire ou encore, plus tard, lors de l'entrée en maternelle.

Qu'en est-il des effets sur l'enfant ? Globalement, on observe des gains significatifs chez les enfants TSA qui ont participé au projet, à la fois au plan développemental et au plan adaptatif. Au plan développemental, les résultats au PEP-3 [3] étaient positifs aux échelles de la communication, de la motricité et des comportements inadaptés ainsi que dans chacune des échelles utilisées et des progrès significatifs sont relevés lorsqu'on compare les moyennes au temps 0 et au temps 1. Des données sur deux années de participation au programme étaient disponibles pour un petit nombre d'enfants. Bien que ces résultats soient à prendre avec précaution, des gains sont

observés notamment au plan de la communication et des comportements inadaptés lors de la deuxième année d'intervention. Ces résultats militent en faveur d'une entrée précoce, afin qu'ils puissent recevoir une deuxième année d'intervention comportementale intensive.

Au plan des comportements adaptatifs, tel que mesurés par le Vineland-II [4] ou l'ABAS-II [5], des gains sont également observés dans plusieurs domaines de compétence et dans l'ensemble des composantes, même si des variations importantes d'un enfant à l'autre existent dans l'ampleur des gains réalisés en cours d'intervention.

Notre objectif était de documenter l'implantation, mais aussi de s'informer sur les effets à la lumière de l'implantation réalisée. Afin de vérifier si certaines caractéristiques de l'implantation de l'ICI avaient des effets sur les résultats des enfants, des analyses de régression ont été faites et elles ont été décevantes : peu de variables sont ressorties comme étant corrélées à l'ampleur des progrès des enfants (les scores initiaux aux outils d'évaluation, la participation des partenaires, l'utilisation d'approches non-prévues). Si les résultats initiaux aux outils utilisés sont les meilleurs prédicteurs des résultats obtenus suite à l'intervention, cela ne signifie pas qu'un enfant présentant de grandes difficultés en début de service ne fait pas de progrès pendant l'intervention et qu'on doit renoncer à l'intervention. Des gains sont également observés pour certains de ces enfants ayant des profils à l'entrée dans les services indiquant des difficultés très importantes au plan du développement et des comportements. L'examen des profils de développement entre un T0 et un T1 permet d'observer que certains enfants ayant un score très faible en début de parcours font des gains alors que d'autres stagnent ou encore pour d'autres, l'écart entre leur âge chronologique et leur âge de développement s'accroît. Il faut également souligner que des progrès plus importants étaient associés à l'investissement des partenaires, notamment les intervenants des milieux de garde. En ce qui a trait à l'utilisation des approches initialement non prévues, un examen plus fin des données permet de constater que plusieurs répondants font référence à l'utilisation d'interventions naturalistes, interventions pourtant reconnues dans le cadre de l'ICI. Il était donc étonnant de constater qu'ils indiquaient ces interventions dans cette catégorie. Au contraire, le recours à l'intégration sensorielle, qui elle n'est pas considérée

comme une approche reconnue en ICI, est associé à des gains moins importants chez l'enfant.

Et les effets sur la famille? Pour évaluer les effets sur la famille, nous avons utilisé un outil de qualité de vie de la famille, soit le Beach Center Quality of life Scale [6]. En début de service, les scores les plus faibles sont ceux du bien-être émotionnel du parent et aucune différence n'est apparue entre T0 et T1. La qualité de vie est restée similaire. D'un point de vue qualitatif, les parents rapportent des changements positifs concernant les habiletés de communication, les habiletés sociales, l'accès à l'apprentissage, l'autonomie. Quelques parents mentionnent des changements positifs au plan moteur, des habiletés cognitives et préscolaires. Quelques parents rapportent des difficultés à la fin du programme d'ICI, en particulier lors de la transition vers le milieu scolaire avec, dans certains cas, un maintien ou une augmentation des comportements défis, des objectifs non atteints ou la fatigabilité des enfants. En ce qui concerne la satisfaction globale, les parents se disent très satisfaits de l'intervention (nombre d'heures et de jours d'intervention, moment de la journée). L'aspect le moins positif concernait l'information reçue par les parents avant le début du service ICI.

Conclusion Cette recherche visait une mesure de l'implantation du programme ICI au Québec, tout en évaluant ses effets. Les résultats obtenus nous incitent à poursuivre nos efforts afin de proposer des services d'intervention précoce et intensive de qualité en ayant recours à des interventions reconnues. Malgré la variabilité des trajectoires des enfants, les enfants ont fait des gains développementaux significatifs et même ceux qui ont un important retard bénéficient de l'ICI. Une arrivée précoce dans les services permet à certains enfants de poursuivre leurs gains développementaux. D'autre part, les intervenants avaient recours à des techniques variées d'intervention comportementale allant de stratégies très explicites et décontextualisées à des stratégies tirant profit des milieux et situations de vie quotidienne de l'enfant. Cette variété d'interventions peut être vue comme une façon de tenir compte des besoins de l'enfant et de sa famille, donc de la nécessaire individualisation de l'intervention. La participation des familles est à encourager (voir notamment le rapport de l'Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux, INESSS [7], qui émet des recommandations à cet effet). D'ailleurs, au cours des dernières années, plusieurs programmes destinés aux parents

ont été mis en place au Québec, notamment des programmes de formation parentale (p.ex. [8]).

Une des suites de ce projet est l'élaboration d'un protocole d'ICI, en collaboration avec 7 établissements, afin de répondre au défi lié au manque de documentation sur les programmes [9].

Enfin, plusieurs pistes de recherche sont à développer, comme la question de l'intensité en termes de pertinence, de fréquence des opportunités d'apprentissage des enfants, de stratégies d'intervention, des outils d'évaluation et des soutiens à apporter aux différentes personnes impliquées, notamment la famille et les intervenants.

Références

- [1] Ilg, J., Rousseau, M., and Clément, C. Un geste porteur d'avenir : des services aux personnes présentant un trouble envahissant du développement, à leurs familles et à leurs proches. Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2003.
- [2] H. T. Chen Practical program evaluation Thousand Oaks, Sage 2005.
- [3] Schopler, E., Lansing, M., Reichler, R. J., and Marcus, L. M PEP-3 profil psycho-éducatif : évaluation psycho-éducative individualisée de la Division TEACCH pour enfants présentant des troubles du spectre de l'autisme, De Boeck (3e éd.), Bruxelles. 2008
- [4] Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., and Balla, D. A. Vineland adaptive behavior scales : Second edition (Vineland-II) Indiana, IN : Pearson education. 2005
- [5] Harrison, P. L. and Oakland, T. ABAS-II – Adaptive behavior assessment system CA : Western Psychological Services., Second edition (2e éd.). 2008. Los Angeles,
- [6] Beach Center on Disability & The U. of Kansas. BEACH : The beach center family of life scale (traduction française par Centres de réadaptation Lisette Dupras, de l'ouest de Montréal, Normand Laramée). Kansas, Beach Center., 2006.
- [7] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). L'efficacité des interventions de réadaptation et des traitements pharmacologiques pour les enfants de 2 à 12 ans ayant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) : édition révisée. Avis rédigé par Céline Mercier avec la collaboration de Pierre Dagenais, Hélène Guay, Maxime Montembeault et Mélanie Turgeon. Gouvernement du Québec.
- [8] Ilg, J., Rousseau, M., and Clément, C. Programme L'ABC du comportement d'enfants ayant un TSA : des parents en action! Collections de l'Institut universitaire en déficience intellectuelle et en trouble du spectre de l'autisme, Trois-Rivières (Canada) 2016.
- [9] Dionne, C., Rousseau, M., Paquet, A. L'intervention comportementale intensive inclusive (ICII). UQTR. Avec la participation des acteurs des centres intégrés en santé et services sociaux (CISSS et CIUSSS) 2017.

■

Évaluation psychologique et psychométrique des enfants en situation de handicap

Dr. Robert VOYAZOPOULOS¹

Résumé par : Bernadette Salmon et Ghislain Magerotte, Relecture et validation : Robert Voyazopoulos

Processus de production du handicap, école et apprentissages : impact pour l'évaluation psychologique

LE modèle de développement humain appelé « Processus de Production du Handicap » a des répercussions importantes sur l'évaluation, et en particulier l'évaluation psychologique des enfants en situation de handicap. En effet, il ne place pas la « responsabilité » du handicap sur la personne mais se centre sur l'interaction entre la personne et son environnement, visant à concilier les modèles individuel et social du handicap. Auparavant, l'évaluation portait davantage sur les facteurs personnels, les aptitudes de la personne, ses capacités et incapacités, ses déficiences, selon un modèle davantage défec-tologique. Aujourd'hui on prend en compte les facteurs environnementaux, les habitudes de vie, c'est-à-dire la participation sociale de l'enfant en situation de handicap.

Cette évolution est sensible pour toutes les situations de handicap, et notamment à l'école. La loi du 11 février 2005 est arrivée chez les professionnels de l'éducation de façon un peu surprenante et elle est toujours en partie incomprise, certains enseignants ne comprenant pas pourquoi on leur demande d'accueillir des enfants qui pour eux n'ont pas leur place à l'école. Cette loi est essentielle pour plusieurs raisons. D'une part, on y parle d'altérations de fonctions, d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales (présentes déjà dans loi de 1975), mais en plus elle introduit la reconnaissance des altérations de fonctions cognitives ou psychiques. La France reconnaît donc beaucoup plus d'enfants en situation de handicap, et notamment cette galaxie des « dys », des troubles des apprentissages alors que très peu de pays reconnaissent les fonctions cognitives comme étant invalidantes. L'école produit donc

du handicap par son aspect sélectif, élitiste, par la catégorisation des enfants à travers les évaluations. Cette reconnaissance de fonctions troublées sur le plan cognitif va mettre en difficulté les services. De plus, la notion d'école inclusive implique aujourd'hui l'accueil des enfants quelle que soit leur différence, c'est « la maison pour tous », comme le dit Charles Gardou. Chacun a de fait le droit d'accéder à tout dispositif social, citoyen, à l'ensemble des services et lieux publics. L'école va être profondément impactée par les effets de cette loi, bousculée dans ses représentations initiales qui étaient « à enfant différent, traitement différent ». Il fallait alors « séparer » les enfants pour bien les éduquer, leur permettre d'avoir des programmes, des accompagnements et des personnes à leur service comprenant parfaitement leurs difficultés. L'école va donc se retrouver avec un certain nombre de dispositifs, et en particulier le PPS ; c'est une approche très différente qui touche le corps social dans son entier. La CNSA, organisme de recherche mais aussi pédagogique pour l'ensemble des MDPH, s'est rendu compte que les informations qu'elle recevait permettant l'évaluation psychologique, médicale, familiale et sociale étaient tellement disparates, tellement hétérogènes qu'il fallait un outil commun à l'ensemble des intervenants. Elle a créé cet outil pour évaluer dans de bonnes conditions par rapport à ces nouvelles conceptions : le GEVA.

Le volet psychologique du GEVA

Ce guide d'évaluation, le GEVA, a été officialisé par décret et arrêté le 6 février 2008 (3 ans après la loi de 2005). Il permet d'établir une photographie de la situation de la personne à un moment donné, ce qu'elle peut ou sait faire mais aussi ce que son environnement lui permet ou l'empêche de réaliser. Le bilan d'appropriation, donnant les clés d'utilisation de cet outil, est publié en 2010. Le GEVA-Sco est un des volets du GEVA, destiné à renseigner le parcours

1. Robert Voyazopoulos. Psychologue – INS HEA Suresnes

scolaire et professionnel de la personne, et comprenant par ailleurs les volet psychologique, médical, familial et social. La CNSA avait en effet constaté dans les remontées des MDPH à quel point les informations psychologiques étaient en grande partie inadaptées aux besoins d'évaluation de la situation, que les renseignements utiles manquaient, et que les équipes pluridisciplinaires ne pouvaient pas travailler avec des informations aussi disparates. C'est donc un appel à recherche qui a été publié et auquel nous avons répondu qui va vous être présenté ici.

La logique du GEVA est de se centrer sur les limitations d'activité et les restrictions de participation sociale. Ce n'est pas un diagnostic structurel qui nous intéresse, ce n'est pas de savoir qu'un enfant est dyslexique, avec un TED ou un TDAH, mais de savoir comment les deux piliers de la loi de 2005 que sont l'accessibilité (et pas seulement l'accessibilité physique, mais aussi l'accessibilité aux apprentissages) et la compensation du handicap, vont pouvoir se mettre en place pour lui. Le GEVA est la clé de voûte du processus d'évaluation, de reconnaissance ou non de la situation de handicap et de proposition et décisions des mesures d'accompagnement et de compensation. On voit que cet outil, selon son accueil et son appropriation par tous les partenaires, va être une voie d'entrée particulièrement sensible pour la reconnaissance du handicap.

Les équipes pluridisciplinaires sont définies et constituées par la direction de la MDPH, mais les familles n'y sont pas représentées. L'équipe pluridisciplinaire travaille sur différents volets (familial, économique, social, cadre de vie, scolaire, médical, psychologique ...) et ses membres vont préconiser et envoyer leur première analyse de la situation à la CDAPH (par exemple un projet de reconnaissance ou non du handicap et un projet de compensation de ce handicap). En effet, quand la société n'a pas mis en place une accessibilité suffisante pour tous, elle propose des compensations pour intervenir auprès des personnes rencontrant des limitations dans l'exercice habituel des actes quotidiens et citoyens.

Ces équipes pluridisciplinaires d'évaluation travaillent entre 10 et 15 minutes en moyenne par dossier pour donner un avis qui sera transmis à la CDAPH. Les médecins, les psychologues, les travailleurs sociaux, les professionnels de l'école, en général 5 à 6 personnes, doivent pouvoir partager des informations en quelques minutes et se déterminer sur une proposition de reconnaissance ou non

de situation de handicap. Les principes d'équité de traitement des dossiers sont parfois malmenés dans cette procédure accélérée et c'est donc la démarche de reconnaissance même des besoins fondamentaux de la personne qui se trouve malmenée. Au regard des données statistiques, cette loi de 2005 a permis beaucoup de progrès, et le Ministère de l'Éducation nationale a été très dynamique dans la diffusion et l'application d'un grand nombre de directives et de circulaires. Les données de 2016 font apparaître près de 280 000 enfants en situation de handicap scolarisés dans les écoles, deux fois plus qu'avant la mise en place de la loi de 2005. Beaucoup d'enfants sont concernés, particulièrement ceux qui présentent des troubles du spectre de l'autisme, avec notamment le développement des UEMA (unité d'enseignement maternelle autisme). On approche une proportion de 2,5% de la population dans le premier degré et un peu moins dans le second degré, ce qui fait une moyenne de 2,26 enfants en situation de handicap bénéficiant de l'école inclusive avec un Projet Personnalisé de scolarisation (PPS).

Chaque année, ce sont en moyenne 8 à 10% d'enfants supplémentaires qui sont reconnus en situation de handicap. Cela met aujourd'hui les pouvoirs publics et les instances de financement en très grosse difficulté. La création du PAP, qui visait à désengorger les PPS, notamment avec les enfants qui ont des troubles « dys », n'arrive pas à freiner cette demande. Toutes les courbes le montrent : rien ne laisse penser que cette courbe d'évolution faiblira dans les années à venir. Le secrétariat d'état chargé des personnes handicapées donne le nombre de 10% de personnes qui seraient aujourd'hui en situation de handicap. Nous sommes passés très vite de la représentation de l'enfant en situation de handicap moteur ou trouble sensoriel (aujourd'hui une minorité des enfants en situation de handicap) à celle majoritaire de troubles intellectuels et cognitifs (avec tous les troubles « dys »), de troubles psychiques et de troubles du langage. Ces trois catégories de troubles rassemblent 75% des enfants reconnus en situation de handicap. Aujourd'hui c'est une donnée importante qui oblige les pouvoirs publics à engager une réflexion sur l'évolution et le devenir du dispositif.

L'évaluation psychologique et la recherche-action

Il y aurait en France environ 19 000 psychologues de l'enfance (en équivalents temps plein). L'étude de la démographie professionnelle renseigne sur leur statut : 56% sont des fonctionnaires,

22% travaillent dans le secteur médico-social, 12% exercent en cabinet libéral. Ils ne sont pas reconnus au niveau de la sociologie des métiers comme une profession à part entière (mais seulement comme un groupe professionnel). Non intégrés dans le code de la santé (discussion vieille de 40 ans), ne disposant pas de savoirs stabilisés dans leur domaine, leurs techniques étant considérées comme hétérogènes et floues, ils n'ont pas encore développé un acte professionnel central, codifié et caractéristique de leur pratique. Par ailleurs, l'accès à la profession est peu réglementé encore aujourd'hui, il n'existe pas de limitation à la concurrence et le besoin social est difficile à définir.

Pour les troubles cognitifs, mentaux et psychiques, la plupart des dossiers constitués par les parents (souvent aidés par l'enseignant référent) et présentés aux équipes pluridisciplinaires, contiennent un volet psychologique : les psychologues sont fortement sollicités pour leur éclairage. Ils vont donc essayer de répondre aux conditions de l'éligibilité en évaluant les possibilités de l'enfant, ses compétences, ses perspectives d'évolution, le contexte des conditions de développement. En introduction, on a bien mis en évidence le rôle central des interactions et du contexte dans lequel vit l'enfant pour comprendre ses éventuelles limitations d'activité et, par exemple, l'accessibilité aux apprentissages. On invite donc les psychologues, mais aussi tous les autres professionnels de l'évaluation, à utiliser un modèle fonctionnel de démarche diagnostique, et non un modèle catégoriel, nécessitant en cela une transformation de leurs conceptions du handicap.

Or, dans le manuel d'accompagnement du GEVA, deux pages seulement concernent les psychologues avec un cadre « tests » et un cadre d'analyse psycho-clinique aux notions assez vagues. Malgré son appel d'offres, la CNSA n'a trouvé aucune équipe universitaire en mesure de travailler cette question de l'information psychologique à transmettre aux MDPH.

L'APPEA a répondu à cet appel d'offres de la CNSA en associant à la fois les associations familiales et d'usagers, de nombreuses organisations professionnelles de psychologues et de disciplines associées, d'institutions publiques ou universitaires, d'associations gestionnaires Nous souhaitons une convergence, une rencontre, une conjugaison de fonctions, de moyens et de compétences pour éclairer un dispositif social extrêmement sensible et sol-

licitant le concours de tous. Le comité scientifique a été constitué de personnalités représentatives des différents courants scientifiques et intellectuels, de méthodologistes du CNRS, de chercheurs et de personnalités. Comme nous n'avons pas la labellisation d'une équipe de recherche, nous avons attaché une grande importance à la méthodologie de notre recherche, compte tenu également du contexte quelque peu passionné et des différents courants de la psychologie. Nous avons donc travaillé selon une méthodologie rigoureuse et bâtie, pour les résultats, sur des exigences de grandes qualités métriques et statistiques.

Nous avons réuni 265 comptes rendus d'évaluation psychologique issus de 24 MDPH, recueil basé sur les 10 derniers comptes-rendus reçus dans chacune des MDPH, sans aucun tri préalable et une garantie totale de l'anonymat. Nous avons organisé des focus groups avec 11 équipes volontaires de MDPH, focus groups qui ont été filmés et décryptés pour l'analyse des prises de paroles et des prises de décisions. Enfin, 39 entretiens ont été conduits avec des psychologues sur leurs représentations de l'évaluation psychologique, de la situation de handicap, de leur rôle dans le dispositif, et 207 questionnaires ont été remplis par des membres des équipes pluridisciplinaires. Tout ce matériel a été codé, analysé, traité, puis une synthèse en a été établie pour chacun des domaines. La présentation des résultats de la recherche-action qui suit ne va concerner que les comptes rendus d'évaluation psychologique et donner un aperçu de la méthodologie retenue.

Les 265 comptes rendus étudiés, écrits fin 2013 ou en 2014, portaient sur des enfants entre deux ans et 18 ans. Les compte rendus, de 2 à 3 pages en moyenne, sont majoritairement écrits sur l'ordinateur, sont quelquefois bien structurés, avec une présentation de tableaux et des paragraphes assez bien renseignés. D'autres sont très pauvres et fournissent peu d'informations utiles, voire très peu de renseignements en général, mis à part quelques données techniques comme le QI. Si vous siégez en équipe pluridisciplinaire et que vous recevez, pour un enfant en grande difficulté, un compte rendu avec un item coché comme par exemple *Évaluation psychométrique : « déficience légère dysharmonique »*, accompagné de commentaires défavorables et disqualifiants, vous imaginez comment cela peut vous aider à voir quel type de compensation cet enfant va avoir besoin. Vous avez des comptes rendus de 1 page et

d'autres de 17 pages (difficiles à lire et faire partager aux autres membres de l'équipe d'évaluation en seulement 10 minutes pour l'ensemble du dossier) même si, dans ces 17 pages, on retrouve beaucoup de « copié-collé » et de description générale des objectifs des tests.

Nous avons étudié ces documents avec des logiciels, pour l'analyse textuelle et lexicographique : le logiciel Alceste, pour l'analyse statistique et les descripteurs : le logiciel Access et le logiciel « R », et une analyse qualitative classique de contenus a été ajoutée. Tout cela avec l'aide de psycholinguistes, du laboratoire de psychologie sociale de Lyon 2 et de celui de l'université Descartes-Paris V. L'ensemble des résultats a fait l'objet d'analyses croisées complexes (Vannetzel & Voyazopoulos, 2016).

Voici trois exemples de résultats parmi les 6 axes de constats et de réflexion dégagés et les 189 variables analysées :

1. Ici l'étude montre que 51% des rédacteurs de comptes rendus d'évaluation psychologique sont des psychologues de l'éducation nationale, et cette proportion monte à 65% pour la tranche d'enfants de 3 à 7 ans, cela pour les dossiers de première demande de situation de handicap. Cela témoigne de l'importance des missions des psychologues du service public d'éducation dans le champ de l'évaluation et du handicap. Le ministère de l'éducation nationale en a-t-il pris la mesure ?
2. La liste des tests d'efficacité intellectuelle utilisés par les psychologues donne la suprématie aux échelles de Wechsler en France (76% des CR s'y appuient pour évaluer le développement et l'efficacité intellectuels) ; cette réduction du choix des épreuves d'évaluation pose en soi une question de pertinence, mais il apparaît par ailleurs que ce sont ces échelles qui sont les plus connues et dont les résultats sont apparemment les mieux compris par les équipes pluridisciplinaires (avec l'incontournable QI).
3. Ici, l'étude porte sur le type de difficultés relevé à l'origine de la consultation psychologique : 4 enfants sur 10 sont concernés par des difficultés d'apprentissage, et un enfant sur 3 présentent d'importants troubles du comportement.

Principaux enseignements de la recherche-action

a) à partir des comptes rendus (CR) d'évaluation psychologique :

- Une grande hétérogénéité des informations psychologiques transmises à la MDPH
- Des situations d'évaluation psychologique multiples (depuis un enfant reçu pendant deux heures et demi d'affilée, sans pause, jusqu'à des enfants accueillis au cours de plusieurs consultations)
- Des niveaux d'information contrastés
- Des formats de compte rendu très différents
- Des données chiffrées et cliniques diverses
- Des psychologues rédacteurs en majorité de l'Education nationale
- De nombreux comptes rendus n'envisagent pas la transmission aux familles et il apparaît que certains CR sont difficilement transmissibles aux parents tant certaines mentions ou expressions les décrivent défavorablement
- Ni référence claire à un modèle catégoriel, non plus à un modèle fonctionnel – par contre beaucoup de psychométrie dont on peut se demander si elle est indispensable
- Des préconisations non argumentées ou articulées à la présentation (exemple : pourquoi mentionner le besoin d'AVS ?)
- Face à cette situation, des MDPH finissent par ne plus demander de volet psychologique – équipes pluridisciplinaires et CDAPH y étudient les dossiers sans ces informations

En conclusion, on constate une insuffisance ou une inadéquation des informations psychologiques utiles ou nécessaires au regard des textes, des objectifs et modalités de fonctionnement.

b) à partir des focus groups pour les équipes pluridisciplinaires Sur base des focus groupes, nous avons analysé comment fonctionnaient ces équipes, comment se décidait ou non la reconnaissance de situation de handicap. Les parents sont très sensibles à cela, ils reçoivent parfois des notifications sans explications ou bien on leur signifie qu'on n'accorde pas de reconnaissance de situation de handicap à leur enfant. Pour les équipes pluridisciplinaires, trois façons de travailler se sont dégagées : celles qui ont une approche globale de la situation de l'enfant et de ses besoins, celles qui ont une approche strictement bio médicale et catégorielle et appuient leurs analyses essentiellement sur les approches diagnostiques et structurelles, et une approche intermédiaire où le recours au médical et psychiatrique s'impose pour les situations dite « limites ». Dans chacune de

ces formes, la place et la parole du psychologue y sont variables mais trop souvent limitées à des apports psychométriques.

c) à partir des entretiens avec les psychologues

6 grands axes sont ressortis :

- Les définitions et les représentations du handicap évoluent mais restent floues ;
- Le poids des mots et le choc des représentations dans le discours des psychologues : le langage utilisé peut être très sophistiqué et dilue en fait l'information utile ; impression de confusion et d'ambivalence pour préserver les intérêts de l'enfant ;
- Les psychologues de l'enfance ne comprennent pas comment fonctionnent les MDPH et le processus d'évaluation : partenaires multiples et zones d'ombre du système MDPH ;
- Beaucoup d'incertitudes sur le devenir du compte rendu d'évaluation psychologique : donc réserves vis-à-vis de l'écrit et doutes sur son utilité ;
- Le contenu des comptes rendus d'évaluation vu par les psychologues eux-mêmes : ambivalence et solitude, d'où des stratégies individuelles dans la conception de l'écriture
- Les constats, attentes et besoins des psychologues sont extrêmement nombreux.

Une remarque concernant l'évaluation du fonctionnement adaptatif : elle est absente des 265 comptes rendus que nous avons analysés, aucun ne mentionne la question des interactions, des habiletés sociales et de l'autonomie de l'enfant pour les activités de la vie quotidienne. L'évolution à envisager est importante. Aucun Vineland ne figure dans les comptes-rendus, et seulement un PEP-3 sur les 265 écrits. Nous avons donc poussé notre étude et élaboré un certain nombre de recommandations en vue d'améliorer les pratiques psychologiques d'évaluation. Ces recommandations, présentées en 5 grands domaines, sont consultables avec explications et contextes et dans le rapport final adressé à la CNSA (Vannetzel, L. & Voyazopoulos, R. (2016) et disponibles sur le site www.appea.org/recherche.

Conclusions et principales recommandations

▷ **De quoi le handicap est-il le nom ?**

Constat

Tant du côté des psychologues que des membres des équipes pluridisciplinaires d'évaluation, on constate encore de fortes ambivalences, incompréhensions et méconnaissances liées à l'usage du terme « handicap », aux paradigmes qui sous-tendent les lois sociales des années 2000 (CIF, PPH), au fonc-

tionnement des outils CIF-compatibles. Les tensions entre une approche médicale du handicap (culture du diagnostic) et une approche biopsychosociale (civique) sont encore fortement présentes ; elles témoignent d'un important besoin de diffusion des concepts actuels et de leurs conséquences pratiques.

Recommandations

- Soutenir la politique de GEVA concernant la compatibilité, la diffusion des paradigmes modernes, de leur histoire et de leur vocation conceptuelle
- Promouvoir une approche civique de l'évaluation au-delà d'une approche clinique du diagnostic
- Adapter la logique d'évaluation « diagnostique médicale » à une logique d'évaluation civique, dynamique et fonctionnelle reposant sur les besoins de l'enfant et de son environnement

▷ **Psychologue, qui es-tu ? Que fais-tu ?**

Constat

L'étude montre un flou important des représentations des Equipes pluridisciplinaires d'Evaluation (EPE) pour les méthodes et techniques d'évaluation psychologique. Entre techniciens du cognitif et empiristes humanistes au périmètre d'évaluation mal défini, les psychologues de l'enfance - et particulièrement ceux de l'Education nationale - sont souvent sollicités pour des actes systématiques de psychométrie « pure », réducteurs de leurs pratiques, alors que, selon les situations, l'évaluation psychologique n'est pas toujours pertinente ni nécessaire.

Recommandations

- Favoriser la lisibilité du périmètre évaluatif des psychologues – et notamment ceux de l'Education nationale - pour les partenaires professionnels, les équipes des MDPH et les familles concernées
- Diffuser conjointement les aboutissements de la conférence de consensus sur l'examen psychologique de l'enfant et l'utilisation des mesures (2008-2011) et ceux du code de déontologie des psychologues (2012)
- Demander aux psychologues une clarification sur la nature et l'exercice des actes les plus caractéristiques de leur domaine d'évaluation psychologique de l'enfant et de l'adolescent

▷ **Garantir la confidentialité et la juste exploitation des données psychologiques**

Constat

Sans l'assurance d'être représentés par un confrère au sein de l'EPE, les psychologues de l'enfance expriment leurs réserves à diffuser des infor-

mations sensibles mais utiles, quitte à s'autocensurer (éléments d'anamnèse, de contexte ou de parcours de vie, données chiffrées indicatrices...). Craignant des mésusages dans l'interprétation des indices numériques (QI ou équivalents), ils usent de précautions parfois extrêmes, paradoxalement susceptibles de complexifier l'évaluation globale.

Recommandations

- Garantir la présence d'un psychologue dans l'équipe d'évaluation lorsque des données psychologiques et un CR y sont présentés
- Améliorer le dialogue entre les équipes pluridisciplinaire d'évaluation et les professionnels

▷ Ajustement des compétences des psychologues aux attentes des EPE... et inversement

Constat

D'une part, une importante méconnaissance des psychologues à l'égard des attentes des MDPH en termes de communication d'informations, d'autre part une faible visibilité des MDPH sur la nature même de l'évaluation psychologique : ces éléments sont intrinsèquement liés dans une dynamique de cécité partielle bilatérale qui nourrit l'incompréhension de part et d'autre.

Recommandations

- Encourager des travaux de recherche-action et de concertation associant des psychologues, des usagers et des membres des EPE
- Clarifier les attentes des EPE et le périmètre d'évaluation des psychologues

▷ Evolution des écrits psychologiques et avenir du volet psychologique du GEVA

Constat

La forte présence constatée de CR « modèles-types » rend actuellement difficile la formulation de guidelines qui satisfassent les attentes et besoins des uns et des autres. Par ailleurs, le volet 5 psychologique du GEVA ne permet pas de s'appuyer sur une base officielle satisfaisante et pourrait faire l'objet d'une réflexion raisonnée pour sa refonte.

Recommandations

- Interroger les modalités d'évaluation psychologiques d'enfants en situation de handicap sur la base de la CIF-EA, du GEVA et des outils GEVA-compatibles

- Penser les modalités de refonte du volet 5 du GEVA

- Interroger la faisabilité de guidelines à destination des psychologues afin d'optimiser la cohérence de leurs écrits

Conclusion Dans son document *Mieux comprendre, mieux diagnostiquer, mieux accompagner* pour le lancement du 4eme plan Autisme, Sophie Cluzel, Secrétaire d'état chargé des personnes handicapées, a proposé 5 axes de travail auxquels il serait fondamental que les psychologues soient associés :

- l'inclusion scolaire des enfants et jeunes avec autisme, au travers de l'accès aux apprentissages, de la maternelle à l'enseignement supérieur, ainsi qu'à la formation professionnelle ;
- l'inclusion sociale et le plein exercice de la citoyenneté des adultes avec autisme (incluant l'accès à l'emploi et au logement) ;
- l'appui aux familles, la réponse à ses besoins, ainsi que la prise en compte de son expertise dans l'ensemble des parcours et l'accès aux soins ;
- la recherche, l'innovation et l'enseignement universitaire ;
- la qualité des interventions, la formation des professionnels et l'accompagnement au changement

Voici trois perspectives pour les psychologues de l'enfance et de l'adolescence :

▷ Participer davantage au processus de diagnostic précoce : la première rencontre avec un psychologue se fait actuellement 3 fois sur 4 avec un psychologue de l'éducation nationale et leurs besoins de formation d'accompagnement sont importants

▷ S'appuyer sur les recommandations du rapport de la recherche action pour une évolution de leurs concepts et une amélioration de leurs pratiques dans le champ de l'évaluation – voir les très nombreuses recommandations et préconisations qui y sont mentionnées

▷ Développer les formations sur les démarches de diagnostics différentiels et les connaissances dans le domaine des troubles du développement et du spectre de l'autisme.

Références

- [1] Vannetzel, L. and Voyazopoulos, R. L'évaluation psychologique des enfants en situation de handicap. Synthèse et recommandations. 2016 Paris : APPEA



Compte-rendu de la table ronde des associations

animé par Dominique DONNET-KAMEL¹ et Michel FAVRE²

Résumé par : Bernadette SALMON

Dominique Donnet-Kamel rappelle que cette table ronde est une tradition, révélatrice de l'éthique de l'arapi, qui depuis sa création en 1983 associe, les scientifiques, les professionnels et les parents dans ses différentes instances pour soutenir la recherche, lui permettre de se développer, et diffuser les connaissances actualisées sur l'autisme. Le thème choisi cette année concerne la qualité de vie des personnes autistes adultes : Quels sont les regards croisés des associations sur les personnes autistes adultes en termes de qualité de vie ? DDK souligne la cohérence de ce thème avec celui de l'université « autisme et environnement ». Elle rappelle combien chez l'enfant, le diagnostic et l'évaluation permettent de mettre en place un environnement éducatif et de vie globale favorisant l'évolution et le développement de compétences. Les jeunes adultes pourront s'appuyer sur tous les acquis de leur enfance et leur adolescence, donnant même à certains la possibilité de faire usage de leur droits civiques. La table ronde abordera le sujet de la question problématique des personnes adultes qui n'ont pas eu de diagnostic mais aussi celle de tous les jeunes adultes qui ont bénéficié d'un environnement et d'une éducation grâce aux progrès de la dernière décennie et qui se retrouvent dans une société qui a du mal à les inclure. Malgré le combat des associations de terrain qui ont développé des réflexions et des actions diverses, c'est un chantier jusqu'ici trop délaissé. Il faut approfondir toutes les questions liées à l'environnement des personnes afin de leur donner la qualité de vie à laquelle elles ont droit.

Dominique Donnet-Kamel présente ensuite les différents membres de la table ronde : Catherine Barthélemy, une des pionnières de l'arapi, actuellement vice-présidente du conseil d'administration, Sophie Biette présidente de l'Adapei de Loire-Atlantique, référente Autisme de l'Unapei et déléguée par le président de l'Unapei, Danièle Langlois présidente

d'Autisme France, Christine Meignien, présidente de la Fédération Sesame autisme, Jean Vincot, représentant de l'Alliance des 4A, (Alliance des associations pour autistes de haut niveau et Aspergers) et Zsuzanna Szilvasy, présidente d'Autisme Europe. L'animation est assurée par Michel Favre, Président de Proaid autisme, et Dominique Donnet-Kamel, membre de l'Arapi, tous deux animateurs du réseau « ScienSAs », regroupant des chercheurs et ingénieurs retraités de l'Inserm qui avec diverses associations de malades et de parents développent une réflexion sur les troubles du neurodéveloppement. Michel Favre rappelle la méthodologie utilisée : chaque membre présent a été interviewé et les réponses ont été analysées pour dégager 5 thèmes sur le parcours des adultes avec autisme.

1) thème : repérage, diagnostic et évaluation dans le passage de l'adolescence à l'âge adulte

Suzanna Szilvasy, mère d'un garçon avec un autisme de haut niveau, dirige est présidente d'un centre Hongrois d'aide aux personnes avec autisme. Elle insiste sur la difficulté de diagnostiquer les personnes adultes par manque d'outils consensuels. Pour exemple, l'ADOS construit pour les enfants est utilisé aussi pour les adultes.

Catherine Barthélemy souligne que les personnes adultes avec autisme ont une histoire bien souvent oubliée. Ils sont perdus dans des institutions ou services dans lesquels, très souvent, ils ne sont pas reconnus comme tels. Les professionnels, les familles doivent réunir leurs compétences, leurs savoirs et savoir-faire pour identifier les besoins d'une personne dans son écosystème. Quelle que soit sa forme d'autisme, la personne vit avec d'autres et ses besoins doivent être analysés dans leur contexte social, physique, géographique et culturel. Dans l'évaluation des besoins, il faut rester créatif. On appauvrit souvent notre manière d'être et de comprendre les autres par soucis de rester conforme à l'utilisation

1. Animatrice du réseau ScienSAs', Ex-responsable de la mission Inserm associations

2. Directeur de Recherche Inserm, Chef d'Unité à l'Institut Pasteur de Paris, animateur du réseau ScienSAs'

d'outils standardisés, au lieu d'être à l'écoute de la personne autiste dans une rencontre de personnes à personne et ce, quel soit son niveau de fonctionnement (avec ou sans langage, avec ou sans DI).

Sophie Biette replace d'abord le contexte dans lequel elle témoigne. L'unapei représente 550 associations en France, 200 000 personnes handicapées accompagnées, 94 000 professionnels. L'Unapei estime à 60 000 les personnes avec autisme accompagnées par ses associations. Beaucoup d'adultes n'ont pas de diagnostic ou un diagnostic ancien avec une pensée en arrière-plan qui ne correspond plus aux besoins et à l'accompagnement nécessaire et bénéfique pour la personne. Pour exemple, dans beaucoup de foyers de vie le terme de « psychose » apparaît dans les dossiers. On souffre donc d'un manque cruel d'éléments pour construire le projet de vie et avancer avec les personnes adultes et leur famille. Notre responsabilité est engagée et il est nécessaire de mener une campagne de repérage avec les professionnels confrontés sur le terrain à la qualité de vie des personnes. La représentation chez les parents d'adultes de la « faute de la mère » est toujours prégnante et gêne parfois un vrai diagnostic. Ne pas repérer ces adultes, c'est les empêcher d'avoir accès aux évaluations fonctionnelles, de bénéficier d'un accompagnement adapté, de réinterroger leurs prescriptions médicamenteuses. Cette question des traitements est très importante dans la qualité de vie (parfois plusieurs molécules sont additionnées sans véritable analyse des conséquences).

Sophie Biette fait connaître un travail du CRA Alsace et de l'Adapei du Sundgau (Alsace). Une échelle a permis aux accompagnateurs du quotidien, comme les aides médico-psychologiques, de repérer des personnes adultes concernées. 95% des personnes repérées ont reçu un diagnostic d'autisme par le CRA. Cette échelle de repérage est en cours de validation.

Danièle Langlois signale en premier lieu que personne n'est vraiment capable de dire où sont les personnes adultes avec autisme, 90% des adultes avec autisme ne sont pas diagnostiqués et n'apparaissent pas dans les statistiques. Il y a des listes d'attente énormes dans les quelques annexes des centres ressources autisme qui tentent de s'intéresser à ce problème du diagnostic adulte. Elle signale une étude de l'ARS de Bretagne associée aux 4 conseils départementaux qui a permis de repérer des adultes avec

toutes sortes de diagnostic ancien (psychose, dysharmonie évolutive . . .) et dans le même temps d'analyser ce qui leur était proposé comme intervention. Cette expérience serait à généraliser dans toutes les ARS. Mais repérer sans proposer ensuite des bilans fonctionnels corrects n'est pas vraiment utile. Il faut donner les moyens humains et financiers aux établissements de faire ces bilans et de s'en servir pour adapter le cadre de vie de la personne. Elle insiste sur l'impossibilité à conserver la même dynamique et le potentiel acquis dans l'enfance et l'adolescence (outils de communication fonctionnelle, autonomie . . .) par manque de moyens humains dans les établissements pour adultes. Les recommandations pour adultes attendus pour début 2018 mettront l'accent sur cette rupture entre l'adolescence et la vie adulte avec bien souvent une régression de la personne. La question de comment garder une fluidité et une qualité dans cette transition reste posée.

Jean Vinçot est interrogé sur un sondage lancé par l'association Asperanza au sein de l'alliance des 4A. Il souligne que les associations qui composent les 4A sont à l'origine des familles mais comprennent bien que minoritairement, des personnes autistes. Cette enquête en lien avec Joseph Schovanec était de lui transmettre, dans le cadre de son rapport, les attentes, besoins et propositions de ces personnes. Aux 20 entretiens de personnes adultes se sont ajoutées 305 réponses apportées par une enquête en ligne qui souligne un fait marquant : 62% des personnes interrogées ont demandé elles-mêmes un diagnostic, non accompagnées par leur famille. Une difficulté signalée par 68% des répondants est celle de contacter un médecin par téléphone et il en est de même pour les contacts vers le CRA. Il faut être spécialement attentif à ces périodes où la simple annonce d'un délai élevé pour l'obtention d'un diagnostic peut provoquer des idées suicidaires. Le CRA de Bretagne a désigné un psychologue pour à minima conseiller dans ces périodes d'attente. A la suite du diagnostic, il y aurait de même besoin d'un accompagnement réel pour les démarches envers la MDPH, en particulier pour l'élaboration du projet de vie et toutes les démarches administratives. Une majorité de femmes a répondu dans cette enquête, montrant une sensibilité des femmes en demande d'un diagnostic. Il met en lumière le vécu négatif des hospitalisations en hôpital psychiatrique, des ruptures professionnelles ou encore des signalements des services du conseil départemental envers

des mères ayant un autisme non diagnostiqué.

2) Accompagnement du parcours de vie : une notion peu connue chez l'adulte

Danièle Langlois souligne que parcours de vie est une expression à la mode mais à quoi correspond-elle vraiment ? Les parcours concernent en premier lieu le fait de ne pas buter dans les transitions. Quand on devient adulte, on change de catégories administratives et jamais la France n'a eu l'idée de créer des services qui ne s'appuieraient pas sur ces critères d'âge administratif. Comment faire, compte tenu des retards de développement conséquents chez les personnes autistes, pour ne pas se retrouver dans ce découpage purement administratif qui entraîne des aberrations ? La désinstitutionnalisation est une directive européenne mais les plateaux éducatifs de grande qualité existent en France et ce serait dommageable de les supprimer. En revanche, ces plateaux doivent être davantage au service de la vie en milieu ordinaire, d'où la nécessité de ne pas installer les personnes en milieu rural trop isolé. La France a beaucoup de retard dans ce domaine, et les établissements de qualité qui ouvrent ont immédiatement 200 personnes adultes en liste d'attente ce qui promet des beaux jours encore à l'accueil des personnes en Belgique. Cette directive européenne de désinstitutionnalisation devrait garantir le respect des droits des adultes autistes et notamment celui de la libre circulation, (exemple des jours de sorties des établissements limités de manière abusive). Autisme France a construit un livret-DVD « *Vivre sa vie d'adulte en FAM-MAS autisme* ». L'autodétermination devrait être un principe avec les adultes même sévèrement dépendants. Il ne faut pas renoncer à leur faire faire des choix, ne pas renoncer à leur donner un système de communication si l'on veut avant tout leur conserver leur dignité d'être humain.

Christine Meignien témoigne sur ce passage de l'adolescence à l'âge adulte. Sésame autisme, fédération de parents a été créée en 1963, et depuis 55ans, environ 100 établissements et services ont vu le jour, couvrant depuis l'intervention précoce (6 mois) aux personnes vieillissantes. La politique Française a scindé en deux les enfants et les adultes comme si ces deux mondes ne coexistaient pas. Sésame autisme a créée des structures 15-25 ans pour aider ces enfants ayant bénéficié d'éducation à ne pas se retrouver dans un autre monde, celui des établissements pour adultes où il y a une réelle difficulté à prendre en compte leur vécu et leurs acquis

de l'enfance. Pour ne pas laisser ces personnes être des « Cretons » jusqu'à parfois 29 ans sans véritable objectif et projet de vie (travail, logement inclusif), Sésame autisme a créé un sessad et des services pour cette tranche d'âge en essayant de recueillir les envies et les besoins de ces jeunes.

Sophie Biette ajoute que pour éviter les situations de rupture, il est essentiel de rechercher la « zone proximale de développement » pour construire le projet de la personne sur ses compétences et émergences, afin d'être, familles et professionnels toujours dans une démarche de progrès et de situation de réussite. Bien connue des psychologues pour l'enfance, cette notion se heurte chez les adultes à deux écueils comme si la personne avait arrêté de se développer. D'une part, le mot 'apprentissage' n'est plus assez présent dans les projets de vie, on parle trop souvent de maintien des acquis alors que les adultes autistes sont en capacité d'apprendre, tout au long de la vie. D'autre part, on entend encore dire que la famille et la personne doivent prendre de la distance alors même que l'expertise des familles est essentielle pour s'ajuster au mieux à la zone proximale de développement, de chaque adulte. Quel que soit le niveau de la personne, c'est un enjeu de vouloir améliorer avec la famille la situation des personnes adultes, cela demande du temps et un changement de culture dans des établissements et les services, pas nécessairement bien dotés en moyens humains et financiers, pour l'assurer.

Jean Vinçot répond ensuite sur la question des besoins d'accompagnement à la vie quotidienne. Dans l'enquête réalisée par l'association Asperanza, 84% des répondants disent avoir besoin d'accompagnement pour le quotidien et notamment 75% pour les démarches administratives, 67% pour le rangement et ménage et 50% pour la gestion financière. La question du rangement et ménage fait partie du rapport de l'Igas sur la prestation de compensation du handicap (PCH). L'aide humaine est assurée essentiellement par la famille, dont les conjoints, 6% par un service et 4% par des coachs privés. En milieu ordinaire, il y a très peu d'accompagnement : peu ou pas de services d'accompagnement à la vie sociale et de plus sans compétences spécifiques sur l'autisme (SAVS), des critères d'éligibilité à la PCH qui empêchent sa mise en place, des groupes d'entraide mutuelle (GEM) réservés au handicap psychique et pas de PCH « parentalité ». Il semble nécessaire que toutes ces services ou possibilités s'ouvrent aux per-

sonnes autistes de haut niveau. La prise des rendez-vous médicaux par téléphone reste un problème. Les personnes interrogées souhaitent prendre des rendez-vous par SMS ou e-mail, avoir un médecin référent, obtenir des remboursements sur les frais de psychologue. Les troubles sensoriels constituent un problème essentiel pour des soins de kinésithérapie ou des soins dentaires avec des praticiens peu ouverts à cette problématique.

Zsuzanna Szilvasy répond ensuite sur cette question au niveau européen. En Ukraine, jusqu'il y a deux ans, il n'était pas possible d'obtenir un diagnostic. En revanche dans les pays nordiques, le soutien est très développé, il existe des appartements avec soutien individuel 24 heures sur 24. Dans ces pays, « les personnes qui ont besoin de moins de soutien » (cette expression est préférée à adulte de haut niveau) vont en milieu ordinaire. Pour les personnes très gravement atteintes, il existe de plus en plus en Europe des résidences communautaires mais pas en nombre suffisant. Il s'y pose la question de l'individualisation de la prise en charge (exemple des repas qui sont les mêmes pour tous alors que les besoins sont très différents). Globalement, dans les entreprises qui accueillent des personnes autistes, il manque des apprentissages sur le quotidien. Elle cite la société allemande AUTICON, Microsoft, l'entreprise Danoise Specialisterne qui s'ouvrent aux personnes autistes de haut niveau.

3) la santé, l'accès aux soins et vieillissement (problème des structures inexistantes)

Catherine Barthélémy insiste sur le besoin de suivi somatique des personnes autistes adultes qui est le même que dans la population générale. Les problèmes de vision et d'audition, de dentition (esthétique, articulation), en particulier peuvent se cumuler car ils sont rarement pris en compte. Il faudrait une visite médicale annuelle préventive à minima. Il en est de même pour les problèmes de tension artérielle qui nécessiterait une prise régulière, pour les examens de surveillance cardio-vasculaire et rénale (dosage sucre, albumine), pour les problèmes de diabète, problèmes de déformation des pieds (hallux valgus) avec la modification de l'équilibre et le risque de chutes que cela peut entraîner. Les personnes avec autisme échappent la plupart du temps à cette pratique de bon sens de surveillance régulière. Les médecins généralistes manquent de formation ; et quand « le handicap n'est pas visible » (comme le dit le professeur Rutter Van Gaag), il existe une

absence de prévention et de détection des maladies graves.

Michel Favre interroge ensuite Christine Meignien sur le vieillissement prématuré des personnes avec autisme, il indique la sortie d'études qui évaluent à 10 ans la diminution de l'espérance de vie des personnes autistes.

Christine Meignien rappelle que dans le cas de prise de neuroleptiques sans une surveillance suivie importante, le chiffre de l'espérance de vie baisse de 25 ans.

La souffrance n'étant pas exprimée par les personnes autistes, il faut rester extrêmement vigilant et observateur. Le suivi médical de base est souvent inexistant, pour exemple des jeunes femmes prenant une pilule contraceptive sans suivi gynécologique. Le « prendre soin » est aussi à améliorer, notamment l'attention portée à ces personnes, leur cadre de vie. Sésame autisme porte cette réflexion et a pris conscience du vieillissement prématuré des résidents des foyers sous traitements mais aussi de celles travaillant en Esat (à partir de 40-45 ans) sans traitement particulier. La fatigabilité de ces personnes devrait faire l'objet d'études. Il se pose le problème de l'accompagnement par rapport à ce vieillissement précoce. Sésame autisme a créé un établissement dédié à cette avancée en âge précoce dans la région Lyonnaise. Une surveillance médicale (prise de sang, radio), examens somatiques réguliers a été mise en place et a permis une nette amélioration de l'état des personnes et même une reprise de leur activité pour certains. L'accès au soin pour ces personnes est vital.

Danièle Langlois est questionnée ensuite sur le lien entre les comportements problèmes et les troubles somatiques. Elle cite une recommandation de l'Anesm en trois volets sur les comportements problèmes, complétée par un 4 volet sur l'accès aux soins en lien avec les travaux du docteur Djéa Saravane. Ce dernier pense que 95% des comportements problème ont une origine somatique non identifiée. Elle insiste sur le repérage de la douleur, sur l'importance de mieux comprendre l'origine des troubles somatiques. En dehors des plateaux techniques du Docteur Fiard à Niort et celui du Docteur Saravane à Etampes, il n'existe aucun autre dispositif de ce type qui permette de recevoir ces personnes dans de bonnes conditions. Les problèmes dentaires restent sous-estimés en établissements malgré le développe-

ment des réseaux associatifs. Elle signale le manque de cohérence et de liens entre la HAS et l'Anesm sur des travaux liés à l'accès aux soins somatiques. Elle insiste sur l'importance des effets secondaires des traitements neuroleptiques non pris en compte, sur le manque d'activité sportive dans les établissements, sur les problèmes d'obésité liés à la prise de médicaments.

Zsuzanna Szilvasy fait part d'une étude récente qui démontre une espérance de vie réduite chez les personnes avec autisme avec un nombre de suicide important chez les personnes autistes de haut niveau, ce qui en fait la deuxième cause de surmortalité. Les systèmes de santé ne sont pas assez accessibles et pas assez attentifs à particularités sensorielles des personnes (ex : trop de bruit ou du trop de temps dans les salles d'attente)

4) L'habitat

Catherine Barthélémy insiste sur le respect des droits des personnes autistes adultes d'avoir un chez-soi. C'est un endroit où l'on doit se sentir bien, où tout est pratique à utiliser, où l'on peut recevoir. Mais dans l'autisme, qu'en est-il ? Où est la liberté des personnes ? Sophie Biette pense que l'habitat n'est pas seulement un logement. Penser l'habitat, concerne toute la vie de la personne. Habiter c'est « exister », c'est pouvoir se ressourcer chez soi et participer à la vie communautaire et sociale. Ainsi un adulte ne vit pas en FAM ou en MAS, il habite chez lui. Selon une étude de l'Ancreai, pas plus de 5/6 personnes devraient vivre sous le même toit. Bien sûr, cela doit être porté par les associations, mais aussi par les financeurs. Enfin, au niveau du 4ème plan autisme elle espère qu'une attention toute particulière sera portée aux adultes autistes avec un profil extrêmement sévère et pour les professionnels qui les accompagnent, qui doivent être soutenus et en nombre suffisant. Les praticiens et les chercheurs doivent se pencher sur

le profil de ces personnes pour leur permettre de « vivre le meilleur », en bonne santé, et éviter que leur seul lieu de vie soit en hôpital psychiatrique, ou chez leurs parents, faute d'habitat adapté.

5) Le Travail et l'insertion dans la vie sociale

Christine Meignien parle des habitats de 4 ou 5 personnes en milieu ordinaire inclusif mis en place par Sésame autisme. La personne adulte doit être actrice de la vie sociale et prétendre à un emploi. Même si le travail est compliqué, on peut aider à une petite tâche dans une association ou pour une commune et tisser un lien de vie sociale.

Sésame autisme a cinq Esat spécifiques pour les personnes avec autisme mais défend l'idée que l'on n'est pas à vie dans un travail protégé. On peut amener les personnes vers le milieu ordinaire en développant des partenariats en direction des entreprises, soit au niveau local, soit au niveau national vers de grosses structures, en détachant des personnes accompagnantes dans ce milieu ordinaire et ceci pas nécessairement pour des personnes de haut niveau.

Jean Vinçot signale que dans son enquête il apparaît que 48% des personnes interrogées avaient eu une activité professionnelle durant les 6 derniers mois dont 24% en CDI avec pour la majorité d'entre elles un niveau supérieur au baccalauréat. Les problèmes rencontrés dans l'emploi sont la fatigabilité, les difficultés sensorielles (bruit en particulier) et le contact des autres. Des aménagements comme des pauses sensorielles, l'aménagement des horaires de travail, la possibilité du télétravail, les dispositifs de pré-orientation (tels que le pass-pass dans le Nord Pas de Calais) sont demandés par les personnes. Il souligne l'étude de Patrick Chambres sur le télétravail (à lire sur le site de l'arapi). Enfin, les entreprises adaptées sont aussi à développer afin de mettre en valeur les compétences des personnes avec autisme.



Recommandations aux auteurs

SI vous désirez soumettre un article, merci de nous envoyer un texte par mail à catherine.barthelemy@univ-tours.fr.

L'article comprendra :

- un titre ;
- les noms des auteurs (nom, prénom) et pour chacun, un renvoi à leur adresse professionnelle (nom du service, du laboratoire ou de l'institution, lieu) ;
- les coordonnées complètes (avec mail) de l'auteur principal et sa fonction sont mentionnées ;
- 4 à 5 mots-clefs ;
- le corps du texte ;
- la liste des références bibliographiques en fin de texte.

Le texte est saisi sous Word, en interligne 1.5, police Times 12. Le texte devra compter (hors références bibliographiques), s'il s'agit :

- d'un article : 10 à 20 pages ;
- d'un résumé de thèse : 5 à 6 pages ;
- d'une note de lecture : 2 à 3 pages.

Les figures et tableaux sont parfaitement lisibles, titrés et numérotés, et transmis séparément pour les figures, sous forme de fichier image (.jpg, .tif...) en haute définition (300 dpi).

La bibliographie, ses renvois dans le texte et la liste des références respectent les normes APA¹. Rappels principaux :

Dans le corps du texte, le/la ou les auteurs de l'article sont systématiquement cités sous la forme :

- pour un seul auteur : Auteur (date) *ou* (Auteur, date) ;
- pour 2 auteurs : Auteur1 et Auteur2 (date) *ou* (Auteur1 et Auteur2, date)
- pour 3 à 5 auteurs : *à la première occurrence* Auteur1, Auteur2 et Auteur3 (date) *ou* (Auteur1, Auteur2 et Auteur3, date) ; *par la suite, uniquement* Auteur1 *et al* (date) *ou* (Auteur1 *et al*, date) ;
- pour 6 auteurs ou plus : *dès la première occurrence* Auteur1 *et al* (date) *ou* (Auteur1 *et al*,

date).

Pour les deux derniers cas, s'il y a une ambiguïté entre deux références en ne citant que le premier auteur, citer autant d'auteurs que nécessaire pour éviter la confusion.

La liste des références indique l'intégralité des documents cités dans le texte, sans autres documents (il est cependant possible d'ajouter un paragraphe bien distinct de références supplémentaires jugées utiles), selon les formats suivants :

- pour un ouvrage : Auteur, Initiale du prénom., et ainsi de suite pour chaque auteur. (date de publication). *Titre de l'ouvrage*. Ville : Editions. ;
- pour un article : Auteur, Initiale du prénom., et ainsi de suite pour chaque auteur. (date de publication). Titre de l'article. *Titre complet du Journal ou de la Revue*, N° ou Vol. , pages. ;
- pour un chapitre dans un ouvrage collectif : Auteur, Initiale du prénom., et ainsi de suite pour chaque auteur. (date de publication). Titre du chapitre. Dans Initiale du prénom, Nom du Directeur, et ainsi de suite pour chaque directeur (dir.) *Titre de l'ouvrage*. Ville : Editions.
- pour un document en ligne : Auteur, Initiale du prénom., et ainsi de suite pour chaque auteur. (date de publication). *Titre du document*. Informations de localisation.

Dans tous les cas, dans la liste de références, citez tous les auteurs jusqu'à un maximum de 7 ; à partir de 8 auteurs, ne citez que les 6 premiers auteurs et celui du dernier auteur précédé de

Tous les textes reçus sont soumis à la relecture, après quoi le comité éditorial statue, et le rédacteur en chef rend alors réponse aux auteurs.

A moins d'indications contraires de votre part, l'**arapi** se réserve le droit de rediffuser votre texte, notamment sur son site internet.

■

1. pour plus de détails : <http://www.apa.org>