sommaire

le bulletin scientifique de l' **arapi**

Directrice de la publication :
Séverine Recordon-Gaboriaud

Comité scientifique :
Anouck Amestoy, Présidente
Ana Saitovitch,
Vice Présidente
Marie Schuster, Secrétaire

Comité éditorial :
Rédactrice en chef :
Bernadette Rogé
Rédactrices Adjointes :
Claire Degenne,
Morgane Phelep
Secrétaire de la rédaction :
Emmanuelle Prudhon
Membres :
A. Monti, G. Magerotte,
P. Defresne, Q. Guillon,
S. Baduel, R. Cassou

Maquette :
Sylvie Sefsaf Clerc
Julien Girard
Photos page couverture :
Josiane Scicard
Impression :
Présence Graphique-Monts (37)
n° ISSN : 1288 – 3468
dépôt légal, Décembre 2023.

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

arapi
1 av. du Général de Gaulle
37230 Fondettes
secretariat@arapi-autisme.fr
www.arapi-autisme.fr
06 33 23 28 31 - 02 47 45 27 02

« Autisme, neuro-développement et troubles associés »

Editorial
P. Defresne et R. Cassou 3

Sclérose tubéreuse, épilepsie et autisme
B. Tabarki 5

Neuro-inflammation et trouble du spectre de l'autisme chez le nouveau-né prématuré
D. Guenoun et al. 9

L'association entre le trouble du spectre de l'autisme et la déficience visuelle : une question plus complexe qu'il n'y paraît
A. Bonmartin 34

TSA et TDAH : partage d'expérience
C. Blondeau et A. Colomb 44

A propos du sommeil dans le trouble du spectre de l'autisme
S. Bioulac 52

Autisme et nutrition
M. De Leener et al. 62

Notes de lectures :

Evaluer les troubles du spectre de l'autisme. Le Guide du clinicien par S. Goldstein et S. Ozonoff.
Commentaire par M-A. Crocq 81

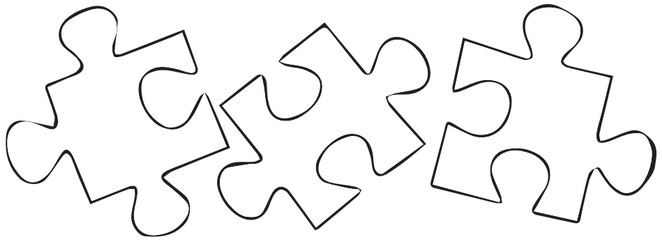
TSA chez l'enfant : repérage précoce, dépistage et diagnostic par S. Carlier
Commentaire par P. Defresne 83

Le programme RUBI pour gérer les comportements perturbateurs – Enfants TSA et troubles du comportement par K. Bearss et al.
Commentaire par V. Beaujard 85

Sommaires de la revue Enfance
J. Nadel 87

Recommandations aux auteurs
Comité éditorial 88

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification



Le Conseil d'Administration de l' **arapi**

(issu de l'AG du 03 juin 2023 // désigné le 25 juillet 2023)

Bureau
Présidente : Séverine Recordon-Gaboriaud (Pro)

Vice-Présidents :
Isabelle Allard (Parent)
René Cassou de Saint Mathurin (Pro)

Secrétaire Générale : Bernadette Salmon (Parent)
Secrétaire Général adjoint : François Soumille (Pro)

Trèsorière : Laurence Melloul-Piou (Pro)
Trésorière adjointe : Josiane Scicard (Parent)

Membres

Collège Professionnels	***Collège Parents et amis***
Rachel Bargain	Jean-Louis Agard
Marisol Beune Conceicao	Mireille Lemahieu
Pascale Dansart	Daniel Lesschaeve
Claire Degenne	Julien Girard
Didier Lucquiaud	Gilles Souchard
Morgane Phelep	Karima Taleb-Mahi
Emmanuelle Prudhon	Jean-Claude Theuré
Djéa Saravane	

Le Comité Scientifique de l' **arapi**

(désigné le 05 octobre 2022)

Présidente : Anouck Amestoy (Pro)
Vice-Présidente : Ana Saitovitch (Pro)
Secrétaire : Marie Schuster (Pro)

Collège Professionnels	***Collège Parents***
Sophie Baduel	Sophie Biette
Magali Batty	Karen Buttin
Tom Dauchez	Dominique Donnet-Kamel
Pierre Defresne	Michel Favre
Eric Lemonnier	Vincent Grimaldi de Puget
Quentin Guillon	Roberto Toro
Ghislain Magerotte	Jacqueline Mansourian-Robert
Annalisa Monti	
Jacqueline Nadel	***Personnes Ressources*** (Pro)
Marie Pieron	Francesc Cuxart
Bernadette Rogé	Jean-Paul Dionisi
Marie-Françoise Savet	Dominique Fiard
Hélène Vulser	Pascline Guérin
	Carole Tardif
	Eric Willaye

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Éditorial

PIERRE DEFRESNE ET RENÉ CASSOU

Les dernières classifications internationales ont consacré la place de l'autisme parmi les troubles du neuro-développement (TND), le gouvernement français a dorénavant organisé sa stratégie pour l'autisme en soulignant sa dimension neuro-développementale, et l'ARAPI, via son partenariat avec le GIS, a confirmé sa collaboration avec la communauté des chercheurs qui s'intéressent à tous les TND. Cette évolution capitale et incontournable nous met face à deux enjeux.

Tout d'abord, accompagner les personnes présentant un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) implique de tenter de comprendre les mécanismes qui sous-tendent la survenue de leurs difficultés et de leurs particularités bien souvent dès la petite enfance, parfois même plus tôt encore. On connaît bien sûr l'importance des facteurs génétiques, mais 80 ans après l'article de Kanner, il manque encore beaucoup de pièces au puzzle pour comprendre ce qu'est l'autisme, pour expliquer ce phénotype singulier, pour modéliser le lien entre les formes familiales et syndromiques d'autisme, pour décrire les mécanismes communs et/ou spécifiques entre le TSA et les autres TND. Et peut-être un jour développer des modalités thérapeutiques innovantes.

D'autre part, la plupart des personnes autistes présentent également des difficultés neuro-développementales associées, parfois multiples, qui contribuent de façon prépondérante à l'hétérogénéité et à la sévérité de « leur autisme », qui altèrent leur qualité de vie et qui requièrent des interventions ou des traitements spécifiques. Ces tableaux complexes nous obligent à prendre en compte toutes les dimensions de la personne, à individualiser les évaluations et les interventions, à développer des programmes et des services « sur-mesure ».

Pour ce 52ème numéro du BS de l'ARAPI, nous avons demandé à des chercheurs et des cliniciens de rédiger un état de la question sur une série de sujets qui font le lien entre l'autisme et la pathologie neuro-développementale.

Les trois premiers articles traitent de mécanismes génétiques et environnementaux impliqués dans la survenue de TND et d'autisme.

Tout d'abord, Brahim Tabarki, neuro-pédiatre tunisien formé en France, nous explique ce que la découverte des conséquences biologiques d'une anomalie génétique bien identifiée dans la Sclérose Tubéreuse peut nous apprendre sur la survenue à la fois de l'épilepsie et de tableaux neuro-psychiatriques divers, y compris de présentations autistiques. Ensuite, David Guenoun et l'équipe de Neurodiderot à Paris font le point sur le rôle que joue l'inflammation sur le développement cérébral du nouveau-né prématuré. Enfin, l'équipe du Centre National de Ressources Handicaps Rares de Loos nous fait part de ses observations, questionnements et hypothèses concernant l'association fréquente entre la déficience visuelle et l'autisme.

Les trois articles suivants abordent des troubles fréquemment associés à l'autisme, qui impactent la vie des personnes et de leur famille, et qui font l'objet de nombreuses consultations.

Candice Blondeau de Bordeaux nous partage son expérience de clinicienne à propos de l'association TSA et TDAH. Stéphanie Bioulac de Grenoble décrit les problèmes de sommeil associés à l'autisme, et propose une conduite à tenir face à ces troubles. Et enfin, Mélanie de Leener et une équipe de recherche de Mons en Belgique réalisent une synthèse très complète des aspects nutritionnels associés à l'autisme, dans la perspective de dégager des pistes de recherche, notamment chez l'adulte autiste.

En rassemblant des articles rédigés tantôt par des équipes à la pointe de la recherche, tantôt par des cliniciens expérimentés, l'ARAPI est cœur de sa mission de « courroie de transmission » entre les familles, les cliniciens et les chercheurs, visant d'une part à encourager le développement de projets de recherche proches des préoccupations des personnes concernées et si possible les impliquant, et d'autre part à diffuser des informations scientifiques de qualité, compréhensibles par tous.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Vous trouverez aussi dans ce BS, trois notes de lecture. Deux d'entre elles concernent des ouvrages qui traitent du diagnostic et de l'évaluation des TSA, l'un plutôt exhaustif et l'autre très pratique. La troisième traite du programme d'entraînement parental RUBI pour gérer les comportements-défis.

Enfin, comme de coutume, nous vous présentons le sommaire du dernier numéro de la revue Enfance.

Toute l'équipe du Comité Editorial de l'ARAPI vous souhaite une excellente année 2024 et se réjouit de vous retrouver au Croisic en octobre prochain.

Bonne lecture.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Sclérose tubéreuse, épilepsie et autisme

Brahim Tabarki[1]

Mots-clefs : sclérose tubéreuse de Bourneville, autisme, épilepsie, mTOR.

Introduction

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique de transmission dominante, d'expression multisystémique causée par une mutation des gènes TSC1 ou TSC2 (Kingswood et al., 2017). L'incidence de la STB varie entre 1/6 000 et 1/10 000 naissances (Morrison et al., 1998). Si l'un des parents est atteint de la maladie, le risque de transmission à l'enfant est de 50%. Des néomutations, cependant, rendent compte des 2/3 des cas.

Critère génétique
• Mutation pathogène du gène TSC1 ou TSC2
Critères cliniques majeurs
• Macules hypopigmentées (≥3; ≥ 5 mm de diamètre) • Angiofibromes (>3) ou plaques fibreuses céphaliques • Fibromes unguéaux (≥2) • Peau de chagrin ou collagénomes multiples • Hamartomes rétiniens multiples • Dyplasies corticales (>3) • Nodules sous-épendymaires (≥2) • Tumeur sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) • Rhabdomyome cardiaque • Lymphangiomyomatose (LAM) • Angiomyolipomes (≥2)
Critères cliniques mineurs
• Lésions cutanées « Confetti » • Puits de l'émail dentaire (≥3) • Fibromes intra-oraux (≥2) • Tâche achromique rétinienne • Kystes rénaux multiples • Hamartomes extra-rénaux

Tableau 1. Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les critères diagnostiques de la STB ont été définis selon les recommandations internationales. Ils comportent onze critères majeurs et sept critères mineurs (Northrup et al., 2021). Un diagnostic certain peut être posé en présence de deux critères majeurs ou en présence d'un critère majeur associé à au moins deux critères mineurs. Un diagnostic possible peut être posé en présence d'un critère majeur ou en présence d'au moins deux critères mineurs (**Tableau 1**).

Les mutations des gènes TSC1 et TSC2 entraînent respectivement un dysfonctionnement de l'hamartine ou de la tubérine qui participent à la régulation de la prolifération cellulaire. Ces protéines forment un complexe qui inhibe la cascade de signalisation de la voie mTOR (mammalian Target Of Rapamycine). Par conséquence, la voie mTOR est constitutivement hyperactive chez les patients atteints de STB du fait de l'absence de répression (Curatolo P et al., 2015). Les principales lésions présentes chez les patients atteints de STB sont des tumeurs bénignes (notamment des hamartomes) et malignes. Les principales atteintes sont neurologiques, néphrologiques, cutanées, pulmonaires et cardiaques (Pfirmann P et al., 2021). L'atteinte neurologique est la plus sévère, surtout quand elle est responsable d'épilepsies précoces et souvent pharmacorésistantes (70%), et de conséquences neurodéveloppementales (déficience intellectuelle, trouble du spectre autistique (TSA)) et sociales à long terme.

Des troubles neuropsychiatriques peuvent être associés à la STB dès le plus jeune âge (Curatolo P et al., 2015). Leur diagnostic, leur évaluation et la mise en œuvre de soins spécifiques sont essentiels pour permettre une meilleure qualité de vie au malade et sa famille.

Nous proposons ici de synthétiser la fréquence des TSA et de l'épilepsie au sein de la population STB, et d'élucider la relation et les mécanismes entre les TSA et l'épilepsie chez les personnes atteintes de STB.

1. Service de Neuropédiatrie, Département de pédiatrie, Prince Sultan Military Medical City, Riyadh 11159, Arabie saoudite. Faculté de médecine Ibn El Jazzar, Sousse, Tunisie. Email : btabarki@hotmail.com

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Physiopathologie

L'identification des gènes TSC1 et TSC2 codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine a permis de comprendre la physiopathologie de la maladie et a ouvert la voie à des avancées thérapeutiques majeures dans la STB (Curatolo P et al., 2015).
L'hamartine et la tubérine forment un complexe qui inhibe physiologiquement la voie de signalisation mTOR. Cette voie de signalisation, sous l'influence de facteurs externes (hormones, facteurs de croissance, nutriments, hypoxie, stress…), exerce un rôle central sur le contrôle approprié et la régulation de la physiologie cellulaire, notamment en facilitant la croissance et la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, le métabolisme cellulaire, la migration et la polarisation cellulaires (Takei N et al., 2014). Dans le cadre de la STB, les mutations des gènes TSC1 ou TSC2 entraînent une perte de fonction du complexe hamartine-tubérine et donc une surexpression de la voie mTOR entrainant une prolifération incontrolée, une différenciation et une migration cellulaire anormale, à l'origine du développement de tumeurs bénignes comme des hamartomes au niveau de divers organes, mais également de tumeurs malignes. Ces altérations du développement cérébral, ainsi qu'une croissance et une différenciation cellulaires anormales interfèrent aussi avec la synaptogenèse et l'équilibre excitation/inhibition (Curatolo P et al., 2015). La signalisation mTOR dérégulée a également été associée à une connectivité aberrante soutenant l'hypothèse d'épileptogénicité intrinsèque chez les personnes atteintes de STB et une association possible avec des troubles cognitifs et des TSA. D'autre part, les mutations des gènes TSC1 et TSC2 entraînent une activité glutamate trop élevée conduisant à une interruption de la plasticité synaptique.
Sur le plan thérapeutique, les inhibiteurs de la voie mTOR permettront de restaurer une action frénatrice sur cette voie mTOR surexprimée. Ils constituent la pierre angulaire du traitement de la STB, notamment en raison de leur action simultanée sur tous les organes touchés.

Épilepsie et STB

L'épilepsie représente le risque majeur associé à la STB, touchant 60 à 80% des patients (Nabbout et al., 2018). L'âge moyen d'apparition des crises épileptiques est de 33 mois. Cette épilepsie survient dans 80% des cas dans les deux premières années de vie. Les patients qui présentent une mutation dans le gène TSC2 ont un risque plus important de développer une épilepsie pharmacorésistante que ceux ayant une mutation dans le gène TSC1. L'épilepsie liée à la STB est liée à la présence de tubers cérébraux. Cependant, ce lien est complexe, et la probabilité de survenue d'une épilepsie n'est pas strictement corrélée au nombre de tubers cérébraux ou à leur localisation.

Une étude issue du registre TOSCA a montré que 83,6% (1 852/2 216 patients STB) ont présenté une épilepsie : 67,5% d'entre eux présentaient des crises focales, 39% avec des spasmes infantiles et 29% avec d'autres types de crises, principalement des crises généralisées toniques ou tonicocloniques (dans le contexte du syndrome de Lennox-Gastaut) (Nabbout R et al., 2021). Les spasmes infantiles surviennent dans plus de 95% des cas avant l'âge de 1 an. Le syndrome de Lennox-Gastaut apparaît vers l'âge de 2 ans, le plus souvent à la suite de spasmes infantiles pharmacorésistants. En revanche, les crises focales peuvent apparaître à tout âge, avant 1 an dans 20% des cas, et souvent associées à des spasmes (une particularité des STB).
L'épilepsie est réfractaire aux médicaments dans plus de 60% des cas. Les crises persistantes s'accompagnent d'un mauvais développement neurologique avec déficience intellectuelle et/ou troubles du spectre de l'autisme qui se poursuivront dans l'enfance (Toldo I et al., 2019).
Les données chez l'enfant montrent l'intérêt diagnostique de l'EEG systématique pour le dépistage précoce des sujets à risque de développer une épilepsie et, notamment, du syndrome des spasmes infantiles. Le traitement par vigabatrin et/ou les inhibiteurs du mTOR peuvent avoir un rôle dans cette phase présymptomatique (Kotulska K et al., 2021).

Troubles neuropsychiatriques et STB

Les troubles neuropsychiatriques associés à la STB ou « TAND » (TSC associated neuropsychiatric disorders) sont très fréquents. Ces troubles sont classés en sept sous-types différents afin d'aider le clinicien à mieux les dépister : les troubles du comportement, les troubles psychiatriques, les troubles intellectuels, les troubles de l'apprentissage, les troubles neuropsychologiques et les troubles psychosociaux

(**Figure 1**) (de Vries PJ et al., 2015 ; de Vries PJ et al., 2018).

Niveau comportemental	**Niveau psychiatrique**	**Niveau intellectuel**
Agression Crise de colère Anxiété Humeur dépressive Auto-agressivité/mutilation Inattention Hyperactivité Impulsivité Retard de langage Mauvais contact visuel Troubles du sommeil	Trouble du spectre autistique Trouble déficitaire de l'attention Trouble anxieux Trouble dépressif	Trouble du spectre autistique ADHD Trouble anxieux Trouble dépressif
Niveau scolaire	**Niveau neuropsychologique**	**Niveau psycho-social**
Dyslexie Dysgraphie Dysorthographie Dyscalculie	Attention soutenue Double tâche Attention divisée Rappel mnésique Mémoire de travail spatiale Flexibilité cognitive	Estime de soi Auto-efficacité Stress parental Difficultés relationnelles

Figure 1. Classification des troubles neuropsychiatriques associés à la STB (TAND), (adaptée de Curatolo et al. 2015 (3) et https ://tandconsortium.org/about/)

Ces manifestations sont plus sévères en cas d'épilepsie précoce et pharmacorésistante. Leur évaluation reste difficile, mais 36% des personnes atteintes de STB signalent au moins un problème de comportement se manifestant par une hyperactivité, des troubles de l'humeur ou de l'anxiété. Les troubles psychiatriques incluent différentes manifestations au cours de la vie des personnes atteintes de STB : des TSA, des troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (en général dans la petite enfance et l'enfance) et des troubles anxieux et/ou dépressifs à l'adolescence et à l'âge adulte. Une déficience intellectuelle est présente chez environ la moitié des patients atteints de STB.
La prévalence de l'autisme est de 1-2% de la population générale et les cas sont quatre à cinq fois plus fréquents chez les garçons que chez les filles (Rydzewska E et al., 2019). La STB est l'une des causes les mieux établies d'autisme (environ 40-50% des patients développent un TSA) (Curatolo P et al., 2015). Cette incidence est particulièrement plus élevée chez les patients épileptiques, qui ont une variante TSC2 et une déficience intellectuelle. Vignoli (2015) a montré que 40,5% des STB ont un TSA. Les facteurs de risque potentiels associés au TSA étaient l'épilepsie coexistante, un début des crises dans la petite enfance, les mutations TSC2, des troubles cognitifs et des troubles du sommeil. La fréquence des crises et la localisation des tubers cérébraux n'étaient pas associés au TSA dans cette étude (Vignoli A et al., 2015).
Plusieurs théories, seules ou en association, expliquent les TSA dans la STB : théorie des dysplasies corticales (représentées par les tubers et les anomalies radiaires de la substance blanche), théorie de l'épilepsie et des décharges électriques à l'EEG, théorie de la connectivité et théorie du mTor. Concernant le rôle des dysplasies corticales, celles-ci sont étroitement liées à des manifestations neurologiques telles que l'épilepsie, les troubles cognitifs et les troubles psychocomportementaux. Notons toutefois que ce lien n'est pas systématique. Les TSA ne sont pas directement corrélés à la fréquence et la localisation des tubers, mais plutôt à des anomalies structurelles et fonctionnelles subtiles impliquant des régions étendues dans le cerveau (Dedeoğlu Ö et al., 2022 ; Cohen AL et al., 2023). Concernant le rôle de l'épilepsie et des décharges électriques, Numis et al. (2011) ont suivi 103 patients atteints de STB dont 40% avaient un TSA concomitant. Le groupe autiste présentait plus d'anomalies d'épileptiformes temporales gauches. Il a été suggéré qu'une connectivité aberrante et une myélinisation anormale dans le lobe temporal avec ou sans la présence de tubers dans le lobe temporal sont le facteur de risque de TSA. Une tendance à l'augmentation des décharges épileptiformes sur la région occipitale gauche a également été notée dans cette étude (Numis AL et al., 2011). Enfin, la théorie du mTor : le rôle du mTor en tant que cause directe d'autisme dans la STB est largement étudié. Une activation anormale de mTOR a été trouvée non seulement dans le TSC, mais aussi dans d'autres cas syndromiques et non syndromiques d'autisme (Winden KD et al., 2018).

Perspectives

La sclérose tubéreuse s'avère un terrain clinique intéressant pour l'étude des TSA car environ la moitié des patients atteints développent des troubles du spectre autistique. Étant donné que grâce au progrès de l'imagerie le diagnostic précoce de la STB est de plus en plus possible avant la naissance ou dans la petite enfance avant le développement de l'autisme, les possibilités d'intervention pour prévenir l'apparition de manifestations neuropsychiatriques sont devenues une réalité (Dragoumi P et al., 2018). Chaque enfant STB-TSA devrait recevoir des informations comportementales, des programmes thérapeutiques orientés dès le début de la vie avec un suivi attentif à long terme et périodique afin de déterminer l'efficacité de l'intervention.

De plus, les médicaments psychoactifs sont nécessaires pour certains patients avec une surveillance attentive des effets secondaires. Comme avec l'avancement des connaissances sur la pathogenèse des STB associées à l'autisme, les traitements modificateurs de la maladie peuvent être utilisés au début ou chez les enfants présymptomatiques à haut risque.
Ici, nous détaillerons seulement l'effet des thérapies modificatrices de la maladie. Plusieurs groupes de recherche ont montré une inversion des traits autistiques tels que les déficits sociaux dans les modèles de souris TSC1 et TSC2 en utilisant des inhibiteurs de mTor (Sato et al.,2012). Kilincaslan et al. (2017) ont rapporté une réponse à l'évérolimus chez quatre patients atteints d'autisme avec STB dans une étude rétrospective ouverte. Trois des quatre patients présentaient une nette amélioration de l'interaction sociale, de la parole et de la réponse verbale, et un patient a montré une amélioration de ses comportements stéréotypés (Kilincaslan A et al., 2017).

Bien que l'évérolimus puisse améliorer le comportement en contrôlant mieux les crises, la prévention du comportement autistique n'est possible, voire impossible, qu'avec une utilisation précoce de pharmacothérapie, de préférence entre 6 et 12 mois. Les signes précoces d'autisme tels qu'un comportement visuel dysfonctionnel ou des difficultés dans la motricité fine peuvent être pertinents pour identifier les nourrissons à haut risque et l'utilisation d'agents modificateurs avant la fermeture de la fenêtre de développement (Aronica E et al., 2023).

Conflit d'intérêt : L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Neuro-inflammation et trouble du spectre de l'autisme chez le nouveau-né prématuré

David Guenoun [1], *Cindy Bokobza* [2], *Juliette Van Steenwinckel* [3], *Bobbi Fleiss* [4], *Pierre Gressens* [5]

Résumé

Certains facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans l'incidence du Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), chacun d'entre eux est ainsi impliqué dans une petite fraction des TSA. À ces facteurs génétiques, s'ajoutent des facteurs environnementaux comme la prématurité qui multiplie par 10 le risque de TSA chez l'enfant. L'incidence de la prématurité est souvent corrélée à une inflammation materno-fœtale à l'origine d'un syndrome inflammatoire fœtal/néonatal. Les liens entre ce syndrome inflammatoire fœtal et le développement de symptômes comportementaux tels que retrouvés dans le TSA a été démontré expérimentalement. Les enfants prématurés présentent notamment des déficits de connectivité cérébrale. La majorité des gènes liés au TSA codent pour des protéines synaptiques suggérant que le TSA serait associé aux synapses. Au cours d'une inflammation périnatale, la microglie se détourne de son rôle homéostatique pour adopter un phénotype pro-inflammatoire et ne participe plus à la synaptogenèse. Les enfants prématurés souffrant de TSA présentent un phénotype différent des enfants nés à terme. Nous émettons dès lors l'hypothèse que le syndrome inflammatoire retrouvé chez les enfants prématurés, combiné à des facteurs de risque génétiques, impacte le développement cérébral de ces enfants pour aboutir au TSA.

Introduction

Cette revue se concentre sur les lésions cérébrales liées à la prématurité et leurs liens avec un groupe de troubles neurodéveloppementaux fortement associés à la prématurité : le trouble du spectre de l'autisme (TSA). En comparaison à une grossesse menée à son terme, la prématurité multiplie le risque de développement d'un TSA par 10 (Joseph et al., 2017 ; Leviton et al., 2018 ; Limperopoulos, Bassan, et al., 2008). Il est, par ailleurs, important de souligner que les phénotypes cliniques retrouvés chez les enfants prématurés et les enfants nés à terme ne sont pas exactement les mêmes. La population prématurée présente une sous-catégorie de TSA où sont retrouvés des handicaps sociaux et de communication, non associés à des comportements stéréotypiques/répétitifs (Johnson et al., 2010). Chez les enfants nés à terme, il est communément accepté que la survenue d'un TSA est liée à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux dont l'importance respective varie d'un enfant à l'autre (Kim & Leventhal, 2015). Chez les prématurés, les dommages cérébraux (regroupés sous le terme « Encéphalopathie du Prématuré » ou EP) sont souvent secondaires aux phénomènes neuroinflammatoires médiés par la microglie et les astrocytes. L'EP est en partie caractérisée par des lésions diffuses de la substance blanche et des défauts synaptiques (Kinney, 2009). L'incidence des TSA étant supérieure chez les enfants prématurés que chez les enfants nés à terme, nous proposons qu'un évènement inflammatoire pendant le dernier trimestre de gros-

1. Université Paris Cité, Inserm, NeuroDiderot. Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France.
2. La correspondance doit lui être adressée à : Dr. Cindy Bokobza, Inserm U1141, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Sérurier, F-75019 Paris, France ; +33662395444 ; cindy.bokobza@inserm.fr.
3. Université Paris Cité, Inserm, NeuroDiderot, 75019 Paris, France.
4. School of Health and Biomedical Sciences, STEM College, RMIT University, Bundoora, Melbourne, Victoria 3083, Australia.
5. Université Paris Cité, Inserm, NeuroDiderot, 75019 Paris, France.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

sesse constitue un facteur environnemental d'importance majeure dans la mise en place de certains TSA (**Figure 1**).

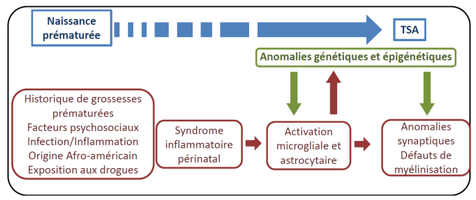


Figure 1

Pour appuyer cette hypothèse, nous introduirons rapidement la prématurité, les lésions cérébrales et le TSA qui lui est associé. Nous pointerons ensuite les similarités et les différences étiologiques de ces trois troubles (prématurés présentant des troubles cognitifs mais pas de TSA, prématurés présentant un TSA et enfants nés à termes présentant un TSA) du point de vue de leurs phénotypes neurologiques et de leurs profils neurocomportementaux. La compréhension de ces différences est clé dans le développement de stratégies thérapeutiques viables pour tous les enfants présentant un TSA.

Prématurité

Selon les chiffres de l'organisation Mondiale de la Santé (OMS), 15 millions d'enfants naissent prématurément chaque année (délivrance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA)), soit approximativement 10% des naissances. La grande majorité des enfants survivants (approximativement 1 million d'entre eux ne survivent pas) gardent des séquelles neurocomportementales (Harrison & Goldenberg, 2016 ; Liu et al., 2016). Dans les pays développés, l'incidence de la prématurité ne cesse d'augmenter. Les raisons de cette augmentation demeurent floues (Blencowe et al., 2012) même si le rôle probable de différents facteurs environnementaux tels que la pollution de l'air est à souligner (Qian et al., 2016). Les anciens prématurés ont également tendance à avoir des performances cognitives globales (fonctionnement exécutif, traitement du langage, mémoire de travail) et un quotient intellectuel (QI) inférieurs aux enfants du même âge nés à terme (Cheong et al., 2017 ; Doyle et al., 2015 ; Moore et al., 2012 ; Pascoe et al., 2013 ; Raju et al., 2017 ; Spittle et al., 2017). De larges cohortes d'enfants nés prématurés, suivis de leur adolescence jusqu'à l'âge adulte, rapportent que ces déficits apparaissent au cours de la petite enfance et perdurent à l'âge adulte (Healy et al., 2013 ; Heinonen et al., 2015). Chez ces individus, la sévérité de l'atteinte est directement corrélée au degré de prématurité bien qu'également modulée par de nombreux facteurs (inflammation, stress, facteurs génétiques) détaillés dans les chapitres suivants de cette revue. Plus précisément, le degré de prématurité est établi en fonction du nombre de SA comme suit : très grande prématurité (naissance avant 28 SA), grande prématurité (entre 28 et 32 SA) et prématurité moyenne voire tardive (entre 32 et 37 SA). La majorité (84%) des naissances prématurées appartient à cette dernière catégorie.

Étiologie de la prématurité

Approximativement 45% des cas de délivrance prématurée se font spontanément, sans facteur causal apparent, alors que 25% font suite à une rupture prématurée des membranes (RPDM) (Goldenberg et al., 2008). Les 30% restants sont le fait d'un acte médical, déclenchement ou césarienne, lorsque l'état de santé de la mère ou de l'enfant l'exige. Divers facteurs cliniques ou démographiques, explicités en **table 1**, sont également associés à la prématurité.

Facteurs de risqué de prématurité
Historique de précédente délivrance prématurée
Historique familial de délivrances prématurées
Facteurs psychosociaux (violences domestiques, stress, anxiété, etc…)
Infections/Inflammation maternelles ou foetales (infections urinaires, etc…)
Insuffisance cervicale (suites chirurgicales, etc)
Grossesses multiples
Origine Afro-américaine
Usage de drogues ou exposition environnementale à des substances toxiques
Retard de croissance intra-utérin

Table 1 : Liste des facteurs associées à un risque accru de délivrance prématurée

Il est important de souligner l'importance du paradigme génétique. Le risque de délivrance prématurée est, en effet, supérieur pour les femmes ayant déjà connu une grossesse prématurée ou dont un proche parent a été concerné par une délivrance prématurée (D'Onofrio et al., 2013). Bien que les études d'association pangénomique (GWAS) n'aient pas permis l'identification de gènes candidats liés à la prématurité, une approche basée sur l'identification

de polymorphismes nucléotidiques (SNP) associés à la prématurité a rencontré de meilleurs résultats. Plus de 30 SNP retrouvés dans des gènes impliqués dans l'inflammation et le remodelage tissulaire ont ainsi pu être associés à la délivrance prématurée, à la RPDM ou à la sévérité des lésions cérébrales retrouvées chez le nouveau-né prématuré (Boardman et al., 2014 ; Gravett et al., 2010 ; Harding et al., 2007 ; Romero et al., 2010). Plus récemment, dans leur revue, Strauss et al. appuient la nature polygénique de la prématurité au travers de mutations rares ou de variants dommageables dans de nombreux gènes impliqués dans l'immunité innée et les mécanismes de défense de l'organisme contre les microbes et leurs sous-produits nocifs (Strauss et al., 2018). Les études qu'ils recensent incluent des données de Séquençage de l'Exome Entier (WES) mettant en lumière des gènes candidats associés à la RPDM, principalement impliqués dans l'immunité innée (Modi et al., 2017). En 2018, une autre étude a permis d'établir le lien entre *HSPA1L*, le gène codant pour la protéine de choc thermique 70 (HSP70), et les cas de délivrance prématurée spontanée (Huusko et al., 2018). Récemment, des mutations de *HSPA1L* ont aussi été associées à des maladies inflammatoires de l'intestin (Takahashi et al., 2017).

Des facteurs de risque psychosociaux, comme le stress, l'anxiété ou la dépression (seuls ou en tant que comorbidités d'une autre pathologie) augmentent le risque de délivrance prématurée (Yamamoto & Premji, 2017). Des facteurs de risque environnementaux existent également comme l'environnement de travail, la pollution de l'air (ambiant ou domestique) (Padula et al., 2018 ; Qian et al., 2016) ou les catastrophes naturelles (Yamamoto & Premji, 2017). Pour autant, une méta-analyse de 2010 n'a pu confirmer le lien entre la prématurité et certaines catastrophes et évènements anxiogènes comme les attaques terroristes ou les ouragans (Harville et al., 2010).

Néanmoins, les infections/inflammations maternofœtales représentent le facteur de risque principal de la prématurité et sont retrouvées dans 25 à 40% des cas de délivrance prématurée, à la suite d'une RPDM (d'origine potentiellement infectieuse) ou non. Le site de l'infection peut inclure l'espace choriodécidual, le chorion, le placenta, le liquide amniotique, le cordon ombilical ou le fœtus. L'infection déclenche alors une cascade d'évènements impliquant la sécrétion de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires. Ces molécules entraînent la production de prostaglandines dont l'action stimule les contractions utérines et la dégradation des membranes fœtales (Barros et al., 2015 ; Nadeau et al., 2016 ; Yamamoto & Premji, 2017) aboutissant à la délivrance prématurée (Barros et al., 2015 ; Nadeau et al., 2016). Il est également évident qu'une interaction existe entre la variance génétique, via les SNPs, et la délivrance prématurée. Des études de cohorte ont ainsi rapporté une corrélation entre des variants des gènes de la cyclooxygénase-2 (PTGS2) et du récepteur 1 à l'Interleukine-6 (IL-6R) et la prématurité (Harding et al., 2007 ; and reviewed in Holst & Garnier, 2008 ; Moura et al., 2009 ; Romero et al., 2010). Une étude cas-témoins américaine a également démontré que des mères porteuses d'un polymorphisme dans le promoteur du gène codant le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNFα) avaient un risque plus grand de délivrance prématurée dans un contexte infectieux en comparaison à des femmes porteuses du même polymorphisme hors contexte infectieux (Yamamoto & Premji, 2017).

Enfin, la prématurité peut être associée à un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le RCIU désigne l'impossibilité du fœtus à grandir jusqu'à son potentiel génétique initial et est cliniquement caractérisé par un poids de naissance inférieur au 10ème percentile pour son sexe et son âge gestationnel (Miller et al., 2016).

Encéphalopathie du Prématuré (EP)

Entre les 18ème et 40ème SA, l'augmentation du volume cérébral du fœtus est importante avec des multiplications respectives des volumes de la substance blanche (SB), de la substance grise corticale (SG) et de la structure sous-corticale profonde de facteurs 22, 21 et 10. Ainsi, la naissance prématurée est associée à une perturbation du développement cérébral normal, notamment au travers de l'organisation des circuits neuronaux (Andescavage et al., 2017) mais également via des éléments directement nocifs pour le cerveau comme l'action de médiateurs inflammatoires (examinés plus loin). L'utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ainsi que des études post-mortem ont permis la mise en évidence de l'activation gliale et de diverses lésions, en particulier de lésions diffuses des substances blanche et grise comprenant des retards de maturation des oligodendrocytes (OL), de myélinisation et de formation des neurites. En outre,

les prématurés présentent des changements microstructurels généralisés dans le cortex, bien que les fondements structurels de ces signaux soient mal compris (Ball, Srinivasan et al., 2013 ; Eaton-Rosen et al., 2017). Ensemble, ces anomalies sont regroupées sous le terme d'Encéphalopathie du Prématuré (EP). Dans les prochains paragraphes, nous approfondirons les descriptions de ces anomalies et des lésions des substances blanche (LSB) et grise (LSG) qui leur sont associées.
Il est également important de souligner l'importance fondamentale de la seconde moitié de la grossesse dans la croissance et la maturation des organes périphériques. De nombreux prématurés souffrent ainsi de complications respiratoires, cardiovasculaires ou gastrointestinales (Chehade et al., 2018). Les traitements quotidiens ou chirurgicaux nécessaires à leur prise en charge sont à l'origine de douleurs, pouvant elles-mêmes avoir un impact sur le futur développement cérébral et psychosocial de l'enfant. La douleur n'a cependant pas été spécifiquement associée à l'apparition de TSA (Brummelte et al., 2012 ; Vinall et al., 2014). Des analyses complexes sont en effet nécessaires à l'étude de l'association entre douleur et déficit neurodéveloppemental. L'élimination de variables confusionnelles est à cet effet particulièrement importante puisque les enfants dont l'état de santé est le plus critique sont ceux qui auront le plus besoin d'interventions potentiellement douloureuses. Pour autant, chez le rat, une douleur inflammatoire périnatale est à l'origine d'anomalies du comportement social similaires à ceux présents dans le TSA chez l'Homme (Lee et al., 2016).

Introduction aux causes de l'EP

Plusieurs facteurs contribuent à la progression de l'EP. On note tout particulièrement la perturbation du cours normal du développement et l'existence de facteurs délétères extrinsèques. La première hypothèse proposée pour expliquer l'EP s'appuie sur l'immaturité des systèmes respiratoire et cardiovasculaire des enfants prématurés. Le développement cérébral *in utero* se fait dans un environnement où la pression en oxygène est bien plus faible qu'*ex utero*. La suite du développement cérébral des prématurés s'effectue dès lors dans un environnement relativement bien plus riche en oxygène. Cette hyperoxie *ex utero* est néfaste pour le développement cérébral et ses effets ont d'ailleurs pu être modélisés avec succès (Endesfelder et al., 2014 ; Scheuer et al., 2015). Une méta-analyse rapporte cependant qu'une saturation en oxygène comprise entre 85 et 89% n'a aucun effet sur la mortalité et les déficits neurodéveloppementaux en comparaison à une saturation cible comprise entre 91 et 95% entre 18 et 24 mois (Manja et al., 2017). Il a également été rapporté une altération de la capacité des nouveau-nés prématurés à autoréguler leur saturation cérébrale en oxygène (Nuntnarumit et al., 2010 ; Schwaberger et al., 2015). Il a été suggéré que cette perte de capacité autorégulatrice pourrait être à l'origine de périodes d'hypoxie-ischémie et de reperfusion associées à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Pour autant, ces déficits d'autorégulation ne sont pas systématiquement observés dans les cohortes de prématurés et la proportion des enfants présentant un tel déficit demeure donc indéterminée (Kooi et al., 2017). Le facteur de risque principal de la délivrance prématurée demeure l'occurrence d'un évènement infectieux ou inflammatoire (Hagberg et al., 2015 ; Joseph et al., 2017 ; Kuban et al., 2015 ; Leviton et al., 2018). Pour une discussion plus approfondie des facteurs de risques de la prématurité, vous pouvez vous référer à (Gilles et al., 2018). En réponse à un contexte infectieux ou inflammatoire, l'activation du système immunitaire inné aboutit à la production d'un grand nombre de cytokines (McElrath et al., 2011 ; Menon et al., 2009), une large catégorie de protéines de petite taille ($\sim 5-20kDa$) jouant un rôle important dans le signalement cellulaire. Ce groupe inclut notamment les cytokines dites chimiotactiques ou chimiokines. Le rôle des cytokines et des chimiokines ne se limite pas à la réponse de l'organisme aux infections, mais est également primordial au bon déroulement d'étapes clés du développement normal comme la maturation des OL (Gottle et al., 2010 ; Vela et al., 2002). Parmi les cytokines connues pour jouer un rôle dans les lésions du cerveau en développement, TNFα est celle dont le rôle est sans doute le plus important, avec des effets directs sur les OL et les neurones à des concentrations élevées (Andrews et al., 1998). Il est, de fait, attendu que les cytokines et les chimiokines jouent un rôle primordial dans les LSB et les LSG retrouvées dans l'EP. Les cytokines sont, par ailleurs, produites de manière permanente dans le cerveau, plus particulièrement par la microglie et les astrocytes. Le rôle spécifique de ces cellules gliales et de l'inflammation est détaillé dans la suite de cet article.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Lésions de la substance blanche associées à la prématurité

Jusque dans les années 1990, les LSB constituaient le caractère principal et le plus étudié des lésions cérébrales associées à la prématurité dans les pays occidentaux (Kinney, 2009). En 1962, Banker et Larroche rapportèrent ainsi 51 cas d'enfants atteints de leucomalacie périventriculaire (LPV), une forme sévère de LSB kystique épargnant la SG. Les avancées des soins de réanimation néonatale ont cependant permis une baisse graduelle du nombre d'enfants atteints de ces types de LSB kystiques sévères ainsi qu'une chute du taux de mortalité chez les très grands prématurés (Carducci & Bhutta, 2018). Pour autant, dans les pays en voie de développement, le faible accès aux soins anté- et postnataux est encore lié à des lésions cérébrales et à un pronostic global sévères à l'origine d'une mortalité plus élevée (Rajaratnam et al., 2010).
Dans les pays aux systèmes de santé les plus développés, on rencontre désormais en grande majorité deux types de lésions : (1) des LSB modérées caractérisées par la présence de lésions nécrotiques de petite taille et/ou de cicatrices gliales, connues sous le nom de « lésions ponctuelles de la substance blanche » (LPSB), et d'anomalies diffuses de signal ; (2) des LSB bénignes voire indéterminées présentant des lésions microscopiques voire sans lésions nécrotiques (Tusor et al., 2017 ; van Tilborg, de Theije, et al., 2018 ; Volpe, 2017). Du fait de l'hétérogénéité des présentations cliniques des LSB, la sévérité des déficits qui leur sont associés varie. On retrouve ainsi des déficits moteurs, sensoriels, cognitifs ainsi que des difficultés d'apprentissage ou des altérations comportementales pouvant tous adopter des formes bénignes à sévères (Counsell et al., 2014 ; van Tilborg, de Theije, et al., 2018).

Les OL sont les cellules myélinisantes du système nerveux central (SNC) et dérivent des progéniteurs oligodendrocytaires (OPC). Les OPC sont des cellules bipolaires dérivant des cellules souches neurales (CSN). À l'âge adulte, on retrouve un pool d'OPC dans le SNC permettant le renouvellement des OL morts et la remyélinisation. Le stade préoligodendrocyte (pre-OL) est intermédiaire aux OPC et aux OL matures, et est caractérisé par l'engagement de la cellule vers un axone cible entraînant la perte de sa bipolarité caractéristique. Seuls les OL matures sont myélinisants.
Chez les enfants prématurés, l'arrêt de maturation des OL au stade pré-OL, en absence manifeste de mort cellulaire des OPC, est considéré comme étant la cause majeure de LSB. Cela a été démontré dans des cohortes de prématurés (Billiards et al., 2008 ; Buser et al., 2012 ; Verney et al., 2012b) ainsi que dans des modèles d'atteinte inflammatoire modérée (Favrais et al., 2011) et sévères (Dean et al., 2011 ; Schmitz et al., 2011 ; Segovia et al., 2008). L'étude de cohortes de cas de LSB sévères a cependant nuancé cette affirmation, montrant que l'arrêt de maturation des OL pouvait également être secondaire à une phase initiale de mort cellulaire des OPC (Back et al., 2005 ; Haynes et al., 2003). De nombreuses études ont montré l'aspect critique de la période s'établissant entre 28 et 32 SA, coïncidant avec la délivrance prématurée, dans la maturation des OL. Les pré-OL sont, en effet, particulièrement vulnérables aux facteurs environnementaux et notamment au stress oxydatif et aux produits de la neuroinflammation que sont les cytokines et les chimiokines (cf. les revues (Bennet et al., 2018 ; van Tilborg et al., 2016) plus complètes à ce sujet).

Lésions de la substance grise associées à la prématurité

Comme mentionné précédemment, les LSG incluent, dans l'EP, une réduction de la croissance des régions corticales et sous-corticales et notamment du ganglion basal, du thalamus, de l'hippocampe, du lobe orbitofrontal, du cortex cingulaire postérieur, du centre semi-ovale et du cervelet (Back, 2015 ; Ball et al., 2012 ; Penn et al., 2016). On pensait à l'origine que l'occurrence de ces anomalies était liée aux LSB sévères. Cependant, malgré une réduction de la sévérité des LSB (moins de lésions kystiques), de nombreux enfants prématurés souffrent toujours d'anomalies importantes de la SG. La présence de LSG hors contexte de lésions kystiques démontre l'origine principalement développementale de ces anomalies de la SG plutôt que secondaire à des processus lésionnels. Bien que le 3ème trimestre soit le siège d'une augmentation extrêmement importante du volume du cortex et de sa gyration, les analyses IRM post-natales sont sans équivoque quant aux LSG. Certaines études montrent ainsi un retard de développement microstructural de multiples ré-

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

gions corticales de la SG dans le cerveau d'enfants prématurés (Ball, Srinivasan, et al., 2013 ; Eaton-Rosen et al., 2017 ; Garcia et al., 2018 ; Kelly et al., 2015 ; Vinall et al., 2013). Il est cependant important de noter que la signification neuropathologique de ces anomalies microstructurales n'est pas tout à fait claire (Stolp et al., 2018). Les avancées de la technologie de tractographie en IRM ont rendu possible la représentation du « connectome » (la carte des connections neuronales du cerveau) ainsi que la comparaison de la connectivité cérébrale des enfants prématurés avec celle d'enfants nés à terme. Il a ainsi été démontré une diminution de la connectivité entre le cortex et le thalamus chez les prématurés (Ball, Boardman, et al., 2013). Plus encore, des analyses de connectivité en IRM fonctionnelle soulignent l'immaturité de taille et de complexité des réseaux neuronaux en condition de repos (*« resting state »*), dans le cortex sensorimoteur et le cervelet de prématurés d'âge corrigé équivalent aux enfants nés à terme auxquels ils sont comparés (Ball, Boardman, et al., 2013 ; Ball et al., 2012 ; Dean et al., 2014 ; Smyser et al., 2010). L'hypothèse dominante permettant d'expliquer la corrélation entre LSB et LSG serait que les LSB, en partie dues à l'arrêt de maturation des pré-OL, pourraient activer l'astrogliose et entraîner des défauts de myélinisation dans des cas de neuroinflammation chez les prématurés. Ces anomalies axonales causent l'apparition de LSG du fait de la modification de la tension physique axonale (Dean et al., 2014 ; Garcia et al., 2018).
Plus encore, des données suggèrent une réduction du nombre d'interneurones (neurones inhibiteurs) dans des études post-mortem de cerveau de nouveau-nés prématurés (H. Stolp, résultats non publiés) et chez le lapin (Malik et al., 2013 ; Tibrewal et al., 2018). Ce retard dans le développement de la SG chez le prématuré pourrait s'expliquer par une atteinte de la production, de la migration, de la survie et/ou de la différenciation de certains sous-types d'interneurones ainsi que par le blocage de la maturation neuronale associée à l'altération de la morphologie et de la densité des épines dendritiques (Dean et al., 2014). Il a par ailleurs été démontré dans plusieurs études que ce retard de maturité neuronale se manifeste également par une moindre complexité dendritique ainsi que par une diminution de l'activité synaptique due à la perturbation de la maturation dendritique (Back, 2015 ; Dean et al., 2014 ; Kinney, 2009 ; Penn et al., 2016).

Prématurité et maladies neuropsychiatriques

Les enfants nés prématurés ont un risque trois fois plus élevé de développer de nombreuses maladies neuropsychiatriques, et notamment celles caractérisées par des déficits de communication, d'attention (accompagnée d'hyperactivité), de compétences sociales. La sévérité de ces symptômes est étroitement liée au degré de prématurité de ces enfants (Cassiano et al., 2016 ; Fenoglio et al., 2017 ; Sciberras et al., 2017).
L'évaluation comportementale dans la petite enfance (18 à 36 mois) est possible à l'aide du questionnaire ECBQ (pour *Early Childhood Behavior Questionnaire*). Chez les prématurés, les résultats de ce questionnaire montrent des scores supérieurs en matière de plaisir intense (exemple d'item : « À quelle fréquence au cours de la dernière semaine votre bébé a souri ou ri quand on le chatouillait ? »), d'activation motrice (exemple d'item : « En jouant dehors, à quelle fréquence votre enfant a-t-il voulu sauter de différentes hauteurs ? ») et de sensibilité perceptuelle (exemple d'item : « À quelle fréquence votre bébé a remarqué le son d'un avion qui passait au-dessus de son lit ? ») ainsi que des scores inférieurs en terme de focalisation attentionnelle (exemple d'item : « Lorsqu'une nouvelle activité s'est présentée, à quelle fréquence votre enfant s'est-il impliqué immédiatement ? »), d'expression de plaisir (exemple d'item : « Lorsqu'on l'a bercé, à quelle fréquence votre enfant a-t-il émis des sons de plaisir ? ») (Klein et al., 2013 ; Roskam, 2016). Chez l'adulte ancien prématuré, des études ont rapporté une aggravation de la symptomatologie psychiatrique (positive, négative, comportementale ou cognitive) et un risque jusqu'à 3 fois supérieur d'appartenir à un groupe dit « à haut risque » pour plusieurs pathologies psychiatriques par rapport aux enfants nés à terme (Heinonen et al., 2016 ; Kroll et al., 2018 ; Saigal & Doyle, 2008). Dans l'ensemble, ces observations semblent être corrélées à une altération des circuits neuro-sensitifs (Rogers & Hintz, 2016).

Trouble du Spectre de l'Autisme

D'après le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux et des troubles psychiatriques de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-5), le TSA associe deux critères diagnostiques essentiels : « des déficits persistants de la communication sociale réciproque et des interactions sociales (critère A) et le mode restreint et répétitif des comportements, des intérêts et des activités (critère B) ». Les signes du critère B peuvent être divisés en comportements sensori-moteurs répétitifs (RSM) et en comportements d'intolérance aux changements (IS). Récemment, Kim et al. (2018) ont proposé un système de hiérarchisation des TSA comportant des sous-catégories permettant la distinction entre ces deux domaines.
Le diagnostic précoce des TSA, dès la petite enfance, est désormais possible grâce à de nombreuses observations comportementales ainsi qu'à certains outils d'évaluation clinique utilisés à des fins de dépistage comme le test M-CHAT (pour *Modified Checklist for Autism In Toddlers*) (Ben-Sasson et al., 2018 ; Mukherjee, 2017) ou diagnostiques comme l'échelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme (ADOS) (Falkmer et al., 2013 ; Kamp-Becker et al., 2018).

L'implication directe d'une cause génétique est suspectée dans près de 30% des cas de TSA. Certains suivent une logique de transmission mendélienne (7 à 10% des cas), sont associés à des anomalies chromosomiques (3-6%) ou à une variation du nombre de copies (CNV) *de novo* (5-10%). Certains gènes sont tout particulièrement liés à un risque élevé de TSA comme FMR1, le gène de la neuroligine (*NLGN*), de la neurexine (*NRXN*) et *SHANK* (Fakhoury, 2018). Ces gènes, ainsi que de nombreux autres gènes dont les mutations ont été liées à l'occurrence de TSA, sont impliqués dans le contrôle de l'activité neuronale et dans les régulations transcriptionnelles ou épigénétiques (voir plus bas). Pour autant, l'étude des cas de TSA souligne également l'importance majeure de facteurs environnementaux, tels que la délivrance prématurée, retrouvés dans une majorité d'entre eux (Kim & Leventhal, 2015). Les résultats du test M-CHAT mettent ainsi tout particulièrement en lumière la forte prévalence du TSA chez les enfants nés prématurés avec un taux de tests positifs de 21% chez les très grands prématurés contre 6% chez les enfants nés à terme (Kuban et al., 2009 ; Robins et al., 2001).

Prématurité et TSA

Comme explicité plus tôt, le TSA est une catégorie majeure de déficits neuropsychiatriques associés à la prématurité. De nombreuses études montrent ainsi une augmentation d'un facteur 7 à 10 du risque de TSA chez les enfants prématurés en comparaison aux enfants nés à terme (Agrawal et al., 2018 ; Joseph et al., 2017 ; Leviton et al., 2018 ; Limperopoulos, Bassan, et al., 2008) et peut même atteindre un facteur 16 lorsque la délivrance est accompagnée d'une chorioamniotite (Limperopoulos, Bassan, et al., 2008).
Le calcul du risque de TSA prend en compte la mesure du quotient intellectuel. Or, le risque de Trouble du Développement Intellectuel (TDI) est également augmenté chez les enfants prématurés. Pour autant, la majoration du risque de TSA chez les prématurés est encore observée après exclusion des prématurés souffrant de TDI (Joseph et al., 2017). Le TDI pouvant lui-même être une comorbidité du TSA, cette exclusion aboutit sans doute à une sous-estimation de l'incidence du TSA chez les prématurés.
Il est cependant intéressant de noter que le lien entre prématurité et TSA a mis plusieurs années à être établi. Les études les plus anciennes ne font, en effet, pas état d'un lien prématurité-TSA, que ce soit dans une cohorte danoise d'enfants nés entre 1990 et 1999 (Maimburg & Vaeth, 2006) ou dans une cohorte australienne d'enfants nés entre 1980 et 1995 (Glasson et al., 2004). Ce n'est ainsi qu'au tournant des années 2000 que ce lien est retrouvé de façon plus robuste dans des cohortes d'enfants prématurés (voir la discussion de Meldrum et al., 2013). Ces cohortes témoignent des progrès réalisés dans la prise en charge des soins néonataux de ces enfants avec l'observation d'un décalage du spectre des lésions observées, des lésions focales importantes vers des lésions microstructurales diffuses. La mise en avant tardive du lien prématurité-TSA peut être, en partie, expliquée par ces progrès au travers de la survie d'enfants nés à plus grande distance du terme, mais aussi par l'évolution des critères diagnostiques et de leur mise en place.
Enfin, le retard de développement global précoce des enfants prématurés rend le diagnostic de TSA plus difficile. Il a ainsi été suggéré que l'incidence apparente du TSA chez les prématurés pouvait être due à ce retard et non à un réel TSA (Hofheimer et al., 2014). Pour autant, l'incidence supérieure du TSA dans la population prématurée est retrouvée non seulement chez les nouveaux nés mais aussi tout au long de l'enfance (Johnson et al., 2010) et chez

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

les jeunes adultes (Wolford et al., 2017).

Les enfants prématurés présentent un phénotype de TSA différent des enfants nés à terme. Plus précisément, l'évaluation des TSA des enfants prématurés montre une aggravation des déficits d'interaction sociale et de communication associés à de plus mauvais scores diagnostiques. Ces enfants présentent également un plus grand nombre de comorbidités, en particulier des troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (Bowers et al., 2015). Pour autant, cette aggravation ne concerne pas les comportements stéréotypés (Johnson et al., 2010) et les atteintes sensorielles (Salk, 2016).
Une étude récente a proposé l'identification de comportements répétés comme outil de dépistage chez les jeunes enfants d'âges et de poids gestationnels différents (Sifre et al., 2018).
À la différence des articles précédemment cités, ces travaux ont ainsi cherché à évaluer le risque de conséquences psychologiques et comportementales chez des enfants non diagnostiqués comme présentant un TSA. Dans leurs conclusions, le docteur Sifre et son équipe notent que l'âge gestationnel seul ne prédit pas l'occurrence de comportements répétitifs ou restreints mais retrouve cette association en combinant âge gestationnel et poids de naissance. La petite taille de cette cohorte, constituée d'enfants prématurés en relativement bonne santé, laisse à penser aux auteurs que des études plus poussées sur une population d'enfants à plus haut risque pourraient renforcer le lien entre âge gestationnel et risques comportementaux de TSA.
Dans une revue récente, l'étude combinée des différences de comportement social chez les prématurés et d'observations concernant le développement cérébral a permis l'affirmation de la prématurité comme cause d'un déséquilibre de maturation cérébrale entraînant l'apparition de troubles neuropsychiatriques tels qu'un TSA (Fenoglio et al., 2017). Les sous-types phénotypiques du TSA, dont la définition comprend l'évaluation des déficits sensoriels, sont bien caractérisés (Ausderau et al., 2014 ; Tomchek et al., 2018). Une classification plus nuancée, reposant sur des facteurs environnementaux comme la prématurité ou le fond génétique, est cependant possible grâce à des approches mathématiques fines reposant sur des bases de données comportementales importantes issues de patients (Kim et al., 2018).

Similarités entre régions cérébrales atteintes dans l'EP et liées au TSA

Les régions cérébrales principalement lésées chez les prématurés sont celles impliquées dans la perception sensorielle et les interactions sociales (Fenoglio et al., 2017) (*cf.* **Table 2**).

	Prématurité	TSA
Substance Blanche		
Corps calleux	Oui	Oui
Région thalamo-corticale	Oui	Oui
Cervelet	Oui	Oui
Centre semi-ovale	Oui	Non
Substance grise		
Région orbito-frontale	Oui	Oui
Lobe temporal et pariétal	Non	Oui
Amygdale	Oui	Oui
Noyaux gris centraux	Oui	Oui
Thalamus	Oui	Non
Hippocampe	Oui	Oui
Cortex sensorimoteur	Oui	Non
Cervelet	Oui	Oui

Table 2 : Comparaison des régions cérébrales affectées par la prématurité (Ball et al., 2013a ; Ball et al., 2012 ; Miller et al., 2016 ; Rogers et al., 2017 ; Smyser et al., 2010 ; Vinall et al., 2013) et les TSA (Alexander et al., 2007 ; Dean et al., 2016 ; Wee et al., 2014 ; Woodward et al., 2017)).

Il est à noter la réduction du volume de la zone orbitofrontale chez les enfants prématurés. Cette région a, en effet, un rôle régulateur des capacités d'autosurveillance et d'autorégulation émotionnelle (Ball et al., 2012). Chez les enfants nés à terme atteints de TSA, les mêmes régions sont touchées (Dean et al., 2016 ; McAlonan et al., 2005 ; Wee et al., 2014).
Le corps calleux est la structure la plus importante de la SB dans le cerveau humain avec 200 à 250 millions de projections axonales. La longueur du corps calleux s'allonge d'approximativement 25% pendant le 3ème trimestre de grossesse en conséquence des processus de croissance axonale et de myélinisation. Le corps calleux est donc profondément et durablement impacté chez les enfants prématurés du fait de l'anomalie de maturation des OL. Un sous-développement du corps calleux est souvent retrouvé chez les enfants atteints de TSA (Prigge et al., 2013) et est associé à des anomalies sociales et notamment certains déficits liés à l'autisme comme la mesure de

la réponse sociale (Alexander et al., 2007). L'amygdale est également impliquée dans la réponse sociale et plus précisément dans le traitement des informations sociales et la réponse émotionnelle (Janak & Tye, 2015). Le volume de l'amygdale est augmenté chez les nouveau-nés prématurés mais son amplitude d'activation, déterminée en IRM, est moindre que chez les nouveau-nés nés à terme (Adolphs, 2010 ; Cismaru et al., 2016 ; Gousias et al., 2012 ; Rogers & Hintz, 2016 ; Scheinost et al., 2016). Chez les enfants nés à terme et souffrant de TSA, le volume de l'amygdale est également augmenté et la mesure de la connectivité de la SB dans l'amygdale droite est diminuée (Gibbard et al., 2018 ; Herrington et al., 2017).
Le cervelet est, lui, impliqué dans le contrôle moteur mais des anomalies congénitales cérébelleuses sont souvent la cause de déficits cognitifs. De manière similaire, chez les prématurés, les atteintes cérébelleuses sont associées à un mauvais pronostic neurologique et à un risque important de TSA (Limperopoulos, Gauvreau, et al., 2008). Plusieurs études ont par ailleurs montré la présence d'anomalies structurelles cérébelleuses chez des enfants nés à terme souffrant de TSA (Khan et al., 2015).
Il est également important de souligner la présence de caractéristiques physiques communes entre les patients atteints de TSA et les prématurés ayant souffert d'EP (cf. Table 2). On retrouve, plus particulièrement, des déficits de la motricité fine, une mauvaise coordination et une marche digitigrade (Stephens et al., 2012). Cette dernière est une comorbidité connue du TSA plutôt qu'un critère diagnostique à part entière et, bien que son origine soit mal connue, pourrait être causée par un dysfonctionnement du système vestibulaire ou du traitement des informations sensorielles. Ces anomalies de traitement sensoriel sont communément retrouvées chez les enfants prématurés (Machado et al., 2017), expliquant potentiellement l'augmentation de l'incidence de la marche digitigrade dans ces deux populations.

Neuroinflammation

La neuroinflammation est le mécanisme de réponse inflammatoire du SNC qui a lieu dans un contexte traumatique, infectieux et/ou de pathologie neurodégénérative (Shastri et al., 2013). Les deux types cellulaires clés dans la neuroinflammation sont la microglie et les astrocytes, décrits dans les paragraphes suivants. À ces types cellulaires s'ajoutent les cellules immunitaires périphériques qui, par leur production cytokinique et leur capacité à pénétrer le compartiment cérébral (à la suite d'une augmentation de porosité de la barrière hémato-encéphalique), participent à la neuroinflammation (Hagberg et al., 2012).

La microglie

Les cellules de la microglie sont les cellules immunitaires résidentes du cerveau et de la moelle épinière. Elles dérivent de précurseurs érythromyéloïdes du sac vitellin et migrent vers le neuroépithélium pendant le développement embryonnaire précoce où elles jouent un rôle actif dans le développement et l'homéostasie cérébrale (Ginhoux et al., 2010 ; Kierdorf et al., 2013 ; Tay, Savage, et al., 2017). La microglie exprime de nombreux récepteurs, en particulier des récepteurs aux cytokines/chémokines, lui permettant l'analyse continue de son environnement. Les cellules de la microglie sont retrouvées dans toutes les espèces possédant un système nerveux (Biber et al., 2014). Leur rythme de remplacement est très lent et elles peuvent ainsi survivre 3 ans chez la souris (Mouton et al., 2002) et jusqu'à 20 ans chez l'Homme (Reu et al., 2017). Dans ces deux espèces, la microglie pénètre le cerveau via la SB (Ueno et al., 2013 ; Verney, Monier, et al., 2010) avant de coloniser l'ensemble du parenchyme cérébral au cours du 2ème trimestre de grossesse (Monier et al., 2006). La période majeure de vulnérabilité à l'EP est ainsi également critique pour la microglie, alors encore localisée dans la SB en développement (Verney, Monier, et al., 2010 ; Verney et al., 2012a).

La morphologie des cellules microgliales évolue au cours du développement d'un état immature ramifié jusqu'à former, à l'âge adulte, un réseau spécialisé de surveillance locale de leur environnement. Grâce à leurs longs prolongements et à une batterie de récepteurs, les cellules microgliales analysent continuellement cet environnement à la recherche de toute perturbation homéostatique. En cas de rupture homéostatique, elles peuvent ainsi rapidement réagir et adopter un profil activé, perdant leurs fonctions homéostatiques. Ainsi, dans un contexte lésionnel ou pathologique, la microglie s'active, change de morphologie et migre vers le site lésionnel. Il existe plusieurs états d'activation

hétérogènes de la microglie (Ransohoff, 2016), se distinguant principalement en trois phénotypes : pro-inflammatoire, pro-régénératif/anti-inflammatoire et immuno-régulateur. La transition entre ces différents phénotypes, complète ou non, ainsi que leur superposition est possible, au moins *in vitro* (Butovsky et al., 2014 ; Chhor et al., 2013 ; Chhor et al., 2017 ; Hellstrom, Erkenstam et al., 2016).

En plus de leurs rôles immunitaires, les cellules microgliales jouent un rôle critique pendant le développement cérébral et tout au long de la vie. Au cours de la neurogenèse, la microglie promeut la mort cellulaire des précurseurs neuraux (NPC) dans plusieurs régions cérébrales (Sierra et al., 2010) mais soutient également la survie des neurones de la couche V du cortex (Ueno et al., 2013) et la maturation des OL (Wlodarczyk et al., 2017). Dans la SB, l'action des cellules microgliales favorise la fasciculation axonale (l'adhérence des axones voisins ayant une direction similaire) et le bon déroulement des processus de myélinisation (Wlodarczyk et al., 2017). La microglie interagit, par ailleurs, avec les mécanismes d'élongation et d'élagage synaptique au cours du développement. Des données récentes montrent ainsi que la microglie promeut la formation des filopodes dendritiques, futures synapses, par transmission calcique directe (Miyamoto et al., 2016). Plus encore, de P8 à P21, les cellules microgliales participent à l'élagage synaptique en signalant les synapses faibles au système du complément pour permettre leur phagocytose (Paolicelli et al., 2011). Ce processus aboutit au renforcement des synapses et participe à leur plasticité. Il convient de souligner l'association avérée entre les perturbations de chacune de ces fonctions microgliales et le TSA (Fernandez de Cossio et al., 2017 ; Jawaid et al., 2018 ; Li & Barres, 2018 ; Miyamoto et al., 2016 ; Pierre et al., 2017 ; Tay, Bechade, et al., 2017 ; Tay, Savage, et al., 2017 ; Thion & Garel, 2017).

Dans une étude effectuée sur des cerveaux post-mortem de nouveau-nés prématurés, notre équipe a précédemment démontré l'augmentation du nombre de microglies autour des lésions kystiques en comparaison à des cerveaux d'enfants nés à terme. Ce résultat suggère le probable rôle clé de l'activation microgliale dans la genèse des LSB et, comme nous le proposons, des LSG (Hagberg et al., 2016 ; Hagberg et al., 2002 ; Verney et al., 2012b ; Verney, Rees, et al., 2010). Ce lien entre microgliose et atteinte cérébrale a été observé dans différents modèles de lésions cérébrales périnatales (Baud et al., 2004 ; Dean et al., 2009 ; Favrais et al., 2011 ; Fleiss et al., 2012 ; Kaur et al., 2013 ; Ophelders et al., 2016 ; Schmitz et al., 2014 ; Tahraoui et al., 2001) et a fait l'objet de revues (Baburamani et al., 2014 ; Bokobza et al., 2019).

Les astrocytes

Les astrocytes forment la population la plus importante des cellules gliales. Les astrocytes néocorticaux proviennent de deux origines distinctes (Gressens et al., 1992). Les astrocytes des couches corticales profondes et de la SB dérivent des cellules radiales de la glie, des cellules souches neurales qui jouent un rôle dans la guidance des neurones en migration, à la fin de la prolifération neurale, alors que les astrocytes des couches corticales superficielles proviennent principalement de précurseurs gliaux qui prolifèrent dans la zone subventriculaire et migrent vers le cortex. Dans le néocortex humain, la prolifération astrocytaire débute vers la 24ème SA et atteint son maximum entre les 26ème et 28ème SA. Le moment exact de l'arrêt de production des astrocytes n'est pas précisément connu mais il est supposé que la majeure partie de la production soit terminée au moment de la délivrance. Ce pic de production entre les 26ème et 28ème SA pourrait revêtir une importance toute particulière dans un contexte de délivrance prématurée. En effet, les rôles développementaux et homéostatiques des astrocytes sont particulièrement importants, notamment dans la guidance axonale, la stimulation de la croissance neuronale, la synaptogenèse, les échanges métaboliques entre vaisseaux et neurones, la mise en place de motifs structurels cérébraux, la production des composants de la matrice extracellulaire, la production de facteurs trophiques, la survie neuronale, la myélinisation et la maintenance de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. Par exemple, le blocage temporaire de la production astrocytaire dans le néocortex de rongeurs est corrélé à l'induction de la mort cellulaire programmée des neurones ainsi qu'à des changements dans le matériel synaptique néocortical (Zupan et al., 2000). Comme attendu, sur la base de données humaines, les astrocytes murins sont présents avant la naissance et prolifèrent au cours de la première semaine de vie, équivalente

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

au 3ème trimestre de grossesse humain, avant de développer leurs prolongements caractéristiques. Ces derniers sont ensuite directement au contact de la synapse en formation (Farhy-Tselnicker & Allen, 2018). Les astrocytes expriment, comme la microglie, des récepteurs pour divers pathogènes viraux et bactériens (Liddelow et al., 2017 ; Orre et al., 2014). Chez un individu sain, les astrocytes secrètent des facteurs modulateurs, comme le TGF-β, que l'on pense favorables à l'établissement d'un environnement anti-inflammatoire (Norden et al., 2014). Cependant, dans un contexte lésionnel ou infectieux, les astrocytes participent à la neuroinflammation via le relargage de cytokines pro-inflammatoires en réponse à l'activation microgliale. La réactivité astrocytaire est également impliquée dans la protection neuronale au cours de la neuroinflammation en diminuant les taux élevés de glutamate extracellulaire (Nijboer et al., 2013) ainsi qu'en modulant l'activation microgliale. Pour autant, en contribuant à la production de molécules toxiques, ils peuvent également induire des dommages cérébraux (Farhy-Tselnicker & Allen, 2018 ; Joe et al., 2018 ; Ponath et al., 2018 ; Shiow et al., 2017 ; Stephenson et al., 2018). Plus encore, les actions conjointes et mutuellement intriquées de la microglie et des astrocytes dans l'installation (Shiow et al., 2017) et la résolution (Norden et al., 2014) des atteintes cérébrales (selon les circonstances lésionnelles) sont bien établies. Dans le cerveau en développement, une inflammation d'origine systémique active les astrocytes en cours de maturation avec un impact délétère direct sur la maturation des OL (Shiow et al., 2017) soutenant ainsi la thèse de l'inflammation comme étant un facteur environnemental néfaste aboutissant à des défauts de maturation cérébrale et à des atteintes neurodéveloppementales.

La neuroinflammation dans l'EP et dans le TSA

Comme décrit précédemment, la délivrance prématurée est souvent causée par une infection/inflammation materno-fœtale (Goldenberg et al., 2008 ; Nadeau et al., 2016 ; Wu et al., 2009). La parturition est elle-même médiée par des mécanismes inflammatoires (Christiaens et al., 2008 ; Norman et al., 2007). C'est donc la surstimulation précoce de la parturition par des signaux inflammatoires aberrants qui lie infection/inflammation materno-fœtale et prématurité. Au-delà de ce rôle déclencheur de la délivrance prématurée, l'exposition à une infection/inflammation materno-fœtale est également un facteur décisif dans l'apparition et la sévérité d'une atteinte cérébrale et d'anomalies du neurodéveloppement chez l'enfant (Anblagan et al., 2016 ; Bennet et al., 2018 ; Leviton et al., 2015 ; Malaeb & Dammann, 2009). Dans ces contextes, l'activation du système immunitaire maternel se fait au travers de la libération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires dans le sang. Ces molécules atteignent ensuite le fœtus où elles induisent la sécrétion de molécules du même type, et ce, même s'il n'est pas directement touché par l'infection. Le fœtus développe alors une inflammation systémique responsable de l'apparition d'une neuroinflammation (Bennet et al., 2018). Chez les prématurés, la neuroinflammation est la cause principale de LSB. Comme décrit précédemment, les molécules pro-inflammatoires secrétées par la microglie sont extrêmement toxiques pour les pré-OL et l'acquisition d'un phénotype pro-inflammatoire par la microglie perturbe son activité neurodéveloppementale normale (Tay, Bechade, et al., 2017). Plus encore, des données cliniques récentes suggèrent l'existence d'une corrélation entre des concentrations sériques de cytokines pro-inflammatoires élevées chez des enfants nés à terme et le risque de développement futur d'un TSA (Krakowiak et al., 2017 ; Tay, Bechade, et al., 2017 ; Zerbo et al., 2014). Les données issues d'études de cerveaux post-mortem d'enfants nés à terme atteints de TSA montrent une augmentation de l'activation microgliale et astrocytaire dans le cortex, le cervelet et la SB (Vargas et al., 2005). Ces résultats sont autant d'arguments supplémentaires à l'établissement de l'inflammation périnatale systémique comme un facteur de risque environnemental majeur du développement d'un TSA.

Similarité entre les facteurs causaux de la prématurité et du TSA

Dimorphisme sexuel dans le TSA et les atteintes cérébrales de l'enfant prématuré

L'existence d'un dimorphisme sexuel dans le pronostic des nouveau-nés présentant un TSA aussi bien chez les enfants nés à terme que chez les prématurés est un fait largement établi (Bowers et al., 2015 ; O'Driscoll et al., 2018 ; Zagni et al., 2016). L'hypothèse de « désavantage masculin » déve-

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

loppée par Naeye et al. (1971) se rapporte ainsi à l'observation d'un meilleur taux de survie chez les femmes que chez les hommes exposés aux mêmes facteurs environnementaux. Deux étapes clés déterminent le dimorphisme sexuel : (1) la détermination sexuelle primaire à la fécondation, (2) la détermination sexuelle secondaire, après la naissance, en réponse aux productions hormonales spécifiques des organes sexuels (Stevant et al., 2018). Pendant la grossesse, les différences génétiques et épigénétiques entre les sexes modulent la formation du placenta. Ces variations sexe-dépendantes de la structure et du fonctionnement placentaire peuvent aboutir à des réponses différentes aux facteurs de stress (Gabory et al., 2013). Deux études récentes, conduites en Australie et en Grande-Bretagne, montrent l'absence de différence sexuelle dans les taux de prématurité (Atwell et al., 2018 ; Teoh et al., 2018). Cependant, l'étude clinique de ces enfants rapporte des différences développementales entre les deux sexes. Les garçons présentent ainsi plus souvent des lésions et des déficits cérébraux ou cardiovasculaires (Johnston & Hagberg, 2007 ; O'Driscoll et al., 2018 ; Peacock et al., 2012). Plus encore, il existe également une disparité sexuelle dans la réponse infectieuse et inflammatoire chez les prématurés (O'Driscoll et al., 2017). En ce sens, il faut souligner l'existence de différences d'activation microgliale et astrocytaire importantes et leur augmentation globale chez les individus masculins. Cette réactivité augmentée est dépendante des hormones sexuelles, aussi bien chez l'Homme que chez la souris. L'activation microgliale est notamment modérée par les œstrogènes qui exercent sur la microglie une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice (Caplan et al., 2017 ; Jaber et al., 2018 ; Morrison & Filosa, 2016 ; Santos-Galindo et al., 2011 ; VanRyzin et al., 2016 ; Villa et al., 2018). Devant le rôle important de la neuroinflammation dans les atteintes cérébrales du nouveau-né prématuré, ces différences pourraient, en partie, expliquer le pronostic moins favorable retrouvé chez les mâles. On observe dans les TSA, comme dans les déficits associés à la prématurité et dans de nombreux autres troubles neurodéveloppementaux, l'existence d'un dimorphisme sexuel avec un rapport mâles/femelles de 3 :1 (Fombonne, 2003). Le réel fondement de ce déséquilibre demeure inconnu mais les études qui lui ont été consacrées se sont avant tout concentrées sur les facteurs génétiques et épigénétiques déterminants dans la période de déterminisme sexuel primaire et ont fait l'objet d'une revue par Schaafsma et Pfaff (2014). Pour autant, des facteurs affectant la seconde phase de ce déterminisme et en particulier les hormones et le stress environnemental au cours de la grossesse pourraient également jouer un rôle important dans l'installation de ce déséquilibre (Schaafsma & Pfaff, 2014 ; Szatmari, 2018). En conséquence, les filles pourraient ainsi être mieux protégées contre l'atteinte initiale et/ou y être moins sensibles que les garçons (comme revu par Szatmari, 2018). Enfin, l'existence d'un biais diagnostique de ce qui est parfois encore considéré comme une pathologie masculine du fait d'une symptomatologie souvent plus subtile chez la femme vient également expliquer et renforcer ce dimorphisme.

Facteurs épigénétiques

Nous voudrions souligner le rôle des facteurs épigénétiques comme les microARN (miARN) et les protéines de remodelage de la chromatine dans la robustesse de la programmation cellulaire développementale. Les miARN sont une famille d'ARN non codants qui régulent l'expression génique et pour lesquels de plus en plus de preuves montrent l'implication dans la robustesse des programmes de déterminisme cellulaire dans de multiples types cellulaires (Ebert & Sharp, 2012 ; Mehta & Baltimore, 2016). Les miARN ont démontré répondre fortement au stress environnemental au cours de l'évolution, une modification de l'expression des miARN du fait de facteurs environnementaux au cours du développement pourrait donc altérer leur fonction (Ebert & Sharp, 2012 ; Mehta & Baltimore, 2016 ; Mendell & Olson, 2012).

Dans l'EP, et plus spécifiquement chez les OPC, cette altération de fonction pourrait conduire à une inhibition prolongée de facteurs de transcription impliqués dans la myélinisation et aboutir à un arrêt des processus de différenciation aboutissant aux LSB. Des recherches récentes ont fortement appuyé le rôle des mécanismes épigénétiques dans la différentiation des OL et dans leur capacité à supporter des changements majeurs aussi bien transcriptionnels qu'au niveau des composants de la chromatine, de l'acétylation ou de la méthylation des histones ou des différents acteurs de la méthylation de l'ADN et des miARN, tous sensibles aux facteurs environnementaux (Dugas et al., 2010 ; Liu & Casaccia, 2010 ; Liu et al., 2015 ; Moyon et al., 2016 ; Ntranos & Casaccia, 2016 ; Schang et al., 2018 ; Shen et al., 2008 ; Zhang et al., 2014). Pour une description plus détaillée des mécanismes moléculaires de régulation de la maturation des OL dans un contexte de LSB chez les enfants prématurés, vous pouvez vous référer à (van Tilborg, de Theije, et al., 2018 ; van Tilborg et al., 2016). Dans le TSA, le facteur de risque épigénétique existe également au travers de certaines protéines de liaison à l'ADN méthylé dont MeCP2, des histones déacétylases (HDACs), de la chromodomain-helicase-DNA-binding protein 8 (CHD8) ou des gènes soumis à empreinte (IGF-1/H19) revus dans (Bourgeron, 2015).

Modèles animaux de neuroinflammation et signes de TSA

De nombreux gènes principalement impliqués dans la fonction synaptique ont été associés à l'occurrence de TSA. Des modèles de souris génétiquement modifiées pour chacun de ces gènes ont montré le développement de déficits comportementaux, en partie reminiscents des signes cliniques du TSA, chez ces animaux. Ces études se sont aussi portées sur les synaptopathies et les déficits de connectivité retrouvés dans ces modèles et beaucoup retrouvent des altérations régionales spécifiques, notamment dans l'hippocampe et le cortex (Qiu et al., 2012). Cependant, alors que des atteintes cérébelleuses sont fortement associées à de mauvais pronostics chez les enfants prématurés (Limperopoulos et al., 2014) et ceux présentant un TSA (Rogers et al., 2013), ces atteintes n'ont été étudiées que dans quelques modèles murins de TSA. Les études futures devront donc s'intéresser plus spécifiquement aux atteintes cérébelleuses dans ces modèles.

Au cours des 20 dernières années, la sévérité du spectre des atteintes retrouvées chez les prématurés a diminué, la spécificité des études épidémiologiques a progressé et de nouveaux modèles de lésions du prématuré ont été développés. Ces derniers reposent sur l'inflammation (Favrais et al., 2011), l'hyperoxie (Felderhoff-Mueser et al., 2004) et l'hypoxie (Ment et al., 1998) et les résultats obtenus dans ces modèles sont particulièrement pertinents dans le cadre des déficits neurologiques des enfants présentant un TSA. Plus précisément, un faible niveau d'exposition à l'inflammation pendant le développement est associé à des changements d'expression de gènes impliqués dans la structure et les fonctions synaptiques (Fleiss et al., 2015) et la densité synaptique est réduite par l'hyperoxie et l'hypoxie chronique. Plus encore, des altérations comportementales, en particulier une diminution du comportement social et une augmentation du toilettage répétitif, ont été mises en évidence dans un modèle décrit récemment combinant inflammation et hypoxie (van Tilborg, Achterberg, et al., 2018). La grande majorité des études dans ces modèles se concentrent cependant sur la caractérisation de déficits de mémoire et d'apprentissage et peu explorent les déficits du comportement social qui pourraient les rendre encore plus pertinents dans le contexte de TSA.

Conclusion

Le développement d'un TSA est lié à de multiples facteurs génétiques et environnementaux dont fait partie la prématurité. Cette dernière est à l'origine de l'installation d'une neuroinflammation perturbant la trajectoire normale de certains processus neurodéveloppementaux chez de nombreux enfants prématurés. Nous avons tout particulièrement souligné les conclusions de tests comportementaux indiquant que les prématurés atteints d'un TSA présentent une sous-catégorie de TSA comportant des dysfonctions sociales et de communication mais moins de comportements répétitifs ou stéréotypés. La compréhension des différences entre les formes de TSA observées chez les prématurés et les enfants nés à terme est clé dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques chez tous les enfants présentant un TSA. La première étape vers cet objectif est la mise en place de nouveaux modèles animaux associant facteurs génétiques et environnementaux. Ces études devront également inclure des mesures complètes des résultats neuropathologiques, d'imagerie et comportementaux afin d'identifier les similitudes et les différences entre les enfants nés à terme présentant un TSA et ceux nés prématurément.

Remerciements

Les études réalisées par les auteurs et citées dans cette revue ont été soutenues par des bourses venant de l'Inserm, l'Université Paris Diderot, l'Université Sorbonne-Paris-Cité, Investissement d'Avenir (ANR-11-INBS-0011, NeurATRIS), ERA-NET Neuron (Micromet), DHU PROTECT,

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

l'Association Robert Debré, PremUP, la Fondation de France, la Fondation pour la Recherche sur le Cerveau, la Fondation des Gueules Cassées, la Roger de Spoelberch Foundation, la Grace de Monaco Foundation, la Leducq Foundation, Action Medical Research, et Cerebral Palsy Alliance Research Foundation Australia. Nous souhaitons également mettre en lumière le soutien du Service de santé et d'imagerie périnatale du King's College de Londres. Enfin, les auteurs reconnaisent les soutiens financiers du National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre based at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London. Les opinions exprimées dans cette revue sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement celles de la NHS, de la NIHR ou du Ministère de la Santé.

Conflits d'intérêt : Les auteures déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition ? *Ann N Y Acad Sci, 1191,* 42-61. https ://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x

Agrawal, S., Rao, S. C., Bulsara, M. K., & Patole, S. K. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants : A Meta-analysis. *Pediatrics, 142*(3). https ://doi.org/10.1542/peds.2018-0134

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., DuBray, M. B., Oakes, T. R., Miller, J. N., Lu, J., Jeong, E. K., McMahon, W. M., Bigler, E. D., & Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage, 34*(1), 61-73. https ://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.032

Anblagan, D., Pataky, R., Evans, M. J., Telford, E. J., Serag, A., Sparrow, S., Piyasena, C., Semple, S. I., Wilkinson, A. G., Bastin, M. E., & Boardman, J. P. (2016). Association between preterm brain injury and exposure to chorioamnionitis during fetal life. *Sci Rep, 6*, 37932. https ://doi.org/10.1038/srep37932

Andescavage, N. N., du Plessis, A., McCarter, R., Serag, A., Evangelou, I., Vezina, G., Robertson, R., & Limperopoulos, C. (2017). Complex Trajectories of Brain Development in the Healthy Human Fetus. *Cereb Cortex, 27*(11), 5274-5283. https ://doi.org/10.1093/cercor/bhw306

Andrews, T., Zhang, P., & Bhat, N. R. (1998). TNFalpha potentiates IFNgamma-induced cell death in oligodendrocyte progenitors [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Neuroscience Research, 54*(5), 574-583. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843148\http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4547(19981201)54:5%3C574::AID-JNR2%3E3.0.CO;2-0/abstract\http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/(SICI)1097-4547(19981201)54:5%3C574::AID-JNR2%3E3.0.CO;2-0/asset/2_ftp.pdf?v=1&\t=j5dmydkp&\s=a0fb572849b4511120a6347d711b9c67e9c71edc

Atwell, K., Callander, E., Lindsay, D., Marshall, P. B., & Morris, S. A. (2018). Selection Bias and Outcomes for Preterm Neonates. *Pediatrics*. https ://doi.org/10.1542/peds.2018-0470

Ausderau, K. K., Furlong, M., Sideris, J., Bulluck, J., Little, L. M., Watson, L. R., Boyd, B. A., Belger, A., Dickie, V. A., & Baranek, G. T. (2014). Sensory subtypes in children with autism spectrum disorder : latent profile transition analysis using a national survey of sensory features. *J Child Psychol Psychiatry, 55*(8), 935-944. https ://doi.org/10.1111/jcpp.12219

Baburamani, A. A., Supramaniam, V. G., Hagberg, H., & Mallard, C. (2014). Microglia toxicity in preterm brain injury. *Reprod Toxicol, 48,* 106-112. https ://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.04.002

Back, S. A. (2015). Brain Injury in the Preterm Infant : New Horizons for Pathogenesis and Prevention. *Pediatr Neurol, 53*(3), 185-192. https ://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.006

Back, S. A., Luo, N. L., Mallinson, R. A., O'Malley, J. P., Wallen, L. D., Frei, B., Morrow, J. D., Petito, C. K., Roberts, C. T., Jr., Murdoch, G. H., & Montine, T. J. (2005). Selective vulnerability of preterm white matter to oxidative damage defined by F2-isoprostanes. *Ann Neurol, 58*(1), 108-120. https ://doi.org/10.1002/ana.20530

Ball, G., Boardman, J. P., Aljabar, P., Pandit, A., Arichi, T., Merchant, N., Rueckert, D., Edwards, A. D., & Counsell, S. J. (2013). The influence of preterm birth on the developing thalamocortical connectome [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Cortex, 49*(6), 1711-1721. https ://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.07.006

Ball, G., Boardman, J. P., Rueckert, D., Aljabar, P., Arichi, T., Merchant, N., Gousias, I. S., Edwards, A. D., & Counsell, S. J. (2012). The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cereb Cortex, 22*(5), 1016-1024. https ://doi.org/10.1093/cercor/bhr176

Ball, G., Srinivasan, L., Aljabar, P., Counsell, S. J., Durighel, G., Hajnal, J. V., Rutherford, M. A., & Edwards, A. D. (2013). Development of cortical microstructure in the preterm human brain [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Proc Natl Acad Sci U S A, 110*(23), 9541-9546. https ://doi.org/10.1073/pnas.1301652110

Barros, F. C., Papageorghiou, A. T., Victora, C. G., Noble, J. A., Pang, R., Iams, J., Cheikh Ismail, L., Goldenberg, R. L., Lambert, A., Kramer, M. S., Carvalho, M., Conde-Agudelo, A., Jaffer, Y. A., Bertino, E., Gravett, M. G., Altman, D. G., Ohuma, E. O., Purwar, M., Frederick, I. O., Bhutta, Z. A., Kennedy, S. H., Villar, J., International, F., & Newborn Growth Consortium for the 21st, C. (2015). The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome : implications for prevention. *JAMA Pediatr, 169*(3), 220-229. https ://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3040

Baud, O., Daire, J. L., Dalmaz, Y., Fontaine, R. H., Krueger, R. C., Sebag, G., Evrard, P., Gressens, P., & Verney, C. (2004). Gestational hypoxia induces white matter damage in neonatal rats : a new model of periventricular leukomalacia. *Brain Pathology, 14*(1), 1-10. http ://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14997932

Ben-Sasson, A., Robins, D. L., & Yom-Tov, E. (2018). Risk Assessment for Parents Who Suspect Their Child Has Autism Spectrum Disorder : Machine Learning Approach. *J Med Internet Res, 20*(4), e134. https ://doi.org/10.2196/jmir.9496

Bennet, L., Dhillon, S., Lear, C. A., van den Heuij, L., King, V., Dean, J. M., Wassink, G., Davidson, J. O., & Gunn, A. J. (2018). Chronic inflammation and impaired development of the preterm brain. *J Reprod Immunol, 125,* 45-55. https ://doi.org/10.1016/j.jri.2017.11.003

Biber, K., Owens, T., & Boddeke, E. (2014). What is microglia neurotoxicity (Not) ? *Glia, 62*(6), 841-854. https ://doi.org/10.1002/glia.22654

Billiards, S. S., Haynes, R. L., Folkerth, R. D., Borenstein, N. S., Trachtenberg, F. L., Rowitch, D. H., Ligon, K. L., Volpe, J. J., & Kinney, H. C. (2008). Myelin abnormalities without oligodendrocyte loss in periventricular leukomalacia. *Brain Pathol, 18*(2), 153-163. https ://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00107.x

Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., Adler, A., Vera Garcia, C., Rohde, S., Say, L., & Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries : a systematic analysis and implications. *Lancet, 379*(9832), 2162-2172. https ://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4

Boardman, J. P., Walley, A., Ball, G., Takousis, P., Krishnan, M. L., Hughes-Carre, L., Aljabar, P., Serag, A., King, C., Merchant, N., Srinivasan, L., Froguel, P., Hajnal, J., Rueckert, D., Counsell, S., & Edwards, A. D. (2014). Common genetic variants and risk of brain injury after preterm birth [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pediatrics, 133*(6), e1655-1663. https ://doi.org/10.1542/peds.2013-3011

Bokobza, C., Van Steenwinckel, J., Mani, S., Mezger, V., Fleiss, B., & Gressens, P. (2019). Neuroinflammation in preterm babies and autism spectrum disorders. *Pediatr Res, 85*(2), 155-165. https ://doi.org/10.1038/s41390-018-0208-4

Bourgeron, T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci, 16*(9), 551-563. https ://doi.org/10.1038/nrn3992

Bowers, K., Wink, L. K., Pottenger, A., McDougle, C. J., & Erickson, C. (2015). Phenotypic differences in individuals with autism spectrum disorder born preterm and at term gestation. *Autism, 19*(6), 758-763. https ://doi.org/10.1177/1362361314547366

Brummelte, S., Grunau, R. E., Chau, V., Poskitt, K. J., Brant, R., Vinall, J., Gover, A., Synnes, A. R., & Miller, S. P. (2012). Procedural pain and brain development in premature newborns [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Annals of neurology, 71*(3), 385-396. https ://doi.org/10.1002/ana.22267

Buser, J. R., Maire, J., Riddle, A., Gong, X., Nguyen, T., Nelson, K., Luo, N. L., Ren, J., Struve, J., Sherman, L. S., Miller, S. P., Chau, V., Hendson, G., Ballabh, P., Grafe, M. R., & Back, S. A. (2012). Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. *Ann Neurol, 71*(1), 93-109. https ://doi.org/10.1002/ana.22627

Butovsky, O., Jedrychowski, M. P., Moore, C. S., Cialic, R., Lanser, A. J., Gabriely, G., Koeglsperger, T., Dake, B., Wu, P. M., Doykan, C. E., Fanek, Z., Liu, L., Chen, Z., Rothstein, J. D., Ransohoff, R. M., Gygi, S. P., Antel, J. P., & Weiner, H. L. (2014). Identification of a unique TGF-beta-dependent molecular and functional signature in microglia. *Nat Neurosci, 17*(1), 131-143. https ://doi.org/10.1038/nn.3599

Caplan, H. W., Cox, C. S., & Bedi, S. S. (2017). Do microglia play a role in sex differences in TBI ? *J Neurosci Res, 95*(1-2), 509-517. https ://doi.org/10.1002/jnr.23854

Carducci, B., & Bhutta, Z. A. (2018). Care of the growth-restricted newborn. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. https ://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.003

Cassiano, R. G., Gaspardo, C. M., & Linhares, M. B. (2016). Prematurity, Neonatal Health Status, and Later Child Behavioral/Emotional Problems : A Systematic Review. *Infant Ment Health J, 37*(3), 274-288. https ://doi.org/10.1002/imhj.21563

Chehade, H., Simeoni, U., Guignard, J. P., & Boubred, F. (2018). Preterm Birth : Long Term Cardiovascular And Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev*. https ://doi.org/10.2174/1573396314666180813121652

Cheong, J. L., Doyle, L. W., Burnett, A. C., Lee, K. J., Walsh, J. M., Potter, C. R., Treyvaud, K., Thompson, D. K., Olsen, J. E., Anderson, P. J.,& Spittle, A. J. (2017). Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years. *JAMA Pediatr, 171*(4), e164805. https ://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4805

Chhor, V., Le Charpentier, T., Lebon, S., Ore, M. V., Celador, I. L., Josserand, J., Degos, V., Jacotot, E., Hagberg, H., Savman, K., Mallard, C., Gressens, P., & Fleiss, B. (2013). Characterization of phenotype markers and neuronotoxic potential of polarised primary microglia in vitro. *Brain Behav Immun, 32*, 70-85. https ://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.02.005

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

Chhor, V., Moretti, R., Le Charpentier, T., Sigaut, S., Lebon, S., Schwendimann, L., Ore, M. V., Zuiani, C., Milan, V., Josserand, J., Vontell, R., Pansiot, J., Degos, V., Ikonomidou, C., Titomanlio, L., Hagberg, H., Gressens, P., & Fleiss, B. (2017). Role of microglia in a mouse model of paediatric traumatic brain injury. Brain Behav Immun, 63, 197-209. https ://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.001

Christiaens, I., Zaragoza, D. B., Guilbert, L., Robertson, S. A., Mitchell, B. F., & Olson, D. M. (2008). Inflammatory processes in preterm and term parturition. *Journal of Reproductive Immunology, 79*(1), 50-57. https ://doi.org/10.1016/j.jri.2008.04.002

Cismaru, A. L., Gui, L., Vasung, L., Lejeune, F., Barisnikov, K., Truttmann, A., Borradori Tolsa, C., & Huppi, P. S. (2016). Altered Amygdala Development and Fear Processing in Prematurely Born Infants. *Front Neuroanat, 10*, 55. https ://doi.org/10.3389/fnana.2016.00055

Counsell, S. J., Ball, G., & Edwards, A. D. (2014). New imaging approaches to evaluate newborn brain injury and their role in predicting developmental disorders. *Curr Opin Neurol, 27*(2), 168-175. https ://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000073

D'Onofrio, B. M., Class, Q. A., Rickert, M. E., Larsson, H., Langstrom, N., & Lichtenstein, P. (2013). Preterm birth and mortality and morbidity : a population-based quasi-experimental study. *JAMA Psychiatry, 70*(11), 1231-1240. https ://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2107

Dean, D. C., 3rd, Travers, B. G., Adluru, N., Tromp do, P. M., Destiche, D. J., Samsin, D., Prigge, M. B., Zielinski, B. A., Fletcher, P. T., Anderson, J. S., Froehlich, A. L., Bigler, E. D., Lange, N., Lainhart, J. E., & Alexander, A. L. (2016). Investigating the Microstructural Correlation of White Matter in Autism Spectrum Disorder. *Brain Connect, 6*(5), 415-433. https ://doi.org/10.1089/brain.2015.0385

Dean, J. M., Bennet, L., Back, S. A., McClendon, E., Riddle, A., & Gunn, A. J. (2014). What brakes the preterm brain ? An arresting story. *Pediatr Res, 75*(1-2), 227-233. https ://doi.org/10.1038/pr.2013.189

Dean, J. M., Farrag, D., Zahkouk, S. A., El Zawahry, E. Y., Hagberg, H., Kjellmer, I., & Mallard, C. (2009). Cerebellar white matter injury following systemic endotoxemia in preterm fetal sheep [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroscience, 160*(3), 606-615. https ://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.071

Dean, J. M., van de Looij, Y., Sizonenko, S. V., Lodygensky, G. A., Lazeyras, F., Bolouri, H., Kjellmer, I., Huppi, P. S., Hagberg, H., & Mallard, C. (2011). Delayed cortical impairment following lipopolysaccharide exposure in preterm fetal sheep. *Ann Neurol, 70*(5), 846-856. https ://doi.org/10.1002/ana.22480

Doyle, L. W., Cheong, J. L., Burnett, A., Roberts, G., Lee, K. J., Anderson, P. J., & Victorian Infant Collaborative Study, G. (2015). Biological and Social Influences on Outcomes of Extreme-Preterm/Low-Birth Weight Adolescents. *Pediatrics, 136*(6), e1513-1520. https ://doi.org/10.1542/peds.2015-2006

Dugas, J. C., Cuellar, T. L., Scholze, A., Ason, B., Ibrahim, A., Emery, B., Zamanian, J. L., Foo, L. C., McManus, M. T., & Barres, B. A. (2010). Dicer1 and miR-219 Are required for normal oligodendrocyte differentiation and myelination [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Neuron, 65*(5), 597-611. https ://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.027

Eaton-Rosen, Z., Scherrer, B., Melbourne, A., Ourselin, S., Neil, J. J., & Warfield, S. K. (2017). Investigating the maturation of microstructure and radial orientation in the preterm human cortex with diffusion MRI. *Neuroimage, 162*, 65-72. https ://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.013

Ebert, M. S., & Sharp, P. A. (2012). Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell, 149*(3), 515-524. https ://doi.org/10.1016/j.cell.2012.04.005

Endesfelder, S., Zaak, I., Weichelt, U., Buhrer, C., & Schmitz, T. (2014). Caffeine protects neuronal cells against injury caused by hyperoxia in the immature brain. *Free Radic Biol Med, 67*, 221-234. https ://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.026

Fakhoury, M. (2018). Imaging genetics in autism spectrum disorders : Linking genetics and brain imaging in the pursuit of the underlying neurobiological mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 80*(Pt B), 101-114. https ://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.026

Falkmer, T., Anderson, K., Falkmer, M., & Horlin, C. (2013). Diagnostic procedures in autism spectrum disorders : a systematic literature review. *Eur Child Adolesc Psychiatry, 22*(6), 329-340. https ://doi.org/10.1007/s00787-013-0375-0

Farhy-Tselnicker, I., & Allen, N. J. (2018). Astrocytes, neurons, synapses : a tripartite view on cortical circuit development. *Neural Dev, 13*(1), 7. https ://doi.org/10.1186/s13064-018-0104-y

Favrais, G., van de Looij, Y., Fleiss, B., Ramanantsoa, N., Bonnin, P., Stoltenburg-Didinger, G., Lacaud, A., Saliba, E., Dammann, O., Gallego, J., Sizonenko, S., Hagberg, H., Lelievre, V., & Gressens, P. (2011). Systemic inflammation disrupts the developmental program of white matter. *Ann Neurol, 70*(4), 550-565. https ://doi.org/10.1002/ana.22489

Felderhoff-Mueser, U., Bittigau, P., Sifringer, M., Jarosz, B., Korobowicz, E., Mahler, L., Piening, T., Moysich, A., Grune, T., Thor, F., Heumann, R., Buhrer, C., & Ikonomidou, C. (2004). Oxygen causes cell death in the developing brain. *Neurobiol Dis, 17*(2), 273-282. https ://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.07.019

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

Fenoglio, A., Georgieff, M. K., & Elison, J. T. (2017). Social brain circuitry and social cognition in infants born preterm. *J Neurodev Disord, 9*, 27. https ://doi.org/10.1186/s11689-017-9206-9

Fernandez de Cossio, L., Guzman, A., van der Veldt, S., & Luheshi, G. N. (2017). Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring. *Brain Behav Immun, 63*, 88-98. https ://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.09.028

Fleiss, B., Nilsson, M. K., Blomgren, K., & Mallard, C. (2012). Neuroprotection by the histone deacetylase inhibitor trichostatin A in a model of lipopolysaccharide-sensitised neonatal hypoxic-ischaemic brain injury [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neuroinflammation, 9*(1), 70. https ://doi.org/10.1186/1742-2094-9-70

Fleiss, B., Tann, C. J., Degos, V., Sigaut, S., Van Steenwinckel, J., Schang, A. L., Kichev, A., Robertson, N. J., Mallard, C., Hagberg, H., & Gressens, P. (2015). Inflammation-induced sensitization of the brain in term infants. *Dev Med Child Neurol, 57 Suppl 3*, 17-28. https ://doi.org/10.1111/dmcn.12723

Fombonne, E. (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders : an update. *J Autism Dev Disord, 33*(4), 365-382. https ://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959416

Gabory, A., Roseboom, T. J., Moore, T., Moore, L. G., & Junien, C. (2013). Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in healthh and diseases : sex chromosomes and epigenetics. *Biol Sex Differ, 4*(1), 5. https ://doi.org/10.1186/2042-6410-4-5

Garcia, K. E., Robinson, E. C., Alexopoulos, D., Dierker, D. L., Glasser, M. F., Coalson, T. S., Ortinau, C. M., Rueckert, D., Taber, L. A., Van Essen, D. C., Rogers, C. E., Smyser, C. D., & Bayly, P. V. (2018). Dynamic patterns of cortical expansion during folding of the preterm human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A, 115*(12), 3156-3161. https ://doi.org/10.1073/pnas.1715451115

Gibbard, C. R., Ren, J., Skuse, D. H., Clayden, J. D., & Clark, C. A. (2018). Structural connectivity of the amygdala in young adults with autism spectrum disorder. *Hum Brain Mapp, 39*(3), 1270-1282. https ://doi.org/10.1002/hbm.23915

Gilles, F., Gressens, P., Dammann, O., & Leviton, A. (2018). Hypoxia-ischemia is not an antecedent of most preterm brain damage : the illusion of validity. *Dev Med Child Neurol, 60*(2), 120-125. https ://doi.org/10.1111/dmcn.13483

Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M. F., Conway, S. J., Ng, L. G., Stanley, E. R., Samokhvalov, I. M., & Merad, M. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science, 330*(6005), 841-845. https ://doi.org/10.1126/science.1194637

Glasson, E. J., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., & Hallmayer, J. F. (2004). Perinatal factors and the development of autism : a population study. *Arch Gen Psychiatry, 61*(6), 618-627. https ://doi.org/10.1001/archpsyc.61.6.618

Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet, 371*(9606), 75-84. https ://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4

Gottle, P., Kremer, D., Jander, S., Odemis, V., Engele, J., Hartung, H. P., & Kury, P. (2010). Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Ann Neurol, 68*(6), 915-924. https ://doi.org/10.1002/ana.22214

Gousias, I. S., Edwards, A. D., Rutherford, M. A., Counsell, S. J., Hajnal, J. V., Rueckert, D., & Hammers, A. (2012). Magnetic resonance imaging of the newborn brain : manual segmentation of labelled atlases in term-born and preterm infants. *Neuroimage, 62*(3), 1499-1509. https ://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.083

Gravett, M. G., Rubens, C. E., Nunes, T. M., & Group, G. R. (2010). Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7) : discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth, 10 Suppl 1*, S2. https ://doi.org/10.1186/1471-2393-10-S1-S2

Gressens, P., Richelme, C., Kadhim, H. J., Gadisseux, J. F., & Evrard, P. (1992). The germinative zone produces the most cortical astrocytes after neuronal migration in the developing mammalian brain [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biology of the neonate, 61*(1), 4-24. http ://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373658

Hagberg, H., David Edwards, A., & Groenendaal, F. (2016). Perinatal brain damage : The term infant. Neurobiol Dis, 92(Pt A), 102-112. https ://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.09.011

Hagberg, H., Gressens, P., & Mallard, C. (2012). Inflammation during fetal and neonatal life : implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. Ann Neurol, 71(4), 444-457. https ://doi.org/10.1002/ana.22620

Hagberg, H., Mallard, C., Ferriero, D. M., Vannucci, S. J., Levison, S. W., Vexler, Z. S., & Gressens, P. (2015). The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol, 11*(4), 192-208. https ://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.13

Hagberg, H., Peebles, D., & Mallard, C. (2002). Models of white matter injury : comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults [Review]. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 8*(1), 30-38. https ://doi.org/10.1002/mrdd.10007

Harding, D. R., Humphries, S. E., Whitelaw, A., Marlow, N., & Montgomery, H. E. (2007). Cognitive outcome and cyclo-oxygenase-2 gene (-765 G/C) variation in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 92*(2), F108-112. https ://doi.org/10.1136/adc.2006.099499

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Harrison, M. S., & Goldenberg, R. L. (2016). Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med, 21*(2), 74-79. https ://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.007

Harville, E., Xiong, X.,& Buekens, P. (2010). Disasters and perinatal health :a systematic review. *Obstet Gynecol Surv, 65*(11), 713-728. https ://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31820eddbe

Haynes, R. L., Folkerth, R. D., Keefe, R. J., Sung, I., Swzeda, L. I., Rosenberg, P. A., Volpe, J. J., & Kinney, H. C. (2003). Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *J Neuropathol Exp Neurol, 62*(5), 441-450. http ://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769184 http://ovidsp.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCIBLGNEMF00/fs046/ovft/live/gv025/00005072/00005072-200305000-00002.pdf

Healy, E., Reichenberg, A., Nam, K. W., Allin, M. P., Walshe, M., Rifkin, L., Murray, S. R., & Nosarti, C. (2013). Preterm birth and adolescent social functioning-alterations in emotion-processing brain areas. *J Pediatr, 163*(6), 1596-1604. https ://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.011

Heinonen, K., Eriksson, J. G., Lahti, J., Kajantie, E., Pesonen, A. K., Tuovinen, S., Osmond, C., & Raikkonen, K. (2015). Late preterm birth and neurocognitive performance in late adulthood : a birth cohort study. *Pediatrics, 135*(4), e818-825. https ://doi.org/10.1542/peds.2014-3556

Heinonen, K., Kajantie, E., Pesonen, A. K., Lahti, M., Pirkola, S., Wolke, D., Lano, A., Sammallahti, S., Lahti, J., Andersson, S., Eriksson, J. G., & Raikkonen, K. (2016). Common mental disorders in young adults born late-preterm. *Psychol Med*, 1-12. https ://doi.org/10.1017/S0033291716000830

Hellstrom Erkenstam, N., Smith, P. L., Fleiss, B., Nair, S., Svedin, P., Wang, W., Bostrom, M., Gressens, P., Hagberg, H., Brown, K. L., Savman, K., & Mallard, C. (2016). Temporal Characterization of Microglia/Macrophage Phenotypes in a Mouse Model of Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Front Cell Neurosci, 10*, 286. https ://doi.org/10.3389/fncel.2016.00286

Herrington, J. D., Maddox, B. B., McVey, A. J., Franklin, M. E., Yerys, B. E., Miller, J. S.,
Schultz, R. T. (2017). Negative Valence in Autism Spectrum Disorder : The Relationship Between Amygdala Activity, Selective Attention, and Co-occurring Anxiety. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2*(6), 510-517. https ://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.03.009

Hofheimer, J. A., Sheinkopf, S. J., & Eyler, L. T. (2014). Autism risk in very preterm infants–new answers, more questions. *J Pediatr, 164*(1), 6-8. https ://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.054

Holst, D., & Garnier, Y. (2008). Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 141*(1), 3-9. https ://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.07.020

Huusko, J. M., Karjalainen, M. K., Graham, B. E., Zhang, G., Farrow, E. G., Miller, N. A., Jacobsson, B., Eidem, H. R., Murray, J. C., Bedell, B., Breheny, P., Brown, N. W., Bodker, F. L., Litterman, N. K., Jiang, P. P., Russell, L., Hinds, D. A., Hu, Y., andMe Research, T., Rokas, A., Teramo, K., Christensen, K., Williams, S. M., Ramet, M., Kingsmore, S. F., Ryckman, K. K., Hallman, M., & Muglia, L. J. (2018). Whole exome sequencing reveals HSPA1L as a genetic risk factor for spontaneous preterm birth. *PLoS Genet, 14*(7), e1007394. https ://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007394

Jaber, S. M., Bordt, E. A., Bhatt, N. M., Lewis, D. M., Gerecht, S., Fiskum, G., & Polster, B. M. (2018). Sex differences in the mitochondrial bioenergetics of astrocytes but not microglia at a physiologically relevant brain oxygen tension. *Neurochem Int, 117*, 82-90. https ://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.09.003

Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature, 517*(7534), 284-292. https ://doi.org/10.1038/nature14188

Jawaid, S., Kidd, G. J., Wang, J., Swetlik, C., Dutta, R., & Trapp, B. D. (2018). Alterations in CA1 hippocampal synapses in a mouse model of fragile X syndrome. *Glia, 66*(4), 789-800. https ://doi.org/10.1002/glia.23284

Joe, E. H., Choi, D. J., An, J., Eun, J. H., Jou, I., & Park, S. (2018). Astrocytes, Microglia, and Parkinson's Disease.*Exp Neurobiol, 27*(2), 77-87. https ://doi.org/10.5607/en.2018.27.2.77

Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D., & Marlow, N. (2010). Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J Pediatr, 156*(4), 525-531 e522. https ://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.041

Johnston, M. V., & Hagberg, H. (2007). Sex and the pathogenesis of cerebral palsy [Review]. *Developmental Medicine and Child Neurology, 49*(1), 74-78. https ://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.0199a.x

Joseph, R. M., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Heeren, T., Hirtz, D., Paneth, N., Leviton, A., & Kuban, K. C. (2017). Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Res, 10*(2), 224-232. https ://doi.org/10.1002/aur.1644

Kamp-Becker, I., Albertowski, K., Becker, J., Ghahreman, M., Langmann, A., Mingebach, T., Poustka, L., Weber, L., Schmidt, H., Smidt, J., Stehr, T., Roessner, V., Kucharczyk, K., Wolff, N., & Stroth, S. (2018). Diagnostic accuracy of the ADOS and ADOS-2 in clinical practice. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. https ://doi.org/10.1007/s00787-018-1143-y

Kaur, C., Rathnasamy, G., & Ling, E. A. (2013, Mar). Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina. *J Neuroimmune Pharmacol, 8*(1), 66-78. https ://doi.org/10.1007/s11481-012-9347-2

Kelly, C. E., Chan, L., Burnett, A. C., Lee, K. J., Connelly, A., Anderson, P. J., Doyle, L. W., Cheong, J. L., Thompson, D. K., & Victorian Infant Collaborative Study, G. (2015). Brain structural and microstructural alterations associated with cerebral palsy and motor impairments in adolescents born extremely preterm and/or extremely low birthweight. *Dev Med Child Neurol, 57*(12), 1168-1175. https ://doi.org/10.1111/dmcn.12854

Khan, A. J., Nair, A., Keown, C. L., Datko, M. C., Lincoln, A. J., & Muller, R. A. (2015). Cerebro-cerebellar Resting-State Functional Connectivity in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry, 78*(9), 625-634. https ://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.024

Kierdorf, K., Erny, D., Goldmann, T., Sander, V., Schulz, C., Perdiguero, E. G., Wieghofer, P., Heinrich, A., Riemke, P., Holscher, C., Muller, D. N., Luckow, B., Brocker, T., Debowski, K., Fritz, G., Opdenakker, G., Diefenbach, A., Biber, K., Heikenwalder, M., Geissmann, F., Rosenbauer, F., & Prinz, M. (2013). Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways. *Nat Neurosci, 16*(3), 273-280. https ://doi.org/10.1038/nn.3318

Kim, H., Keifer, C. M., Rodriguez-Seijas, C., Eaton, N. R., Lerner, M. D., & Gadow, K. D. (2018). Structural hierarchy of autism spectrum disorder symptoms : an integrative framework. *J Child Psychol Psychiatry, 59*(1), 30-38. https ://doi.org/10.1111/jcpp.12698

Kim, Y. S., & Leventhal, B. L. (2015). Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry, 77*(1), 66-74. https ://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.001

Kinney, H. C. (2009). The encephalopathy of prematurity : one pediatric neuropathologist's perspective. *Semin Pediatr Neurol, 16*(4), 179-190. https ://doi.org/10.1016/j.spen.2009.09.003

Klein, V. C., Rocha, L. C., Martinez, F. E., Putnam, S. P., & Linhares, M. B. (2013). Temperament and behavior problems in toddlers born preterm and very low birth weight. *Span J Psychol, 16*, E18. https ://doi.org/10.1017/sjp.2013.30

Kooi, E. M. W., Verhagen, E. A., Elting, J. W. J., Czosnyka, M., Austin, T., Wong, F. Y., & Aries, M. J. H. (2017). Measuring cerebrovascular autoregulation in preterm infants using near-infrared spectroscopy : an overview of the literature. *Expert Rev Neurother, 17*(8), 801-818. https ://doi.org/10.1080/14737175.2017.1346472

Krakowiak, P., Goines, P. E., Tancredi, D. J., Ashwood, P., Hansen, R. L., Hertz-Picciotto, I., & Van de Water, J. (2017). Neonatal Cytokine Profiles Associated With Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry, 81*(5), 442-451. https ://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.007

Kroll, J., Froudist-Walsh, S., Brittain, P. J., Tseng, C. J., Karolis, V., Murray, R. M.,& Nosarti, C. (2018). A dimensional approach to assessing psychiatric risk in adults born very preterm. *Psychol Med, 48*(10), 1738-1744. https ://doi.org/10.1017/S0033291717003804

Kuban, K. C., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Fichorova, R. N., Heeren, T., Paneth, N., Hirtz, D., Dammann, O., Leviton, A., & Investigators, E. S. (2015). The breadth and type of systemic inflammation and the risk of adverse neurological outcomes in extremely low gestation newborns. *Pediatr Neurol, 52*(1), 42-48. https ://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.005

Kuban, K. C., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Tager-Flusberg, H., Goldstein, D. J., & Leviton, A. (2009). Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr, 154*(4), 535-540 e531. https ://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.10.011

Lee, J. H., Espinera, A. R., Chen, D., Choi, K. E., Caslin, A. Y., Won, S., Pecoraro, V., Xu, G. Y., Wei, L., & Yu, S. P. (2016). Neonatal inflammatory pain and systemic inflammatory responses as possible environmental factors in the development of autism spectrum disorder of juvenile rats. *J Neuroinflammation, 13*(1), 109. https ://doi.org/10.1186/s12974-016-0575-x

Leviton, A., Gressens, P., Wolkenhauer, O., & Dammann, O. (2015). Systems approach to the study of brain damage in the very preterm newborn. *Front Syst Neurosci, 9*, 58. https ://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00058

Leviton, A., Joseph, R. M., Allred, E. N., Fichorova, R. N., O'Shea, T. M., Kuban, K. K. C., & Dammann, O. (2018). The risk of neurodevelopmental disorders at age 10years associated with blood concentrations of interleukins 4 and 10 during the first postnatal month of children born extremely preterm. *Cytokine, 110*, 181-188. https ://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.05.004

Li, Q., & Barres, B. A. (2018). Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol, 18*(4), 225-242. https ://doi.org/10.1038/nri.2017.125

Liddelow, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., Bennett, M. L., Munch, A. E., Chung, W. S., Peterson, T. C., Wilton, D. K., Frouin, A., Napier, B. A., Panicker, N., Kumar, M., Buckwalter, M. S., Rowitch, D. H., Dawson, V. L., Dawson, T. M., Stevens, B., & Barres, B. A. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature, 541*(7638), 481-487. https ://doi.org/10.1038/nature21029

Limperopoulos, C., Bassan, H., Sullivan, N. R., Soul, J. S., Robertson, R. L., Jr., Moore, M., Ringer, S. A., Volpe, J. J., & du Plessis, A. J. (2008). Positive screening for autism in ex-preterm infants : prevalence and risk factors [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pediatrics, 121*(4), 758-765. https ://doi.org/10.1542/peds.2007-2158

Limperopoulos, C., Chilingaryan, G., Sullivan, N., Guizard, N., Robertson, R. L., & du Plessis, A. J. (2014). Injury to the premature cerebellum : outcome is related to remote cortical development. *Cereb Cortex, 24*(3), 728-736. https ://doi.org/10.1093/cercor/bhs354

Limperopoulos, C., Gauvreau, K. K., O'Leary, H., Moore, M., Bassan, H., Eichenwald, E. C., Soul, J. S., Ringer, S. A., Di Salvo, D. N., & du Plessis, A. J. (2008). Cerebral hemodynamic changes during intensive care of preterm infants. *Pediatrics, 122*(5), e1006-1013. https ://doi.org/10.1542/peds.2008-0768

Liu, J., & Casaccia, P. (2010). Epigenetic regulation of oligodendrocyte identity. *Trends Neurosci, 33*(4), 193-201. https ://doi.org/10.1016/j.tins.2010.01.007

Liu, J., Magri, L., Zhang, F., Marsh, N. O., Albrecht, S., Huynh, J. L., Kaur, J., Kuhlmann, T., Zhang, W., Slesinger, P. A., & Casaccia, P. (2015). Chromatin landscape defined by repressive histone methylation during oligodendrocyte differentiation. *J Neurosci, 35*(1), 352-365. https ://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2606-14.2015

Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., Lawn, J. E., Cousens, S., Mathers, C., & Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15 : an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet, 388*(10063), 3027-3035. https ://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8

Machado, A., Oliveira, S. R., Magalhaes, L. C., Miranda, D. M., & Bouzada, M. C. F. (2017). Sensory Processing during Childhood in Preterm Infants : A Systematic Review. *Rev Paul Pediatr, 35*(1), 92-101. https ://doi.org/10.1590/1984-0462/ ;2017 ;35 ;1 ;00008 (Processamento sensorial no periodo da infancia em criancas nascidas pre-termo : revisao sistematica.)

Maimburg, R. D., & Vaeth, M. (2006). Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand, 114*(4), 257-264. https ://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00805.x

Malaeb, S., & Dammann, O. (2009). Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Journal of Child Neurology, 24*(9), 1119-1126. https ://doi.org/10.1177/0883073809338066

Malik, S., Vinukonda, G., Vose, L. R., Diamond, D., Bhimavarapu, B. B., Hu, F., Zia, M. T., Hevner, R., Zecevic, N., & Ballabh, P. (2013). Neurogenesis continues in the third trimester of pregnancy and is suppressed by premature birth. *J Neurosci, 33*(2), 411-423. https ://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4445-12.2013

Manja, V., Saugstad, O. D., & Lakshminrusimha, S. (2017). Oxygen Saturation Targets in Preterm Infants and Outcomes at 18-24 Months : A Systematic Review. *Pediatrics, 139*(1). https ://doi.org/10.1542/peds.2016-1609

McAlonan, G. M., Cheung, V., Cheung, C., Suckling, J., Lam, G. Y., Tai, K. S., Yip, L., Murphy, D. G., & Chua, S. E. (2005). Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain, 128*(Pt 2), 268-276. https ://doi.org/10.1093/brain/awh332

McElrath, T. F., Fichorova, R. N., Allred, E. N., Hecht, J. L., Ismail, M. A., Yuan, H., Leviton, A., & Investigators, E. S. (2011, May). Blood protein profiles of infants born before 28 weeks differ by pregnancy complication. *Am J Obstet Gynecol, 204*(5), 418 e411-418 e412. https ://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.010

Mehta, A., & Baltimore, D. (2016). MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic. *Nat Rev Immunol, 16*(5), 279-294. https ://doi.org/10.1038/nri.2016.40

Meldrum, S. J., Strunk, T., Currie, A., Prescott, S. L., Simmer, K., & Whitehouse, A. J. (2013). Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. *Front Neurosci, 7*, 123. https ://doi.org/10.3389/fnins.2013.00123

Mendell, J. T., & Olson, E. N. (2012). MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell, 148*(6), 1172-1187. https ://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.005

Menon, R., Peltier, M. R., Eckardt, J., & Fortunato, S. J. (2009). Diversity in cytokine response to bacteria associated with preterm birth by fetal membranes [Comparative Study In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Obstet Gynecol, 201*(3), 306 e301-306. https ://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.027

Ment, L. R., Schwartz, M., Makuch, R. W., & Stewart, W. B. (1998). Association of chronic sublethal hypoxia with ventriculomegaly in the developing rat brain [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. Brain Research. *Developmental Brain Research, 111*(2), 197-203. http ://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9838111

Miller, S. L., Huppi, P. S., & Mallard, C. (2016). The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol, 594*(4), 807-823. https ://doi.org/10.1113/JP271402

Miyamoto, A., Wake, H., Ishikawa, A. W., Eto, K., Shibata, K., Murakoshi, H., Koizumi, S., Moorhouse, A. J., Yoshimura, Y., & Nabekura, J. (2016). Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. *Nat Commun, 7*, 12540. https ://doi.org/10.1038/ncomms12540

Modi, B. P., Teves, M. E., Pearson, L. N., Parikh, H. I., Haymond-Thornburg, H., Tucker, J. L., Chaemsaithong, P., Gomez-Lopez, N., York, T. P., Romero, R., & Strauss, J. F., 3rd. (2017). Mutations in fetal genes involved in innate immunity and host defense against microbes increase risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Mol Genet Genomic Med, 5*(6), 720-729. https ://doi.org/10.1002/mgg3.330

Monier, A., Evrard, P., Gressens, P., & Verney, C. (2006). Distribution and differentiation of microglia in the human encephalon during the first two trimesters of gestation [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The Journal of comparative neurology, 499*(4), 565-582. https ://doi.org/10.1002/cne.21123

Moore, T., Hennessy, E. M., Myles, J., Johnson, S. J., Draper, E. S., Costeloe, K. L., & Marlow, N. (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006 : the EPICure studies [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *BMJ, 345*, e7961. https ://doi.org/10.1136/bmj.e7961

Morrison, H. W., & Filosa, J. A. (2016). Sex differences in astrocyte and microglia responses immediately following middle cerebral artery occlusion in adult mice. *Neuroscience, 339*, 85-99. https ://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.047

Moura, E., Mattar, R., de Souza, E., Torloni, M. R., Goncalves-Primo, A., & Daher, S. (2009). Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol, 80*(1-2), 115-121. https ://doi.org/10.1016/j.jri.2008.11.007

Mouton, P. R., Long, J. M., Lei, D. L., Howard, V., Jucker, M., Calhoun, M. E., & Ingram, D. K. (2002). Age and gender effects on microglia and astrocyte numbers in brains of mice. *Brain Res, 956*(1), 30-35. https ://doi.org/S0006899302034753 [pii]

Moyon, S., Huynh, J. L., Dutta, D., Zhang, F., Ma, D., Yoo, S., Lawrence, R., Wegner, M., John, G. R., Emery, B., Lubetzki, C., Franklin, R. J. M., Fan, G., Zhu, J., Dupree, J. L., & Casaccia, P. (2016). Functional Characterization of DNA Methylation in the Oligodendrocyte Lineage. *Cell Rep, 15*(4), 748-760. https ://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.060

Mukherjee, S. B. (2017). Autism Spectrum Disorders - Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr, 84*(4), 307-314. https ://doi.org/10.1007/s12098-016-2272-2

Nadeau, H. C., Subramaniam, A., & Andrews, W. W. (2016). Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med, 21*(2), 100-105. https ://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.008

Naeye, R. L., Burt, L. S., Wright, D. L., Blanc, W. A., & Tatter, D. (1971). NEONATAL MORTALITY, THE MALE DISADVANTAGE. *Pediatrics, 48*(6), 902-906. https ://doi.org/10.1542/peds.48.6.902

Nijboer, C. H., Heijnen, C. J., Degos, V., Willemen, H. L., Gressens, P., & Kavelaars, A. (2013). Astrocyte GRK2 as a novel regulator of glutamate transport and brain damage [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurobiol Dis, 54*, 206-215. https ://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.013

Norden, D. M., Fenn, A. M., Dugan, A., & Godbout, J. P. (2014). TGFbeta produced by IL-10 redirected astrocytes attenuates microglial activation. *Glia, 62*(6), 881-895. https ://doi.org/10.1002/glia.22647

Norman, J. E., Bollapragada, S., Yuan, M., & Nelson, S. M. (2007). Inflammatory pathways in the mechanism of parturition. *BMC Pregnancy Childbirth, 7 Suppl 1*, S7. https ://doi.org/10.1186/1471-2393-7-S1-S7

Ntranos, A., & Casaccia, P. (2016). Bromodomains : Translating the words of lysine acetylation into myelin injury and repair. *Neurosci Lett, 625*, 4-10. https ://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.015

Nuntnarumit, P., Rojnueangnit, K., & Tangnoo, A. (2010). Oxygen saturation trends in preterm infants during the first 15 min after birth. *J Perinatol, 30*(6), 399-402. https ://doi.org/10.1038/jp.2009.178

O'Driscoll, D. N., Greene, C. M., & Molloy, E. J. (2017). Immune function ? A missing link in the gender disparity in preterm neonatal outcomes. *Expert Rev Clin Immunol, 13*(11), 1061-1071. https ://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1386555

O'Driscoll, D. N., McGovern, M., Greene, C. M., & Molloy, E. J. (2018). Gender disparities in preterm neonatal outcomes. *Acta Paediatr*. https ://doi.org/10.1111/apa.14390

Ophelders, D. R., Gussenhoven, R., Lammens, M., Kusters, B., Kemp, M. W., Newnham, J. P., Payne, M. S., Kallapur, S. G., Jobe, A. H., Zimmermann, L. J., Kramer, B. W., & Wolfs, T. G. (2016). Neuroinflammation and structural injury of the fetal ovine brain following intra-amniotic Candida albicans exposure. *J Neuroinflammation, 13*, 29. https ://doi.org/10.1186/s12974-016-0492-z

Orre, M., Kamphuis, W., Osborn, L. M., Melief, J., Kooijman, L., Huitinga, I., Klooster, J., Bossers, K., & Hol, E. M. (2014). Acute isolation and transcriptome characterization of cortical astrocytes and microglia from young and aged mice. *Neurobiol Aging, 35*(1), 1-14. https ://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.008

Padula, A. M., Huang, H., Baer, R. J., August, L. M., Jankowska, M. M., Jellife-Pawlowski, L. L., Sirota, M., & Woodruff, T. J. (2018). Environmental pollution and social factors as contributors to preterm birth in Fresno County. *Environ Health, 17*(1), 70. https ://doi.org/10.1186/s12940-018-0414-x

Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., Giustetto, M., Ferreira, T. A., Guiducci, E., Dumas, L., Ragozzino, D., & Gross, C. T. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Science, 333*(6048), 1456-1458. https ://doi.org/10.1126/science.1202529

Pascoe, L., Roberts, G., Doyle, L. W., Lee, K. J., Thompson, D. K., Seal, M. L., Josev, E. K., Nosarti, C., Gathercole, S., & Anderson, P. J. (2013). Preventing academic difficulties in preterm children : a randomised controlled trial of an adaptive working memory training intervention - IMPRINT study. *BMC Pediatr, 13*, 144. https ://doi.org/10.1186/1471-2431-13-144

Peacock, J. L., Marston, L., Marlow, N., Calvert, S. A., & Greenough, A. (2012). Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res, 71*(3), 305-310. https ://doi.org/10.1038/pr.2011.50

Penn, A. A., Gressens, P., Fleiss, B., Back, S. A., & Gallo, V. (2016). Controversies in preterm brain injury. *Neurobiol Dis, 92*(Pt A), 90-101. https ://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.10.012

Pierre, W. C., Smith, P. L. P., Londono, I., Chemtob, S., Mallard, C., & Lodygensky, G. A. (2017). Neonatal microglia : The cornerstone of brain fate. *Brain Behav Immun, 59*, 333-345. https ://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.018

Ponath, G., Park, C., & Pitt, D. (2018). The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis. *Front Immunol, 9*, 217. https ://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00217

Prigge, M. B., Lange, N., Bigler, E. D., Merkley, T. L., Neeley, E. S., Abildskov, T. J., Froehlich, A. L., Nielsen, J. A., Cooperrider, J. R., Cariello, A. N., Ravichandran, C., Alexander, A. L., & Lainhart, J. E. (2013). Corpus Callosum Area in Children and Adults with Autism. *Res Autism Spectr Disord, 7*(2), 221-234. https ://doi.org/10.1016/j.rasd.2012.09.007

Qian, Z., Liang, S., Yang, S., Trevathan, E., Huang, Z., Yang, R., Wang, J., Hu, K., Zhang, Y., Vaughn, M., Shen, L., Liu, W., Li, P., Ward, P., Yang, L., Zhang, W., Chen, W., Dong, G., Zheng, T., Xu, S., & Zhang, B. (2016). Ambient air pollution and preterm birth : A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *Int J Hyg Environ Health, 219*(2), 195-203. https ://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.11.003

Qiu, S., Aldinger, K. A., & Levitt, P. (2012). Modeling of autism genetic variations in mice : focusing on synaptic and microcircuit dysfunctions. *Dev Neurosci, 34*(2-3), 88-100. https ://doi.org/10.1159/000336644

Rajaratnam, J. K., Marcus, J. R., Flaxman, A. D., Wang, H., Levin-Rector, A., Dwyer, L., Costa, M., Lopez, A. D., & Murray, C. J. (2010). Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010 : a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4 [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Lancet, 375*(9730), 1988-2008. https ://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60703-9

Raju, T. N. K., Buist, A. S., Blaisdell, C. J., Moxey-Mims, M., & Saigal, S. (2017). Adults born preterm : a review of general health and system-specific outcomes. *Acta Paediatr*. https ://doi.org/10.1111/apa.13880

Ransohoff, R. M. (2016). A polarizing question : do M1 and M2 microglia exist ? *Nat Neurosci, 19*(8), 987-991. https ://doi.org/10.1038/nn.4338

Reu, P., Khosravi, A., Bernard, S., Mold, J. E., Salehpour, M., Alkass, K., Perl, S., Tisdale, J., Possnert, G., Druid, H., & Frisen, J. (2017). The Lifespan and Turnover of Microglia in the Human Brain. *Cell Rep, 20*(4), 779-784. https ://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.004

Robins, D. L., Fein, D., Barton, M. L., & Green, J. A. (2001). The Modified Checklist for Autism in Toddlers : an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord, 31*(2), 131-144. https ://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11450812

Rogers, E. E., & Hintz, S. R. (2016). Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol, 40*(8), 497-509. https ://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.002

Rogers, T. D., McKimm, E., Dickson, P. E., Goldowitz, D., Blaha, C. D., & Mittleman, G. (2013). Is autism a disease of the cerebellum ? An integration of clinical and pre-clinical research. *Front Syst Neurosci, 7*, 15. https ://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00015

Romero, R., Velez Edwards, D. R., Kusanovic, J. P., Hassan, S. S., Mazaki-Tovi, S., Vaisbuch, E., Kim, C. J., Chaiworapongsa, T., Pearce, B. D., Friel, L. A., Bartlett, J., Anant, M. K., Salisbury, B. A., Vovis, G. F., Lee, M. S., Gomez, R., Behnke, E., Oyarzun, E., Tromp, G., Williams, S. M., & Menon, R. (2010). Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes [Research Support, N.I.H., Intramural]. *Am J Obstet Gynecol, 202*(5), 431 e431-434. https ://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.03.026

Roskam, I. (2016). L'évaluation du comportement chez le jeune enfant. Qui ? Comment ? Pourquoi ? *Mardaga*. https ://www.cairn.info/l-evaluation-du-comportement-chez-le-jeune-enfant–9782804703578.htm

Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood [Review]. *Lancet, 371*(9608), 261-269. https ://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1

Salk, A. (2016). Phenotype of term vs. preterm children in the autism treatment network database [Abstract]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 55*(10), S100. https ://doi.org/https ://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.09.004

Santos-Galindo, M., Acaz-Fonseca, E., Bellini, M. J., & Garcia-Segura, L. M. (2011). Sex differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide. *Biol Sex Differ, 2*, 7. https ://doi.org/10.1186/2042-6410-2-7

Schaafsma, S. M., & Pfaff, D. W. (2014). Etiologies underlying sex differences in Autism Spectrum Disorders. *Front Neuroendocrinol, 35*(3), 255-271. https ://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.006

Schang, A. L., Saberan-Djoneidi, D., & Mezger, V. (2018). The impact of epigenomic next-generation sequencing approaches on our understanding of neuropsychiatric disorders. *Clin Genet, 93*(3), 467-480. https ://doi.org/10.1111/cge.13097

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Scheinost, D., Kwon, S. H., Lacadie, C., Sze, G., Sinha, R., Constable, R. T., & Ment, L. R. (2016). Prenatal stress alters amygdala functional connectivity in preterm neonates. *Neuroimage Clin, 12*, 381-388. https ://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.010

Scheuer, T., Brockmoller, V., Blanco Knowlton, M., Weitkamp, J. H., Ruhwedel, T., Mueller, S., Endesfelder, S., Buhrer, C., & Schmitz, T. (2015). Oligodendroglial maldevelopment in the cerebellum after postnatal hyperoxia and its prevention by minocycline. *Glia, 63*(10), 1825-1839. https ://doi.org/10.1002/glia.22847

Schmitz, T., Krabbe, G., Weikert, G., Scheuer, T., Matheus, F., Wang, Y., Mueller, S., Kettenmann, H., Matyash, V., Buhrer, C., & Endesfelder, S. (2014). Minocycline protects the immature white matter against hyperoxia. *Experimental Neurology, 254*, 153-165. https ://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.017

Schmitz, T., Ritter, J., Mueller, S., Felderhoff-Mueser, U., Chew, L. J., & Gallo, V. (2011, Mar 16). Cellular changes underlying hyperoxia-induced delay of white matter development. *J Neurosci, 31*(11), 4327-4344. https ://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3942-10.2011

Schwaberger, B., Pichler, G., Avian, A., Binder-Heschl, C., Baik, N., & Urlesberger, B. (2015). Do Sustained Lung Inflations during Neonatal Resuscitation Affect Cerebral Blood Volume in Preterm Infants ? A Randomized Controlled Pilot Study. *PLoS One, 10*(9), e0138964. https ://doi.org/10.1371/journal.pone.0138964

Sciberras, E., Mulraney, M., Silva, D., & Coghill, D. (2017). Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. *Curr Psychiatry Rep, 19*(1), 1. https ://doi.org/10.1007/s11920-017-0753-2

Segovia, K. N., McClure, M., Moravec, M., Luo, N. L., Wan, Y., Gong, X., Riddle, A., Craig, A., Struve, J., Sherman, L. S., & Back, S. A. (2008). Arrested oligodendrocyte lineage maturation in chronic perinatal white matter injury. *Ann Neurol, 63*(4), 520-530. https ://doi.org/10.1002/ana.21359

Shastri, A., Bonifati, D. M., & Kishore, U. (2013). Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators Inflamm*, 2013, 342931. https ://doi.org/10.1155/2013/342931

Shen, S., Sandoval, J., Swiss, V. A., Li, J., Dupree, J., Franklin, R. J., & Casaccia-Bonnefil, P. (2008). Age-dependent epigenetic control of differentiation inhibitors is critical for remyelination efficiency. Nat Neurosci, 11(9), 1024-1034. `http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19160500`

Shiow, L. R., Favrais, G., Schirmer, L., Schang, A. L., Cipriani, S., Andres, C., Wright, J. N., Nobuta, H., Fleiss, B., Gressens, P., & Rowitch, D. H. (2017). Reactive astrocyte COX2-PGE2 production inhibits oligodendrocyte maturation in neonatal white matter injury. *Glia, 65*(12), 2024-2037. https ://doi.org/10.1002/glia.23212

Sierra, A., Encinas, J. M., Deudero, J. J., Chancey, J. H., Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L. S., Tsirka, S. E., & Maletic-Savatic, M. (2010). Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell, 7*(4), 483-495. https ://doi.org/S1934-5909(10)00437-6 [pii]10.1016/j.stem.2010.08.014

Sifre, R., Lasch, C., Fenoglio, A., Georgieff, M. K., Wolff, J. J., & Elison, J. T. (2018). Restricted, Repetitive, and Reciprocal Social Behavior in Toddlers Born Small for Gestation Duration. *Journal of Pediatrics, 200*, 118-124 e119. https ://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.003

Smyser, C. D., Inder, T. E., Shimony, J. S., Hill, J. E., Degnan, A. J., Snyder, A. Z., & Neil, J. J. (2010). Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cereb Cortex, 20*(12), 2852-2862. https ://doi.org/10.1093/cercor/bhq035

Spittle, A. J., Walsh, J. M., Potter, C., McInnes, E., Olsen, J. E., Lee, K. J., Anderson, P. J., Doyle, L. W., & Cheong, J. L. (2017). Neurobehaviour at term-equivalent age and neurodevelopmental outcomes at 2 years in infants born moderate-to-late preterm. *Dev Med Child Neurol, 59*(2), 207-215. https ://doi.org/10.1111/dmcn.13297

Stephens, B. E., Bann, C. M., Watson, V. E., Sheinkopf, S. J., Peralta-Carcelen, M., Bodnar, A., Yolton, K., Goldstein, R. F., Dusick, A. M., Wilson-Costello, D. E., Acarregui, M. J., Pappas, A., Adams-Chapman, I., McGowan, E. C., Heyne, R. J., Hintz, S. R., Ehrenkranz, R. A., Fuller, J., Das, A., Higgins, R. D., Vohr, B. R., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child, H., & Human Development Neonatal Research, N. (2012). Screening for autism spectrum disorders in extremely preterm infants. *J Dev Behav Pediatr, 33*(7), 535-541. https ://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31825fd0af

Stephenson, J., Nutma, E., van der Valk, P., & Amor, S. (2018). Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*. https ://doi.org/10.1111/imm.12922

Stevant, I., Papaioannou, M. D., & Nef, S. (2018). A brief history of sex determination. *Mol Cell Endocrinol, 468*, 3-10. https ://doi.org/10.1016/j.mce.2018.04.004

Stolp, H. B., Ball, G., So, P. W., Tournier, J. D., Jones, M., Thornton, C., & Edwards, A. D. (2018). Voxel-wise comparisons of cellular microstructure and diffusion-MRI in mouse hippocampus using 3D Bridging of Optically-clear histology with Neuroimaging Data (3D-BOND). *Sci Rep, 8*(1), 4011. https ://doi.org/10.1038/s41598-018-22295-9

Strauss, J. F., 3rd, Romero, R., Gomez-Lopez, N., Haymond-Thornburg, H., Modi, B. P., Teves, M. E., Pearson, L. N., York, T. P., & Schenkein, H. A. (2018). Spontaneous preterm birth : advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol, 218*(3), 294-314 e292. https ://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.009

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Szatmari, P. (2018). Risk and resilience in autism spectrum disorder : a missed translational opportunity ? *Dev Med Child Neurol, 60*(3), 225-229. https ://doi.org/10.1111/dmcn.13588

Tahraoui, S. L., Marret, S., Bodenant, C., Leroux, P., Dommergues, M. A., Evrard, P., & Gressens, P. (2001). Central role of microglia in neonatal excitotoxic lesions of the murine periventricular white matter [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Pathology, 11*(1), 56-71. http ://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145204 https ://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1750-3639.2001.tb00381.x

Takahashi, S., Andreoletti, G., Chen, R., Munehira, Y., Batra, A., Afzal, N. A., Beattie, R. M., Bernstein, J. A., Ennis, S.,& Snyder, M. (2017). De novo and rare mutations in the HSPA1L heat shock gene associated with inflammatory bowel disease. *Genome Med, 9*(1), 8. https ://doi.org/10.1186/s13073-016-0394-9

Tay, T. L., Bechade, C., D'Andrea, I., St-Pierre, M. K., Henry, M. S., Roumier, A., & Tremblay, M. E. (2017). Microglia Gone Rogue : Impacts on Psychiatric Disorders across the Lifespan. *Front Mol Neurosci, 10*, 421. https ://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00421

Tay, T. L., Savage, J. C., Hui, C. W., Bisht, K., & Tremblay, M. E. (2017). Microglia across the lifespan : from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *J Physiol, 595*(6), 1929-1945. https ://doi.org/10.1113/JP272134

Teoh, P. J., Ridout, A., Seed, P., Tribe, R. M., & Shennan, A. H. (2018). Gender and preterm birth : Is male fetal gender a clinically important risk factor for preterm birth in high-risk women ? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 225*, 155-159. https ://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.025

Thion, M. S., & Garel, S. (2017). On place and time : microglia in embryonic and perinatal brain development. *Curr Opin Neurobiol, 47*, 121-130. https ://doi.org/10.1016/j.conb.2017.10.004

Tibrewal, M., Cheng, B., Dohare, P., Hu, F., Mehdizadeh, R., Wang, P., Zheng, D., Ungvari, Z., & Ballabh, P. (2018). Disruption of Interneuron Neurogenesis in Premature Newborns and Reversal with Estrogen Treatment. *J Neurosci, 38*(5), 1100-1113. https ://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1875-17.2017

Tomchek, S. D., Little, L. M., Myers, J., & Dunn, W. (2018). Sensory Subtypes in Preschool Aged Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord, 48*(6), 2139-2147. https ://doi.org/10.1007/s10803-018-3468-2

Tusor, N., Benders, M. J., Counsell, S. J., Nongena, P., Ederies, M. A., Falconer, S., Chew, A., Gonzalez-Cinca, N., Hajnal, J. V., Gangadharan, S., Chatzi, V., Kersbergen, K. J., Kennea, N., Azzopardi, D. V., & Edwards, A. D. (2017). Punctate White Matter Lesions Associated With Altered Brain Development And Adverse Motor Outcome In Preterm Infants. *Sci Rep, 7*(1), 13250. https ://doi.org/10.1038/s41598-017-13753-x

Ueno, M., Fujita, Y., Tanaka, T., Nakamura, Y., Kikuta, J., Ishii, M., & Yamashita, T. (2013). Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nat Neurosci, 16*(5), 543-551. https ://doi.org/10.1038/nn.3358

van Tilborg, E., Achterberg, E. J. M., van Kammen, C. M., van der Toorn, A., Groenendaal, F., Dijkhuizen, R. M., Heijnen, C. J., Vanderschuren, L., Benders, M., & Nijboer, C. H. A. (2018). Combined fetal inflammation and postnatal hypoxia causes myelin deficits and autism-like behavior in a rat model of diffuse white matter injury. *Glia, 66*(1), 78-93. https ://doi.org/10.1002/glia.23216

van Tilborg, E., de Theije, C. G. M., van Hal, M., Wagenaar, N., de Vries, L. S., Benders, M. J., Rowitch, D. H., & Nijboer, C. H. (2018). Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain : Implications for perinatal white matter injury. *Glia, 66*(2), 221-238. https ://doi.org/10.1002/glia.23256

van Tilborg, E., Heijnen, C. J., Benders, M. J., van Bel, F., Fleiss, B., Gressens, P., & Nijboer, C. H. (2016). Impaired oligodendrocyte maturation in preterm infants : Potential therapeutic targets. *Prog Neurobiol, 136*, 28-49. https ://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.11.002

VanRyzin, J. W., Yu, S. J., Perez-Pouchoulen, M., & McCarthy, M. M. (2016). Temporary Depletion of Microglia during the Early Postnatal Period Induces Lasting Sex-Dependent and Sex-Independent Effects on Behavior in Rats. *eNeuro, 3*(6). https ://doi.org/10.1523/ENEURO.0297-16.2016

Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., & Pardo, C. A. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol, 57*(1), 67-81. https ://doi.org/10.1002/ana.20315

Vela, J. M., Molina-Holgado, E., Arevalo-Martin, A., Almazan, G., & Guaza, C. (2002). Interleukin-1 regulates proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Molecular and cellular neurosciences, 20*(3), 489-502. http ://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139924 http://ac.els-cdn.com/S1044743102911279/1-s2.0-S1044743102911279-main.pdf?_tid=ece989e6-1e7f-11e2-9978-00000aacb362&acdnat=1351154735_1399e9d61394168428145cec2fb41f34

Verney, C., Monier, A., Fallet-Bianco, C., & Gressens, P. (2010). Early microglial colonization of the human forebrain and possible involvement in periventricular white-matter injury of preterm infants [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Journal of anatomy, 217*(4), 436-448. https ://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01245.x

Verney, C., Pogledic, I., Biran, V., Adle-Biassette, H., Fallet-Bianco, C., & Gressens, P. (2012). Microglial reaction in axonal crossroads is a hallmark of noncystic periventricular white matter injury in very preterm infants [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 71*(3), 251-264. https ://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182496429

Verney, C., Pogledic, I., Biran, V., Adle-Biassette, H., Fallet-Bianco, C., & Gressens, P. (2012b, Mar). Microglial reaction in axonal crossroads is a hallmark of noncystic periventricular white matter injury in very preterm infants. *J Neuropathol Exp Neurol, 71*(3), 251-264. https ://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182496429

Verney, C., Rees, S., Biran, V., Thompson, M., Inder, T., & Gressens, P. (2010). Neuronal damage in the preterm baboon : impact of the mode of ventilatory support. *J Neuropathol Exp Neurol, 69*(5), 473-482. https ://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181dac07b

Villa, A., Gelosa, P., Castiglioni, L., Cimino, M., Rizzi, N., Pepe, G., Lolli, F., Marcello, E., Sironi, L., Vegeto, E., & Maggi, A. (2018). Sex-Specific Features of Microglia from Adult Mice. *Cell Rep, 23*(12), 3501-3511. https ://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.048

Vinall, J., Grunau, R. E., Brant, R., Chau, V., Poskitt, K. J., Synnes, A. R., & Miller, S. P. (2013). Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci Transl Med, 5*(168), 168ra168. https ://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004666

Vinall, J., Miller, S. P., Bjornson, B. H., Fitzpatrick, K. P., Poskitt, K. J., Brant, R., Synnes, A. R., Cepeda, I. L., & Grunau, R. E. (2014). Invasive procedures in preterm children : brain and cognitive development at school age. *Pediatrics, 133*(3), 412-421. https ://doi.org/10.1542/peds.2013-1863

Volpe, J. J. (2017). Confusions in Nomenclature : "Periventricular Leukomalacia" and "White Matter Injury"-Identical, Distinct, or Overlapping ? *Pediatr Neurol, 73*, 3-6. https ://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.013

Wee, C. Y., Wang, L., Shi, F., Yap, P. T., & Shen, D. (2014). Diagnosis of autism spectrum disorders using regional and interregional morphological features. *Hum Brain Mapp, 35*(7), 3414-3430. https ://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25050428 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109659/pdf/nihms575472.pdf

Wlodarczyk, A., Holtman, I. R., Krueger, M., Yogev, N., Bruttger, J., Khorooshi, R., Benmamar-Badel, A., de Boer-Bergsma, J. J., Martin, N. A., Karram, K., Kramer, I., Boddeke, E. W., Waisman, A., Eggen, B. J., & Owens, T. (2017). A novel microglial subset plays a key role in myelinogenesis in developing brain. *EMBO J.* https ://doi.org/10.15252/embj.201696056

Wolford, E., Pesonen, A. K., Heinonen, K., Lahti, M., Pyhala, R., Lahti, J., Hovi, P., Strang-Karlsson, S., Eriksson, J. G., Andersson, S., Jarvenpaa, A. L., Kajantie, E., & Raikkonen, K. (2017). Autism spectrum traits and visual processing in young adults with very low birth weight : the Helsinki Study of Very Low Birth Weight adults. *J Dev Orig Health Dis, 8*(2), 161-167. https ://doi.org/10.1017/S2040174416000738

Wu, H. C., Shen, C. M., Wu, Y. Y., Yuh, Y. S., & Kua, K. E. (2009). Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatr Neonatol, 50*(5), 217-221. https ://doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60066-8

Yamamoto, S., & Premji, S. (2017). The Role of Body, Mind, and Environment in Preterm Birth : Mind the Gap. *J Midwifery Womens Health, 62*(6), 696-705. https ://doi.org/10.1111/jmwh.12658

Zagni, E., Simoni, L., & Colombo, D. (2016). Sex and Gender Differences in Central Nervous System-Related Disorders. *Neurosci J, 2016*, 2827090. https ://doi.org/10.1155/2016/2827090

Zerbo, O., Yoshida, C., Grether, J. K., Van de Water, J., Ashwood, P., Delorenze, G. N., Hansen, R. L., Kharrazi, M., & Croen, L. A. (2014). Neonatal cytokines and chemokines and risk of Autism Spectrum Disorder : the Early Markers for Autism (EMA) study : a case-control study. *J Neuroinflammation, 11*, 113. https ://doi.org/10.1186/1742-2094-11-113

Zhang, Y., Chen, K., Sloan, S. A., Bennett, M. L., Scholze, A. R., O'Keeffe, S., Phatnani, H. P., Guarnieri, P., Caneda, C., Ruderisch, N., Deng, S., Liddelow, S. A., Zhang, C., Daneman, R., Maniatis, T., Barres, B. A., & Wu, J. Q. (2014). An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci, 34*(36), 11929-11947. https ://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014

Zupan, V., Nehlig, A., Evrard, P., & Gressens, P. (2000). Prenatal blockade of vasoactive intestinal peptide alters cell death and synaptic equipment in the murine neocortex. *Pediatr Res, 47*(1), 53-63. https ://doi.org/10.1203/00006450-200001000-00012

■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

L'association entre le trouble du spectre de l'autisme et la déficience visuelle : une question plus complexe qu'il n'y paraît

Anaïs Bonmartin [1]

Résumé

Le dépistage et la mise en évidence d'un trouble du spectre de l'autisme associé à une déficience visuelle (TSA-DV) sont souvent complexes. Les familles comme les professionnels se questionnent sur comment faire la part des choses. L'atteinte sensorielle peut en effet entraîner des atypies de développement, notamment en termes de sensorialité, de communication et d'interactions sociales. Ces singularités ne sont pas sans rappeler les critères diagnostiques de l'autisme.
Nous nous baserons sur différentes revues de littérature et sur nos observations cliniques pour définir les similitudes de développement entre les enfants déficients visuels et les enfants présentant un TSA. Par exemple, nous pouvons observer des troubles tonico-posturaux, des difficultés dans la sphère relationnelle et des particularités de développement du langage.
L'articulation entre théorie et clinique nous permettra également de faire des hypothèses de distinction entre des comportements attendus chez le jeune enfant déficient visuel et des comportements évoquant des caractéristiques de l'autisme chez l'enfant TSA-DV. L'objectif est de donner des éléments de compréhension du fonctionnement des enfants TSA-DV afin de commencer à faire du lien avec des objectifs d'accompagnement spécifiques.

Mots Clefs : Trouble du Spectre de l'Autisme - Déficience Visuelle - Sensorialité - Communication - Développement psychomoteur

Introduction

Depuis de nombreuses années, la co-occurrence TSA-DV est régulièrement soulevée tant du point de vue de la recherche scientifique que du point de vue de l'accompagnement au quotidien. En effet, les caractéristiques de développement de l'enfant aveugle ou présentant une malvoyance sévère peuvent se recouper avec celles des enfants présentant un trouble du spectre autistique. Il n'est effectivement pas évident de faire la part des choses.

Il existe souvent une « double perplexité » d'une part du côté de l'accompagnement spécialisé dans la déficience visuelle et d'autre part chez les équipes médicales spécialisées dans le TSA pour poser un diagnostic TSA-DV (Coutelle Sibertin, 2011). Un enfant déficient visuel, qu'il soit aveugle ou malvoyant, peut-il présenter un TSA ? Comment distinguer les aspects du développement qui découlent de l'atteinte visuelle de ceux dépendants d'un TSA associé ? Existe-t-il un lien de causalité entre le type de déficience visuelle et la mise en place de caractéristiques développementales apparentées à l'autisme ?

Nous tenterons d'apporter des éléments de réponse en recoupant nos observations cliniques et la littérature sur l'association TSA-DV. Pour cela, nous mettrons en avant les similitudes de développement entre les enfants déficients visuels et les enfants avec TSA et nous commencerons à poser des hypothèses de distinction.

1. psychomotricienne et conseillère technique, Centre National de Ressources Handicaps Rares La Pépinière (CNRHR) - Loos (59 – Hauts-de-France). Email : abonmartin@gapas.org

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

La vision : un enjeu central dans le développement

La vision est le sens hégémonique par excellence. Elle revêt des rôles fondamentaux dans le développement de tout un chacun. Elle permet, entre autres, de donner du sens aux situations vécues, de soutenir le développement posturo-locomoteur et de favoriser les interactions sociales. L'atteinte visuelle aura donc des conséquences sur l'ensemble de ces aspects.

D'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la déficience visuelle correspond à l'ensemble des handicaps visuels entraînant une baisse de la vision définie par une atteinte de l'acuité visuelle et/ou une altération du champ visuel. Cependant, la fonction visuelle ne s'arrête pas à ces deux facteurs. En effet, il faut prendre en compte tous les versants de la vision fonctionnelle et du traitement cérébral de l'information pour bien comprendre les impacts d'une atteinte visuelle sur l'ensemble du développement de l'enfant. La déficience visuelle implique des situations de handicap très diverses en fonction de l'âge de son apparition, de son évolutivité et de son degré de gravité. Elle se caractérise donc par de nombreux retentissements dans le développement psychomoteur et la vie quotidienne. Il est vrai que les processus développementaux varient entre la cécité congénitale, précoce ou acquise et les différents degrés de malvoyance. De même, la cécité légale représente un vaste panel de possibilités visuelles puisqu'elle correspond à toutes les situations dans lesquelles l'acuité visuelle est égale ou inférieure à 1/20ème et/ou un champ visuel réduit à 10°.

Nous partons souvent du constat clinique que plus la vision est altérée, plus les conséquences sur l'ensemble du développement psychomoteur de l'enfant vont être importantes. Même si ce postulat de base reste à prendre en compte, il est tout aussi important d'avoir en tête que certains enfants malvoyants montrent souvent des trajectoires développementales atypiques malgré un potentiel visuel avéré et efficient.

La question du TSA-DV

En se référant à la nosographie DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual), le TSA se définit par deux grandes classes d'anomalies : les déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés et le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités.
Selon Pry (2014), la classification DSM antérieure faisait état de sous-groupes qui "étaient basés de fait sur ces conditions médicales particulières et acceptaient une clinique un peu spécifique (p 109). C'était le cas du syndrome de Rett, du Syndrome d'Asperger (absence de déficience intellectuelle), des syndromes dégénératifs de l'enfance. On remarquera qu'aucun sous-groupe n'avait été proposé pour définir l'association entre autisme et cécité."
Galiano, Basson et Latour (2019) nous rappellent que de nombreux auteurs ont mis en avant "la co-occurence entre la cécité et l'autisme". Effectivement, de nombreuses pathologies cécitantes, telles que la dysplasie septo-optique ou l'amaurose congénitale de Leber, seraient concomitantes avec le développement d'un trouble du spectre de l'autisme. De même, la cécité congénitale équivaut parfois à un tableau clinique correspondant aux critères diagnostiques de TSA (Cass, 1994 ; Hobson, 1997 ; Jure, 2016). Notons tout de même que de nombreux enfants et adultes aveugles congénitaux ne présentent pas de signes autistiques. En effet, selon Hobson et Bishop (2003), "pour énoncer une évidence : même une cécité congénitale totale ne suffit pas à provoquer l'autisme" (p 336).
Historiquement, de nombreux auteurs (Keeler, 1958 ; Fraiberg, 1977 ; Hatwell, 2003) ont décrit des comportements atypiques d'apparence autistique chez les enfants aveugles. En se basant sur des observations cliniques, ils font état d'un décalage dans les acquisitions motrices mais aussi d'une certaine singularité dans le domaine des interactions sociales et de la communication. On note également un retard de langage et la présence de comportements répétitifs.
Dans leur étude de 2010, Hobson et Lee font référence à ces comportements atypiques en les appelant « autistic like features », que nous pourrions traduire par « traits de type autistique ». Ils comparent deux cohortes d'enfants : des aveugles congénitaux et des enfants voyants porteurs d'un TSA. Au début de l'étude, les enfants du groupe d'aveugles congénitaux présentaient suffisamment de comportements de type autistique pour correspondre aux critères diagnostic du DSM-3 à l'époque. De plus, cette étude,

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

qui a eu lieu sur un temps long, permet de mettre en avant la notion “d’autisme temporaire”. En effet, après huit ans d’un accompagnement spécifique à la déficience visuelle, la majorité des enfants du groupe d’aveugles congénitaux ne présentaient plus assez de traits de type autistique pour relever d’un diagnostic selon les critères du DSM. Ainsi, Hobson et Lee ont montré qu’un suivi adapté aux diverses problématiques engendrées par la déficience visuelle permet aux enfants aveugles congénitaux de retrouver une trajectoire développementale plus proche de celle des enfants voyants.

Dans cette même dynamique, si nous faisons le parallèle au sein des critères diagnostiques du DSM-5 entre les comportements observés chez les jeunes enfants autistes et ceux des jeunes enfants déficients visuels, la frontière entre la cécité et le TSA paraît fine. Toutefois, il est important de garder en tête que, pour un enfant aveugle ou malvoyant sans trouble associé, il est attendu qu’il passe par les mêmes étapes de développement qu’un enfant voyant. La déficience visuelle implique des stratégies de compensation et des processus cognitifs singuliers. Bullinger (2004) nous rappelle l’importance d’un équilibre sensori-tonique pour que l’enfant puisse déployer son potentiel de compréhension du monde. Il nous explique également que l’atteinte visuelle influence les capacités de l’enfant à traiter et analyser le flux visuel et qu’il y aura donc une conséquence sur le maintien de la stabilité sensori-tonique du fait d’un manque d’intégrité du système organique. Ainsi, l’enfant aveugle ou malvoyant empruntera un autre chemin de développement défini par les particularités liées à une vision fonctionnelle défaillante et à de nombreux remaniements en termes de plasticité cérébrale. On parlera alors d’avatar de développement, notion qui réside dans le fait de mettre en place un processus développemental différent de celui d’un enfant tout-venant mais qui peut, parfois, avoir les mêmes aboutissements. Le parcours de développement ne sera effectivement pas le même du fait de l’atteinte visuelle mais il tendra généralement vers la même « cible de mire » que pour l’enfant voyant. Hatwell (2003) fait également état d’une importante variété de profils développementaux chez l’enfant aveugle en fonction du type d’atteinte, de son évolution, de l’âge d’apparition ou encore des facteurs environnementaux et socio-culturels.

Par ailleurs, nous partons souvent du postulat que plus l’atteinte visuelle est profonde plus la probabilité de développer des traits de type autistique est élevée. Cependant, nous observons depuis plusieurs années dans notre clinique quotidienne des enfants malvoyants, avec un potentiel visuel certain, qui développent des comportements atypiques. Le Dr Le Bail (2017) les évoque en nous rappelant que les conséquences de la déficience visuelle sur l’ensemble de la trajectoire développementale ne sont pas forcément en lien avec la gravité de l’atteinte. Même si actuellement il n’existe pas d’étude sur l’éventuelle comorbidité TSA-DV chez les enfants malvoyants, il nous semblerait pertinent de se pencher sur cette question lors de recherches futures.

Nous avons en tête que nos interrogations concernant le dépistage et la mise en évidence d’une association TSA-DV sont larges et complexes. Avons-nous affaire à un autisme fortuit ou à un autisme corrélé à la gravité de la déficience visuelle ? Pourquoi les enfants malvoyants sont-ils sujets à développer ce type de troubles ? Ces enfants aveugles auraient-ils présenté des troubles autistiques s’ils avaient été voyants ? S’agit-il d’une réelle comorbidité ?

Sans avoir la prétention de pouvoir répondre à la question "qui de l’œuf ou de la poule ?", nous avons recoupé les différents écrits à ce sujet et nos observations cliniques pour identifier d’éventuels signes d’alerte mais aussi pour définir les similitudes de développement entre les enfants avec TSA et les enfants déficients visuels et émettre quelques hypothèses de distinction.

Phénomène de régression développementale chez l’enfant déficient visuel profond

Cass et al.(1994) ont mis en évidence une période de stagnation ou de régression dans le processus développemental de l’enfant aveugle observable suite à une phase de développement dit normal. Elles ont nommé ce phénomène « developmental setback ». Il se caractérise, entre autres, par une diminution des interactions sociales, un appauvrissement des conduites de manipulation et une augmentation des comportements stéréotypés. Les résultats de cette étude mettent également en avant le fait que la majorité des enfants pour lesquels nous pouvons observer cette manifestation présentent une déficience visuelle profonde de l’ordre de la cécité.

Cette régression développementale apparait généralement entre 16 et 27 mois chez tous les enfants

concernés. Cette période est donc charnière et nécessite toute notre vigilance en tant que professionnels de l’accompagnement précoce. Il semble fondamental d’être particulièrement attentifs à l’évolution de la trajectoire développementale pendant cette tranche d’âge. Nous devons donc croiser les regards sur le cheminement de l’enfant dans tous ses lieux de vie en prêtant une attention toute particulière aux observations des parents, de l’entourage proche et des professionnels de la petite enfance que le tout-petit peut être amené à côtoyer.

De plus, il est important de noter que parmi les enfants aveugles présentant un « developmental setback », 4% ont montré des améliorations suite à un accompagnement précoce adapté à leurs besoins et à un ajustement de l’environnement, tant matériel qu’humain. Dale et Sonksen (2002) décrivent aussi des situations de diminution du lien social, d’écholalie prolongée et d’intérêts restreints chez 31% des enfants déficients visuels profonds et chez 2% des enfants déficients visuels sévères. De même, Dale (2016) évoque le lien entre constat de régression et degré d’atteinte visuelle en soulignant que « la gravité du niveau visuel était un facteur de risque majeur de régression » (p 124). Par ailleurs, Still-Latour (2018) nous rappelle que « cette phase de régression augmente le risque de développer une pathologie de la communication sociale tel un trouble du spectre de l’autisme » (p 35). Le devenir développemental de ces enfants est en effet souvent teinté de difficultés d’apprentissages communicationnels, notamment en ce qui concerne le mécanisme d’attention conjointe. La notion de « developmental setback » est donc fondamentale à garder en tête lorsque nous sommes amenés à accompagner de très jeunes enfants déficients visuels et doit être considérée comme un signe d’alerte de développer un TSA chez le petit aveugle.

Les similitudes de développement

De nombreux auteurs anglophones font référence aux caractéristiques communes de développement entre les enfants avec TSA et les enfants déficients visuels en utilisant le terme « overlapping ». Nous pouvons le traduire littéralement comme « un chevauchement ». Cette notion met donc bien en avant les aspects similaires des spécificités de développement de ces deux populations. Dans cet article, nous parlerons de similitudes et non pas de chevauchements afin de faire un pas de côté sur les analogies possibles et sur l’éventuel amalgame de l’origine des comportements observés. Nous essayerons également de faire des hypothèses de distinction entre ces similitudes dans le but de définir ce qui est de l’ordre des impacts attendus sur le développement du fait de l’atteinte visuelle et de ce qui participe d’une association TSA-DV.

Comme évoqué auparavant, nous pouvons observer de nombreux comportements similaires dans les développements des enfants avec TSA et des enfants DV. Tout d’abord, nous constatons chez ces deux populations des troubles tonico-posturaux présents dès le plus jeune âge. En outre, l’atteinte visuelle entraine généralement des perturbations de la régulation tonique tant sur le point de vue fonctionnel qu’émotionnel.

1. La sphère sensorielle

Par ailleurs, si nous nous intéressons aux aspects sensoriels du développement de ces deux groupes d’enfants, nous observons la présence de comportements particuliers. En effet, il n’est pas rare de relever des stéréotypies motrices. Selon Solazzi et Nardocci (2018) la stéréotypie motrice se définit comme un trouble hyperkinétique du mouvement. Ils évoquent également la classification des stéréotypies motrices en primaires ou secondaires “selon qu’elles sont insérées dans un contexte de développement psychomoteur et d’état neurologique normal ou pathologique” (p 15). Pour les troubles du spectre autistique comme pour la privation sensorielle visuelle, il s’agit de stéréotypies qui s’inscrivent dans des contextes pathologiques. Notons tout de même que la prévalence des mouvements stéréotypés est de 88% chez les enfants avec TSA selon les auteurs.

D’autre part, les attitudes de balancements, d’appuis digito-oculaires ou encore de passage des doigts devant les yeux de manière répétitive sont souvent définies comme des signes d’alerte d’une déficience visuelle mais aussi comme entrant dans la catégorie des blindismes. Ceux-ci se définissent comme des mouvements rythmiques et stéréotypés qui apparaissent lors de moments d’ennui, de fatigue ou de stress chez l’enfant sévèrement déficient visuel (Ajuriaguerra & Marcelli, 1989 ; Le Bail, 2017). Ils auraient une fonction d’autostimulation à mettre en lien avec le sentiment continu d’exister et la régulation tonico-émotionnelle.

Certaines réponses à des sollicitations sensorielles peuvent également être déroutantes. Par exemple, lors d'un bruit soudain ou d'une forte intensité sonore, nous observons parfois des désorganisations toniques importantes. Tout comme les enfants autistes, les enfants aveugles ou malvoyants peuvent avoir tendance à venir poser les mains sur les oreilles afin de "couper" le son comme une réaction de protection face à cette stimulation sonore importante.

Concernant l'afférence auditive, nous sommes aussi amenés à rencontrer des enfants déficients visuels qui ne vont pas forcément montrer de réaction particulière face à une proposition sonore ou lorsqu'on les appelle par leur prénom. Ils auront tendance à rester immobiles. Ces attitudes sont pareillement visibles chez des enfants autistes.

De même, sur le plan tactile, nous pouvons observer de nombreuses réactions de retrait au contact ou au toucher d'une texture spécifique chez ces deux populations d'enfants. Nous pouvons donc interroger les processus de traitement des informations sensorielles chez l'enfant déficient visuel comme chez l'enfant autiste. Nous essaierons de poser des éléments de différenciation pour mieux comprendre et analyser ces différentes manières de réagir à des flux sensoriels.

Enfin, au niveau visuel, les enfants avec TSA comme les enfants malvoyants peuvent présenter des stratégies oculaires singulières. La fixation, les poursuites et les saccades peuvent être possibles mais sont souvent peu endurantes et peu efficientes. De même, l'articulation entre la vision centrale et la vision périphérique peut être complexe, voire altérée. Par ailleurs, pour les enfants avec TSA nous constatons régulièrement un surinvestissement de la vision périphérique.

2. Communication et interactions sociales

Attardons-nous maintenant sur les interactions sociales et la sphère communicationnelle. Les similitudes entre certains comportements socio-affectifs d'enfants aveugles et d'enfants avec TSA sont nombreuses. Pour comprendre au mieux les troubles de la communication sociale d'un enfant déficient visuel présentant un TSA il faut avant tout comprendre les spécificités du développement de l'enfant aveugle en lien avec cette question.
Pour tout enfant, les capacités d'imitation et de contact visuel ont toute leur importance dans l'initiative relationnelle, dans l'accès à la communication et comme précurseurs aux compétences linguistiques. L'imitation joue en effet un rôle central dans la communication préverbale et dans la mise en place de la théorie de l'esprit (Nadel, 2019). Dès le plus jeune âge, nous pouvons observer des singularités dans les interactions précoces entre le bébé aveugle et ses parents (Fraiberg, 1977 ; Sampaio, 1989 ; Perez-Pereira & Conti-Ramdsen, 2001). Effectivement, les premières relations vont être teintées par l'empêchement visuel et le manque de réciprocité du regard. Ainsi, le tout petit déficient visuel devra passer par d'autres canaux pour déployer ses capacités en termes d'interactions sociales et de communication.

Pour le jeune enfant avec TSA, des stratégies d'exploration visuelle particulières et le peu d'intérêt pour les stimuli visuels sociaux pourront avoir des conséquences sur sa manière d'être en relation avec l'autre (Kanav Khanna, 2020). Dans son étude de 2019, Nadel montre toutefois que les enfants avec TSA sont capables d'apprendre grâce à l'observation et à l'imitation. Ils ont conscience de pouvoir être imités et de pouvoir imiter en retour. Cette aptitude est d'ailleurs souvent utilisée dans différents programmes d'intervention (approche ABA, Denver) pour favoriser les interactions sociales.
Il est important de prendre en compte cette période du développement de l'enfant pour faire le lien avec l'attention conjointe. Aubineau et al. (2015) la décrivent comme un processus se développant dès les premières semaines de vie d'un enfant et impliquant de manière significative la vision. Ce concept est considéré comme « le premier pas vers la cognition sociale » et comme un précurseur indispensable à l'apparition du langage. Bigelow (2003) s'intéresse à ce mécanisme chez l'enfant aveugle. L'autrice fait état que la mise en place de l'attention conjointe est plus tardive chez le petit aveugle, qu'elle nécessite des temps d'attention partagée et qu'elle se base sur l'audition et le toucher. De même, au fil du développement de l'enfant aveugle, ce processus sera alimenté et facilité par les interactions sociales portées par l'adulte, l'acquisition de la notion de permanence de l'objet et le développement des capacités langagières de l'enfant. Dale (2016) nous rappelle également que certaines composantes du processus

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

d'attention conjointe (suivi du regard, commutation de l'attention à l'adulte) sont « particulièrement dépendantes de la vision » et pourraient être une des raisons du retard de cette compétence chez les enfants déficients visuels profonds.

Concernant l'enfant avec TSA, Baron-Cohen (1998) évoque également un cheminement particulier vers l'attention conjointe. Il précise que l'enfant autiste en est tout de même capable. Il est intéressant de noter qu'une méta-analyse récente semble montrer que chez certains enfants TSA le développement du langage oral n'est pas en lien avec le développement de l'attention conjointe, et que le processus d'acquisition du langage pourrait parfois suivre une autre trajectoire (Kissine, 2023).
Le mécanisme d'attention conjointe semble néanmoins fondamental quant à son lien avec la théorie de l'esprit. Cette notion se définit comme la capacité d'un sujet à déchiffrer et à comprendre les états mentaux d'autrui tant sur les plans émotionnels que cognitifs. Nous verrons plus tard en quoi la mise en place ou le défaut de théorie de l'esprit joue un rôle important dans la compréhension des distinctions des singularités de développement entre l'enfant DV et l'enfant TSA-DV.
Baron-Cohen et al. (1985, 1998) émettent l'hypothèse que la plupart des enfants autistes auraient un défaut de théorie de l'esprit qui induirait des difficultés relationnelles. Il parle alors de « cécité mentale » qui consiste en une difficulté de lecture mentale qui se réfère à l'impossibilité d'imaginer ou de se représenter les états mentaux d'autrui (émotions, croyances, intentions, désirs …). La capacité que nous avons de comprendre ce qui se joue pour l'autre, en analysant ses comportements, est une base de l'adaptation sociale.

Concernant les enfants aveugles Hatwell (2003) parle de décalage d'âge d'acquisition de la théorie de l'esprit. En effet, l'appropriation s'effectuerait entre 9 et 11 ans pour cette population ce qui équivaut à un retard conséquent en comparaison avec un enfant voyant pour qui l'acquisition se fait vers l'âge de 4 ans.
Par ailleurs, nous observons des particularités de langage chez les enfants avec TSA comme chez les enfants aveugles. En effet, nous pouvons constater la présence d'écholalie, immédiate ou différée, dans les deux populations ainsi que l'utilisation de mots dont le sens ne semble pas approprié au contexte.

Les hypothèses de distinction

Nous allons maintenant élaborer des hypothèses pour essayer de distinguer des comportements attendus chez l'enfant déficient visuel de conduites évoquant des caractéristiques de l'autisme chez l'enfant TSA-DV.
Autorisons-nous à mettre en résonance la notion de spectre autistique avec celle de déficience visuelle. La multiplicité des potentiels visuels et la diversité des types de cécité ne sont pas sans rappeler le concept de spectre. Cependant, nombreux sont les enfants déficients visuels à développer un TSA peu importe leur contexte visuel. Nous avons donc pris le parti à travers cet écrit d'élaborer des pistes de distinctions valables pour les enfants aveugles comme malvoyants afin de généraliser la mise en évidence d'un trouble associé de l'ordre de l'autisme.

1. La régulation tonico-émotionnelle

Si nous reprenons la question des troubles tonico-émotionnels, il est bon de garder en tête le rôle fondamental de la vision dans la régulation tonique. Selon Bullinger (2004), la régulation tonique est influencée par le milieu humain, les flux sensoriels venant de l'environnement et la capacité de l'enfant à analyser ces flux. Ainsi, la déficience visuelle, venant impacter l'aptitude de l'enfant à analyser le flux visuel, aura de fait une conséquence sur la sphère tonique. Il est donc complexe d'identifier chez l'enfant TSA-DV la racine des troubles tonico-émotionnels. Nous posons l'hypothèse que nous sommes face à des origines multifactorielles mêlant à la fois les versants émotionnels et physiologiques responsables des potentialités de régulation tonique.

2. Le traitement neurosensoriel

En ce qui concerne les aspects sensoriels, nous pouvons nous poser la question du processus de traitement de l'information sensorielle. Selon Hatwell (2003), certaines études démontrent que les seuils d'intégration des afférences auditives et tactiles des personnes aveugles sont les mêmes que pour les sujets voyants. L'unité de recherche lyonnaise DIPHE (Développement Individu Processus Handicap Edu-

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

cation) soutient actuellement un projet de recherche sur le traitement neurosensoriel des enfants déficients visuels, des enfants avec TSA et des enfants neurotypiques afin de faire une comparaison. Cette étude nous permettra éventuellement de mettre en évidence des particularités sensorielles comme signe d'alerte de développer un TSA chez l'enfant déficient visuel. Galiano (2022) nous explique que l'hypothèse principale de cette recherche est la question de l'évaluation des particularités sensorielles comme outil de repérage d'un risque de développer des TSA chez l'enfant déficient visuel. Nous restons donc dans l'attente de la publication des résultats de cette étude pour pouvoir mieux analyser les capacités de traitement de l'information sensorielle de l'enfant déficient visuel et éventuellement identifier des particularités sensorielles comme facteurs de risque de développer des TSA chez une population déficiente visuelle.

3. Processus de compensation et déficience sensorielle

Pour les jeunes malvoyants et non-voyants, il faut prendre en compte le processus de suppléance et de mise en place des sens compensatoires. De même, la pathologie visuelle implique un cheminement d'apprentissage propre avec une temporalité particulière. En effet, la vision est le sens de l'immédiateté par excellence. Elle permet de donner instantanément du sens aux situations vécues et aux perceptions. D'une manière générale, l'enfant déficient visuel a besoin de multiplier les expérimentations afin de développer ses capacités de compensations sensorielles, de déployer sa compréhension du monde et d'alimenter ses représentations mentales autrement que visuellement. La mise en place de sens compensatoires efficaces est un apprentissage. Les enfants nés aveugles ou devenus aveugles précocement ne développent pas spontanément une acuité tactile fine et une audition plus précise qu'un enfant voyant. Le mécanisme de suppléance nécessite du temps et un soutien extérieur.

Ainsi, des réactions qui pourraient s'apparenter à des irritabilités ne sont que bien souvent l'illustration du besoin de temps et de répétition plus important de l'enfant déficient visuel pour s'approprier une expérience vécue. Par exemple, lorsqu'un enfant aveugle enlève ses mains de ce qu'il vient de toucher ou lâche un objet précipitamment, Ajuriaguerra et Marcelli (1989) appellent ce comportement une phobie du toucher. Ils associent ce concept à un manque d'expériences tactiles. D'ailleurs, lorsqu'un accompagnement adapté à la déficience visuelle est proposé à l'enfant, ce type de comportement tend à disparaitre. Il ne s'agit donc pas d'une particularité sensorielle qui s'ancre dans le temps comme cela peut être le cas pour l'enfant avec TSA. De même, chez l'enfant malvoyant ou aveugle, les réponses à l'afférence auditive évoquées plus haut dans cet article correspondent souvent à une perturbation de la mise en place du filtre auditif et/ou au temps nécessaire à une mise en place efficace de l'audition comme sens compensatoire. Ainsi, des réactions atypiques de recherche ou d'évitement de certaines stimulations sensorielles au-delà d'une certaine période de temps et malgré des prises en soin ajustées à la déficience visuelle ne sont pas nécessairement attendues pour un enfant aveugle ou malvoyant.

4. Comportements stéréotypés

En outre, si nous revenons sur la question des stéréotypies motrices, nous pouvons poser deux hypothèses de distinction entre l'enfant DV et l'enfant TSA-DV. Premièrement, l'apparition des blindismes est souvent mise en lien avec la gravité de l'atteinte visuelle. Le terme en lui-même est tiré de l'anglais "blind" qui signifie aveugle. Si nous suivons la logique du corrélat entre la présence de stéréotypies motrices et la cécité, les enfants malvoyants ne devraient pas forcément présenter des blindismes. L'existence persistante de mouvements répétitifs chez l'enfant malvoyant pourrait donc être un signe de comportements sensoriels caractéristiques d'un TSA. Deuxièmement, il est communément admis que les blindismes tendent à s'atténuer ou à disparaitre lorsqu'une activité adaptée à la déficience visuelle de l'enfant lui est proposé. Le constat est le même concernant un accompagnement quotidien concordant à la défaillance sensorielle. Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'enfant TSA-DV présentera surement des stéréotypies motrices durables et plus difficilement atténuables dans le temps.

5. La fonction visuelle

D'autre part, en ce qui concerne l'aspect visuel, la différence est principalement organique. En effet, pour l'enfant déficient visuel, l'oculomotricité sera perturbée du fait de sa pathologie visuelle et des dysfonctionnements physiologiques qu'elle peut entrainer. Chez l'enfant avec TSA, le système des photorécepteurs rétiniens est préservé. Il n'y a donc pas d'anomalie anatomique au niveau de l'œil qui pourrait expliquer le défaut d'articulation entre la vision centrale et la vision périphérique. Les cônes étant bien présents sur la rétine, la bascule sur l'investissement de la vision centrale devrait s'effectuer. Nous observons toutefois une persistance à investir la vision périphérique. Kanav Khanna et ses collaborateurs (2020) montrent également des réponses différentes au niveau des PEV (Potentiels Evoqués Visuels) chez les enfants voyants avec TSA par rapport aux enfants voyants neurotypiques. De plus, les dernières études (Tanet et al, 2010 ; Olano, 2018) sur la vision de l'enfant avec TSA tendent à mettre en avant des troubles neurovisuels chez ces enfants ce qui n'est pas forcément le cas pour tous les enfants déficients visuels.

6. La sphère communicationnelle

Pour poursuivre notre travail de distinction, reprenons de manière chronologique les grandes étapes de la communication et des interactions sociales : les interactions précoces, l'attention conjointe, le langage et la théorie de l'esprit. Sur le plan des interactions précoces, pour les bébés déficients visuels comme pour les bébés avec TSA la qualité d'échanges relationnels avec les parents se trouve souvent perturbée du fait d'un manque d'investissement et de réciprocité visuelle. Il nous parait délicat d'énoncer une hypothèse de distinction pour ces observations du fait du très jeune âge des enfants. En ce qui concerne l'attention conjointe, selon Baron-Cohen (1998) et Hatwell (2003) elle sera présente et possible chez les deux populations. Notons cependant que le processus impliquera des afférences sensorielles différentes pour les enfants aveugles. D'autre part, la mise en place et le maintien de l'attention conjointe chez un enfant avec TSA est généralement plus tardif que pour un enfant voyant ou un enfant malvoyant. Ainsi, nous pouvons poser l'hypothèse que le processus d'attention conjointe pour un enfant TSA-DV pourra être d'autant plus retardé et d'autant plus complexe au vu de l'intrication des difficultés visuelles et des difficultés dues aux troubles du spectre autistique. Au niveau du langage, Hatwell (2003) définit le verbalisme comme un trouble de la représentation mentale des mots et comme étant la grande caractéristique du langage de la personne aveugle précoce. Elle constate l'utilisation de mots dont le concept et/ou le sens n'est pas correctement assimilé par le sujet aveugle du fait d'un manque d'expérimentation ou d'une première perception défaillante ou faussée. Cette particularité de langage est à prendre en compte, notamment dans les enjeux de l'accompagnement du tout-petit enfant aveugle. La possibilité de travailler les capacités de représentation mentale du mot pour prévenir le verbalisme est effectivement un objectif de travail transdisciplinaire à mettre en place dès le plus jeune âge. Notons aussi que, normalement, l'enfant malvoyant ne présente pas de verbalisme.

Nous pouvons éventuellement faire le parallèle entre la notion de verbalisme et celle d'idiosyncrasie langagière. En effet, il arrive de constater chez les enfants avec TSA l'utilisation de néologismes ou de termes ne semblant pas correspondre au contexte de la situation vécue. Cependant, nous pouvons poser l'hypothèse que les origines de ces deux particularités de langage ne sont pas les mêmes, le verbalisme découlant de la privation sensorielle et du manque d'expérimentations concrètes pour créer une représentation mentale fiable. La persévérance d'un verbalisme important chez un enfant aveugle malgré une rééducation adaptée pourrait être un signe de TSA associé. De même, la présence et la persistance de particularités de langage singulières chez l'enfant malvoyant nous permettraient de penser à un trouble associé de l'ordre de l'autisme.

De même, la fonction de l'écholalie (Perez-Pereira et Conti-Ramsden, 2016) semble différer entre un enfant déficient visuel et un enfant avec TSA. En effet, le jeune enfant aveugle ou malvoyant a besoin de répéter les mots ou les phrases pour se les approprier et leur donner du sens. Une fois cette étape d'appréhension passée, l'enfant déficient visuel utilisera le langage dans sa dimension fonctionnelle comme outil de communication de manière adaptée ce qui n'est pas forcément le cas pour certains enfants avec TSA. Enfin, la différence majeure concernant la théorie de l'esprit a été mise en évidence par Baron-Cohen et al. (1985, 1998) avec le concept de « cécité mentale ». Malgré une temporalité propre à la cécité précoce, la mise en place de

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

la théorie de l'esprit reste possible pour les enfants aveugles alors qu'elle est plus complexe pour les enfants avec TSA.

En Conclusion, le travail de nombreux auteurs permet de mettre en évidence les similitudes de développement entre les enfants déficients visuels et les enfants avec TSA. Il n'est pas toujours simple de faire la part des choses et de distinguer aisément les particularités de ces deux populations. La question centrale qui nous anime est de savoir si la comorbidité TSA-DV existe quelle que soit la gravité de l'atteinte visuelle. Les diverses recherches et observations cliniques tendent à supposer que oui. Cependant, les diversités de pathologies visuelles, les spécificités de méthodologies et les faibles effectifs des cohortes étudiées ne nous permettent pas encore d'énoncer des généralités avérées. Nos hypothèses de distinction restent, à ce jour, de l'ordre de l'instinct clinique et nous espérons que des recherches futures auront lieu pour définir une discrimination objective entre DV et TSA-DV.
En France, le sujet du TSA-DV est une problématique d'actualité et de nombreuses équipes s'y intéressent. L'articulation entre les protocoles de recherches et les observations des professionnels de terrain nous parait être un levier pour trouver ensemble d'autres éléments d'affirmation de cette comorbidité et pourquoi pas mettre en avant une prévalence de TSA dans la population des enfants déficients visuels.
Au-delà de la question du diagnostic, il nous semble fondamental de s'interroger sur l'accompagnement de ces personnes tout au long de leur parcours de vie. En effet, la problématique du TSA-DV n'est pas forcément double mais revêt un aspect multiple. Lorsque nous accompagnons des individus en situation de handicap rare, nous avons pour habitude de dire "un plus un n'est pas égal à deux". Cette représentation nous permet d'appréhender le TSA-DV dans toute sa complexité et dans toute l'importance de penser un projet d'accompagnement pluridisciplinaire adapté. C'est pourquoi des instances comme les communautés de pratiques sont des bonnes pistes pour créer des espaces d'élaboration et de co-construction entre divers professionnels. En France, il existe deux réseaux principaux concernant le sujet du TSA-DV : le réseau TSA-DV porté au national par le CNRHR La Pépinière réunissant des acteurs de terrain de l'ensemble du territoire et le réseau Auvergne Rhône-Alpes Trouble du Spectre de l'Autisme et Déficiences Sensorielles (AURA TSA-DS) permettant un maillage territorial. Ainsi, le repérage des signes autistiques chez les enfants déficients visuels est un travail complexe qui demande des allers-retours constants entre protocoles de recherche et observations de terrain. Cette boucle entre le versant plus scientifique et le côté expérientiel est primordiale pour continuer d'alimenter notre compréhension du développement singulier de l'enfant TSA-DV.

Conflits d'intérêt : L'auteure déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

Association, A. P. (2015). DSM-5 : *manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*.

Aubineau, L., Vandromme, L., & Driant, B. L. (2015). L'attention conjointe, quarante ans d'évaluations et de recherches de modélisations. *Année Psychologique*, Vol. 115(1), 141-174. https ://doi.org/10.3917/anpsy.151.0141

Ajuriaguerra, J., & Marcelli, D. (1989). *Psychopathologie de l'enfant*, Masson, Paris.

Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). *Does the autistic child have a "theory of mind" ? Cognition, 21*(1), 37-46. https ://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8

Baron-Cohen, S. (1998). *La cécité mentale : un essai sur l'autisme et la théorie de l'esprit*. PUG.

Bigelow, A. (2003). The development of joint attention in blind infants. *Development and Psychopathology, 15*(2), 259-275. doi :10.1017/S0954579403000142

Bullinger A. (2004). *Le Développement sensori-moteur de l'enfant et ses avatars*, Erès, Toulouse.

Cass, H. D., Sonksen, P. M., & McConachie, H. R. (1994). Developmental setback in severe visual impairment. *Archives of Disease in Childhood, 70*(3), 192-196.

Coutelle, R., & Sibertin-Blanc, D. (2011). Autisme et cécité : revue de la littérature. *A.N.A.E*, (114), 370-377.

Dale, N. (2016). Premiers signes de régression de développement et d'autisme chez les bébés malvoyants sévères in Pring L. *Autisme et Cécité*, Edition Les doigts qui rêvent, Talant.

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

Dale, N. & Sonksen, P. (2002). Developmental outcome, including setback, in young children with severe visual impairment. *Developmental medecine & child neurology*, 44, 613-622.

Fraiberg, S. (1977). *Insights from the blind*, Souvenir press, Londres.

Galiano, A-R., Basson, M., & Latour, L. (2019). Particularités du langage lors de l'évaluation diagnostique des troubles du spectre de l'autisme chez les enfants aveugles. In S. Topouzkhanian et G. Hilaire-Debove (Eds.), *Troubles du spectre de l'autisme : recherche et orthophonie* (pp. 273-301). Isbergues : Ortho Édition.

Galiano, A-R. (2022). Profils sensoriels d'enfants déficients visuels : un critère diagnostique de TSA ?, intervention Journée scientifique de la Chaire UCLouvain-IRSA en déficiences sensorielles et troubles d'apprentissage, Bruxelles.

Hatwell, Y. (2003). *Psychologie cognitive de la cécité précoce*, Dunod, Paris.

Hobson, R. P., Brown, R., Minter, M., & Lee, A. (1997). 'Autism' revisited : The case of congenital blindness. In Lewis, V and Collis, GM, (Eds.), *Blindness and Psychological Development in Young Children* (pp. 99-115). British Psychological Society : Leicester.

Hobson, P. R. & Bishop, M. (2003). *The pathogenesis of autism : insights from congenital blindness*. Phil. Trans. R. Soc. London B, 358, 335-344.

Hobson, P. R., & Lee, A. (2010). Reversible autism among congenitally blind children ? A controlled follow up study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 51*(11), 1235-1241.

Keeler, W.R., Autistic patterns and defects, communication in blind children with retrolental fibroplasia, in Q.H. Hoch et J. Zubin (eds.), *Psychopathology of communication*, New York, Grune & Stratton (1958), 64-83.

Kanav Khanna, R., Kovarski, K., Arsene, S., Siwiaszczyk, M., Pisella, P-J., Bonnet-Brilhault, F., Batty, M., Malvy, J. (2020). Ophtalmological findings in children with autism spectrum disorder. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,* Apr ; 258(4) :909-916

Kissine, M., Saint-Denis, A., & Mottron, L. (2023). Language acquisition can be truly atypical in autism : Beyond joint attention. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 153*, 105384. https ://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105384

Jure, R., Pogonza, R., & Rapin, I. (2015). Autism Spectrum Disorders (ASD) in blind children : Very high prevalence, potentially better outlook. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 46*(3), 749 759. https ://doi.org/10.1007/s10803-015-2612-5

Le Bail, B. (2017). Retentissement de la déficience visuelle sur le développement de l'enfant in Robert P-Y., *Déficiences Visuelles*, 2ème rapport 2017, Elsevier, Issy-les-Moulineaux.

Nadel, J. (2019). Imitation et plasticité du développement. *Enfance*, 133-144

Olano, M. (2018). Autisme : la piste des troubles neurovisuels. *Le Cercle Psy,* 27.

Pereira, M. P., & Conti-Ramsden, G. (2001). The use of directives in verbal interactions between blind children and their mothers. *Journal of Visual Impairment & Blindness, 95*(3), 133-149.

Pereira, M. P., & Conti-Ramsden, G. (2016). *Développement du langage et interaction sociale chez les enfants aveugles*. Doigts qui rêvent (les), Talant France

Pry, R., (2014). Trouble du spectre de l'autisme et cécité congénitale : Un casuiste pour la psychopathologie développementale in *Enfance* n° 1 Janvier-Mars 2014, Necplus, Paris Solazzi, R., & Nardocci, N. (2018). Les stéréotypies motrices. *Le bulletin scientifique de l'arapi, 42*, 15-19.

Sampaio, E. (1989). L'autisme infantile : le cas de l'enfant aveugle. Réflexions méthodologiques. *Psychologie médicale, 21* (13), 2020-2024.

Still-Latour L. (2018). *Etude rétrospective des signes précoces des troubles du spectre de l'autisme chez les très jeunes enfants déficients visuels*, Université Lyon 2.

Trevarthen, C. & Aitken, K. (2003). Intersubjectivité chez le nourrisson : recherche, théorie et application clinique. Devenir, 15, 309-428. https ://doi.org/10.3917/dev.034.0309 Tanet, A., Cavézian, C., & Chockron, S. (2010). Troubles Neurovisuels et Développement de l'Enfant. Dans *Approche neuropsychologique des troubles des apprentissages*. Solal.

■

TSA et TDAH : partage d'expérience

Candice Blondeau [1] *et Aline Colomb* [2]

Résumé

Psychiatre et psychologue spécialisées dans les troubles neurodéveloppementaux (TND), nous partageons avec vous notre pratique clinique basée sur une connaissance de la littérature scientifique récente et sur le riche partage avec tous nos collègues. Nous formulons l'hypothèse qu'une meilleure connaissance du fonctionnement des personnes avec TND, grâce à des évaluations adaptées et régulières, permet d'ajuster leur accompagnement et de prévenir les conséquences anxieuses et thymiques à l'origine de certains troubles mentaux comorbides. Après une brève revue de la littérature, nous vous présentons quelques cas cliniques qui mettent en évidence, entre autres, des diagnostics de trouble du spectre de l'autisme (TSA) posés à la place de tableaux complexes d'autres TND comorbides, et des diagnostics de trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) non identifiés chez des personnes avec un TSA. Si le TSA est mieux pris en compte, les autres TND sont encore mal repérés et diagnostiqués. Associée à cette approche catégorielle toujours pertinente, une approche plus fonctionnelle et dimensionnelle, permettrait de préciser si le dysfonctionnement exécutif et les troubles de la cognition sociale sont des facteurs impliqués dans la diminution de la qualité de vie, au-delà du diagnostic de TSA, TDAH ou TSA-TDAH.

Mots clés :
TND, TSA, TDAH, fonctions exécutives, cognition sociale.

Introduction

Il n'est pas rare que des cliniciens expérimentés et des centres experts de niveau 3, dont nous avons fait partie, remettent des conclusions différentes sur un plan diagnostique pour une même personne, avec des résultats comparables aux évaluations, et un retentissement fonctionnel évalué de façon équivalente. Le chevauchement des symptômes entre les différents troubles neurodéveloppementaux (TND), et en particulier celui entre le trouble du spectre de l'autisme (TSA) et le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), rend complexe le positionnement diagnostique. A niveau de handicap similaire, un TSA sera bien mieux reconnu, pris en compte et compensé par les différentes instances qu'un TDAH… Comment ne pas favoriser le diagnostic de TSA dans ce contexte ? Et avec quelles conséquences, notamment pour les intéressés et leur entourage ?

Psychiatre et psychologue spécialisées dans les troubles neurodéveloppementaux, nous avons eu une expérience commune auprès de patients, de 16 à 25 ans, présentant des TND. Dans ce cadre nous nous sommes interrogées sur le fonctionnement de ces jeunes et les avons accompagnés dans des bilans d'évolution entrainant parfois une réévaluation du diagnostic dans le sens d'une comorbidité TSA-TDAH ou bien d'un diagnostic différentiel entre les deux troubles. Notre hypothèse est que cette démarche de précision diagnostique et fonctionnelle a un impact non négligeable sur la conduite des soins, les aménagements de l'environnement, l'identification de comorbidités, et surtout sur la qualité de vie

1. SESSAD PRO POLYVALENT BORDEAUX METROPOLE - APAJH GIRONDE - 25 rue Pierre Loti 33800 Bordeaux (sessad.pro.bdx.metro@apajh33.fr). https://www.apajh33.fr/pole-travail-et-insertion-professionnelle/sessad-pro-polyvalent-bordeaux-metropole.
Email : c.blondeau@apajh33.fr. LIBERAL : 80 rue Paul Louis Lande, 33000 Bordeaux.
2. POLE NEURODEVELOPPEMENTAL DU CMPP DE BORDEAUX - APAJH GIRONDE - 305 Boulevard du Président Wilson 33000 Bordeaux (pole-neurodeveloppemental@apajh33.fr). ; https://www.apajh33.fr/pole-medico-psycho-pedagogique/pole-neurodeveloppemental-de-bordeaux.
Email : a.colomb@apajh33.fr

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

de la personne et de son entourage. Nous proposons à travers une brève revue de la littérature et différents cas cliniques, de soulever cette difficile question du chevauchement entre ces deux TND ; TSA et TDAH.

Données de la littérature

La prévalence du TDAH chez les personnes avec un TSA est estimée à 40% (Rong et al., 2021), avec un chevauchement important à la fois symptomatique (Riglin et al., 2021) et génétique Ghirardi et al., 2018). Tandis que les gènes de la MAO-A, le DAT1, le COMT et le BDNF peuvent être associés au TSA comme au TDAH ; dans l'association comorbide entre TSA et TDAH, plusieurs gènes supportés par le chromosome 13 ont été identifiés (5p13, 9p13 et 16p13).

Le TSA et le TDAH, ont chacun des caractéristiques spécifiques, mais ils partagent aussi des caractéristiques communes, qui sont alors plus marquées dans les tableaux cliniques de TSA-TDAH : comorbidité de deux phénotypes distincts ? Phénotype combiné ? Deux spectres séparés avec chevauchement ? « ESSENCE » Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations (Gillberg, 2010) ? Ce même questionnement peut se poser pour l'association de deux phénotypes en dessous du seuil diagnostique, associant des traits sub-syndromiques de TDAH et de TSA, tel que le « Broader Autism Phenotype » (Sucksmith et al., 2011). Pas tout à fait TSA et pas tout à fait TDAH, avec un retentissement significatif, avec ou sans d'autres TND associés : trouble développemental du langage (TDL), trouble développemental de la coordination (TDC), trouble spécifique des apprentissages (TSApp), tics et syndrome de Gilles de La Tourette (SGT), et trouble du développement intellectuel (TDI). Nous proposons dans le tableau 1, un récapitulatif de ces caractéristiques cliniques (inspiré de Piat, 2013 et de Riglin et al., 2021).

Une des hypothèses de ce chevauchement entre les deux troubles est l'implication des fonctions exécutives (FE). Les FE pourraient être un endophénotype impliqué dans le TSA, dans le TDAH, mais aussi dans la cooccurrence des deux phénotypes cliniques, résultat de leur chevauchement sur un plan génétique. Pour exemple, on peut citer les résultats concernant le gène de la protéine SNAP-25 (synaptosomal associated protéine of 25kDA) que l'on retrouve associé au TDAH, au TSA et à des particularités du fonctionnement exécutif. Les FE assurent une autorégulation et une adaptation, grâce à un contrôle des fonctions cognitives, permettant entre autres : le changement des habitudes, la prise de décision, l'évaluation des risques, la planification, la priorisation, le séquençage des actions, la gestion de nouvelles situations, etc. Parmi ces FE, **résumées dans le schéma 1** [1], le déficit d'inhibition serait plus spécifique du TDAH tandis que la flexibilité et la planification seraient plus altérées chez les personnes avec un TSA (Craig et al., 2016).

La clinique de l'attention ne fait pas partie des critères diagnostiques du TSA alors que c'est une plainte fréquente. Les résultats des recherches (pour résumé, Piat, 2013) montrent un déficit de l'attention associé au TSA mais ils restent contradictoires ; en particulier au sujet de l'attention soutenue qui serait moins impactée que dans le TDAH, et plutôt dans sa forme visuelle qu'auditive. Le TSA est surtout associé à un déficit des capacités de désengagement et une atypicité dans la rapidité d'allocation attentionnelle. Chez les personnes avec TSA et TDAH associés, plus l'inattention est forte et plus le niveau de comportements stéréotypés serait élevé (Sinzig et al., 2009).

La clinique de la communication sociale ne fait partie des critères diagnostiques du TDAH que de façon secondaire aux troubles de la régulation de l'attention et de l'inhibition (« semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement », « interrompt souvent les autres ou impose sa présence »), alors que les difficultés d'interactions sociales sont une plainte fréquente avec une réelle altération aux épreuves évaluant la cognition sociale. Plusieurs équipes de chercheurs se sont intéressées, dans cette population, aux particularités de communication sociale, et plus particulièrement de cognition sociale. L'exploration de la pragmatique du langage (Geurts & Embrechts, 2008), des habiletés sociales (Leger et al., 2020), et de la communication sociale (Mouti et al., 2018) permet de mettre en évidence une altération significative de ces fonctions dans le TDAH en

1. cf. Tableau 1 après la bibilographie

comparaison avec le développement typique (DT). Dans la majorité des domaines étudiés, la sévérité de l'altération reste significativement plus importante dans le TSA (**voir tableau 2**).

FONCTIONS COGNITIVES	PERCEPTION DE L'INFORMATION SOCIALE	TRAITEMENT DE L'INFORMATION SOCIALE	FONCTIONNEMENT SOCIAL
SOCIALES	INDICES EXTERNES Reconnaissance des émotions	INTERPRETATION Théorie de l'esprit (inférence des intentions) Empathie C CLARIFICATION DES BUTS Perception sociale et connaissance sociale	PRODUCTION DU COMPORTEMENT Communication Pragmatique
ATTENTIONNELLES	Attention sélective Système préattentif	ENCODAGE Filtre attentionnel et mémoire (expériences passées)	ACCES à la réponse ou construction de la réponse Mémoire long terme
EMOTIONNELLES	INDICES INTERNES Conscience émotionnelle	ENCODAGE Tempérament… INTERPRETATION Empathie A CLARIFICATION DES BUTS Régulation émotionnelle	PRODUCTION DU COMPORTEMENT Lexique émotionnel

Légende : Empathie C = cognitive, A = affective

Tableau 2 : La cognition sociale

La communication sociale peut être évaluée plus précisément en regardant les différentes fonctions cognitives impliquées dans la cognition sociale. Celle-ci regroupe l'ensemble des activités mentales individuelles à propos du monde social. Ces fonctions cognitives sociales, attentionnelles et émotionnelles interviennent à différents niveaux du fonctionnement social : perception de l'information, traitement de l'information et production du comportement social (**voir tableau 3**).

Communication sociale	Niveau de compétence
Pragmatique du langage (CCC-2)	
Initiation, intérêts, cohérence	TSA = TDAH < DT
Phonologie, fluidité, morphosyntaxe, sémantique, langage stéréotypé	TSA < TDAH = DT
Utilisation contexte, communication NV, relations sociales	TSA < TDAH < DT
Habiletés sociales (SRS)	
Motivation sociale	TSA < TDAH < DT
Prise de conscience sociale	TSA = TDAH < DT
Maniérisme	TSA < TDAH < DT
Cognition sociale	TSA < TDAH < DT
Communication	TSA < TDAH < DT
Communication sociale (SCQ)	
Total	TSA = TSA + TDAH < TDAH < DT
Communication sociale	
Comportements répétitifs	

Légende : DT= développement typique.

Tableau 3 : Altération des habiletés sociales chez les TDAH en comparaison avec le TSA et le DT

Dans la revue de Morellini et al. (2022), incluant 16 études chez des adultes avec un TDAH, la reconnaissance et le traitement des émotions, lorsqu'elles ne sont pas altérées, sont coûteuses : latence de la réponse, augmentation de l'amplitude des ondes électrophysiologiques signifiant une compensation, et majoration du déficit par le manque de sommeil. Une altération modérée de la théorie de l'esprit est également retrouvée, plutôt de second ordre, avec préservation de la compréhension de l'implicite (test des faux pas), et sans influence des fonctions exécutives. Ce déficit pourrait être en lien avec le fonctionnement du gyrus frontal supérieur. Enfin, l'empathie cognitive semble conservée alors que l'empathie émotionnelle paraît plus impactée, avec une moindre sensibilité aux émotions d'autrui, en particulier celles qui sont désagréables (peur, tristesse ou colère). La réponse émotionnelle est souvent bruyante dans ces deux TND et majorée par l'association à des troubles mentaux.

Le taux de comorbidités avec des troubles mentaux, évalué dans l'étude de Capp et al (2022), chez des adultes avec TSA et TDAH, est d'autant plus important que le niveau de TDAH est élevé (BAARS-IV 39) et que le TSA est sévère (ADOS-2 CSS 4 ; SRS-2 68). **Dans le tableau 4**, les taux de troubles mentaux associés sont répertoriés en fonction de l'intensité des deux TND.

	TDAH non sévère	*TDAH sévère*
TSA non sévère	18,9 % (n=296)	28,6 % (n=133)
TSA sévère	54,5% (n=55)	58% (n=72)

Tableau 4 : Taux de troubles mentaux comorbides chez les personnes avec un TSA et un TDAH

Dans plusieurs études, le TSA, est associé à une moins bonne qualité de vie (Ayres et al., 2018 ; Sáez-Suanes & Álvarez-Couto, 2021), en comparaison avec les sujets de développement typique, et ce d'autant plus que les symptômes sont sévères (Oakley et al., 2021). Pour les personnes avec un TDAH, l'impact sur la qualité de vie est également plus important lorsque le TDAH est sévère (Stern et al., 2017). La question de l'impact de la comorbidité TSA-TDAH sur la qualité de vie est considérée uniquement dans quelques études (Vincent et al., 2020 ; Yerys et al., 2021 ; Oakley et al., 2021 ; Capp et al., 2022) : la sévérité de l'autisme est liée à une diminution de la qualité de vie dans tous les domaines, alors que le TDAH a un impact principal sur le domaine

de la santé physique, et sur les domaines psychologiques et environnementaux lorsqu'il est associé à des troubles mentaux. Il n'est pas retrouvé d'effet de l'interaction TSA-TDAH quel que soit le domaine.

Cas cliniques

Dans nos différents contextes d'exercice, le diagnostic et sa ré-évaluation est une question primordiale et récurrente. Nous avons toutes deux rencontré des personnes dans des « situations complexes » ou avec des « profils atypiques » pour lesquelles il était difficile de préciser un premier diagnostic. En effet, si les démarches diagnostiques et les outils d'évaluation permettent d'explorer de plus en plus finement et rigoureusement les différents domaines de développement, l'organisation des difficultés selon un diagnostic peut être difficile.

Comment se positionner immédiatement sur un TDAH lorsqu'un jeune enfant présente un TDL et fournit constamment d'importants efforts pour comprendre ce qui est attendu de lui ? Ou encore comment signifier les difficultés importantes sur le plan des interactions sociales sans tableau complet de TSA dans le cadre d'un TDAH ? On peut citer dans ce cas, le risque de faux positifs aux évaluations d'aide au diagnostic du TSA (ADI-R et ADOS) lorsque l'observation est temporaire parce que les comportements sociaux fluctuent en fonction du contexte, ou lorsque le TDAH est très sévère. Pour exemple, il n'est pas rare que plusieurs items de l'ADOS-2 tels que « réponse à l'attention conjointe » avec un nombre de sollicitations limité, ou « compte-rendu d'évènement » à réaliser sans sollicitation hormis une amorce, soient échoués pour des personnes qui présentent un TDAH. Pour l'ADI-R, de nombreuses familles d'enfants avec TDAH décrivent un retard dans l'apparition du jeu symbolique, des fluctuations dans l'utilisation de comportements verbaux ou non-verbaux pour initier et maintenir des interactions, ou encore des comportements répétitifs. Quelques anomalies ne créent pas forcément de faux-positif mais cela peut arriver pour certains patients, notamment les plus jeunes avec des difficultés majeures.
Avec le temps, le fonctionnement peut apparaître plus clairement et le diagnostic se préciser ; il peut aussi se complexifier avec l'apparition de troubles mentaux comorbides. S'il ne fait aucun doute que les troubles du neurodéveloppement restent présents tout au long de la vie, nous avons choisi de vous présenter certains jeunes adultes pour lesquels les TND actuellement diagnostiqués ne correspondent plus entièrement à ceux repérés dans l'enfance.

Comorbidité TSA-TDAH

Antoine, est un jeune homme de 22 ans. Son parcours diagnostique débute dans la toute petite enfance. Ses parents repèrent des particularités dès ses 18 mois (stéréotypies, troubles du sommeil, résistance au changement, particularités sensorielles). Il n'y a pas de retard dans l'acquisition du langage.
A 3 ans, un diagnostic de « trouble envahissant du développement sans déficience intellectuelle » – « syndrome d'Asperger » est posé. Au fur et à mesure que les exigences augmentent et malgré des compétences cognitives significativement supérieures pour son groupe d'âge, les observations de la famille, ainsi que les réévaluations régulières et pluridisciplinaires, mettent en évidence de nouvelles difficultés. Le diagnostic sera complété pour correspondre aujourd'hui à un diagnostic principal de TSA avec TND associés ; TDAH, TDC, trouble spécifique du langage écrit (TSLE), syndrome dysexécutif et comorbidités : trouble obsessionnel et compulsif (TOC), troubles du sommeil et trouble de l'anxiété généralisée (TAG). Pour ce jeune, si le profil paraît clair aujourd'hui, il aurait été impossible à percevoir entièrement dans la toute petite enfance. Nous voyons ici l'importance de la réévaluation mais aussi le coût pour la famille pour réengager chaque fois la démarche afin de faire apparaître des besoins d'accompagnement et d'aménagement nombreux. Un traitement psychostimulant initié dans l'enfance avait été très mal toléré, probablement du fait du TSA et des comorbidités. Le TOC et le TAG ont été traités à la fois en TCC et par un ISRS (inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine). Le psychostimulant est réinstallé très progressivement et permet d'améliorer à la fois les capacités attentionnelles et l'anxiété résiduelle.

Zélie est une jeune fille de 21 ans. Les premières inquiétudes sont présentes avant 18 mois ; elle est décrite comme un bébé très calme qui alerte peu de ses besoins. Un diagnostic de « retard de développement homogène » est posé à 3 ans. Le trouble anxieux est ajouté un an après. Le diagnostic n'est révisé qu'à

13 ans pour faire état d'un trouble envahissant du développement, puis à 17 ans (ADI-R, ADOS-2, WAIS-IV, épreuves de cognition sociale) pour être requalifié de TSA associé à un trouble anxieux. Ce n'est que très récemment, à 21 ans que le diagnostic de trouble déficit de l'attention est repéré grâce aux observations de la famille et des professionnels. Un TDAH est diagnostiqué dans la fratrie. Ces nouveaux éléments permettent d'envisager l'instauration d'un traitement psychostimulant. Celle-ci a entrainé, dans tous les contextes de vie, une nette amélioration des troubles anxieux et de la sociocommunication, sans remise en cause des diagnostics de TSA et de trouble d'anxiété sociale.

Diagnostics différentiels TSA/TDAH

Pour David, jeune homme de 19 ans, les premières inquiétudes concernent surtout le langage. Une dysphasie est diagnostiquée à 3 ans. Les parents évoquent également des mouvements atypiques et de l'agitation dans la petite enfance. Un TDAH est posé à 9 ans et fait l'objet d'un essai de traitement par methylphenidate pendant un an. Un syndrome d'Asperger, une dyslexie-dysorthographie et une dyspraxie sont également évoqués. A 16 ans, le diagnostic est réactualisé suite à un bilan pluridisciplinaire (ADI-R, ADHD-RS, ADOS-2, WISC-V, M-ABC 2, BHK, EXALANG), pour un TSA sans déficience intellectuelle, avec un trouble spécifique du langage oral (TSLO), un TSLE, des difficultés attentionnelles évocatrices d'un TDAH, et un trouble de l'acquisition des coordinations (TAC). En 2022, à 18 ans, il bénéficie d'un complément de bilan (TAP, mesures des fonctions exécutives et de la cognition sociale, et Vineland-II), et d'une relecture des évaluations réalisées (ADOS qui ne tient pas compte du TDL, ADI-R qui ne côte pas dans la sphère « interactions sociales réciproques », et dans laquelle il est noté l'apparition des premières phrases à 5 ans et demi, l'utilisation de gestes variés et une participation aux jeux avec les pairs). Ces résultats permettent de retenir des diagnostics principaux de TDL, TSLE et de TDAH associés à des troubles de la motricité fine, sans TDC. Le TSA est infirmé au regard d'une communication non verbale efficace et nuancée, et du peu d'altérations de la sphère « intérêt spécifique-comportement stéréotypés ». Les difficultés partielles sur le plan des interactions sociales (manque d'ajustement au contexte, non perception d'informations) apparaissent alors comme en lien avec les autres difficultés.

Pour Benjamin, jeune homme de 21 ans, le diagnostic d'autisme infantile est posé à 2 ans devant un retrait social et des stéréotypies motrices. Il n'est réévalué qu'en 2021. En début d'évaluation, Benjamin dit lui-même, en utilisant une combinaison de comportements non verbaux pour marquer qu'il n'y croit pas, « il paraît que j'étais autiste ». A 20 ans, après reprise des évaluations antérieures, une ADOS-2 (score total de 0), une WAIS-IV, un TAP et diverses épreuves pour évaluer les fonctions exécutives et la cognition sociale, un diagnostic de TDAH, avec syndrome dysexécutif associé à un TDC et à un trouble du comportement alimentaire (TCA), de type hyperphagie, est posé ; et le TSA est écarté en l'absence totale de trouble de la communication sociale

Gaëtan est un jeune homme de 21 ans. Si les premières inquiétudes apparaissent dans la toute petite enfance (à 15 mois), elles sont d'abord mises en lien avec un évènement traumatique. Plus tard, à l'entrée à l'école, les parents observent un décalage dans l'acquisition du langage et des difficultés sur le plan de l'alimentation, tandis que l'école alerte sur des troubles du comportement. A l'âge de 6 ans, Gaëtan fait des crises convulsives ; un traitement par acide valproïque est instauré jusqu'à ses 11 ans. Le diagnostic de « trouble psycho-affectif » évoqué est progressivement transformé en diagnostic d'autisme. A 17 ans, un bilan d'évolution (ADI-R, ADOS-2, WAIS-IV, TAP, bilan orthophonique) est réalisé et permet de mettre plutôt en évidence un TDAH associé à un TSLE, un TDC et des troubles anxieux comorbides : TAG et trouble anxiété sociale (TAS). Gaëtan ne montre aucun symptôme évocateur d'un TSA. Ses compétences de communication et d'interactions sociales sont même un point fort.

Discussion

Les tableaux de TND complexes, comorbides, anciennement appelés « multidys » peuvent avoir un impact majeur dans la communication sociale et être parfois diagnostiqués à tort comme un TSA. Ces troubles ne sont pas un TSA. Ils ne répondent pas bien aux plans d'apprentissage visant à automatiser des acquisitions, surtout lorsqu'il existe un

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

TDAH associé, ou que l'apprentissage vise une compétence impliquant l'une des fonctions cognitives dysfonctionnelles. Lorsque le diagnostic n'est pas ajusté, y compris chez les personnes avec un TSA, qui ont des TND comorbides, la prise en soins, aussi bienveillante et sincère soit elle, ne permettra pas une amélioration aussi importante que lorsque l'approche thérapeutique tient compte de toutes les particularités de fonctionnement, et de tous les diagnostics.

Pourtant, on ne peut que constater que poser un diagnostic de TSA entraîne une meilleure reconnaissance du handicap par les différentes instances et débloque des moyens supplémentaires. Il est vrai que le TSA diminuerait la qualité de vie de façon plus large, que le TDAH par exemple. Cependant, en dehors de la présence d'un TDI, la qualité de vie semble dépendre avant tout de la sévérité des symptômes, et de la coexistence de troubles mentaux.

Sans parler des tableaux particuliers de TND avec une vulnérabilité génétique pour des troubles de l'humeur ou des troubles psychotiques selon la classification DSM-5, l'ensemble des TND ont des conséquences évidentes sur le plan affectif, anxieux et thymique. Cet impact est souvent secondaire à la nécessité constante de s'adapter, de faire de coûteux efforts, à l'origine d'une grande fatigabilité, d'un découragement, voire d'un épuisement. Il n'est pas rare de voir alors apparaitre des troubles du comportement, malheureusement trop souvent traités par des neuroleptiques atypiques, avant de restructurer l'environnement, et d'assurer une psychoéducation qui permet aux personnes et à leur entourage de mieux comprendre les particularités de fonctionnement, notamment les fonctions exécutives.

Ces fonctions exécutives reposent sur le cortex préfrontal (CPF), engagé dans les circuits frontostriataux et frontopariétaux, impliqués à la fois dans le TDAH et le TSA, mais aussi dans les autres TND. Nous avons également vu que les troubles de la cognition sociale ne concernent pas uniquement le TSA mais parfois aussi le TDAH, et probablement d'autres TND. Il serait intéressant d'évaluer si la moins bonne qualité de vie serait plutôt associée à la sévérité de l'altération des fonctions exécutives ou de la cognition sociale plutôt qu'à un diagnostic en particulier.

En conclusion, nous pouvons nous réjouir des progrès effectués dans l'évaluation et la prise en compte du TSA ; mais celui-ci est souvent associé à d'autres TND dont le repérage et le diagnostic restent encore trop incertains, avec un impact non négligeable sur la qualité de vie de ces personnes avec TDAH, TDL, TSApp, TDC, SGT, etc. Une évaluation, et des réévaluations systématiques, par une équipe pluridisciplinaire, incluant une recherche des troubles mentaux, un examen somatique, un bilan de l'attention, des fonctions exécutives, du langage, de la cognition sociale et des particularités motrices et sensorielles (dans le cadre ou non d'un TSA), sont essentielles pour obtenir des données précises sur les particularités de fonctionnement et spécifier les besoins en termes d'accompagnement et d'aménagements (HAS, 2018). Ces démarches sont coûteuses pour la personne et sa famille, les amenant à se réengager à chaque étape, lorsqu'ils ne sont pas suivis par un service dédié.

Pour que les conclusions de ces évaluations, ne restent pas que des préconisations, il est nécessaire que les moyens alloués à l'accompagnement au quotidien des personnes avec TND, soient suffisants pour atteindre les objectifs fixés. Leur ajustement, fluide et rapide, à la personne, à ses attentes, à son environnement et à son évolution, n'est pas simple. Il nécessite une certaine expertise et un travail de sensibilisation auprès de l'entourage et des partenaires afin de créer une véritable alliance entre tous les intervenants et ainsi apporter un véritable espoir d'améliorer la qualité de vie de la personne et de son entourage.

Conflit d'intérêt : Les auteures déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

Ayres, M., Parr, J. R., Rodgers, J., Mason, D., Avery, L., & Flynn, D. (2018). A systematic review of quality of life of adults on the autism spectrum. *Autism, 22*(7), 774–783. doi : https ://doi. org/10.1177/1362361317714988

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Capp, J.S., Agnew-Blais, J., Lau-Zhu, A., Colvert ,A., Tye, C., Aydin,U., Lautarescu, A., Ellis, C., Saunders,T., O'Brien,L., Ronald,A., Happé,F., & Gráinne McLoughlin, G. (2022). Is quality of life related to high autistic traits, high ADHD traits and their Interaction ? Evidence from a Young-Adult Community-Based twin sample. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi : https ://doi.org/10.1007/s10803-022-05640-w

Craig, F., Margari F., Legrottaglie, A.R., Palumbi, R., De Giambattista, C., & Margari, L. (2016). A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1191-1202. doi : https ://doi.org/10.2147/NDT.S104620

Geurts, H.M., Embrechts M. (2008). Language profiles in ASD, SLI, and ADHD. *J Autism Dev Disord, 38* : 1931–1943. doi : https ://doi.org/10.1007/s10803-008-0587-1

Ghirardi, L., Brikell, I., Kuja-Halkola, R., Freitag, C.M., Franke, B., Asherson, P., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2018). The familial co-aggregation of ASD and ADHD : a register-based cohort study. *Mol Psychiatry, 23*(2), 257-262. doi : https ://doi.org/10.1038/mp.2017.17

Gillberg, C. (2010). The ESSENCE in child psychiatry : Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Res Dev Disabil, 31*(6),1543-51. doi : https ://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.06.002

Haute Autorité de santé (2018). Trouble du spectre de l'autisme. Signes d'alerte, reperage, diagnostic et evaluation chez l'enfant et l'adolescent. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent__recommandations.pdf

Leger, M., Piat, N., Jean, F.A., Galera, C., Bouvard, M.P., & Amestoy, A. (2020). Étude des altérations des habilités sociales chez des enfants ayant un Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité : comparatif avec des sujets contrôles et des sujets présentant un Trouble du Spectre de l'Autisme. *Encéphale, 46*(5), 326-333. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700620300208

Oakley, B.F., Tillmann, J., Ahmad, J., Crawley, D., San Jose Caceres, A., Holt, R., & Loth, E. (2021). How do core autism traits and associated symptoms relate to quality of life ? Findings from the Longitudinal European Autism Project. *Autism, 25*(2), 389–404. doi : https ://doi.org/10.1177/1362361320959959

Morellini, L., Ceroni, M., Rossi, S., Zerboni, G., Rege-Colet, L., Biglia,E., Morese, R., & Sacco, L. (2022). Social Cognition in Adult ADHD : A Systematic Review. *Front. Psychol., Sec. Neuropsychology, 13*. doi : https ://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.940445

Mouti, A., Dryer, R., & Kohn M. (2018). Differentiating Autism Spectrum Disorder From ADHD using the Social Communication Questionnaire. *Journal of Attention Disorders, 23*(8). doi : https ://doi.org/10.1177/1087054718781945

Piat, N. (2013). Liens entre Trouble du Spectre Autistique et Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité : Approche catégorielle, dimensionnelle et cognitive. Thèse de médecine n°3083, Université Bordeaux 2 – Bordeaux Segalen UFR des sciences médicales.

Riglin, L., Leppert, B., Langley, K., Thapar, A. K., O'Donovan, M.C., Smith, D., & Thapar, G., A (2021). Investigating attention- deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder traits in the general population : What happens in adult life ? *Journal Of Child Psychology And Psychiatry, 62*(4), 449–457. doi : https :// doi.org/10.1111/jcpp.13297

Rong, Y., Yang, C. J., Jin, Y., & Wang, Y. (2021). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder : A meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders, 83*, 101759. doi : https ://doi.org/10.1016/j. rasd.2021.101759

Sáez-Suanes, G. P., & Álvarez-Couto, M. (2021). Factors Associated with Quality of Life in Adults with Autism Spectrum Disorder : A Systematic Review.
Review Journal of Autism and Developmen- tal Disorders. doi : https ://doi.org/10.1007/s40489-021-00254-x

Sinzig, J., Walter, D., Doepfner, M. (2009). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder Symptom or Syndrome ? *Journal of Attention Disorders, 13*(2), 117–26. doi : https ://doi.org/10.1177/1087054708326261

Stern, A., Pollak, Y., Bonne, O., Malik, E., & Maeir, A. (2017). The Relationship Between Executive Functions and Quality of Life in Adults With ADHD. *Journal Of Attention Disorders, 21*(4), 323–330. doi : https ://doi.org/10.1177/1087054713504133

E., Roth I., Hoekstra R.A. (2011). Autistic traits below the clinical threshold : re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychology Review*. doi : https ://doi.org/10.1007/s11065-011-9183-9

■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Clinique	TSA	Chevauchement syndromique	TDAH
Fonctionnement	Trouble de la socio communication.	Trouble de la flexibilité.	Trouble de la régulation.
Attention	Augmentation de l'attention aux détails. Hyperfocalisation. Manque d'attention aux informations sociales.	Difficulté d'engagement attentionnel en l'absence de motivation. Hyperfocalisation.	Distraction. Distractibilité Hyperfocalisation.
Inhibition	Persévérations.	Difficulté à se désengager.	Trouble de la régulation, manque d'inhibition, impulsivité.
Flexibilité	Recherche du familier.	Perfectionnisme.	Recherche de nouveauté.
Anticipation	Intolérance au changement. A besoin d'anticiper.	Manque d'anticipation.	Aime la nouveauté.
Planification	Aime les routines.	Manque de planification.	Automatisation des routines difficile.
Traitement des émotions	Manque de reconnaissance des émotions. Expression des émotions peu variée.	Expression émotionnelle inadéquate. Pauvre empathie. Immaturité émotionnelle.	Dysrégulation émotionnelle.
Activité motrice	Mouvements répétitifs.	Tics.	Instabilité, hyperactivité.
Sensorialité	Expériences sensorielles uniques.	Particularités sensorielles.	Recherche de nouveauté, de sensation par expériences multiples.
Affectif	Anxiété. Troubles de l'humeur.	Anxiété sociale, généralisée, sensorielle. Dépression secondaire.	Anxiété. Troubles de l'humeur.
Communication sociale	Troubles la communication sociale.	Peu d'ajustement au contexte social. Manque de compréhension règles du jeu et nuances de conversation. Prend les choses littéralement. Remarques naïves, faux pas, trop honnête.	Retentissement social et familial.
Communication non verbale	CNV inadéquate. Évitement regard. Gestuelle pauvre.	Maladroite. Pédante.	Riche (sauf si déprimé) mais pas toujours adaptée au contexte.
Interactions sociales	Interactions pauvres, bizarres, inadéquates.	Indifférence aux pairs, à la mode.	Autocentré. Maladresse sociale.

Tableau 1 : TSA/TDAH. Caractéristiques cliniques « spécifiques » et chevauchement.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

A propos du sommeil dans le trouble du spectre de l'autisme

S. Bioulac [1]

Mots clefs : Troubles du sommeil - Insomnie - Troubles du rythme circadien - Mélatonine - Thérapies comportementales

Introduction

Le sommeil est une fonction ayant un rôle essentiel dans les processus de maturation et de développement cérébral. Les troubles du sommeil affectent 18 à 23% des enfants à développement typique, alors qu'une prévalence de 40 à 80% est retrouvée chez des enfants avec un trouble du neurodéveloppement (TND) (Heussler et al., 2018 ; Souders et al., 2009). C'est une des plaintes les plus fréquemment rapportées par les parents d'enfants avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA) (Xue et al., 2008).

1. Les troubles du sommeil

Comme chez l'enfant à développement typique, le diagnostic de troubles du sommeil chez un enfant avec TSA repose tout d'abord sur un entretien clinique standardisé établie selon la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3, AASL, 2014) ou le DSM-5 (APA, 2013). Pour certains troubles du sommeil, la réalisation d'examens complémentaires via un enregistrement polysomnographie est nécessaire.
Les principaux troubles peuvent se catégoriser en 6 grands classes (SFRMS, 2021) :

- Les troubles insomnies, caractérisés par des perturbations de la balance entre système de régulation de l'éveil et du sommeil. L'insomnie se définit par une qualité ou une quantité de sommeil inadéquate. On distingue l'insomnie aigue < 3 mois et l'insomnie chronique > 3 mois.

- Les troubles respiratoires du sommeil, caractérisés par des perturbations de la respiration et /ou ventilation pendant le sommeil dont le plus fréquent est le syndrome d'apnée hypopnée obstructif du sommeil (SAOS). D'un point de vue clinique, on retrouve une symptomatologie nocturne (ronflements, sueurs nocturnes, ventilation buccale...) et une symptomatologie diurne avec irritabilité, troubles de la concentration, hyperactivité et/ou somnolence diurne. Le syndrome d'apnée hypopnée centrale du sommeil et le syndrome d'hypoventilation pendant le sommeil sont aussi des troubles classés dans cette catégorie.

- Les troubles hypersomnolence d'origine centrale, caractérisés par des perturbations du fonctionnement des systèmes de l'éveil. Il s'agit des narcolepsies de type 1 et 2 ; l'hypersomnie idiopathique, le syndrome de Kleine Levin et l'hypersomnie associée à une autre pathologie. La somnolence diurne excessive est souvent au premier plan de ces tableaux.

- Les troubles du rythme circadien, caractérisés par des perturbations du rythme circadien en regard du rythme nycthéméral (mauvais alignement des périodes de sommeil). On retrouve le syndrome de retard de phase, le syndrome d'avance de phase, le syndrome de rythme veille-sommeil irrégulier, le syndrome de rythme en libre cours, le syndrome de désadaptation au travail en horaires décalés ou de nuit et le syndrome de décalage horaire. Ils peuvent s'exprimer par différents symptômes d'insomnie avec des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes et précoces mais aussi de la somnolence.

- Les troubles parasomnies, caractérisés par une perturbation du fonctionnement des systèmes de sommeil. Ce sont des évènements paroxystiques non épileptiques se produisant pendant le sommeil. On distingue essentiellement d'une part les parasomnies du sommeil lent profond (éveils confusionnels, terreurs nocturnes, somnambulisme) événements qui se produisent en première partie de nuit ; d'autre part, les troubles parasomnies en sommeil paradoxal avec les troubles du comportement en sommeil paradoxal et les troubles des cauchemars qui se produisent en seconde partie de nuit.

- Les troubles moteurs liés au sommeil, caractérisés par une perturbation des processus de régulation motrice pendant le sommeil. Le plus fréquent est le syndrome des jambes sans repos, défini par un besoin irrépressible de bouger les jambes, associé à des sensations désagréables comme des fourmillements. On décrit aussi le syndrome des mouvements périodiques de jambes pendant le sommeil et le trouble bruxisme lié au sommeil.

2. Troubles du spectre de l'autisme et troubles du sommeil

2.1. Insomnie et troubles du rythme circadien

L'insomnie et les troubles du rythme circadien sont les troubles du sommeil les plus fréquemment retrouvés en population TSA. Les différents symptômes d'insomnie sont retrouvés : difficultés d'endormissement, trouble du maintien du sommeil et réveils précoces. Plusieurs travaux s'accordent sur une durée du temps total de sommeil réduite, une augmentation de la latence d'endormissement, des réveils précoces et des réveils nocturnes fréquents et longs dans cette population (Devnani et al., 2015 ; Elrod et al., 2015, Kotagal et al., 2012).
La méta-analyse d'Erlob et al. (2015), s'est centrée sur des données objectives recueillies en termes de paramètres de sommeil enregistrés, comparant ainsi temps total de sommeil, latence d'endormissement, efficacité de sommeil chez des enfants avec TSA et des enfants à développement typique. Les différents paramètres ont été recueillis soit par polysomnographie, soit par actimétrie. Dix études ont été incluses, soit 343 enfants avec TSA et 221 enfants à développement typique (DT). Le temps total de sommeil des enfants avec TSA était diminué de 32.8 minutes par jour (IC95% : 16.6-49.0 minutes) comparé aux enfants à DT. La latence d'endormissement était plus longue de 10.9 minutes (IC 95% : 6.7-15.0 minutes), et l'efficacité de sommeil était moindre de 1.9% (IC 95% : 0.7%-3.1%). Il semble que la présence d'une déficience intellectuelle (DI) puisse être une variable influençant le temps de sommeil. Ainsi les enfants avec TSA et DI expriment un temps total de sommeil significativement réduit comparé aux sujets à DT alors que les enfants avec TSA sans DI présentent un temps total de sommeil moindre comparés aux sujets à DT (mais ce résultat était non significatif).

2.2. Les autres troubles du sommeil

Si l'insomnie et les troubles du rythme circadien sont les troubles du sommeil les plus prévalents chez l'enfant avec TSA, il est possible de retrouver les principaux autres troubles du sommeil chez l'enfant avec TSA (Chalamel et al., 2009 ; Youssef et al., 2013 ; Allen et al., 2014 ; Posar et al., 2020 ; Laberge et al., 2000 ; Schroder et al., 2022). C'est pourquoi, il est indispensable de pouvoir effectuer une évaluation de ces divers troubles du sommeil et de les prendre en charge de façon spécifique. En effet, ils peuvent aggraver l'intensité de la symptomatologie du TSA, ou bien mimer d'autres comorbidités psychiatriques. Ainsi le syndrome des jambes sans repos peut mimer des symptômes de TDAH (trouble déficit de l'attention avec hyperactivité) avec des enfants ayant des difficultés à rester en place en fin de journée et pendant la nuit, ressentant des fourmillements désagréables dans les membres inférieurs les obligeant à se lever. De plus, la privation de sommeil avec un temps de sommeil réduit et de mauvaise qualité entrainant une irritabilité, et des difficultés de concentration avec une hyperactivité « pour lutter » contre la somnolence sont des symptômes pouvant mimer un TDAH qui, ne l'oublions pas, peut constituer une comorbidité du TSA.
Dans son travail, Hoffman (2005) met en avant dans une population de 80 enfants TSA, âgés de 4 à 15 ans que l'existence d'un trouble respiratoire du sommeil est prédicteur de comportements stéréotypés et aggrave les difficultés dans les interactions sociales. Les traitements antipsychotiques, parfois prescrits chez le patient avec TSA, peuvent induire

1. CHU Grenoble-Alpes, Hôpital Couple Enfant, Université Grenoble Alpes, Service de Psychiatrie de l'Enfant et l'Adolescent, Quai Yermoloff, 38700 La Tronche, France
LPNC, CNRS UMR 5105, Equipe développement et langage, UGA, Grenoble, France
Email : sbioulacrogier@chu-grenoble.fr

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

une prise de poids, facteur favorisant de SAOS. Dans ce contexte, il est important de penser à évoquer un trouble respiratoire nocturne.
Le travail récent de Samuel Cortese (2020) fait une revue narrative mettant en avant des chiffres beaucoup plus faibles que les chiffres que nous venons de rapporter quant à la prévalence des troubles du sommeil chez les sujets avec TSA et à DT. Il est néanmoins important de souligner que les études inclues ne reprenaient que des études randomisées contrôlées et dans lesquelles les diagnostics de troubles du sommeil avaient été posés selon des critères standardisés. La prévalence retrouvée était de 13% en population TSA versus 3.7% en population typique (IC à 95% : 9-17%).

3. L'impact en terme de qualité de vie pour l'enfant et sa famille des troubles du sommeil

Un point majeur à aborder concerne les conséquences pour l'enfant et sa famille (Levin et al., 2016 ; Schroder et al., 2019). Les troubles du sommeil peuvent altérer les capacités cognitives de l'enfant : difficultés de concentration, d'apprentissage, de mémorisation. Ils peuvent aussi exacerber les comportements d'auto ou d'hétéro-agressivité ; il en résulte une moindre qualité de vie pour les enfants avec TSA.
D'autres travaux (Malow et al., 2006, Kotagal et al., 2012) ont mis l'accent, sur des liens entre difficultés de sommeil et intensité de la symptomatologie autistique. Des associations ont été mises en évidence entre difficultés dans les interactions sociales, intensité des troubles de la communication verbale et non verbale et problèmes de sommeil. Dans le même ordre d'idée, il est rapporté des troubles du sommeil moins sévères chez les sujets avec TSA de haut fonctionnement. La revue systématique de Carmassi (2019) renforce cette hypothèse sur les relations entre troubles du sommeil, altération des rythmes circadiens et sévérité de la symptomatologie autistique.
Pour la famille et la fratrie, les troubles du sommeil peuvent avoir de vraies conséquences en termes de dynamique familiale, de stress parental. Les parents rapportent des nuits de moins bonne qualité et plus courtes. Ceci entraine des répercussions au niveau professionnel et sur la qualité de vie de la famille (Schroder et al., 2022).

4. Les troubles du sommeil un marqueur développemental ?

Les liens entre troubles du sommeil chez le sujet TSA reste « une histoire à explorer » quant à leurs relations en termes de causes ou conséquences. A titre d'exemple, le travail de Nguyen (2018) ayant inclus 1096 sujets issus d'une cohorte de naissance. Les paramètres sommeil : temps de sommeil nocturne et diurne, réveils nocturnes et latence d'endormissement ont été recueillis à 12 mois. L'objectif était d'examiner des liens entre ces paramètres sommeil et des scores de dépistage de TSA à 24 mois. Le nombre de réveils nocturnes était le seul paramètre associé de façon significative à des symptômes précoces de TSA (B = 0.097, p= 0.021 ; 95% CI, 0.014 - 0.180). Ce travail suggère que des particularités précoces du sommeil peuvent constituer un signe clinique (parmi d'autres) de facteurs de risque de TSA. Les sujets présentant des troubles du sommeil précoces peuvent donc constituer une population vulnérable, à risque de développement de TSA.
Dans d'autres populations présentant des TND, il a été aussi retrouvé une association avec des troubles du sommeil précoces et sévères. Le travail de Huhdanpaa (2019) montre que des troubles du sommeil d'intensité sévère entre 6 et 12 mois sont associés à une fréquence plus élevée de TDAH. Il apparait que le sommeil soit un facteur précocement impliqué dans la trajectoire développementale des sujets TND.
Dans le même ordre d'idée, l'étude prospective de Begum-Ali (2023) a inclus des enfants ayant des antécédents familiaux soit de TSA et/ou de TDAH. Des paramètres sommeil ont été recueillis ; l'objectif étant d'examiner les Q entre sommeil, difficultés attentionnelles et symptômes de TND. Des facteurs sommeil diurnes et nocturnes ont été construits à partir de questionnaires parentaux incluant : durées de sommeil nocturne et diurne, nombre de siestes, fréquence des réveils nocturnes et difficultés d'endormissement. Ces paramètres sommeil sont recueillis à 5, 10 et 14 mois. A 14 mois, les enfants avec un antécédent familial de TSA présentaient un score sommeil plus faible que les enfants sans antécédent de TSA. Ceci n'était pas retrouvé chez le sujet avec antécédent familial de TDAH. Un score de sommeil faible était aussi associé à un diagnostic de TSA ultérieur. Ce score sommeil faible apparait comme un marqueur de trajectoire développementale

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

associé à une augmentation de la symptomatologie TSA à l'âge de 3 ans, des capacités cognitives altérées et une diminution de l'attention à dimension sociale (comme regarder des visages). Cette association n'était pas retrouvée pour le sommeil diurne. Les troubles du sommeil nocturne présents à l'âge de 14 mois sont retrouvés dans les familles avec histoire de TSA et non des antécédents de TDAH. Ces troubles du sommeil sont aussi associés à des particularités cognitives et des habilités sociales. Les auteurs concluent que le sommeil nocturne est associé à une altération de l'attention à dimension sociale et des habilités sociales. Ceci est en faveur d'un mécanisme commun où la qualité de sommeil influe sur le neurodéveloppement. En termes d'interventions, des stratégies thérapeutiques ciblant les troubles du sommeil peuvent émerger visant ces populations à risque (de par des antécédents de TND). Ceci permettrait d'identifier des groupes à risque de haut niveau pour lesquels il serait probablement pertinent d'intervenir précocement.

5. Quelques mots de physiopathologie

Plusieurs facteurs sont impliqués dans ces liens entre troubles du sommeil et TSA. Les mécanismes physiopathologiques engagés sont multifactoriels, associant des facteurs neurobiologiques, génétiques, psychologiques et environnementaux. Certains facteurs environnementaux seront abordés dans la prise en charge, de par les particularités sensorielles présentées. Les facteurs psychologiques, sous tendus par les troubles associés au TSA ne seront pas abordés.
Carmassi (2019), propose un modèle intégratif de « self reinforcing loop ». Dans ce travail avec revue systématique, 103 études ont été incluses (enfants et adultes avec TSA) ; certaines centrées sur les anomalies du cycle circadien (15 études), d'autres sur une altération de la mélatonine (17 études), et enfin 74 études exploraient de façon assez générale les troubles du sommeil en population TSA. La synthèse de cette revue montre la fréquence des troubles du sommeil en population autistique, notamment un court temps de sommeil, des faibles qualités et efficacités de sommeil et une désynchronisation des rythmes circadiens avec essentiellement un chronotype vespéral et un syndrome de retard de phase.

Les études génétiques s'accordent sur des polymorphismes dans l'expression des gènes de l'horloge interne et des gènes impliqués dans la sécrétion de mélatonine. Le dysfonctionnement de la régulation des rythmes circadiens semble augmenter la vulnérabilité individuelle à développer des symptômes autistiques, en altérant la régulation du sommeil, régulation du sommeil qui joue un rôle majeur dans la maturation cérébrale. La relation entre TSA et altération des rythmes circadiens est probablement bidirectionnelle. La compréhension de ces liens ouvre des portes sur des stratégies thérapeutiques à proposer chez l'enfant et l'adulte avec TSA.
De plus, des liens entre certaines mutations génétiques, des anomalies neurologiques et les troubles du sommeil ont été mises en évidence chez les enfants avec TSA. Ces mutations peuvent induire une activité atypique des neurones liés aux circuits régulant l'éveil ; ceci pouvant entraîner des problèmes de sommeil tels qu'un allongement de la latence d'endormissement, une courte durée de sommeil et des réveils nocturnes (Wimpory, 2002).

D'autres travaux ont mis en évidence des modifications de l'acide butyrique, une carence en fer et un dysfonctionnement du noyau réticulaire thalamique. Ces modifications sont en lien avec des troubles du sommeil NREM (Non REM, c'est-à-dire les stades de sommeil en dehors du sommeil paradoxal) mis en évidence chez les enfants atteints de TSA.

Enfin, d'autres mutations des gènes ASMT, MTNR1A et MTNR1B induisent une diminution de la synthèse et sécrétion de mélatonine, pouvant être responsable d'anomalies de transition du rythme veille-sommeil. Des perturbations de la sécrétion circadienne de mélatonine ont été mises en évidence par des travaux dès 1961 (Shain et al.). Cette neurohormone impliquée dans la régulation du cycle veille-sommeil est synthétisée à partir de la sérotonine. Des travaux (Tordjmann, 2005, 2012) ont rapportés des taux de 6-sulphatoxymélatonine, principal métabolite de la mélatonine abaissés dans l'autisme.

Il est donc nécessaire de poursuivre « l'exploration physiopathologique » des troubles du sommeil chez le sujet avec TSA dans la perspective de proposer des stratégies thérapeutiques.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

6. Les stratégies thérapeutiques

Les approches thérapeutiques dans les troubles du sommeil de l'enfant avec TSA sont centrées sur la prise en charge de l'insomnie. Il est indispensable dans un premier temps d'éliminer d'autres troubles du sommeil associés à la plainte d'insomnie ainsi que les comorbidités associées.

La prise en charge sera en premier lieu non pharmacologique. Bruni (2018), insiste sur le fait que si la première ligne de prise en charge doit s'appuyer sur les techniques comportementales, l'efficacité rapportée de ces approches n'est que d'un effet faible à modéré. Dès lors, si ces prises en charges se révèlent inefficaces, alors des stratégies pharmacologiques pourront être mises en place. Il est néanmoins important de souligner, qu'à la différence de la prise en charge de l'insomnie de l'enfant à développement typique, il est recommandé d'attendre moins longtemps pour proposer la prescription d'un traitement médicamenteux.

6.1. Les stratégies non pharmacologiques

De nombreux travaux ont montré l'efficacité des approches non pharmacologiques chez l'enfant à développement typique (Mindell et al., 2006, 2009 ; Spruyt et al., 2015) et chez l'enfant avec TSA (Mallow et al., 2012 ; Rigney et al., 2018 ; Kirkpatrick et al., 2019). Ces stratégies s'appuient sur des interventions comportementales. Il est nécessaire d'individualiser, d'évaluer et d'ajuster régulièrement ces prises en charge. Les principales techniques utilisées sont les suivantes :

- L'éducation parentale aux besoins de sommeil en fonction de l'âge et aux comportements adaptés de sommeil

Une connaissance de la maturation du sommeil avec la mise en place des rythmes veille-sommeil, et des besoins de sommeil en fonction de l'âge est très importante. Il est nécessaire de délivrer une information sur des comportements adaptés de sommeil avec un lever et un coucher à horaires réguliers, une exposition à lumière du jour le matin, la nécessité de pratiquer une activité physique quotidienne, d'adapter le temps d'écran en fonction de l'âge de l'enfant, ainsi que d'avoir (si possible) une chambre calme de 18-20° avec un lit confortable. De par leurs particularités sensorielles, les enfants avec TSA peuvent être plus sensibles aux bruits nocturnes. Des éléments comme de l'eau qui coule ou d'autres bruits comme la radio, la télévision ou la musique au moment où l'enfant s'endort pour la nuit peuvent entrainer des difficultés d'endormissement. Certains enfants peuvent trouver apaisant un « bruit blanc » ou un bruit de fond de faible intensité, calme et régulier (son d'un ventilateur de plafond ou d'un filtre à air).
Les enfants avec TSA peuvent être sensibles à la texture de la literie ou de leur pyjama. Certains vont préférer un pyjama ample et d'autres un pyjama serré. L'utilisation d'une couverture lestée peut etre bénéfique.

- Les rituels du coucher

La mise en place de rituels du coucher (routines) est une étape importante, correspondant à une période de transition. Les rituels du coucher ont une durée fixe (entre 15 et 20 min), ils ont lieu tous les soirs, ils sont personnalisés (lecture, musique). Ce n'est pas un moment où l'on entreprend des discussions à propos « des soucis » de la journée, ce n'est pas non plus un moment d'apprentissage. Ils sont modifiables en fonction de l'âge de l'enfant.
L'utilisation d'un emploi du temps visuel ou d'une liste de choses à faire (avec des images, des mots ou les deux) peut aider les enfants avec TSA à se souvenir de chaque étape. Les événements qui apaisent l'enfant peuvent être intégrés au rituel du coucher. Il existe des sélections de séquences musicales particulièrement adaptées aux enfants avec TSA, qu'il est possible d'utiliser lors du rituel du coucher.

- Le « bedtime fading »

Cette technique est une variante de la technique du contrôle du stimulus, utilisée dans la prise en charge comportementale de l'insomnie du sujet adulte. Afin de « réassocier » lit et sommeil, on propose de retarder transitoirement l'horaire du coucher à l'heure habituelle d'endormissement pour favoriser un endormissement plus rapide. Il est nécessaire de maintenir l'horaire de lever habituel. Puis, lorsque l'enfant s'endort plus rapidement, l'heure du coucher est avancée progressivement (« fading ») jusqu'à l'heure souhaitée.

- L'extinction graduelle

Principe essentiel des techniques comportementales et cognitives, afin de diminuer un « comportement - problème ». Dès lors, l'objectif est de diminuer l'attention parentale (renforcement de comportements inadaptés) face aux troubles du sommeil de leur enfant. Ainsi, les pleurs et les colères pendant les intervalles prédéfinis seront ignorés.

- Les renforcements positifs des comportements de sommeil adaptés

De façon parallèle et simultanée à la mise en place de l'extinction graduelle, il est important de renforcer les comportements adaptés, par exemple avec la mise en place d'un tableau d'économie de jetons (si l'enfant ne s'est pas relevé le soir, il peut cumuler des points/ jetons/ autocollants et gagner des récompenses).

6.2. Les traitements pharmacologiques

6.2.1. La mélatonine

La mélatonine, neurohormone sécrétée par la glande pinéale tient une place particulière dans l'approche pharmacologique des troubles du sommeil chez le patient avec TSA. La mélatonine possède des propriétés hypnotiques et chronobiotiques. En fonction de l'usage souhaitée les heures d'administration sont différentes. Ainsi, elle doit être administrée 2 à 3 heures avant l'apparition de la mélatonine lorsqu'elle est utilisée comme chronobiotique, et environ 30 minutes avant le sommeil comme inducteur de sommeil (Tachibana, 1989).

Différents essais pharmacologiques ont été menés, validant l'efficacité de la mélatonine chez les enfants et adolescents porteurs de TSA. (Rossignol and Frye, 2011 ; Jenabi et al., 2019 ; Cortese et al., 2020 ; Schroder et al., 2022).
A l'appui de cinq essais randomisés en double aveugle, Rossignol et Fry ont effectué une revue systématique avec métanalyse. Ce travail met en évidence une taille d'effet importante, en termes de durée du sommeil (44 min par rapport au placebo, g de Hedges = 1,07 [IC à 95 % : 0,49-1,65]) et de latence d'endormissement (39 min par rapport au placebo, g = 2,46 de Hedge [IC à 95 % : -1,96 à -2,98]). Aucun effet secondaire majeur n'a été signalé avec la mélatonine. Les effets secondaires signalés comprennent une somnolence matinale, une énurésie accrue, des maux de tête, des étourdissements, de la diarrhée, des éruptions cutanées et une hypothermie. Les préoccupations concernant l'impact sur le développement pubertaire, hypothéquées sur la base de recherches chez l'animal, restent floues chez l'homme (Cortese et al., 2020). Aucune directive claire sur la durée du traitement n'est disponible. Un nombre limité d'études de suivi, montrant le maintien de l'efficacité et une bonne tolérance jusqu'à 4 ans d'utilisation, est disponible (Mallow et al., 2020).
Ces études utilisaient de la mélatonine à libération immédiate, à des posologies parfois élevées afin de contrebalancer son élimination très rapide.

Les caractéristiques de cette hormone (renouvellement rapide dans le cerveau, demi-vie plasmatique brève et sécrétion prolongée pendant la nuit) ont conduit au développement d'une galénique différente, mimant son profil endogène : mélatonine à libération prolongée (Circadin®). Le Circadin® a fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), depuis 2015 pour le traitement des troubles du sommeil chez les enfants avec TSA ou présentant des troubles neurogénétiques. Les résultats positifs ont conduit au développement d'une forme galénique adaptée à la pédiatrie (Slenyto®) et prenant en compte les difficultés de la prise orale et les particularités sensorielles des enfants avec TSA (gout, couleur, odeur).
L'étude de Gringras (2017) a mis en exergue l'efficacité et la bonne tolérance de cette nouvelle formule à libération prolongée de mélatonine (mini-comprimé de mélatonine à libération prolongée à usage pédiatrique). Ce traitement est depuis approuvé par la FDA et dans certains pays européens spécifiquement pour le traitement des problèmes de sommeil chez les enfants atteints de TSA. Cette étude a inclus des enfants de 2 à 17.5 ans présentant un TSA ou un trouble neurogénétique. Après une période de 15 jours où tous les sujets ont recu du placebo, les enfants étaient ensuite randomisés en deux groupes parallèles, l'un recevant la mélatonine, l'autre le placebo, durant 13 semaines, puis 13 semaines où l'ensemble des participants ont recu le traitement. Au total, 95 participants ont complété la période de double aveugle. L'ajustement posologique allait de 2 à 5 mg/jour jusqu'à 10 mg/jour. À la fin de la phase en double aveugle, les enfants dormaient en moyenne 57,50 minutes de plus dans le groupe mélatonine LP, contre 9,14 minutes de plus dans le groupe placebo (p = 0,034), données rapportées

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

via un agenda de sommeil et de sieste. La latence d'endormissement est diminuée respectivement de 39,6 minutes en moyenne dans le groupe mélatonine LP et de 12,5 minutes dans le groupe placebo (p = 0,011). Ainsi, des différences significatives entre les effets de la mélatonine LP et du placebo étaient déjà évidentes à la 3ème semaine de traitement. Des événements indésirables liés au traitement ont été signalés par 85% des participants du groupe mélatonine LP et 76,9% du groupe placebo, la plupart de ces événements étant similaires dans les groupes. La somnolence et les maux de tête étaient plus fréquents dans le groupe mélatonine LP. Dans l'étude en ouvert (étude de suivi d'efficacité et de sécurité sur le même échantillon (Maras et al., 2018), 95 participants ont reçu de 2 à 5mg pendant 39 semaines supplémentaires, avec un ajustement optionnel de la posologie à 10 mg/jour après les 13 premières semaines. Les résultats sont les suivants : Après 52 semaines de traitement, les patients avec mélatonine LP ont dormi 62,08 minutes de plus (p = 0,007), se sont endormis 48,6 minutes plus rapidement (p < 0,001) ; ils avaient des épisodes de sommeil ininterrompu de 89,1 minutes de plus (p = 0,001) et 0,41 réveils nocturnes en moins (diminution > 50 % ; p = 0,001) avec une meilleure qualité de sommeil (p < 0,001) par rapport à la ligne de base. Le traitement par mélatonine LP est resté bien toléré.

A partir de ces essais, des modalités particulières de prescriptions ont été émises : posologie initiale de prescription de 2 mg pendant 2 à 4 semaines avec la possibilité d'augmenter à 5 mg puis à 10 mg si besoin (à chaque posologie il est recommandé d'effectuer des paliers de 2 à 4 semaines). Il convient de réévaluer le traitement tous les 6 mois, et de proposer aux parents une fenêtre thérapeutique une fois par an (par exemple lors de vacances scolaires afin de réévaluer la nécessité du traitement) C'est ainsi qu'en septembre 2018, la mélatonine LP pédiatrique a obtenu une AMM européenne. C'est la seule spécialité pharmaceutique validée pour le traitement des troubles du sommeil chez le sujet de moins de 18 ans avec TSA.

6.2.2. Les autres traitements

En l'absence de traitement spécifique jusqu'à récemment dans les troubles du sommeil chez l'enfant avec TSA de nombreux traitement ont été prescrits sans qu'aucun n'est montré une véritable efficacité dans cette indication (pour revue, Bruni et al., 2018). C'est le cas pour les antihistaminiques (hydroxyzine), les antipsychotiques (risperidone, cyamemazine), les antidépresseurs sédatifs, par exemple. Certaines de ces molécules peuvent entrainer des effets secondaires non négligeables. Les alpha-agonistes (clonidine) peuvent être parfois une option dans le cadre d'une comorbidité TDAH et syndrome de Gilles de la Tourette (amélioration de la latence d'endormissement) (prescription hors AMM).

Conclusion

Ces dernières années, les recommandations internationales (The National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE *guidelines*) et le groupe sommeil du réseau traitement autisme (Sleep Committee of the Autism Treatment Network, ATN), s'accordent sur une évaluation systématique clinique des troubles du sommeil chez l'enfant avec TSA. Ce dernier a émis les recommandations suivantes :
-1/ Dépister systématiquement les problèmes de sommeil chez les enfants avec TSA
-2/ Identifier les facteurs médicaux possibles d'insomnie, tels que les troubles gastro-intestinaux, l'épilepsie, la douleur, les problèmes nutritionnels, les troubles respiratoires du sommeil, le syndrome des jambes sans repos, les troubles psychiatriques (y compris l'anxiété, la dépression et le trouble bipolaire) et le traitement pharmacologique avec un examen attentif des médicaments administrés
-3/ Utiliser des interventions éducatives/ comportementales en première intention. En effet, les difficultés de régulation émotionnelle et les déficits de compétences en communication, peuvent entraver la mise en place de comportements de sommeil adaptés et la mise en place de routines. Néanmoins même si c'est la première ligne de traitement, ces stratégies restent limitées chez l'enfant avec TSA
-4/ Considérer les options pharmacologiques comme approche de deuxième intention, les données les plus probantes étant pour la mélatonine à libération prolongée.
Pour conclure, les troubles du sommeil représentent une des plaintes les plus fréquentes des enfants avec TSA. L'exploration de ces troubles du sommeil doit faire partie intégrante de l'évaluation systématique de ces enfants. La première ligne de prise en charge est la mise en place de comportements de sommeil adaptés et de techniques comportementales, prises en charges souvent moins efficaces chez l'enfant TSA que chez l'enfant à développement typique. Ces dernières années, le développement d'une mélatonine à libération prolongée avec une galénique adaptée à la population pédiatrique a montré son efficacité et sa bonne tolérance dans cette population. Il est néanmoins nécessaire de poursuivre « l'exploration physiopathologique » des liens entre sommeil et trouble du spectre de l'autisme.

Conflit d'intérêt : L'auteure déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Références

Allen, R. P., Picchietti, D. L., Garcia-Borreguero, D., Ondo, W. G., Walters, A. S., Winkelman, J. W., . . . Group, I. R. L. S. S. (2014). Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria : updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria–history, rationale, description, and significance. *Sleep Med, 15*(8), 860-873. https ://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025

American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, II, 3rd Edn Darien, 2014

Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). (2013).

Ayyash, H. F., Preece, P., Morton, R., & Cortese, S. (2015). Melatonin for sleep disturbance in children with neurodevelopmental disorders : prospective observational naturalistic study. *Expert Rev Neurother, 15*(6), 711-717. https ://doi.org/10.1586/14737175.2015.1041511

Begum-Ali, J., Gossé, L. K., Mason, L., Pasco, G., Charman, T., Johnson, M. H., . . . Team, S. (2023). Infant sleep predicts trajectories of social attention and later autism traits. *J Child Psychol Psychiatry, 64*(8), 1200-1211. https ://doi.org/10.1111/jcpp.13791

Bruni, O., Angriman, M., Calisti, F., Comandini, A., Esposito, G., Cortese, S., & Ferri, R. (2018). Practitioner Review : Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *J Child Psychol Psychiatry, 59*(5), 489-508. https ://doi.org/10.1111/jcpp.12812

Carmassi, C., Palagini, L., Caruso, D., Masci, I., Nobili, L., Vita, A., & Dell'Osso, L. (2019). Systematic Review of Sleep Disturbances and Circadian Sleep Desynchronization in Autism Spectrum Disorder : Toward an Integrative Model of a Self-Reinforcing Loop. *Front Psychiatry, 10*, 366. https ://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00366

Challamel MJ. (2009). Le sommeil de l'enfant. Ed Masson.

Hoffmann CD. (2005). Sleep problems and symptomatology in children with autism. In S. DP (Ed.), (Vol. 20, pp. 194-200). Focus on Autism and other Developmental Disabilities.

Cortese, S., Wang, F., Angriman, M., Masi, G., & Bruni, O. (2020a). Sleep Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder : Diagnosis, Epidemiology, and Management. *CNS Drugs, 34*(4), 415-423. https ://doi.org/10.1007/s40263-020-00710-y

Devnani, P. A., & Hegde, A. U. (2015). Autism and sleep disorders. *J Pediatr Neurosci, 10*(4), 304-307. https ://doi.org/10.4103/1817-1745.174438

Elrod, M. G., & Hood, B. S. (2015). Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers : a meta-analysis. *J Dev Behav Pediatr, 36*(3), 166-177. https ://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000140

Excellence NIfHaC. Autism spectrum disorder in under 19s : support and management, Clinical guideline [CG170]. Available at : `https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/chapter/1-Recommendations#interventions-for-behaviour-that-challenges`

Franco P (2019). Pédiatrie et sommeil. Les troubles du sommeil (Dauvilliers Y). In C. MJ (Ed.), (3ème Edition ed., pp. 375-404) : Elsevier Masson.

Gringras, P., Nir, T., Breddy, J., Frydman-Marom, A., & Findling, R. L. (2017). Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 56*(11), 948-957.e944. https ://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.414

Heussler, H. S., & Hiscock, H. (2018). Sleep in children with neurodevelopmental difficulties. *J Paediatr Child Health, 54*(10), 1142-1147. https ://doi.org/10.1111/jpc.14164

Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., . . . Ware, J. C. (2015). National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations : final report. *Sleep Health, 1*(4), 233-243. https ://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.10.004

Huhdanpää, H., Morales-Muñoz, I., Aronen, E. T., Pölkki, P., Saarenpää-Heikkilä, O., Paunio, T., Paavonen, E. J. (2019). Sleep Difficulties in Infancy Are Associated with Symptoms of Inattention and Hyperactivity at the Age of 5 Years : A Longitudinal Study. *J Dev Behav Pediatr, 40*(6), 432-440. https ://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000684

Iguchi, H., & Sano, S. (1982). Effect of cadmium on the bone collagen metabolism of rat. *Toxicol Appl Pharmacol, 62*(1), 126-136. https ://doi.org/10.1016/0041-008x(82)90109-0

Jenabi, E., Ataei, S., & Bashirian, S. (2019). Evaluation of drug interventions for the treatment of sleep disorders in children with autism spectrum disorders : a systematic review. *Korean J Pediatr, 62*(11), 405-409.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

https ://doi.org/10.3345/kjp.2019.00668

Kirkpatrick, B., Gilroy, S. P., & Leader, G. (2019). Qualitative study on parents' perspectives of the familial impact of living with a child with autism spectrum disorder who experiences insomnia. *Sleep Med, 62*, 59-68.https ://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.032

Kirkpatrick, B., Louw, J. S., & Leader, G. (2019). Efficacy of parent training incorporated in behavioral sleep interventions for children with autism spectrum disorder and/or intellectual disabilities : a systematic review. *Sleep Med, 53*, 141-152. https ://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.08.034

Kotagal, S., & Broomall, E. (2012). Sleep in children with autism spectrum disorder. Pediatr Neurol, 47(4), 242-251. https ://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.007

Laberge, L., Tremblay, R. E., Vitaro, F., & Montplaisir, J. (2000). Development of parasomnias from childhood to early adolescence. Pediatrics, 106(1 Pt 1), 67-74. https ://doi.org/10.1542/peds.106.1.67

Levin, A., & Scher, A. (2016). Sleep Problems in Young Children with Autism Spectrum Disorders : A Study of Parenting Stress, Mothers' Sleep-Related Cognitions, and Bedtime Behaviors. CNS Neurosci Ther, 22(11), 921-927. https ://doi.org/10.1111/cns.12651

Malow, B. A., Byars, K., Johnson, K., Weiss, S., Bernal, P., Goldman, S. E., . . . Network, S. C. o. t. A. T. (2012). A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics, 130 Suppl 2*(Suppl 2), S106-124. https ://doi.org/10.1542/peds.2012-0900I

Malow, B. A., Findling, R. L., Schroder, C. M., Maras, A., Breddy, J., Nir, T., . . . Gringras, P. (2021). Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 60*(2), 252-261.e253. https ://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.12.007

Malow, B. A., Marzec, M. L., McGrew, S. G., Wang, L., Henderson, L. M., & Stone, W. L. (2006). Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders : a multidimensional approach. *Sleep, 29*(12), 1563-1571. https ://doi.org/10.1093/sleep/29.12.1563

Mindell, J. A., Kuhn, B., Lewin, D. S., Meltzer, L. J., Sadeh, A., & Medicine, A. A. o. S. (2006). Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep, 29*(10), 1263-1276.

Mindell, J. A., Meltzer, L. J., Carskadon, M. A., & Chervin, R. D. (2009). Developmental aspects of sleep hygiene : findings from the 2004 National Sleep Foundation Sleep in America Poll. *Sleep Med, 10*(7), 771-779. https ://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.07.016

Nguyen, A. K. D., Murphy, L. E., Kocak, M., Tylavsky, F. A., & Pagani, L. S. (2018a). Prospective Associations Between Infant Sleep at 12 Months and Autism Spectrum Disorder Screening Scores at 24 Months in a Community-Based Birth Cohort. *J Clin Psychiatry, 79*(1). https ://doi.org/10.4088/JCP.16m11127

Posar, A., Visconti, P., Blunda, V., Pizza, F., & Plazzi, G. (2020a). Autism Spectrum Disorder and Narcolepsy : A Possible Connection That Deserves to Be Investigated. *Front Psychiatry, 11*, 265. https ://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00265

Posar, A., Visconti, P., Blunda, V., Pizza, F., & Plazzi, G. (2020b). Autism Spectrum Disorder and Narcolepsy : A Possible Connection That Deserves to Be Investigated. *Front Psychiatry, 11*, 265. https ://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00265

Rigney, G., Ali, N. S., Corkum, P. V., Brown, C. A., Constantin, E., Godbout, R., . . . Weiss, S. K. (2018). A systematic review to explore the feasibility of a behavioural sleep intervention for insomnia in children with neurodevelopmental disorders : A transdiagnostic approach. *Sleep Med Rev, 41*, 244-254. https ://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.03.008

Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2011). Melatonin in autism spectrum disorders : a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol, 53*(9), 783-792. https ://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03980.x

Shain, RJ. (1961). Studies on 5 Hydroxyindole metabolism for sleep problems in autistic and other mentally retarded children. In F. DX (Ed.), (Vol. 58, pp. 315-320) : J Pediatric.

Schroder, C. M., Malow, B. A., Maras, A., Melmed, R. D., Findling, R. L., Breddy, J., . . . Gringras, P. (2019). Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder : Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *J Autism Dev Disord, 49*(8), 3218-3230. https ://doi.org/10.1007/s10803-019-04046-5

Schröder, C. M., Broquère, M. A., Claustrat, B., Delorme, R., Franco, P., Lecendreux, M., & Tordjman, S. (2022). [Therapeutic approaches for sleep and rhythms disorders in children with ASD]. *Encephale, 48*(3), 294-303. https ://doi.org/10.1016/j.encep.2021.08.005

SFRMS.(2021). Le sommeil et ses pathologies Approche clinique transversale chez l'adulte et l'enfant, 2nde édition, Ellipses

Souders, M. C., Mason, T. B., Valladares, O., Bucan, M., Levy, S. E., Mandell, D. S., . . . Pinto-Martin, J. (2009). Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep, 32*(12), 1566-1578. https ://doi.org/10.1093/sleep/32.12.1566

Spruyt, K., & Curfs, L. M. (2015). Non-pharmacological management of problematic sleeping in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol, 57*(2), 120-136. https ://doi.org/10.1111/dmcn.12623

Tachibana, T. (1989). Behavioral teratogenic effect of methylmercury and d-amphetamine : Meta-analysis and power analysis of data from the collaborative behavioral teratology study of National Center for Toxicological Research. *Teratology, 40*(2), 93-100.

Tordjman, S., Anderson, G. M., Bellissant, E., Botbol, M., Charbuy, H., Camus, F., . . . Touitou, Y. (2012). Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology, 37*(12), 1990-1997. https ://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.013

Tordjman, S., Anderson, G. M., Pichard, N., Charbuy, H., & Touitou, Y. (2005). Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry, 57*(2), 134-138. https ://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.003

Wimpory D, Nicholas B, Nash S (2002). Social timing, clock genes and autism : a new hypothesis J Intellect Disabil Res, 46 (Pt 4) pp. 352-358

Xue Ming, Brimacombe, M., Chaaban, J., Zimmerman-Bier, B., & Wagner, G. C. (2008). Autism spectrum disorders : concurrent clinical disorders. *J Child Neurol, 23*(1), 6-13. https ://doi.org/10.1177/0883073807307102

Youssef, J., Singh, K., Huntington, N., Becker, R., & Kothare, S. V. (2013). Relationship of serum ferritin levels to sleep fragmentation and periodic limb movements of sleep on polysomnography in autism spectrum disorders. *Pediatr Neurol, 49*(4), 274-278. https ://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.012

■

Autisme et nutrition

Mélanie De Leener [1], *Fatma Uslu* [2], *Laurence Ris* [3], *Laurent Lefebvre* [4] & *Aurore Colomar* [5]

Résumé

Une alimentation équilibrée est importante pour un bon fonctionnement du système nerveux. Chez les personnes avec un trouble du spectre autistique (TSA), la présence des particularités comportementales caractéristiques du trouble peut entraver le développement d'une alimentation équilibrée et générer des problèmes en lien avec l'alimentation. La sélectivité alimentaire, en particulier, est très présente au sein de cette population. Les études menées entre 2018 et 2023 indiquent que les jeunes avec un TSA ont tendance à présenter des déséquilibres des apports nutritionnels et des apports en-dessous des recommandations nutritionnelles concernant les fibres, les acides gras oméga-3, la vitamine D et le calcium. Actuellement, diverses approches éducatives et comportementales destinées aux jeunes avec un TSA permettent de réduire les problèmes en lien avec l'alimentation et d'augmenter la diversité des aliments consommés. Outre ces approches, l'alimentation est considérée comme un moyen d'optimiser le fonctionnement du système nerveux et d'améliorer le comportement des personnes avec un TSA. Certaines interventions nutritionnelles ont démontré l'intérêt d'une supplémentation en nutriments spécifiques (fibres prébiotiques, vitamine D, acides gras oméga-3 et antioxydants). Par ailleurs, les données actuelles portent majoritairement sur les jeunes et très peu de données sont disponibles sur la population d'adultes avec un TSA.

Mots clés
Trouble du Spectre de l'Autisme, Comportement alimentaire, Statut nutritionnel, Méthodes éducatives, Interventions nutritionnelles

Introduction

La nutrition correspond à l'ensemble des processus permettant d'absorber et d'utiliser les aliments indispensables aux besoins d'une personne. La nutrition est constituée premièrement d'une phase d'ingestion des aliments, définie comme le comportement alimentaire, puis de phases de digestion des aliments et d'absorption des nutriments à travers la paroi intestinale. Enfin, les processus du métabolisme rendent compte des différentes réactions biochimiques qui se déroulent dans notre corps et qui utilisent les nutriments absorbés au préalable. L'ensemble de ces processus conduit la personne à présenter un statut nutritionnel qui reflète l'état de disponibilité des différents macronutriments (glucides, lipides, protéines) et micronutriments (vitamines, sels minéraux, par exemple) présents dans son corps.

1. Service de Psychologie cognitive et Neuropsychologie, Centre de recherche interdisciplinaire en Psychophysiologie et Electrophysiologie de la cognition de l'Université de Mons (CiPsE) - Université de Mons, 18 place du parc, 7000 Mons. Doctorante en Sciences psychologiques.

2. Service de Psychologie cognitive et Neuropsychologie, Centre de recherche interdisciplinaire en Psychophysiologie et Electrophysiologie de la cognition de l'Université de Mons (CiPsE) - Université de Mons, 18 place du parc, 7000 Mons, Belgique. Master en Sciences psychologiques.

3. Service de Neurosciences, Centre de recherche interdisciplinaire en Psychophysiologie et Electrophysiologie de la cognition de l'Université de Mons (CiPsE) - Université de Mons, Bâtiment Pentagone, Avenue du Champ de Mars, 7000 Mons, Belgique. Professeure, cheffe de service de Neurosciences.

4. Service de Psychologie cognitive et Neuropsychologie, Centre de recherche interdisciplinaire en Psychophysiologie et Electrophysiologie de la cognition de l'Université de Mons (CiPsE) - Université de Mons, 18 place du parc, 7000 Mons, Belgique. Professeur, chef de service de Psychologie cognitive et Neuropsychologie.

5. Service de Psychologie cognitive et Neuropsychologie et Service de Neurosciences, Centre de recherche interdisciplinaire en Psychophysiologie et Electrophysiologie de la cognition de l'Université de Mons (CiPsE) - Université de Mons, Bâtiment Pentagone, Avenue du Champ de Mars, 7000 Mons, Belgique. Chargée de cours en Neurosciences.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

Les liens entre nutrition et santé du système nerveux sont depuis quelques années sources de recherche scientifique. Le système nerveux présente des spécificités, en comparaison aux autres organes du corps humain, en termes d'accès aux nutriments, de besoins physiologiques et de métabolisme. Par exemple, l'accès aux nutriments du système nerveux central (SNC) est fortement contrôlé par la barrière hémato-encéphalique qui sépare les vaisseaux sanguins du tissu cérébral. De plus, la présence de myéline autour des axones implique des besoins importants en lipides dans le système nerveux. Et contrairement au reste du corps, le cholestérol, présent en grande quantité dans le SNC, ne provient pas du foie mais d'une synthèse, au niveau cérébral, par les cellules gliales (pour revue, Barber et al., 2019). A l'aune des nouvelles recherches liant nutrition et physiologie du système nerveux, il est intéressant de voir si de nouvelles connaissances ou de nouvelles hypothèses peuvent être applicables au trouble du spectre de l'autisme (TSA). Ce questionnement est d'autant plus important que le comportement alimentaire comprend une composante sensorielle et une composante d'interactions sociales qui peuvent être, toutes deux, affectées chez les personnes atteintes d'un TSA (American Psychiatric Association, 2013).

Dans une première partie de cette revue, nous présenterons les nouvelles données relatives aux altérations de la nutrition chez les personnes présentant un TSA. Elles concernent la compréhension d'éventuelles modifications du comportement alimentaire, leur impact sur les apports alimentaires et le statut nutritionnel de ces personnes.

Dans une deuxième partie, nous présenterons les évaluations récentes d'interventions de type éducatif ou de type nutritionnel qui ont pour but d'améliorer le comportement alimentaire et le statut nutritionnel des personnes atteintes d'un TSA, avec un impact potentiel sur leurs symptômes. Nous verrons que nous sommes globalement passés d'un paradigme d'exclusion où l'alimentation était considérée comme pourvoyeuse de molécules éventuellement toxiques pour certaines personnes présentant un TSA (gluten/ caséine/ intolérance) à un paradigme de supplémentation afin de pallier d'éventuels déficits/ carences ou pour optimiser les apports en relation avec des besoins spécifiques liés au TSA. Enfin, en discussion, à côté des perspectives envisagées, nous présenterons les grandes questions qui restent en suspens concernant la nutrition des personnes atteintes d'un TSA. Cette revue présentera les dernières données, publiées entre 2018 et 2023 et disponibles sur les bases de données PubMed et Elsevier, au sujet des personnes autistes. Mais elle pourra inclure des références antérieures pour les notions-clé ou les données de la population générale.

Partie I : Les altérations de la nutrition chez les personnes atteintes d'un TSA

Les personnes autistes s'alimentent-elles bien ?

Manger est un acte complexe qui implique un ensemble de compétences qui peuvent être difficiles à maîtriser pour certaines personnes avec un TSA (Kuschner et al., 2015). Comme le souligne Etievant et al. (2010) « l'alimentation ne se réduit pas à un ensemble de nutriments, elle met en jeu des associations d'aliments ; support de représentations mentales et culturelles, elle fait partie d'un ensemble de comportements individuels et collectifs […] » (p 3).

Celle-ci comprend trois dimensions principales :

1) Nourrir - couvrir les besoins nutritionnels ;

2) Réjouir - acte sensoriel qui contribue à l'équilibre psychologique individuel par l'intermédiaire des états affectifs (humeur, sentiment…) et des émotions ;

3) Réunir - fonction sociale des repas (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [ANSES], 2010).

Avoir une alimentation équilibrée et indépendante consiste dès lors à être en mesure de remplir, par soi-même, ces trois fonctions (Luisier-Maret, 2017).

De façon générale, la construction du comportement alimentaire est un processus complexe, essentiellement issu d'un apprentissage. Dès leur plus jeune âge, les enfants doivent apprendre quoi manger, quand, comment, en quelle quantité et dans quel contexte (Nicklaus, 2018). Cet apprentissage implique des compétences sensorielles, motrices, sociales et cognitives (Luisier-Maret, 2017).

Au cours de son développement, l'enfant va passer par différentes étapes d'apprentissage et de familiarisation avec les aliments, qui lui permettront d'avoir une alimentation diversifiée et indépendante. Le développement des compétences oro-motrices est un élément essentiel de ce processus et apparait

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

dès les premiers mois de gestation. À la naissance, l'enfant va ensuite développer ses compétences oro-motrices en lien avec ses expériences sensorielles (Grevesse et al., 2020). Chez les personnes avec un TSA, les problèmes oro-moteurs sont plus fréquents que dans la population générale et seraient en lien avec la présence de difficultés d'alimentation (pour revue, Maffei et al., 2023). Les problèmes d'alimentation liés à des difficultés oro-motrices sont également plus fréquents chez les enfants présentant un retard de développement ou une déficience intellectuelle (Grevesse et al., 2020). Concernant les aspects cognitifs, le développement d'une alimentation diversifiée nécessite notamment le traitement et la mémorisation des différences et des similarités des aliments faisant partie d'une même catégorie alimentaire afin de les identifier comme des aliments familiers. Par exemple, selon sa variété, une pomme peut être jaune, rouge ou verte, plus ou moins sucrée ou acide ; pourtant cela reste une pomme (Kuschner et al., 2015). L'attention portée aux détails et les difficultés à changer de perspective, souvent caractéristiques du mode de fonctionnement des enfants avec un TSA, peuvent dès lors constituer des obstacles à l'acceptation d'aliments nouveaux ou présentés de façon inhabituelle. Les composantes du repas (menus, ustensiles, environnement…) constituent également une source importante de changements qui demande aux enfants de faire appel à des capacités d'adaptation et de flexibilité comportementales (Kuschner et al., 2015).

L'enfant, au contact de son environnement alimentaire, va développer des préférences qui seront déterminées par le répertoire d'aliments auxquels il aura été exposé et les expériences qu'il aura vécues lors des repas. Les expériences sensorielles (goûts, odeurs, textures...), les sensations (satiété, confort digestif…) et les émotions qu'il aura expérimentées vont conduire l'enfant à attribuer une valeur de plaisir, plus ou moins grande, associée à chaque aliment conditionnant ainsi ses choix futurs.

La composante sociale des repas est également importante, car l'enfant apprend par interaction avec son environnement et cet apprentissage passe nécessairement par la communication avec son entourage. Or, les déficits de la communication sociale ainsi que les difficultés d'expression orale, souvent rencontrés par les enfants avec un TSA, peuvent rendre les repas stressants et empêcher ces derniers de communiquer à leurs parents leurs besoins par rapport à l'alimentation (Williams et al., 2000). Enfin, avec l'avancée en âge le jeune va apprendre à répondre à ses besoins de façon indépendante, par exemple à faire les courses et à cuisiner, ce qui nécessite des capacités de planification, d'organisation ainsi que l'apprentissage de certaines connaissances en termes de nutrition.

Les préférences alimentaires sont donc déterminées par des facteurs propres à l'individu (processus sensoriels, profils cognitifs…) et des facteurs extérieurs, qui évolueront au cours de la vie de ce dernier. Chez les personnes avec un TSA, l'alimentation peut dès lors constituer un défi à différents niveaux et à différentes périodes de la vie (enfance, adolescence et âge adulte). Les problèmes en lien avec l'alimentation sont fréquents au sein de cette population, en particulier la sélectivité alimentaire et la néophobie. On entend par sélectivité alimentaire, la diminution de la variété des aliments consommés (Bandini et al., 2010) et par néophobie, le refus de manger des aliments nouveaux. Une récente étude de Mayes & Zickgraf (2019) conduite auprès de 2102 enfants âgés de 1 à 18 ans, dont 1462 présentant un TSA, a estimé la prévalence des comportements alimentaires problématiques à 70,4% chez les enfants avec un TSA contre 13,1% chez les enfants avec un autre trouble du développement et 4,8 % dans la population d'enfants au développement typique. La sélectivité alimentaire constituait le comportement atypique le plus commun (88%) pour les enfants avec un TSA. De plus, certaines études (Van Tine et al., 2017 ; Bandini et al., 2017) indiquent que les difficultés en lien avec l'alimentation, rencontrées dans l'enfance, auraient tendance à persister jusqu'à l'âge adulte. Cependant, il n'existe que peu de données à ce sujet. Jusqu'à présent, dans la population autiste, la majorité des études (pour revue, Baraskewich et al., 2021) a été menée chez les enfants. Les études (pour revue, Tchanturia, 2022) dans la population adulte avec un TSA semblent davantage axées sur les troubles du comportement alimentaire (TCA, par exemple : boulimie, trouble de restriction/évitement de l'ingestion d'aliments…), en particulier sur l'anorexie. Notons cependant que les TCA constituent une classe diagnostique à part (APA, 2013). Ils ne correspondent donc pas forcément aux difficultés en lien avec l'alimentation couramment rencontrées par les personnes avec un TSA soit, car la nature du problème est différente soit, car le niveau de sévérité apparenté au problème n'est pas suffisant. C'est le

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

cas, par exemple, du trouble de restriction/ évitement de l'ingestion d'aliments (ARFID) qui s'apparente à une sélectivité alimentaire, mais qui ne concerne que les cas extrêmes où l'alimentation n'est plus suffisante pour satisfaire les besoins énergétiques et/ ou nutritionnels généraux. Il en résulte que les types et la nature des problèmes en lien avec l'alimentation rencontrés par les adultes avec un TSA, autres que les TCA, demeurent partiellement inconnus.

Examiner les liens particuliers entre le TSA et les comportements alimentaires atypiques inadaptés pourrait permettre de mieux identifier les groupes de personnes autistes concernées par ces problèmes et de mieux comprendre les causes des comportements alimentaires atypiques chez les personnes avec un TSA. La sélectivité alimentaire, en particulier, peut être associée à des difficultés d'origine diverse chez les enfants et les adultes. Actuellement, différents facteurs associés au TSA contribueraient à la sélectivité alimentaire tels qu'un traitement sensoriel atypique (Suarez et al., 2014 ; Luisier et al., 2019 ; Chistol et al., 2018), la sévérité des traits autistiques (Patton et al., 2020 ; Pham et al., 2020 ; Postorino et al., 2015) en particulier les comportements répétitifs et la rigidité comportementale (Zickgraf et al., 2022 ; Wallace et al., 2018 ; Harris et al., 2022), un niveau de fonctionnement cognitif général bas (Postorino et al., 2015) mais aussi un niveau de fonctionnement adaptatif bas (Kuschner et al., 2015). Un fonctionnement adaptatif bas serait possiblement en lien avec des déficits des capacités cognitives qui permettent d'adapter notre comportement à l'environnement et de faire face à des situation nouvelles (flexibilité, inhibition…), aussi appelées « fonctions exécutives » (Diamond, 2013). Dans la population générale, des études chez les enfants et les adolescents ont mis en évidence que les fonctions exécutives seraient en lien avec les habitudes alimentaires (pour revue, Egbert et al., 2019). De même, dans la population autistique, une récente étude (Wang et al., 2022) a mis en évidence qu'une alimentation de moindre qualité (en-dessous des recommandations nutritionnelles) était en lien avec des difficultés de mémoire de travail et des capacités à s'organiser chez les enfants avec un TSA (106 participants âgés de 6 à 9 ans). Parallèlement, chez les adultes avec un TSA, une étude qualitative (Kinnaird et al., 2019) menée auprès de 12 personnes a mis en évidence que la présence de difficultés exécutives et d'un manque de flexibilité (rigidité) exerçait un impact négatif sur les habitudes alimentaires des individus, qui se manifeste notamment par des difficultés à faire les courses, cuisiner et commander de la nourriture. Néanmoins, les études sur le rôle du fonctionnement exécutif dans le comportement alimentaire sont plutôt rares et les données actuelles nécessitent d'être confirmées par de nouvelles études. En outre, plusieurs éléments ressortent des données actuelles quant aux causes des comportements alimentaires atypiques observés dans la population autistique. Parmi les facteurs précédemment évoqués, l'implication des particularités de traitement sensoriel (hyper- et/ou hypo- sensorialité ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement) est assez bien établie alors que l'impact de la sévérité des traits autistiques ou l'implication du fonctionnement cognitif et adaptatif sur le comportement alimentaire semblent faire moins consensus (pour revue, Page et al., 2021). De plus, on observe que la majorité des études ont été menées auprès d'enfants, or la présence de difficultés adaptatives et/ ou exécutives pourraient être plus invalidantes avec l'avancée en âge, soit chez les adolescents et les adultes (Kuschner et al., 2015 ; Kinnaird et al., 2019).

En somme, l'ensemble des particularités de fonctionnement et difficultés rencontrées par les personnes avec un TSA peuvent constituer une barrière importante à l'instauration d'une alimentation équilibrée. C'est pourquoi comprendre les mécanismes qui sous-tendent les comportements alimentaires au sein de cette population est important, car ceux-ci exposent les personnes avec un TSA à des risques de déséquilibres nutritionnels et éventuellement de santé.

Molina-Lopez et ses collègues (2021) ont mis en évidence que la présence de sous-poids (18.4% vs. 3.2%) et d'obésité (16.3% vs. 8.6%) était plus fréquente chez les enfants avec un TSA âgés de 6 à 18 ans en comparaison aux enfants au développement typique de même âge. La malnutrition, le surpoids et l'obésité seraient également élevés chez les adolescents et jeunes adultes âgés de 14 à 30 ans (pour revue, Valenzuela-Zamora et al., 2022). Une alimentation peu diversifiée augmente également le risque de déficit nutritionnel, tant qualitatif que quantitatif, pouvant conduire à des carences (Molina-Lopez et al., 2021) mais aussi à des risques de troubles

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

gastro-intestinaux (pour revue, Valenzuela-Zamora et al., 2022) et potentiellement de déséquilibre du microbiote intestinal (Yap et al., 2021) chez les personnes avec un TSA. De façon générale, les données actuelles indiquent que les enfants avec un TSA atteignent généralement les recommandations nutritionnelles en termes d'apports caloriques, mais auraient tendance à présenter davantage d'apports déséquilibrés en macronutriments et micronutriments en comparaison à la population générale (Molina-Lopez et al., 2021). Ces déséquilibres concerneraient particulièrement les apports en fibres (Molina-Lopez et al., 2021), acides gras oméga-3 (Çıtar -Daziroglu et al., 2023), vitamine D et calcium (pour revue, Esteban-Figuerola et al., 2019 ; Sharp et al., 2018 ; Molina et al., 2021 ; Çıtar-Dazıroğlu et al., 2023).

Les fibres réfèrent aux glucides naturellement présents dans l'alimentation (fruits, légumes, céréales, produits laitiers), principalement dans les végétaux, qui résistent à la digestion et à l'absorption dans l'intestin grêle chez les humains. On distingue principalement deux types de fibres : les fibres insolubles, qui aident à maintenir la régularité des selles, et les fibres solubles, qui aident à maintenir la consistance des selles et contribuent au sentiment de satiété (O'Grady et al., 2018). Bien que ces deux catégories de fibres contribuent au bon fonctionnement gastro-intestinal, les fibres solubles ont la spécificité d'inclure une sous-catégorie particulière de fibres qui sert de nourriture aux bactéries intestinales considérées comme bénéfiques et conférant secondairement des bénéfices pour la santé humaine. Celles-ci sont connues sous le nom de fibres « prébiotiques » et sont principalement représentées par les fructo-oligosaccharides (FOS) et l'inuline, présents dans les végétaux (condiments, légumes, fruits…), ainsi que par les galacto-oligosaccharides (GOS) présents dans les produits laitiers (Davani-Davari et al., 2019). Ces fibres prébiotiques reconnues pour exercer des effets bénéfiques sur les troubles gastro-intestinaux (Gibson et al., 2017) pourraient potentiellement exercer des effets sur le comportement (pour revue, Desmedt et al., 2019). Néanmoins, ces données nécessitent d'être confirmées par de nouvelles études. Selon l'étude de Molina-Lopez et al. (2021), les enfants avec un TSA ont tendance à se trouver en-dessous des recommandations pour la consommation de fibres, au même titre cependant que les enfants au développement typique qui présentaient également des apports insuffisants en fibres. Selon certains auteurs (Mayes et al., 2019 ; Molina-Lopez et al., 2021), ces apports faibles en fibres pourraient s'expliquer par une consommation trop faible en fruits, légumes et céréales complètes mais aussi par une tendance des enfants avec un TSA à préférer les aliments riches en énergie, comme les carbohydrates simples et les snacks, sans oublier la présence de sélectivité alimentaire qui exerce une influence sur la diversité des aliments habituellement consommés. A contrario, trois études (pour revue, Esteban-Figuerola et al., 2019) ont indiqué que les enfants avec un TSA auraient tendance à manger plus de fruits et de légumes que les enfants au développement typique. Notons, que les comportements alimentaires atypiques n'ont pas été pris en compte de la même façon dans ces différentes études, ce qui pourrait potentiellement expliquer les différences retrouvées dans la consommation de fruits et de légumes entre les études. Notons également, que de façon générale très peu d'études se sont intéressées aux consommations de fibres, de fruits et de légumes dans cette population et qu'aucune n'a évalué les apports en fibres prébiotiques. De nouvelles études semblent nécessaires en vue d'éclaircir et d'approfondir les données actuelles. Les acides gras oméga-3, eux, font partie des acides gras polyinsaturés (AGPI) et regroupent l'acide alpha-linolénique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), qui ont tous comme source principale l'alimentation. L'ALA est un acide gras essentiel. Cela signifie que notre corps n'est pas capable de le fabriquer et qu'il faut que nous le trouvions dans notre alimentation. L'ALA est présent en quantité dans certaines huiles et certaines graines tandis que l'EPA et le DHA sont présents en quantités élevées dans les poissons gras (National Institute of Health, 2023). Les acides gras oméga-3 sont particulièrement importants pour le bon fonctionnement du système nerveux et contribuent au développement et au fonctionnement cérébral. Ils exercent notamment une influence sur les protéines membranaires (récepteurs, canaux ioniques), modulent la neurotransmission, ont des effets sur l'expression génique et sont des précurseurs de médiateurs lipidiques impliqués dans la modulation de la réponse inflammatoire (Dyall & Michael-Titus, 2008). Or, les enfants avec un TSA semblent présenter une consommation en acides gras oméga-3 qui n'est pas optimale. De façon générale, l'apport

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

en oméga-3 serait insuffisant chez tous les enfants qu'ils présentent ou non un TSA. Mais cette insuffisance serait significativement plus importante et élevée chez les enfants avec un TSA (Çıtar Dazıroğlu et al., 2023). Certains chercheurs montrent également que ces derniers consomment moins de poissons en comparaison aux enfants neurotypiques (Dubourdieu, 2022). Une étude menée sur 72 enfants avec un TSA âgés de 2 à 12 ans a démontré que 90.28% de l'échantillon n'atteignait pas les recommandations en matière de consommation de poissons (2 fois par semaine) (Ahumada, 2022), ce qui pourrait notamment expliquer l'apport faible en acides gras oméga-3 chez les enfants avec un TSA (pour revue, Esteban-Figuerola, 2019). Ceci se traduit vraisemblablement au niveau du statut nutritionnel de ces derniers, puisque Jory, en 2016, a mis en évidence des taux significativement bas d'EPA et de DHA dans les globules rouges d'un groupe de 11 enfants canadiens avec un TSA (2 à 4 ans). De plus, des études (Arastoo et al., 2018 ; Qi et al., 2022) soulignent une insuffisance du taux de vitamine D dans le corps des enfants avec un TSA. La vitamine D est unique en son genre et se distingue des autres vitamines par son origine. En effet, les êtres humains obtiennent cette vitamine soit par le biais de l'alimentation, soit par le biais de l'épiderme à la suite d'une exposition au soleil. Elle est connue pour occuper une place importante dans le système nerveux. La vitamine D régule la différentiation, la prolifération et la survie des neurones, elle joue un rôle dans la plasticité synaptique et dans la production des neurotransmetteurs, mais elle est aussi impliquée dans la régulation de l'humeur et présente des effets anti-inflammatoires au niveau cérébral (Bivona et al., 2019). En 2018, Arastoo et ses collègues ont réalisé des analyses sanguines auprès de 31 enfants avec un TSA âgés de 5 à 12 ans. Ils ont mis en évidence un taux de vitamine D significativement plus bas dans le sérum sanguin des enfants ayant un TSA, comparativement aux enfants neurotypiques, et ce, malgré le fait qu'il n'existait aucune différence concernant l'exposition quotidienne au soleil des deux groupes d'enfants. L'étude menée par Qi et ses collègues (2022) sur un plus grand nombre de participants (1321 enfants avec TSA âgés de 2 à 7 ans) confirme ces résultats. À l'instar d'Arastoo et ses collègues (2018), ils mettent en évidence un taux de vitamine D significativement plus bas dans le sérum des enfants avec un TSA en comparaison aux enfants neurotypiques. De plus, ils affirment que les enfants ayant un taux faible de vitamine D présentent une symptomatologie autistique plus sévère.

Par ailleurs, l'ampleur des déséquilibres nutritionnels augmenterait en fonction de la présence de sélectivité alimentaire et du degré de sévérité de celle-ci (Molina et al., 2020 ; Sharp et al. 2018). Une étude récente menée par Sharp et ses collègues (2018) sur une population de 70 enfants âgés de 2 à 17 ans avec un TSA et une sélectivité alimentaire considérée comme sévère (caractérisée par le refus de consommer une ou plusieurs catégories d'aliments ou une restriction du nombre d'aliments consommés de 5 à moins de 5 aliments différents par semaine) a mis en évidence que 75% de l'échantillon présentait un régime alimentaire à risque élevé de carences (5 ou plus). Ces résultats ont également mis en évidence que 67% des enfants avec un TSA avec une sélectivité alimentaire sévère ne consommaient pas de légumes et que 27% d'entre eux ne consommaient pas de fruits. De plus, ils présentaient des taux élevés de déséquilibres en fibres (91%), vitamines D (97 %), E (83%), et calcium (71%). Sachant que les fibres contribuent au maintien de l'équilibre gastro-intestinal et que les personnes avec un TSA ont tendance à présenter des troubles gastro-intestinaux de façon fréquente (Lefter et al., 2019), l'apport en fibres semble constituer un paramètre important à prendre en compte. Wallace et ses collègues (2018) ont, quant à eux, mis en évidence que la néophobie associée à la présence de traits autistiques prédisait un poids plus élevé.

Enfin, en ce qui concerne les adultes, les données d'étude sur le statut nutritionnel sont très peu nombreuses. Une seule étude japonaise (Nakamura et al., 2019) menée sur 2053 personnes adultes (avec et sans TSA) a mis en évidence que plus la présence de traits autistiques était élevée, plus la consommation de glucides était élevée et inversement, plus les apports en protéines, minéraux, vitamines et fibres étaient faibles. Des traits autistiques sévères étaient également en lien avec une consommation plus faible de légumes et de poisson. Ceci suggère que la présence de traits autistiques impacterait le régime alimentaire dans la population d'adultes avec et sans TSA. Néanmoins, il est nécessaire de conduire de nouvelles études auprès des personnes avec un TSA de cette tranche d'âge afin d'évaluer la présence éventuelle de déséquilibres nutritionnels ainsi

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

que les potentiels impacts d'une alimentation peu diversifiée à long terme, sachant que la sélectivité ne disparait pas forcément avec l'âge.

Partie II : Interventions de type éducatif ou nutritionnel

Vers une diversification alimentaire : méthodes d'intervention et éducatives

Les approches actuelles peuvent être regroupées selon deux types : les approches axées sur le traitement sensoriel et les approches cognitivo-comportementales de type analyse comportementale appliquée (ABA). Néanmoins, une prise en charge pluridisciplinaire incluant la prise en compte des dimensions médicale (gastro-entérologue), nutritionnelle (nutritionniste ou diététicien), psychologique (psychologue) et comportementale (ergothérapeute et logopède/orthophoniste) est de plus en plus recommandée, indépendamment du type d'approche comportementale ou sensorielle choisie (Beaudry-Bellefeuille et al., 2021). En effet, il est essentiel de comprendre l'origine du problème (sensorielle, motrice, comportementale…) afin de l'appréhender au mieux.

Les prises en charge axées sur un traitement sensoriel, comme leur nom l'indique, ont pour objectif de travailler sur les perceptions sensorielles (gustatives, olfactives, tactiles, visuelles…) afin d'amener les enfants, par le jeu, à explorer et se familiariser avec les aspects sensoriels des aliments. L'approche Sequential-Oral-Sensory (SOS) to feeding est une méthode d'intervention qui intègre la composante sensorielle en se basant sur la familiarisation et les étapes naturelles du développement du comportement alimentaire chez l'enfant afin d'augmenter la quantité et la variété des aliments consommés par ce dernier (Toomey & Ross, 2011). Elle intègre différentes dimensions impliquées dans le processus d'apprentissage de l'alimentation, à savoir : sensorielle, motrice, oro-motrice, comportementale, médicale, les aspects nutritionnels et l'environnement. Cette approche propose notamment un plan en six étapes hiérarchisées (tolérer visuellement, interagir sans toucher, sentir, toucher, goûter et manger) qui met en action un processus de désensibilisation encourageant les enfants à interagir avec les aliments. Autrement dit, cette approche consiste à exposer l'enfant à certains aliments (qu'il n'aime pas ou qu'il ne connait pas) en lui laissant la possibilité de les explorer graduellement, à son propre rythme (suivant les six étapes), en lui laissant le contrôle de la situation (pas de sollicitation pour ingérer l'aliment). Le thérapeute (psychologue ou logopède/ orthophoniste ou ergothérapeute) va utiliser le jeu et les interactions sociales comme des éléments qui vont permettre de réduire chez l'enfant le niveau d'anxiété provoquée par la situation et de l'encourager dans son exploration des aliments. Cette approche préconise de présenter des aliments de consistances différentes (moelleuse, croustillante, dure…) et de veiller à présenter d'abord les consistances tolérées par l'enfant afin de faire en sorte que l'enfant reste le plus calme possible, et d'ensuite intégrer les consistances moins bien tolérées. Ces séances de jeu avec la nourriture vont permettre à l'enfant de développer progressivement ses compétences relatives à l'alimentation. La diversification des consistances va notamment permettre à l'enfant de développer ses compétences oro-motrices. Bien qu'elle ne soit pas initialement destinée aux enfants avec un TSA, cette approche est de plus en plus utilisée auprès de cette population (pour revue, Esposito et al., 2023). Une étude récente de Galpin et ses collègues (2018) a appliqué cette méthode dans une classe de 19 enfants avec un TSA (4 à 10 ans) présentant des difficultés de communication pendant 12 semaines, sur un ensemble de 52 aliments présentant des textures différentes (protéines, carbohydrates, végétaux, liquides et sauces). Les résultats indiquent une diminution des comportements problématiques durant les repas, de la sélectivité alimentaire et du refus d'aliments, évalués avec le questionnaire Brief Autism Mealtime Behavior Inventory (BAMBI). Une augmentation de la tendance à goûter des fruits et des légumes a également été observée durant l'intervention. Un autre exemple d'intervention nous est donné par l'étude de Thorsteinsdottir et ses collègues (2021) menée auprès de 33 enfants (8 à 12 ans) présentant des troubles du neurodéveloppement (TSA et trouble de l'attention) dans le cadre d'un programme d'éducation axé sur l'exploration sensorielle des aliments d'origine végétale, lors d'activités de cuisine réalisées en dyade parent-enfant. Il consistait en 2 séances de 2h d'éducation parentale et 6 séances de 90 minutes parent-enfant axées sur la préparation d'aliments et le jeu. Les résultats indiquent des améliorations de la sélectivité alimentaire ainsi qu'une meilleure acceptation

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

des légumes, des noix et des graines mais pas des fruits chez les enfants avec un TSA. De façon générale, l'approche sensorielle semble prometteuse en tant que moyen simple, non invasif et efficace pour réduire la sélectivité alimentaire et augmenter la variété des aliments à long terme.

Concernant les approches comportementales, leur objectif est d'analyser l'histoire alimentaire de l'enfant et les conséquences des expériences vécues sur son comportement actuel en prenant en compte les aspects sensoriels, moteurs, les facteurs médicaux et les évènements traumatiques en lien avec la nourriture. L'approche ABA constitue l'intervention de première ligne pour la prise en charge des problèmes en lien avec l'alimentation et la base des interventions comportementales. Cette approche serait aussi efficace, qu'elle soit administrée à domicile par un parent ou à l'extérieur par un professionnel, et repose sur des méthodes comportementales bien établies (renforcement différencié, extinction, exposition graduelle, mélange d'aliments préférés et non préférés…) (pour revue, Esposito et al., 2023). En 2019, l'étude de Peterson et ses collègues a mis en évidence l'efficacité de l'approche ABA auprès de 6 enfants (3 à 10 ans) avec un TSA présentant une sélectivité alimentaire. Les résultats indiquent une amélioration de l'acceptation des aliments dans le groupe ayant bénéficié de la méthode ABA en comparaison au groupe contrôle. Plus récemment, la même équipe (Crowley et al., 2020) a mis en évidence l'efficacité des méthodes comportementales sur le phénomène de résistance au changement caractéristique du TSA, auprès de 7 enfants (2 à 8 ans) présentant une sélectivité alimentaire considérée comme pathologique (ARFID) et des problèmes de comportement durant les repas. L'objectif était d'apprendre aux participants à consommer un aliment généralement refusé par l'enfant, dit « alternatif », même lorsqu'un aliment aimé par l'enfant, dit « résistant au changement » était disponible en même temps. Lors de séances individuelles, en présence des parents, les chercheurs ont confronté les enfants à des situations de choix différentes : choix libre (aliment résistant au changement vs. aliment alternatif) ; choix asymétrique (aliment résistant au changement vs. aliment alternatif renforcé par une récompense) et choix unique (aliment alternatif renforcé par une récompense). Les résultats indiquent que la consommation de l'aliment alternatif en présence de l'aliment résistant au changement a augmenté pour 2 participants lors de la condition asymétrique et pour les 5 autres après un épisode de choix unique, avec l'aide du parent pour guider la nourriture vers la bouche de l'enfant. Ces résultats sont importants, car ils indiquent que les participants consomment des aliments alternatifs alors que leurs aliments préférés sont également présents, ces conditions étant similaires au contexte des repas où les enfants doivent choisir entre différents aliments.

Une analyse comparative des résultats d'études sur les interventions visant à corriger les problèmes en lien avec le comportement alimentaire a mis en évidence qu'environ 80% des études actuelles portent sur des méthodes d'interventions destinées à des professionnels (logopèdes/ orthophonistes, psychologues et ergothérapeutes) et seulement 58,3% proposent des formations pour les parents (pour revue, Esposito et al., 2023). Certaines études ont montré l'efficacité d'interventions conduites par les parents, celles-ci étant considérées comme evidence-based practice (pratique basée sur les preuves) pour les problèmes de comportements et l'apprentissage de nouvelles compétences. L'étude de Muldoon & Cosbey (2018), a évalué l'efficacité d'une méthode d'intervention sur la famille, nommée Easing Anxiety Together with Understanding and Perseverance (EAT-UP™) et ayant pour but d'améliorer l'acceptation d'aliments des enfants avec un TSA à la maison. Trois familles ayant des enfants avec un TSA âgés de 3 à 5 ans ont suivi un programme d'entrainement avec un professionnel pendant 6 mois visant à développer des stratégies comportementales adaptées à la situation de l'enfant, incluant la communication pendant les repas, la manipulation d'aliments et les changements dans l'environnement physique et social. Une augmentation de l'acceptation d'aliments et de la variété de l'alimentation ainsi qu'une diminution des comportements problématiques durant les repas ont été observées chez tous les participants. De même, Sharp et ses collègues (2019) ont évalué l'efficacité du programme Managing Eating Aversions and Limited variety (MEAL) destiné à former les parents à l'éducation nutritionnelle et au développement de stratégies visant à structurer les repas et à augmenter la variété d'aliments consommés par leur enfant, en comparaison à un programme éducationnel qui n'était pas en lien avec la nutrition. Au total, 38 dyades enfant-parent ont participé à l'étude

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

(enfants âgés de 3,5 ans à 6 ans). Les résultats indiquent que le programme MEAL serait efficace pour diminuer la sélectivité alimentaire modérée chez les enfants avec un TSA - améliorations des scores à l'échelle d'évaluation de la sélectivité alimentaire (BAMBI) et augmentation des quantités consommées par les enfants. Une autre étude (Clark et al., 2020) appuie les résultats précédents et met en évidence l'efficacité et la faisabilité d'un programme d'éducation parentale dispensé par vidéoconférence. Enfin récemment, une étude (Buro et al., 2022) a mis en évidence la faisabilité d'un programme d'éducation nutritionnelle virtuel destiné aux adolescents avec un TSA sans déficience intellectuelle, visant à promouvoir une alimentation équilibrée et développer des compétences en lien avec l'alimentation.

Ainsi, différentes approches peuvent être appliquées en fonction de la situation de l'enfant et des ressources de la famille. Les données actuelles soulignent l'importance de prendre en considération le traitement sensoriel et les aspects comportementaux dans le cadre d'interventions visant à diversifier l'alimentation des enfants avec un TSA. Toutefois, d'après les données actuelles l'efficacité des méthodes axées sur le traitement sensoriel seul peut s'avérer difficilement évaluable (pour revue, Gosa et al., 2020) et celles-ci resteraient moins efficaces que les approches comportementales (pour revue, Esposito et al., 2023). Par ailleurs, il est important de constater que bien que la sélectivité alimentaire persiste avec l'âge, il existe peu de données sur les prises en charge chez les adolescents (Buro et al., 2022) et l'offre de prise en charge visant à diversifier l'alimentation chez les adultes est quasiment inexistante (Pubylski-Yanofchick et al., 2021).

Supplémentations nutritionnelles spécifiques

Fibres

Durant ces vingt dernières années, les études sur l'axe intestin-cerveau, en particulier sur la composition du microbiote intestinal, se sont multipliées. D'une part, de précédentes études ont mis en évidence que les enfants avec un TSA auraient tendance à présenter des compositions du microbiote intestinal significativement différentes de la population générale (pour revue, Iglesias-Vázquez et al., 2020). D'autre part, la présence élevée de troubles gastro-intestinaux au sein de cette population a été mise en lien avec la sévérité des symptômes autistiques chez certains enfants avec un TSA (Adams et al., 2011). Dès lors, ces constatations ont conduit les chercheurs à étudier l'hypothèse selon laquelle des déséquilibres de la sphère gastro-intestinale pourraient être en lien avec les symptômes autistiques. Les données actuelles indiquent que la composition du microbiote intestinal pourrait exercer une influence sur le comportement social, toutefois, les résultats les plus probants proviennent d'études précliniques menées sur des souris, bien que quelques études cliniques menées auprès d'enfants avec un TSA aient montré des résultats encourageants (pour revue, Alharthi et al., 2022). Actuellement, de nouvelles recherches portent sur l'effet potentiel des prébiotiques qui présentent la capacité de modifier la composition du microbiote intestinal. À ce jour, trois études, avec groupe contrôle, ont évalué l'effet des prébiotiques chez les enfants avec un TSA et deux ont obtenu des résultats encourageants. Tout d'abord, l'étude de Grimaldi et ses collègues (2018) menée auprès de 26 d'enfants avec un TSA (4 à 11 ans) a mis en évidence qu'un apport en fibres prébiotiques (galacto-oligosaccharides, 1.8g/jour) pendant 6 semaines modifiait la composition du microbiote intestinal et améliorait significativement les comportements sociaux (Autism Treatment Evaluation Checklist et Quotient du spectre autistique) chez les enfants qui suivaient un régime restrictif excluant toute forme d'allergènes, essentiellement la caséine et le gluten. Une autre étude de Inoue et ses collègues (2019), menée auprès de 13 enfants avec un TSA (4 à 9 ans) et présentant une constipation, a mis en évidence qu'un apport en fibres prébiotiques (gomme guar hydrolysée 6g/jour) contribuait à améliorer l'état de déséquilibre intestinal et les symptômes de constipation, atténuant par conséquent le phénomène inflammatoire initialement détecté et l'irritabilité comportementale associée (Aberant Behavior Checklist-Japan). Plus récemment, l'étude pilote de Palmer et ses collègues (2022), menée auprès de 33 enfants avec un TSA (4 à 10 ans), a mis en évidence qu'une supplémentation en galacto-oligosaccharides (2.4g g/jour) pendant 6 semaines permettait d'augmenter le taux de bactéries du genre *Bifidobacterium* (considérées comme bénéfiques). Des améliorations des comportements pendant les repas (60% vs. 67%) et de la qualité de vie des parents (23% vs. 4%) ont été constatées dans le groupe ayant reçu des prébiotiques et également dans le groupe contrôle qui n'a pas reçu de prébiotiques, suggérant la présence d'un effet placebo. Selon les auteurs, les améliorations comportementales observées pourraient éventuellement avoir été influencées par le fait que tous les parents ont bénéficié d'une séance de conseils sur l'alimentation basée sur l'approche SOS pendant l'intervention.

Acides gras oméga-3

Les premières études de supplémentation d'acides gras oméga-3 auprès d'enfants avec un TSA datent du début du 21ème siècle. Celles-ci mettaient en avant une amélioration des symptômes autistiques, dont les habiletés sociales (Bell et al., 2004 ; Meiri et al., 2009 ; Ooi et al., 2015), les comportements stéréotypés (Ooi et al., 2015), le langage (Meiri et al., 2009) ou encore les symptômes d'irritabilité et d'agressivité (Bell et al., 2004). Les études les plus récentes confirment les précédentes recherches quant aux effets bénéfiques d'une supplémentation d'acides gras oméga-3 chez les enfants avec un TSA. En 2018, Keim et ses collègues indiquent une diminution des symptômes touchant les domaines socio-émotionnel, socio-communicationnel et les comportements stéréotypés chez les enfants avec un TSA (18 à 38 mois) nés prématurément et ayant bénéficié d'un complément d'huile de poisson combinant des acides gras oméga-3, oméga-6 et oméga-9 (15 enfants du groupe expérimental vs. 16 enfants du groupe contrôle). Mazahery et ses collègues (2019) montrent, quant à eux, une tendance d'amélioration des capacités de réciprocité sociale chez 29 enfants avec un TSA (2,5 à 8 ans) supplémentés en DHA. Un an plus tard, cette même équipe de chercheurs (Mazahery et al., 2020) relatera cette fois une amélioration de la conscience sociale, du fonctionnement socio-communicationnel et de la motivation sociale chez 16 enfants avec un TSA (4 à 7 ans) présentant un taux d'inflammation élevé dans le corps et supplémentés en DHA. Ces derniers suggèreront que l'état inflammatoire a la capacité de moduler la réponse aux supplémentations d'acides gras oméga-3 et que les enfants avec un TSA présentant des taux élevés d'inflammation pourraient davantage tirer profit d'une supplémentation quotidienne en acides gras oméga-3. Des résultats semblables ont été obtenus par Doaei et ses collègues (2021) lors de leur étude menée auprès de 54 enfants avec un TSA (5 à 15 ans) présentant des symptômes modérés à sévères. Les participants du groupe expérimental ont bénéficié d'une supplémentation en acides gras oméga-3 (EPA + DHA) durant huit semaines tandis que le groupe contrôle a reçu un placebo. À la fin de l'étude, les enfants du groupe expérimental présentaient une amélioration des comportements stéréotypés, de la communication sociale ainsi que du score total du Gilliam Autism Rating Scale (échelle d'évaluation des symptômes d'un TSA).

Vitamine D

Les constats de carence en vitamine D chez les enfants avec un TSA ont poussé les chercheurs à réaliser des études basées sur une supplémentation de vitamine D. Jia et ses collègues (2019) rapportent une étude de cas réalisée sur trois enfants atteints d'un TSA (âgés de 19 mois, 38 mois et 48 mois) chez qui ils ont administré de la vitamine D par les voies orale et intramusculaire. Un mois plus tard, ils ont remarqué une amélioration des compétences sociales et du langage. Ces améliorations seraient en lien avec l'augmentation du taux de vitamine D dans le sérum sanguin à la suite de la supplémentation. En 2020, Javadfar et ses collègues ont travaillé avec 26 enfants avec un TSA, âgés de 3 à 13 ans, assignés à deux groupes : l'un recevant une supplémentation de vitamine D et l'autre un placebo. Après 15 semaines, les enfants avec un TSA ayant reçu un supplément de vitamine D présentaient moins de symptômes et une sévérité moindre de ceux-ci. La même année, Mazahery et ses collègues (2020) ont montré une amélioration des compétences socio-communicationnelles chez 9 enfants atteints de TSA (4 à 7 ans) présentant un niveau d'inflammation élevé dans leur corps et supplémentés en vitamine D.

Antioxydants

Le terme de « stress oxydatif » fait référence au déséquilibre entre la synthèse de radicaux libres et la faculté de l'organisme à réduire leurs effets délétères grâce à des mécanismes de protection antioxydants. Le stress oxydatif serait impliqué dans l'occurrence, la progression et la sévérité d'une multitude de troubles et pathologies, dont le TSA (Manivasagam et al., 2020). En effet, les individus avec un TSA présenteraient des taux élevés d'indicateurs

de stress oxydatif ainsi qu'une accumulation d'éléments pro-oxydants dans leur corps (Manivasagam et al., 2020). Les chercheurs se sont donc intéressés aux effets d'une supplémentation d'antioxydant sur la symptomatologie autistique. En 2018, Mousavinejad et ses collègues ont travaillé avec 78 enfants atteints d'un TSA, âgés de 3 à 12 ans. Durant trois mois, les enfants du groupe expérimental ont reçu une supplémentation de coenzyme Q10, qui est un antioxydant favorisant la protection des phospholipides et des protéines membranaires contre des dommages oxydatifs. Les auteurs ont remarqué une amélioration significative de la symptomatologie autistique, du sommeil ainsi que de troubles gastro-intestinaux chez les enfants ayant bénéficié d'une supplémentation. Ils ont par ailleurs rapporté l'existence d'une corrélation entre les facteurs de stress oxydatif et la sévérité du TSA. De plus, la supplémentation de coenzyme Q10 aurait permis une augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes chez ces enfants. Les effets d'une supplémentation d'antioxydant sur le sommeil ont aussi été démontrés par Mehrazad-Saber et ses collègues (2018). Leur étude incluait 50 enfants avec un TSA, âgés de 4 à 16 ans et présentant des troubles du sommeil. La moitié des enfants a bénéficié d'une supplémentation en L-carnosine, un acide aminé ayant des propriétés antioxydantes et neuroprotectrices (Abraham et al., 2019) et l'autre moitié d'un placebo. Après deux mois de traitement, les enfants supplémentés montraient une diminution des troubles du sommeil, de la somnolence diurne ainsi que des parasomnies à l'endormissement [mouvements, comportements, émotions, perceptions et rêves anormaux pouvant survenir pendant l'endormissement ou le sommeil (Mehrazad-Saber et al., 2018, p.74)]. Hendouei et ses collègues (2020) se sont, quant à eux, intéressés aux effets d'une supplémentation en resvératrol chez des enfants avec un TSA (4 à 12 ans) et traités avec un antipsychotique (rispéridone). Le resvératrol est un polyphénol considéré comme neuroprotecteur grâce à ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Le groupe supplémenté en resvératrol présentait une diminution des symptômes d'hyperactivité et de non-compliance (difficulté à adhérer aux règles), par rapport au groupe non-supplémenté. Ainsi, les auteurs suggèrent qu'une consommation de fruits riches en resvératrol, tels que les raisins et les baies, pourrait améliorer les symptômes d'hyperactivité et de non-compliance chez les enfants avec un TSA. De la même manière, Momtazmanesh et ses collègues (2020) ont étudié le rôle du sulforaphane comme traitement adjuvant chez 60 enfants avec un TSA âgés entre 4 et 12 ans et traités à la rispéridone. Le sulforaphane, présent dans les légumes crucifères (chou, brocoli, navet, roquette…), a lui aussi des propriétés antioxydantes. Ils ont confirmé l'effet bénéfique d'une supplémentation en antioxydant sur les symptômes d'irritabilité, d'hyperactivité et de non-compliance.

En somme, les études interventionnelles basées sur une supplémentation avec certains nutriments spécifiques sont assez courantes et semblent efficaces chez les enfants avec un TSA. Les résultats obtenus restent cependant à confirmer par de futures recherches. Les études sur le statut nutritionnel des adultes atteints d'un TSA sont, quant à elles, quasi-inexistantes, tout comme l'évaluation de supplémentations nutritionnelles chez ces personnes. Ces études seraient pourtant d'un grand intérêt. Évaluer le statut nutritionnel d'adultes présentant un TSA pourrait permettre d'identifier d'éventuels déficits ou carences nutritionnels. Et l'étude des effets d'une supplémentation nutritionnelle ciblée, chez des adultes avec un TSA, permettrait peut-être de compenser d'éventuels carences ou déficits nutritionnels et/ ou d'agir sur des symptômes relatifs au TSA.

Discussion - Conclusion

Comme précédemment mentionné, s'alimenter est le fruit d'un apprentissage complexe qui met en action différentes compétences associées à des dimensions notamment sensorielles, motrices, cognitives et sociales dont certaines peuvent être difficiles à intégrer pour les personnes avec un TSA. D'autres facteurs, comme les niveaux de fonctionnement cognitif, adaptatif et exécutif pourraient également être impliqués dans le développement du comportement alimentaire. Les enfants avec un TSA manifestent fréquemment des comportements alimentaires atypiques, parfois inadéquats, notamment de type sélectivité alimentaire ou néophobie. Ils présentent également, plus souvent que les enfants au développement typique, des problèmes de poids et des apports nutritionnels déséquilibrés et/ou en dessous des recommandations nutritionnelles notamment en ce qui concerne les apports en fibres, acides gras oméga-3, vitamine D et calcium.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Ces déséquilibres seraient accentués par la présence d'une sélectivité alimentaire ou d'une néophobie. La présence ou l'absence de sélectivité alimentaire et le niveau de sévérité associé à cette sélectivité semblent des paramètres importants à considérer pour évaluer les risques de déséquilibres alimentaires. Pour autant, pour le moment, les données actuelles ne permettent pas de déterminer clairement si les problèmes de poids ou les déséquilibres alimentaires observés dans la population autistique sont dus uniquement à l'impact des comportements alimentaires atypiques des personnes avec un TSA. De plus, l'absence d'harmonisation des critères de sévérité de la sélectivité rend difficile la comparaison entre les études menées jusqu'ici.

Afin d'améliorer la diversité alimentaire et le statut nutritionnel des enfants avec un TSA, plusieurs types d'interventions ont été évaluées ces dernières années. Les résultats d'études mettent en évidence que le traitement sensoriel constitue un élément important sur lequel travailler, mais que les approches uniquement sensorielles ne seraient pas toujours suffisantes. D'autre part, diverses approches éducatives et comportementales destinées aux jeunes avec un TSA ont montré leur efficacité dans la réduction des problèmes en lien avec l'alimentation et l'augmentation de la diversité des aliments consommés. Les approches comportementales pourraient donc être complémentaires aux approches sensorielles. Les approches d'éducation parentale ont également démontré leur intérêt et présentent l'avantage de pouvoir être mises en pratique quotidiennement et d'être peu coûteuses. De façon générale, l'approche multidisciplinaire, la participation active des parents, le suivi de l'enfant et la prise en compte des particularités sensorielles de celui-ci constituent des éléments favorisant l'augmentation de l'efficacité des prises en charge (Beaudry-Bellefeuille et al., 2021). Outre ces approches, les études interventionnelles, réalisées entre 2018 et 2023, basées sur des supplémentations en vitamine D, antioxydants, acides gras oméga-3 ou fibres prébiotiques ont mis en évidence des résultats positifs, avec des améliorations de la symptomatologie autistique mais également des aspects plus généraux du comportement (irritabilité, par exemple) et du statut nutritionnel chez les enfants avec un TSA. Dès lors, ces résultats amènent à s'interroger sur l'effet spécifique ou général de ces supplémentations. En effet, il semble raisonnable de considérer qu'une amélioration de l'état physique de la personne peut conduire à des améliorations de son comportement de façon générale, conduisant possiblement à une amélioration indirecte des symptômes dits autistiques. La question est de savoir si les supplémentations en fibres prébiotiques, acides gras oméga-3, vitamine D ou antioxydant ont des effets spécifiques sur les symptômes autistiques ou des effets généraux sur le comportement. Les données actuelles apportent des éléments qui tendent à soutenir les deux hypothèses, mais ne permettent pas de répondre à cette question clairement. Il est également nécessaire d'envisager que l'intérêt de ces supplémentations puisse concerner certains sous-groupes d'enfants avec un TSA plus que d'autres : enfants présentant des taux élevés d'inflammation, présentant des troubles gastro-intestinaux, présentant une dysbiose, ou un déficit d'apport en certains nutriments.

Par ailleurs, les données actuelles portent majoritairement sur les enfants et on ne dispose que de très peu de données sur les populations adolescentes et adultes avec un TSA. On ignore, dès lors, les possibles déséquilibres nutritionnels qu'elles pourraient présenter et les effets à long terme d'une sélectivité alimentaire sur ces populations. Enfin, il n'existe pas de prise en charge spécifique pour les adultes et peu pour les adolescents, bien que certaines méthodes comportementales et sensorielles puissent être transposables à différents âges. Dès lors, il conviendrait, tout d'abord, d'approfondir l'étude des problèmes auxquels ces populations sont confrontées et les possibles impacts de ceux-ci sur leur statut nutritionnel, leur santé et éventuellement sur leur qualité de vie, pour ensuite développer des prises en charge adaptées.

Ces dernières années ont été riches en études sur l'alimentation des personnes avec un TSA, et plus particulièrement les enfants. Ces études confirment certains aspects déjà connus (sélectivité, sensorialité, acides gras oméga-3) et d'autres études apportent des innovations en termes de prises en charge ou de supplémentations. Il est évident que les avancées des connaissances générales sur l'alimentation et le fonctionnement du système nerveux ont contribué à élargir les pistes d'intervention pour les personnes avec un TSA (étude du microbiote et fibres prébiotiques, par exemple). Les efforts doivent cependant

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

continuer pour comprendre encore mieux les déterminants du comportement alimentaire, pour harmoniser - voire standardiser - l'évaluation de la sélectivité alimentaire et développer des prises en charge utiles à tout âge, pour petits et grands.

Conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

Abraham, D.A., Narasimhan, U., Christy, S., & Ganesan, R.M. (2020). Effect of L-Carnosine as adjunctive therapy in the management of children with autism spectrum disorder : a randomized controlled study. *Amino Acids, 52*, 1521-1528. https ://doi.org/10.1007/s00726-020-02909-1

Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism–comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC gastroenterology, 11*(1), 1-13. https ://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). (2011). Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. https ://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359Ra.pdf

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). (2010). Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement. https ://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0099Ra.pdf

Alharthi, A., Alhazmi, S., Alburae, N., & Bahieldin, A. (2022). The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(3), 1363.

American Psychiatric Association (APA) (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC : APA.

Ahumada, D., Guzman, B., Rebolledo, S., Opazo, K., Marileo, L., Parra-Soto, S., & Viscardi, S. (2022). Eating patterns in children with autism spectrum disorder. *Healthcare, 10*(10), 1-10. https ://doi.org/10.3390/healthcare10101829

Arastoo, A.A., Khojastehkia, H., Rahimi, Z., Khafaie, M.A., Hosseini, S.A., Mansoori, S.M., … & Cheraghi, M. (2018). Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in children with autism spectrum disorder. *Italian Journal of Pediatrics, 44*, 1-5. https ://doi.org/10.1186/s13052-018-0587-5

Bandini, L. G., Anderson, S. E., Curtin, C., Cermak, S., Evans, E. W., Scampini, R., ... Must, A. (2010). Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *The Journal of pediatrics, 157*(2), 259-264.

Bandini, L. G., Curtin, C., Phillips, S., Anderson, S. E., Maslin, M., & Must, A. (2017). Changes in food selectivity in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 47*, 439-446.

Baraskewich, J., von Ranson, K. M., McCrimmon, A., & McMorris, C. A. (2021). Feeding and eating problems in children and adolescents with autism : A scoping review. *Autism, 25*(6), 1505-1519.

Barber, C.N., & Raben, D.M. (2019). Lipid metabolism crosstalk in the brain : glia and neurons. *Frontiers in Cellular Neurosciences, 13*, 1-5. https ://doi.org/10.3389/fncel.2019.00212

Beaudry-Bellefeuille, I., Pomoni, M., Welch, A., Moriyon-Iglesias, T., Suarez-Gonzalez, M., & Ramos-Polo, E. (2021). Multidisciplinary approach to assessment and intervention of feeding problems in children with autism spectrum disorders : a clinical perspective. *Irish Journal of Occupational Therapy, 49*(2), 77-83.

Bell, J. G., Mackinlay, E. E., Dick, J. R., MacDonald, D. J., Boyle, R., & Glen, A. (2004b). Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 71*(4), 201 204. https ://doi.org/10.1016/j.plefa.2004.03.008

Bivona, G., Gambino, C.M., Iacolino, G., & Ciaccio, M. (2019). Vitamin D and the nervous system. *Neurological Research, 41*(9), 827-835. https ://doi.org/10.1080/01616412.2019.1622872

Buro, A. W., Gray, H. L., Kirby, R. S., Marshall, J., Strange, M., Pang, T., ... Holloway, J. (2022). Feasibility of a virtual nutrition intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *Autism, 26*(6), 1436-1450.

Çitar-Daziroglu, M.E., & Sagdiçoglu-Celep, A.G. (2023). Determination of nutrient intake and dietary antioxidant capacity in autism spectrum disorder : a case-control study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-11. https ://doi.org/10.1007/s10803-023-05925-8

Chistol, L. T., Bandini, L. G., Must, A., Phillips, S., Cermak, S. A., & Curtin, C. (2018). Sensory sensitivity and food selectivity in children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders, 48*, 583-591.

Clark, R. J., Wilder, D. A., Kelley, M. E., & Ryan, V. (2020). Evaluation of instructions and video modeling to train parents to implement a structured meal procedure for food selectivity among children with autism. *Behavior Analysis in Practice, 13*, 674-678. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique - 2016. Bruxelles : CSS ; 2016. Avis n° 9285.

Crowley, J. G., Peterson, K. M., Fisher, W. W., & Piazza, C. C. (2020). Treating food selectivity as resistance to change in children with autism spectrum disorder. *Journal of Applied Behavior Analysis, 53*(4), 2002-2023.

Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics : definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods, 8*(3), 92.

Desmedt, O., Broers, V. J., Zamariola, G., Pachikian, B., Delzenne, N., & Luminet, O. (2019). Effects of prebiotics on affect and cognition in human intervention studies. *Nutrition Reviews, 77*(2), 81-95.

Diamond,A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology, 64*, 135-168.

Doaei, S., Bourbour, F., Teymoori, Z., Jafari, F., Kalantari, N., Torki, S.A., … Gholamalizadeh, M. (2021). The effect of omega-3 acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism : a randomized clinical trial. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism, 27*(1), 12-18. https ://doi.org/10.5114/pedm.2020.101806

Dubourdieu, P.M., & Guerendian, M. (2022). Dietary intake, nutritional status and sensory profile in children with autism spectrum disorder and typical development. Nutrients, 14(10), 1-14. https ://doi.org/10.3390/nu14102155

Dyall, S.C., & Michael-Titus, A.T. (2008). Neurological benefits of omega-3 fatty acids. NeuroMolecular Medicine, 10, 219-235. https ://doi.org/10.1007/s12017-008-8036-z

Egbert, A. H., Creber, C., Loren, D. M., & Bohnert, A. M. (2019). Executive function and dietary intake in youth : A systematic review of the literature. Appetite, 139, 197-212.

Esposito, M., Mirizzi, P., Fadda, R., Pirollo, C., Ricciardi, O., Mazza, M., & Valenti, M. (2023). Food Selectivity in Children with Autism : Guidelines for Assessment and Clinical Interventions. International Journal of Environmental Research and Public Health, 20(6), 5092.

Etievant, P., Bellisle, F., Dallongeville, J., Etile, F., Guichard, E., Padilla, M., & Romon-Rousseaux, M. (2010). Les comportements alimentaires. Quels en sont les déterminants ? Quelles actions, pour quels effets ? (n° étude : 18285) INRA.

Esteban-Figuerola, P., Canals, J., Fernandez-Cao, J.C., & Val, V.A. (2019). Differences in food consumption and nutritional intake between children with autism spectrum disorders and typically developing children : a meta-analysis. *Autism, 23*(5), 1079-1095. https ://doi.org/10.1177/1362361318794179

Galpin, J., Osman, L., & Paramore, C. (2018). Sensory Snack Time : A School-Based Intervention Addressing Food Selectivity in Autistic children. *Frontiers in Education, 3*. https ://doi.org/10.3389/feduc.2018.00077

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., ... & Reid, G. (2017). Expert consensus document : The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology, 14*(8), 491-502.

Gosa, M. M., Dodrill, P., Lefton-Greif, M. A., & Silverman, A. (2020). A multidisciplinary approach to pediatric feeding disorders : Roles of the speech-language pathologist and behavioral psychologist. *American Journal of Speech-Language Pathology, 29*(2S), 956-966.

Grevesse, P., Van Winghem, J., Franck, L., Dassy, M., Cormann, N., Charlier, D., & Hermans, D. (2020). *Le trouble alimentaire pédiatrique. Percentile, 25*, 12-5.

Grimaldi, R., Gibson, G. R., Vulevic, J., Giallourou, N., Castro-Mejía, J. L., Hansen, L. H., Leigh Gibson, E., Nielsen, D. S., & Costabile, A. (2018). A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome, 6*(1). https ://doi.org/10.1186/s40168-018-0523-3

Harris, H. A., Mou, Y., Dieleman, G. C., Voortman, T., & Jansen, P. W. (2022). Child autistic traits, food selectivity, and diet quality : a population-based study. *The Journal of Nutrition, 152*(3), 856-862.

Haytowitz, D. B., & Bhagwat, S. (2010). USDA database for the oxygen radical absorbance capacity (ORAC) of selected foods, Release 2. *US Department of Agriculture, 3*(1), 10-48.

Hendouei, F., Moghaddam, H.S., Mohammadi, M.R., Taslimi, N., Rezaei, F., & Akhondzadeh, S. (2020). Resveratrol as adjunctive therapy in treatment of irritability in children with autism : a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 45*(2), 324-334. https ://doi.org/10.1111/jcpt.13076

Herrnstein, R. J. (1961). Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 4*(3), 267.

Iglesias-Vázquez, L., Van Ginkel Riba, G., Arija, V., & Canals, J. (2020). Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder : a systematic review and metaanalysis. *Nutrients, 12*(3), 792.

Inoue, R., Sakaue, Y., Kawada, Y., Tamaki, R., Yasukawa, Z., Ozeki, M., Ueba, S., Sawai, C., Nonomura, K., Tsukahara, T., & Naito, Y. (2019). Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 64*(3), 217-223. https ://doi.org/10.3164/jcbn.18-105

Javadfar, Z., Abdollahzad, H., Moludi, J., Rezaeian, S., Amirian, H., Foroughi, A.A., … Mostafai, R. (2020). Effects of vitamin D supplementation on core symptoms, serum serotonin, and interleukin-6 in children with autism spectrum disorders : a randomized clinical trial. *Nutrition, 79*, 1-6. https ://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110986

Jia, F., Shan, L., Wang, B., Li, H., Feng, J., Xu, Z., & Saad, K. (2019). Fluctuations in clinical symptoms with changes in serum 25(OH) vitamin D levels in autistic children : three cases report. *Nutritional Neuroscience, 22*(12), 863-866. https ://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1458421

Jory, J. (2016). Abnormal fatty acids in Canadian children with autism. *Nutrition, 32*, 474-477. https ://doi.org/10.1016/j.nut.2015.10.019

Keim, S.A., Gracious, B., Boone, K.M., Klebanoff, M.A., Rogers, L.K., Rausch, J., … Rhoda, D.A. (2018). -3 and -6 fatty acid supplementation may reduce autism symptoms based on parent report in preterm toddlers. *The Journal of Nutrition, 148*(2), 227-235. https ://doi.org/10.1093/jn/nxx047

Kinnaird, E., Norton, C., Pimblett, C., Stewart, C., & Tchanturia, K. (2019). Eating as an autistic adult : An exploratory qualitative study. *PLoS One, 14*(8), 1-17.

Kuschner, E. S., Eisenberg, I. W., Orionzi, B., Simmons, W. K., Kenworthy, L., Martin, A., & Wallace, G. L. (2015). A preliminary study of self-reported food selectivity in adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders, 15*, 53-59.

Lefter, R., Ciobica, A., Timofte, D., Stanciu, C., & Trifan, A. (2019). A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. *Medicina, 56*(1), 11.

Luisier-Maret, A. C. (2017). Perception visuelle et olfactive chez les enfants avec un trouble du spectre de l'autisme : implications sur l'acceptation des aliments [Doctoral dissertation Université de Lyon ; Université de Fribourg (Suisse)].

Luisier, A. C., Petitpierre, G., Bérod, A. C., Richoz, A. R., Lao, J., Caldara, R., & Bensafi, M. (2019). Visual and hedonic perception of food stimuli in children with autism spectrum disorders and their relationship to food neophobia. *Perception, 48*(3), 197-213.

Maffei, M. F., Chenausky, K. V., Gill, S. V., Tager-Flusberg, H., & Green, J. R. (2023). Oromotor skills in autism spectrum disorder : A scoping review. *Autism Research*.

Manivasagam, T., Arunadevi, S., Essa, M.M., Saravanababu, C., Borah, A., Thenmozhi, A.J., & Qoronfleh, M.W. (2020). Role of oxidative stress and antioxidants in autism. Dans M.M. Essa & M.W. Qoronfleh (Eds.), Advances in neurobiology : Vol. 24. Personalized food intervention and therapy for autism spectrum disorder management. 193-206. *Springer*. https ://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7$_7$

Mayes, S. D., & Zickgraf, H. (2019). Atypical eating behaviors in children and adolescents with autism, ADHD, other disorders, and typical development. *Research in Autism Spectrum Disorders, 64*, 76-83.

Mazahery, H., Conlon, C.A., Beck, K.L., Mugridge, O., Kruger, M.C., Stonehouse, W., … Von Hurst, P.R. (2019). A randomized-controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of core symptoms of autism spectrum disorder in children. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 49*, 1778-1794. https ://doi.org/10.1007/s10803-018-3860-y

Mazahery, H., Conlon, C.A., Beck, K.L., Mugridge, O., Kruger, M.C., Stonehouse, W., … Von Hurst, P.R. (2020). Inflammation (IL-1) modifies the effect of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids on core symptoms of autism spectrum disorder—an exploratory pilot study. *Nutrients, 12*, 1-17. Doi :10.3390/nu12030661

Mehrazad-Saber, Z., Kheirouri, S., & Noorazar, S-G. (2018). Effects of L-carnosine supplementation on sleep disorders and disease severity in autistic children : a randomized, controlled clinical trial. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 123*(1), 72-77. https ://doi.org/10.1111/bcpt.12979

Meiri, G., Bichovsky, Y., & Belmaker, R.H. (2009). Omega-3 fatty acid treatment in autism. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 19*(4), 449-451. Doi :10.1089=cap.2008.0123

Molina-López, J., Leiva-García, B., Planells, E., & Planells, P. (2021). Food selectivity, nutritional inadequacies, and mealtime behavioral problems in children with autism spectrum disorder compared to neurotypical children. *International Journal of Eating Disorders, 54*(12), 2155-2166.

Momtazmanesh, S., Amirimoghaddam-yazdi, Z., Moghaddam, H.S., Mohammadi, M.R., & Ahondzadeh, S. (2020). Sulforaphane as an adjunctive treatment for irritability in children with autism spectrum disorder : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 74*(7), 398-405. https ://doi.org/10.1111/pcn.13016

Mousavinejad, E., Ghaffari, M.A., Riahi, F., Hajmohammadi, M., Tiznobeyk, Z., & Mousavinejad, M. (2018). Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and decreases antioxidant enzyme activity in children with autism spectrum disorders. *Psychiatry Research, 265*, 62-69. https ://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.061

Muldoon, D., & Cosbey, J. (2018). A family-centered feeding intervention to promote food acceptance and decrease challenging behaviors in children with ASD : Report of follow-up data on a train-the-trainer model using EAT-UP. *American Journal of Speech-Language Pathology, 27*(1), 278-287.

Nakamura, M., Nagahata, T., Miura, A., Okada, E., Shibata, Y., & Ojima, T. (2019). Association between dietary intake and autistic traits in Japanese working adults : findings from the Eating Habit and Well-Being Study. *Nutrients, 11*(12), 3010.

National institute of health office of dietary supplements (2023, 15 février). Omega-3 fatty acids. Consulté le 12 juin 2023 à l'adresse : https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/

Neyrinck, A. M., Nazare, J. A., Rodriguez, J., Jottard, R., Dib, S., Sothier, M., ... Delzenne, N. M. (2020). Development of a repertoire and a food frequency questionnaire for estimating dietary fiber intake considering prebiotics : input from the FiberTAG project. *Nutrients, 12*(9), 2824.

Nicklaus, S. (2018). Déterminants sensoriels et cognitifs des préférences et des choix alimentaires des enfants. *Innovations Agronomiques, 65*, 41-54.

O'Grady, J., O'Connor, E. M., & Shanahan, F. (2019). Dietary fibre in the era of microbiome science. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 49*(5), 506-515.

Ooi, Y.P., Weng, S.-J., Yang, L.Y., Low, L., Seah, J., Teo, S., … Sung, M. (2015). Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders : findings from an open-label pilot study in Singapore. *European Journal of Clinical Nutrition, 69*, 969-971. https ://doi.org/10.1038/ejcn.2015.28

Palmer, J., Staudacher, H., van der Pols, J., Sullivan, K., & Byrne, R. (2022). Effects of a prebiotic supplement on child behaviour in ASD and parental quality of life. *Nutrition and Dietetics, 79*(S1), 50-51.

Patton, S. R., Stough, C. O., Pan, T. Y., Holcomb, L. O., & Gillette, M. L. D. (2020). Associations between autism symptom severity and mealtime behaviors in young children presented with an unfamiliar food. *Research in Developmental Disabilities, 103*, 103676.

Pham, D., Silver, S., Haq, S., Hashmi, S. S., & Eissa, M. (2020). Obesity and Severe Obesity in Children with Autism Spectrum Disorder : Prevalence and Risk Factors. *Southern Medical Journal, 113*(4), 168-175.

Peterson, K. M., Piazza, C. C., Ibañez, V. F., & Fisher, W. W. (2019). Randomized controlled trial of an applied behavior analytic intervention for food selectivity in children with autism spectrum disorder. *Journal of Applied Behavior Analysis, 52*(4), 895-917.

Postorino, V., Sanges, V., Giovagnoli, G., Fatta, L. M., De Peppo, L., Armando, M., ... Mazzone, L. (2015). Clinical differences in children with autism spectrum disorder with and without food selectivity. *Appetite, 92*, 126-132

Pubylski-Yanofchick, W., Zaki-Scarpa, C., LaRue, R. H., Manente, C., & Kahng, S. (2021). Treatment of Food Selectivity in an Adult with Autism Spectrum Disorder. *Behavior Analysis in Practice*, 1-8.

Qi, X., Yang, T., Chen, J., Dai, Y., Chen, L., Wu, L., … Li, T. (2022). Vitamin D status is primarily associated with core symptoms in children with autism spectrum disorder : a multicenter study in China. *Psychiatry Research, 317*, 1-6. https ://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114807

Sharp, W. G., Postorino, V., McCracken, C. E., Berry, R. C., Criado, K. K., Burrell, T. L., & Scahill, L. (2018). Dietary intake, nutrient status, and growth parameters in children with autism spectrum disorder and severe food selectivity : An electronic medical record review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 118*(10), 1943-1950.

Sharp, W. G., Burrell, T. L., Berry, R. C., Stubbs, K. H., McCracken, C. E., Gillespie, S. E., & Scahill, L. (2019). The autism managing eating aversions and limited variety plan vs parent education : a randomized clinical trial. *The Journal of Pediatrics, 211*, 185-192.

Suarez, M. A., Nelson, N. W., & Curtis, A. B. (2014). Longitudinal follow-up of factors associated with food selectivity in children with autism spectrum disorders. *Autism, 18*(8), 924-932.

Tchanturia, K. (2022). What we can do about Autism and Eating Disorder comorbidity. *European Eating Disorders Review, 30*(5), 437-441.

Thorsteinsdottir, S., Njardvik, U., Bjarnason, R., Haraldsson, H., & Olafsdottir, A. S. (2021). Taste education–A food-based intervention in a school setting, focusing on children with and without neurodevelopmental disorders and their families. A randomized controlled trial. *Appetite, 167*, 105623.

Toomey, K. A., & Ross, E. S. (2011). SOS approach to feeding. *Perspectives on Swallowing and Swallowing Disorders (Dysphagia), 20*(3), 82-87.

Valenzuela-Zamora, A. F., Ramírez-Valenzuela, D. G., & Ramos-Jiménez, A. (2022). Food selectivity and its implications associated with gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorders. *Nutrients, 14*(13), 2660.

Van Tine, M. L., McNicholas, F., Safer, D. L., & Agras, W. S. (2017). Follow-up of selective eaters from childhood to adulthood. *Eating Behaviors, 26*, 61-65.

Wallace, G. L., Llewellyn, C., Fildes, A., & Ronald, A. (2018). Autism spectrum disorder and food neophobia : clinical and subclinical links. *The American Journal of Clinical Nutrition, 108*(4), 701-707.

Wang, X., Song, X., Jin, Y., Zhan, X., Cao, M., Guo, X., ... Li, X. (2022). Association between dietary quality and executive functions in school-aged children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Nutrition, 9*, 940246.

Williams, K. E., Field, D. G., & Seiverling, L. (2010). Food refusal in children : A review of the literature. *Research in Developmental Disabilities, 31*(3), 625-633.

Yap, C. X., Henders, A. K., Alvares, G. A., Wood, D. L., Krause, L., Tyson, G. W., ... Gratten, J. (2021). Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. *Cell, 184*(24), 5916-5931

Zickgraf, H. F., Richard, E., Zucker, N. L., & Wallace, G. L. (2022). Rigidity and sensory sensitivity : Independent contributions to selective eating in children, adolescents, and young adults. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 51*(5), 675-687.

■

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

Annexe 1

Les sources alimentaires de quelques nutriments et composants alimentaires d'intérêt pour les personnes présentant un TSA

Nutriments ou composants alimentaires d'intérêt	Sources alimentaires	Recommandations nutritionnelles pour la population belge
Antioxydants	Fruits et légumes de couleur, par exemple : choux rouges, brocolis, artichauts, poivrons, kiwis, fraises, mûres, myrtilles, bleuets, groseilles, framboises, prunes… Épices et condiments, par exemple : romarin, origan, marjolaine, basilic, aneth, coriandre, cumin, curcuma…	Recommandés dans le cadre d'une alimentation équilibrée, mais il n'y a pas de quantités précises recommandées officiellement.
Fibres prébiotiques	En grande proportion dans les légumes dits anciens, par exemple : salsifis, topinambours, chicorées, radis noirs, radis rouges... Les légumes, et condiments, par exemple : oignons, ail, échalotes, poireaux, artichauts, asperges, betteraves, fenouils, chicorées italiennes rouges, choux… Les légumineuses, par exemple : haricots, pois chiches, fèves de soja, lentilles… Les fruits, par exemple : pommes, abricots, poires, grenades, bananes... Céréales complètes : blé complet, avoine complète, orge, seigle…	Recommandées dans le cadre d'une alimentation équilibrée, mais il n'y a pas de quantités précises recommandées officiellement.
Acides gras oméga 3	Huiles : de noix, de colza, de soja, de caméline, de lin... Noix, graines de chia, de lin... Sardine, maquereau, hareng, saumon...	- 3 à 9 ans : 250 mg/jour (EPA + DHA) - 10 à 18 ans : 500 mg/j (EPA + DHA) (ANSES, 2011)
Vitamine D	Hareng, saumon, maquereau... Huile de germe de blé, jaunes d'œufs, produits laitiers...	10 µg/jour (enfants) à 15 µg/jour (adolescents) (CSS, 2016)
Calcium	Fromages à pâte dure, autres fromages, produits laitiers Amandes, noisettes, noix du Brésil, sésame, graines de chia, de lin Cerfeuil, cresson, épinard, pourpier, ciboulette, radis noir Haricots rouges, pois chiches	950 mg/j (CSS, 2016)

Notes : Les nutriments et composants alimentaires repris ci-dessus ont été choisis car ils font régulièrement défaut dans l'alimentation des personnes avec un TSA ou pour leur intérêt de complémentation dans la gestion des troubles du spectre autistique. Ils peuvent être trouvés dans le régime alimentaire habituel des personnes et doivent faire partie d'une alimentation plus large, diversifiée et équilibrée.

Les listes d'aliments ci-dessus présentent des aliments sources. Ces listes sont données à titre d'exemple, mais elles ne sont pas exhaustives. Une alimentation diversifiée et équilibrée aide à préserver une bonne santé générale.

Les fruits, légumes, herbes et épices peuvent provenir d'aliments frais, séchés, ou surgelés.

Les poissons peuvent être trouvés frais, surgelés ou en conserve.

Pour une composition en acides gras oméga 3 et une conservation optimale, les huiles doivent provenir de première pression à froid et être conservées dans un récipient en verre foncé, au réfrigérateur. Les huiles végétales riches en acides gras oméga 3 ne doivent pas servir à la cuisson.

Références : ANSES (2011), Neyrinck et al. (2020), Haytowitz & Baghwat (2010), CSS (2016)

Note de lecture

Commentaire par Marc-Antoine Crocq [1]

Note de lecture "Evaluer les troubles du spectre de l'autisme. Le Guide du clinicien" par Sam Goldstein et Sally Ozonoff.
Traduit par Marc-Antoine Crocq et Alexis Étienne Boehrer.
Elsevier Masson, 2020. 352 pages.

Introduction

Nous présentons la traduction française de l'ouvrage *Assessment of Autism Spectrum Disorder, Second Edition,* coordonné par Sam Goldstein et Sally Ozonoff et publié en 2018 par The Guilford Press. Cette deuxième édition de l'ouvrage de Goldstein et Ozonoff prend en compte les changements apportés par le DSM-5. Elle reste bien sûr d'actualité avec la publication du DSM-5-TR (*American Psychiatric Association,* 2022) car les critères diagnostiques des troubles du spectre de l'autisme (TSA) n'ont pas changés significativement entre ces deux éditions du DSM. Un des rares changements est le fait que le DSM-5-TR précise pour le critère A des TSA que les déficits de la communication et des interactions sociales doivent s'exprimer dans *tous* les trois domaines identifiés, c'est-à-dire : 1) la réciprocité sociale ou émotionnelle ; 2) les comportements de communication non verbaux ; 3) le développement, du maintien et de la compréhension des relations. Cette clarification rappelle que les trois domaines ne sont pas seulement cités à titre d'exemples et que le diagnostic ne peut pas être porté si les déficiences sont limitées à un ou deux secteurs.

Sam Goldstein, de l'université de l'Utah aux États Unis, est le rédacteur en chef du *Journal of Attention Disorder* ; Sally Ozonoff, de l'université de Californie Davis à Sacramento, est connue pour ses recherches sur le diagnostic et l'évaluation précoces des TSA. Les coordinateurs ont fait appel à plus d'une trentaine de spécialistes internationaux de l'autisme pour rédiger les différents chapitres. Cette liste de contributeurs inclut Catherine Lord (centre médical Weill Cornell, NY), qui a contribué aux instruments d'évaluation ADOS 2 et ADI R et participé avec Sally Ozonoff, au comité de révision des changements apportés aux troubles neurodéveloppementaux dans le DSM-5-TR. On note les contributions de plusieurs chercheurs de l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill où le programme TEACCH a été développé (Victoria Shea, Gary Mesibov, et al.). Cet ouvrage est une référence exhaustive des instruments d'évaluation de l'autisme, inégalée par son ampleur et sa précision encyclopédiques. Les auteurs discutent avec précision les caractéristiques psychométriques (élaboration, échantillons normatifs de standardisation, fiabilité et validité) de multiples échelles d'évaluation des TSA, parmi lesquelles figurent en première position les échelles actuelles fondamentales (ADOS-2, *Autism Diagnostic Observation Schedule*, 2nd Edition ; ADI-R, *Autism Spectrum Rating Scale* [ASRS] ; *Childhood Autism Rating Scale* [CARS] ; *Social Communication Questionnaire* [SCQ] ; *Social Responsiveness Scale* [SRS]). Les auteurs de l'ADOS 2 ont rappelé que dans les cas où le diagnostic selon l'ADOS 2 diffère des diagnostics cliniques globaux, le jugement clinique doit l'emporter sur la classification selon l'ADOS, ce qui nous rappelle que les diagnostics ne sont pas des étiquettes attribuées mécaniquement.

Goldstein et Ozonoff accordent une place capitale à la recherche sur le diagnostic précoce de l'autisme, qui est encouragée par l'espoir que des traitements comportementaux précoces et intensifs puissent améliorer le pronostic (Rodgers M. et al., *Autism,* 2021). On a montré que le TSA peut être diagnostiqué dès l'âge de 18 à 24 mois, et que ce diagnostic pourrait être prédit par des anomalies du développement cérébral perceptibles grâce à des techniques d'imagerie (Dawson G et al., *Lancet Neu-*

1. Dr. Marc-Antoine Crocq, Médecin psychiatre - Association Sinclair, 4 rue de l'Étoile, 68460 Lutterbach - marcantoinecrocq@gmail.com

rol., 2023). Les instruments utilisés dans le dépistage précoce chez des nourrissons et des tout-petits sont décrits avec précision par Kelly Powell (École de médecine de Yale, Connecticut) et al. Ces outils explorent les différents domaines symptomatiques (développement et cognition ; parole et communication ; comportements liés au TSA ; comportement adaptatif ; comorbidités). L'identification précoce est compliquée par le fait qu'un bon nombre des premiers marqueurs dépendent de *l'absence* de comportements développementaux appropriés, comme ne *pas* montrer du doigt un objet pour montrer de l'intérêt. Il est plus facile pour les parents d'identifier des comportements aberrants qui peuvent être considérés comme perturbateurs ou intrusifs.
L'évaluation des comorbidités des TSA est discutée dans plusieurs chapitres. Sam Goldstein souligne qu'une énigme diagnostique particulièrement passionnante est la différenciation et la prise en compte du Trouble Déficitaire de l'Attention avec/sans Hyperactivité (TDAH) en présence de TSA. On ne sait pas toujours si le TDAH reflète un profil de symptômes indépendant des TSA ou s'il en fait partie. Le diagnostic différentiel entre les TSA et les troubles obsessionnels-compulsifs (TOC) fait aussi l'objet d'une attention croissante. Il y d'ailleurs dans le chapitre du DSM-5-TR sur les TSA un nouveau paragraphe consacré à leur diagnostic différentiel avec les TOC, alors que cette discussion n'apparaissait pas dans le texte du DSM-5.

Cette deuxième édition est enrichie par un nouveau chapitre, polémique et nécessaire, sur la différence entre la science et la pseudoscience dans l'évaluation et le traitement des troubles du spectre de l'autisme. La qualité des traitements pratiqués pour les troubles du spectre de l'autisme est un sujet âprement débattu dans le monde francophone, et les lecteurs pourront trouver une discussion approfondie par les auteurs du niveau de preuve des interventions et traitements proposés dans ces troubles (voir chapitre 14, dans : Goldstein & Ozonoff, 2020, p. 311).
Un chapitre du livre qui se révèle particulièrement utile est celui traitant de l'évaluation du fonctionnement neuropsychologique dans les TSA. Les instruments de mesure ont beaucoup évolué depuis l'époque où nous étions limités aux tests papier–crayon. Au-delà de leur contribution au diagnostic, les mesures neuropsychologiques sont indispensables pour la mesure de la réponse aux interventions thérapeutiques. Elles permettent aussi de formuler des recommandations pour améliorer l'adaptation au domicile et à l'école. Les instruments d'évaluation neuropsychologiques ne se limitent pas au WISC-V et à la mesure du fonctionnement cognitif. Des instruments spécialisés s'adressent aussi à de nombreux autres domaines : le fonctionnement adaptatif ; l'attention, un domaine cognitif fondamental en raison de la fréquence des symptômes comorbides de TDAH ; les fonctionnements sensoriel et moteur ; le langage ; la mémoire ; les fonctions exécutives, qui comprennent généralement l'inhibition de la réponse ; la mémoire de travail, la flexibilité cognitive, la planification et la fluidité ; le fonctionnement scolaire ; les aptitudes socio-émotionnelles, perceptuelles et visuospatiales.

L'ouvrage de Goldstein et Ozonoff fait partie des livres de référence que l'on garde près de soi dans son bureau. C'est une source d'information et d'inspiration vers laquelle on se tourne régulièrement quand on réalise un bilan clinique et que l'on souhaite planifier une prise en charge individualisée pour un patient.

M-A.C.

Références

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). https ://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596
American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). https ://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787

Dawson, G., Rieder, A. D., & Johnson, M. H. (2023). Prediction of autism in infants : progress and challenges. *The Lancet. Neurology, 22*(3), 244–254. https ://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00407-0

Goldstein, S. & Ozonoff, S. (2020) *Evaluer les troubles du spectre de l'autisme : Le guide du clinicien*. Elsevier Masson

Rodgers, M., Simmonds, M., Marshall, D., Hodgson, R., Stewart, L. A., Rai, D., Wright, K., Ben-Itzchak, E., Eikeseth, S., Eldevik, S., Kovshoff, H., Magiati, I., Osborne, L. A., Reed, P., Vivanti, G., Zachor, D., & Couteur, A. L. (2021). Intensive behavioural interventions based on applied behaviour analysis for young children with autism : An international collaborative individual participant data meta-analysis. *Autism : the international journal of research and practice, 25*(4), 1137–1153. https ://doi.org/10.1177/1362361320985680

■

Note de lecture

Commentaire par Pierre Defresne [1]

**Note de lecture "TSA chez l'enfant : repérage précoce, dépistage et diagnostic" Sophie Carlier.
Editions Mardaga, 2022. 256 pages**.

Introduction

La parution récente de la traduction en français de l'ouvrage « Evaluation des TSA » édité chez Guilford Press par Sam Goldstein et Sally Ozonoff, et dont il est fait état ici (*cf.* commentaire de Marc-Antoine Crocq), fait écho au manuel « TSA chez l'enfant : repérage précoce, dépistage et diagnostic » écrit par Sophie Carlier et publié fin 2021 chez Mardaga.

Sophie Carlier est docteure en psychologie. Elle a longtemps travaillé au « Centre Ressource Autismes » de l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola à Bruxelles et au sein d'une équipe d'intervention précoce en autisme. Dans ce cadre, elle a été impliquée en première ligne dans le processus d'évaluation et de diagnostic des enfants suspects de présenter de l'autisme. Interpellée par le problème des longues listes d'attente, elle a élaboré et évalué dans le cadre d'une thèse de doctorat, un outil visant à recueillir le témoignage des enseignants de l'école maternelle, de façon à orienter prioritairement vers les équipes de diagnostic les enfants les plus suspects. Il s'agit de l'Autism Discriminative Tool (ADT). Ce questionnaire, qui se veut donc intermédiaire entre les questionnaires de dépistage et les outils diagnostiques proprement dits, a montré de bonnes qualités psychométriques et nous l'utilisons régulièrement dans le cadre de nos évaluations diagnostiques, notamment lorsque nous ne pouvons pas nous rendre directement en classe pour observer l'enfant parmi ses pairs, afin d'obtenir quelques informations de son enseignante. Par contre, en ce qui concerne son utilisation comme outil de « tri » dans la liste d'attente, nous nous posons toujours la question de l'intérêt d'ajouter une étape entre le dépistage et l'évaluation diagnostique. Ce questionnaire a toutefois le mérite de permettre d'intégrer les observations des enseignants de l'école maternelle, c'est-à-dire souvent dans le premier milieu de socialisation extra-familial, et donc de les impliquer.

Le manuel qu'elle a écrit en 2021 et dont il est question ici n'est bien sûr pas aussi exhaustif que le livre de Goldstein et Ozonoff. Il se veut surtout pratique et concret. Selon l'auteure, il s'adresse aussi bien aux cliniciens de première ligne, médecins, pédiatres, psychologues en libéral, qu'aux professionnels des équipes spécialisées.

Il est structuré en quatre grandes parties : la notion de spectre de l'autisme, le repérage, le dépistage et le diagnostic.

Dans la première partie, elle rappelle l'historique du concept d'autisme, et son évolution au fil du temps et des classifications. Elle propose également une modélisation des signes communicationnels et relationnels de l'autisme permettant de dresser un profil spécifique et évolutif de chaque enfant autiste. Cette représentation n'est pas sans évoquer ce qui est d'habitude utilisé dans les curricula des programmes d'intervention précoce, et souligne les particularités et différences individuelles afin, par exemple, d'établir un projet d'intervention individualisé.

Elle aborde ensuite l'importance du repérage précoce et de la surveillance développementale de tous les jeunes enfants. Elle insiste sur la prise en compte des questions et inquiétudes parentales, et sur l'implication des professionnels de la petite enfance, notamment des pédiatres. De façon très concrète, elle propose de constituer des boîtes de jeux spécifiques à chaque tranche d'âge, et des tableaux pratiques des référentiels développementaux.

Dans la troisième partie, elle aborde le processus de dépistage en tant que tel. Après avoir précisé

1. Dr Pierre Defresne - Centre de Référence pour le TSA - Fondation SUSA - Université de Mons, Belgique.

les différences entre surveillance, repérage, identification, dépistage et rappelé quelques données générales sur les propriétés des tests de dépistage, elle décrit succinctement le M-CHAT R/F et le Questionnaire de Communication sociale (SCQ). Elle compare les différents modèles de dépistage (systématique ou ciblé) et les limitations des programmes de dépistage. Elle propose quelques stratégies pour améliorer le dépistage.

La quatrième partie de l'ouvrage est la plus conséquente. Elle concerne le processus diagnostique. Le chapitre est construit de façon classique. Il décrit les outils de référence que sont l'ADI-R, l'ADOS-2 et la CARS-2 et passe en revue les grandes étapes du bilan multidisciplinaire : examen médical, psychométrique, développemental, langagier, psychomoteur. Elle donne quelques pistes pour optimiser le recueil d'informations, par exemple en utilisant les films familiaux ou les observations libres en milieu scolaire. Enfin, elle consacre quelques pages pour préciser la spécificité des stéréotypies motrices ou des particularités sensorielles de l'enfant autiste.

En bref, il s'agit d'un manuel clair, concret et accessible à tous. L'ouvrage est plein de trucs et ficelles, de tableaux récapitulatifs et de références. Il servira surtout aux professionnels qui souhaitent démarrer dans le dépistage et l'évaluation des enfants suspects de présenter un TSA. Il sera par contre moins utile pour les professionnels expérimentés et les équipes spécialisées. Comme annoncé d'emblée dans le titre, il n'aborde pas non plus l'épineuse question du diagnostic chez l'adulte.

P.D.

Références

Carlier, S. (2021). *Troubles du spectre de l'autisme chez l'enfant : Repérage précoce, dépistage et diagnostic*. Mardaga.

Carlier, S., Ducenne, L., Leys, C., Stanciu, R., Deconinck, N., Wintgens, A., ... & Delvenne, V. (2019). Improving autism screening in French-speaking countries : Validation of the Autism Discriminative Tool, a teacher-rated questionnaire for clinicians' use. *Research in Autism Spectrum Disorders, 61,* 33-44.

■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

BS N° 52 « Autisme, neuro-développement et troubles associés » 2023/2

Note de lecture

Commentaire par Valentin Beaujeard [1]

Note de lecture "Le programme RUBI pour gérer les comportements perturbateurs – Enfants TSA et troubles du comportement" par K. Bearss et al. (2023).
Louvain-La-Neuve : Ed. DeBoeck Supérieur. 39,90 € .

Introduction

Bien que le repérage et les diagnostics des troubles du spectre de l'autisme (TSA) et autres troubles du neuro-développement (TND) se soient largement développés ces dernières années, l'accès aux traitements et interventions reste pour le moins complexe et parfois limité. Que ce soit pour les parents, les aidants ou les professionnels, la méconnaissance voire le trop large choix de programmes peut semer le doute et venir interférer avec les orientations prises par et pour chacun. Ceci est d'autant plus vrai à propos des troubles du comportement qui sont encore trop rarement pris en considération, malgré un impact fonctionnel fort au quotidien pour les personnes concernées et leur famille. Et pourtant, peu d'auteurs et d'ouvrages viennent accompagner ces familles démunies. Le programme RUBI se propose de les accompagner par l'intermédiaire d'un entrainement parental (EP) pour réduire les comportements perturbateurs chez les enfants présentant un TSA. Publiée dans sa version originale dans la collection « Programs that works » des éditions Oxford University Press, cette approche par EP a largement été utilisée et proposée pour réduire les comportements problématiques chez des enfants et adolescents TSA en se basant sur les recherches récentes qui viennent soutenir la mise en œuvre de l'EP à destination de parents d'enfants présentant un TSA (Dretzke et al., 2009).

Plusieurs études ont en effet montré l'efficacité de ce programme dont l'étude randomisée contrôlée publiée en 2015 dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) qui montrait des diminutions de comportements perturbateurs plus significatives dans le groupe d'enfants dont les parents bénéficiaient du programme RUBI. Les auteurs ont développé un programme d'entrainement structuré prévu sur 24 semaines à destination de parents ayant un enfant avec un TSA et émettant des comportements perturbateurs. L'ouvrage présenté ici est la synthèse de l'élaboration de ce programme qui présente différents avantages en tant que modèle d'intervention : le fait qu'il soit pratique et limité dans le temps (entre 10 et 16 sessions pour une durée de 16 à 24 semaines), qu'il soit dispensable dans différents milieux ou contextes (sessions individuelles ou groupales) et que les habiletés enseignées mettent les parents en position d'acteurs des changements et progrès opérés chez leur enfant, développant ainsi l'impact et la généralisation des habiletés à de multiples contextes de leur quotidien. Plusieurs approches ont déjà un modèle d'EP afin d'entraîner le développement conjoint parent-enfant, des habiletés de communication, de développement social, mais rares sont celles qui sont centrées sur la problématique des comportements perturbateurs. A partir de principes de l'analyse appliquée du comportement (ABA), citée comme un élément clef, les auteurs décrivent la nécessité d'« identifier ce qui mène à l'apparition du comportement perturbateur » (Hanley, Iwata & McCord, 2003, cités par Bearss et al., 2018). Suite à plus de 15 ans de pratique et de développement, ce manuel a été élaboré afin de transmettre des techniques comportementales efficaces de réduction des comportements perturbateurs chez les enfants présentant un TSA, mais aussi de promouvoir l'acquisition de compétences dans la vie quotidienne. Les domaines couverts par le manuel intègrent les éléments essentiels de la modification du comportement et du soutien comportemental (Horner, Carr, Strain, Todd & Red, 2002) et abordent l'évaluation fonctionnelle des comportements cibles, la détermination des antécédents et les stratégies de prévention, les stratégies de renforcement, la formation à une communication

1. Orthophoniste au Centre d'Evaluation et de Diagnostic Autisme de Lyon (CEDA) - Formateur et superviseur - Associé d'OseO Formation - Chargé d'enseignement aux universités de Lyon, Nantes et Nice

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

fonctionnelle, et des instructions d'enseignements des habiletés de vie quotidienne, tout en passant par l'augmentation de temps de jeu dédié parent-enfant. Il est d'ailleurs conseillé d'être familiarisé avec les principes du comportementalisme ou d'avoir une expérience préalable auprès d'enfants avec TSA afin de profiter pleinement de ce programme. Ainsi, pour des professionnels expérimentés, le manuel RUBI peut servir de grandes lignes générales à l'EP, alors que pour des cliniciens plus novices, il pourra être utilisé tel un guide qui présente étape par étape la mise en œuvre des sessions.

Le manuel présente concrètement 11 sessions obligatoires et 7 sessions optionnelles. Ces sessions durent en moyenne entre 60 et 90 minutes et il est recommandé de les proposer à un rythme hebdomadaire. Chaque session inclut un script pour le professionnel, des illustrations vidéo, mais également des fiches d'activités et des formulaires de tâches à domicile disponibles dans un manuel d'exercices à destination des parents. Les sessions proposées sont toutes adaptables en fonction de l'âge de l'enfant, des problèmes cibles, du niveau de maitrise des parents et l'ordre de leur présentation est ajustable aux besoins de la famille, bien qu'il soit tout de même préconisé de respecter la progression du manuel. En somme, l'objectif principal et transversal est bien de s'assurer que le parent apprend concrètement à utiliser des techniques dans les différents contextes de son quotidien. Pour ce faire, il ne suffit pas seulement d'aborder et de décrire ces techniques, mais aussi et surtout de les illustrer par l'utilisation de fiches d'activités, de vignettes vidéo mais aussi de les pratiquer par le biais de jeux de rôle en session et de l'accomplissement des tâches à domicile. Enfin, le programme RUBI s'appuie sur la proposition du Plan de Soutien Comportemental (PSC) qui est l'endroit de référence permettant de suivre les progrès dans le programme d'EP. Ce document permet de prendre note des objectifs des parents et les dispositions prises pour les mettre en application. Il est repris et complété à chaque session, et met donc en évidence, au fur et à mesure du temps, les objectifs et stratégies d'interventions qui ont été élaborés et mis en œuvre pour chaque enfant. Il s'agit donc d'un élément essentiel du programme.

La proposition faite par les auteurs du programme RUBI répond en tout point à de nombreux besoins que nous rencontrons sur le terrain. Quel professionnel n'a pas eu la nécessité dans sa pratique d'intervenir et d'accompagner des familles au sujet de comportements perturbateurs, sans avoir en sa possession les outils qui lui permettent de se sentir légitime pour le faire correctement. L'accessibilité du programme et des sessions le composant est d'une grande aide pour favoriser nos transmissions d'informations, leur organisation et leur clarté, mais aussi et surtout pour amener les parents à pratiquer ces concepts et notions afin de les maitriser de mieux en mieux dans leur quotidien.

Les principaux avantages ? Avoir, pour chaque session, la proposition de scripts à destination du professionnel qui le guident dans ses explications sans pour autant l'enfermer dans une présentation à respecter à la lettre. Des illustrations et propositions qui permettent de rendre accessibles des notions théoriques parfois complexes et pourtant essentielles dans la prévention ou la gestion de comportements difficiles. Des fiches de contrôle afin de s'assurer de sa bonne utilisation de l'outil, par l'intermédiaire de notes de cotation illustrant la fidélité à l'approche, aussi bien pour le professionnel que pour les parents.

Et globalement, il s'agit d'un programme centré sur la famille et guidé par des experts qui développe avant tout un partenariat avec cette famille. L'objectif étant ensuite d'opérer un transfert de connaissances, de définir des cibles significatives et de développer de nouvelles compétences. Tout cela afin d'obtenir des changements de comportements.

V.B. ■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Sommaires de la Revue Enfance

dirigée par Jacqueline Nadel

Sommaire 2023/3
Varia

Mémoire épisodique d'enfants présentant un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
P.Martin, M.Speranza, F.Colombel. ..... p 243 à 263

Modifications épigénétiques et effets protecteurs de l'environnement socio-affectif de l'enfant : une revue
R. Soussignan. ..... p 265 à 285

Étude pilote

Enfants réfugiés de guerre : une intervention axée sur les stratégies de *coping*
S. Melogno, M. A. Pinto. ..... p 287 à 297

Au travers des revues

Dysphorie de genre et autisme
B. Rogé. ..... p 301 à 306

Psychopathologie développementale et approche en réseau
R.Pry. ..... p 307 à 314

Sommaire 2023/4
La neuromotricité au bénéfice des nouveau-nés : les leçons d'Evelyne Soyez-Papiernik

Avant-propos
J. Nadel. ..... p 319

La motricité au cœur des troubles du neuro développement de l'enfant
M. Barbu-Roth. ..... p 321 à 331

Paediatric neurology : standardization of neonatal assessment in Romania
A. Ioan Toma. ..... p 333 à 338

Stimuler la motricité sur le Crawliskate
M. Barbu-Roth, E. Soyez-Papiernik, M-V. Dumuids-Vernet. ..... p 339 à 368

Une lecture neuro développementale des troubles du langage
L. Van der Horst. ..... p 369 à 379

Une intervention précoce Premalocom 2 avec les parents pour stimuler la marche quadrupède de leurs grands prématurés
L. Guéret, E. Hinnekens, M. Barbu-Roth. ..... p 381 à 402

Le repérage et le diagnostic précoce de signes neuromoteurs dans l'autisme : l'approche de Claudine Amiel-Tison et Evelyne Soyez-Papiernik
S. Papiernik. ..... p 403 à 409

Actualité

Une Maison de l'Enfant et de la Famille (MEF) ouvre à Créteil (CHIC)
J-M. Baleyte. ..... p 413 à 415

Compte-rendu d'ouvrage : Alunno-Bruscia, M., Duquennoi, C., Goulletquer, P., Jaligot, E., Kremer, A., & Simon-Plas, F. : Une recherche responsable : l'intégrité scientifique, Éditions Quae, coll. « Les mémos de Quae », 2023, 64 p.
J. Nadel. ..... p 417 à 418

■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Recommandations aux auteurs

Si vous désirez soumettre un article, merci de nous adresser le fichier de l'article par mail à : *bulletinsarapi@gmail.com*

1. Objectif du BS

Le Bulletin Scientifique de l'ARAPI a comme objectif de diffuser les travaux scientifiques dans le domaine des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) auprès des professionnels, qu'ils soient praticiens ou chercheurs, quelle que soit leur discipline, les parents et les responsables d'associations de parents, les personnes avec un TSA et enfin les responsables politiques et administratifs. Il publie des travaux de recherche, particulièrement ceux ayant des liens directs avec les pratiques de diagnostic et d'intervention, des synthèses actuelles à l'occasion de colloques ou de journées d'étude, des revues de la littérature scientifique, des analyses critiques d'ouvrages ainsi que des informations importantes pour la recherche. Toutes les informations concernant la rédaction d'un projet d'article sont disponibles sur le site de l'ARAPI.

2. Rubriques

Le BS de l'arapi comprend plusieurs rubriques : compte-rendu de Journées d'étude, recherches, étude de cas et clinique, enseignement et notes de lecture.

La rubrique **« Compte-rendu de Journées d'étude »** publie les résumés des communications basées sur les travaux scientifiques et présentées lors des journées d'étude, congrès, universités, organisés par ou avec la collaboration de l'arapi. Le compte-rendu pourra être réalisé par le conférencier lui-même et/ou par un membre de l'arapi présent à la conférence.

La rubrique **« recherches »** porte sur les publications relatives à des activités de recherches récentes, particulièrement celles ayant des liens directs avec les pratiques de diagnostic et d'intervention. Elle comprend également des rapports de recherche réalisés dans le cadre de thèses de doctorat, des revues de questions qui actualisent les connaissances et les pratiques, et des informations importantes pour la recherche, notamment la présentation d'un laboratoire ou d'une équipe de recherche.

La rubrique **« étude de cas et pratique clinique »** concerne les interventions portant sur des personnes ayant de l'autisme, respectant les critères cliniques. Elle peut être particulièrement intéressante pour les praticiens aux prises avec des situations difficiles. Le BS donne aussi la parole à des équipes intervenant directement auprès des personnes avec TSA et aux familles et aidants proches, et ce afin de mettre en lumière des expériences innovantes et d'approfondir la réflexion des familles autour de leurs interventions.

La rubrique **« activité d'enseignement et de transfert de connaissances »** concerne toutes les initiatives d'enseignement dans le domaine des TSA, en insistant sur le lien avec les pratiques basées sur des preuves. Elle met notamment l'accent sur les publics visés, les thèmes préférentiels retenus, les modalités de formation. La rubrique « notes de lecture » publie des recensions d'ouvrages importants sur les divers aspects de l'autisme. Rédigées dans un style constructif, elles donnent un aperçu du contenu de l'ouvrage, avant d'aborder les critiques. Elles renseignent particulièrement les lecteurs auxquels cet ouvrage est surtout destiné et comprennent si nécessaire une petite bibliographie complémentaire.

3. Politique Editoriale

3.1. Auteurs

Sont cités comme auteurs toute personne ayant apporté une contribution substantielle à l'article. L'ordre des auteurs est laissé à la convenance des personnes concernées mais reflète généralement la contribution relative de chacune des personnes, quel que soit leur statut. Le comité éditorial considère que tous les auteurs sont en accord avec le contenu et ont donné leur consentement explicite à la soumission.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

3.2. Remerciements

Une section « Remerciements » peut être ajoutée à l'issue du texte principal pour mentionner les contributeurs ne répondant pas aux critères de la qualité d'auteur ainsi que toute autre personne ayant permis le travail présenté dans l'article.

3.3. Déclaration de conflits d'intérêts

Le BS invite les auteurs à inclure systématiquement une déclaration de conflits d'intérêts à l'issue du texte principal après les remerciements.

• Exemple de déclaration en l'absence de conflit d'intérêt : *« Les auteurs n'ont aucun intérêt financier ou non financier à déclarer. »*
« Les auteurs n'ont aucun intérêt financier ou de propriété dans le contenu de cet article. »

• Exemple de déclaration pour faire état d'un conflit d'intérêt :
« [Auteur] siège au conseil consultatif de [organisme/entreprise/…] »
« [Auteur] fait partie du conseil d'administration de [organisme/ entreprise/…] et reçoit une rémunération à ce titre »

3.4. Expertise

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.

4. Rédaction

4.1. Mise en forme

Le texte est saisi sous Word, en interligne 1.5, police Times 12. Utilisez l'italique pour mettre en valeur une information. Il est conseillé de ne pas utiliser plus de trois niveaux de titres. Les abréviations doivent être définies dès leur première mention et utilisées de manière constante dans la suite de l'article.

4.2. Page de titre

La page de titre comprend un titre bref, noms des auteurs (nom, prénom) et pour chacun, un renvoi à leur adresse professionnelle (nom du service, du laboratoire ou de l'institution, lieu) ainsi que les coordonnées complètes (avec courriel) de l'auteur principal et sa fonction.

4.3. Résumé et mots-clés

Le résumé de 200 mots maximum (15 lignes), comprend (a) l'exposé de la question et/ou de l'hypothèse, (b) un résumé de la méthode, (c) les principaux résultats obtenus et (d) les conclusions. Le résumé est accompagné de 5 mots-clés maximum.

4.4. Corps du texte

Le corps du texte commence sur une page distincte de la page de titre et du résumé. Pour les rubriques « recherches » et « étude de cas et pratique clinique », il comprend les sections suivantes : Introduction, Méthodes, Résultats et Discussion. La structure du texte pour les autres rubriques est laissé libre à l'appréciation des auteurs.

4.5. Références

• Les citations dans le texte suivent les normes APA et respectent le format suivant : nom du (ou des) auteur(s) suivi de l'année de publication.
Par exemple :

- La recherche sur le développement de la communication (Thompson, 1990).
- Ce résultat a été contredit par la suite par Andrews et Lane (2014).
- De nombreuses recherches ont été menées dans ce domaine (Cook, 2006 ; Diamond et al., 1995 ; Gotlib & Nielsen, 2010 ; Smith et al., 2019).

• La bibliographie respecte les normes APA. Seuls sont inclus dans la bibliographie les travaux cités dans le texte qui ont été publiés ou acceptés pour publication. Les noms des revues et les titres des ouvrages doivent être indiqués en italiques.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Voici quelques exemples :

- Article de revue : Crane, L., Chester, J. W., Goddard, L., Henry, L. A., & Hill, E. (2016). Experiences of autism diagnosis : A survey of over 1000 parents in the United Kingdom. *Autism*, 20(2), 153-162.

- Ouvrage : Silverman, C. (2011). *Understanding Autism*. Princeton University Press.

- Chapitre d'ouvrage : Grevin, A. (2019). Le droit du handicap et sa pratique. Dans : Cyrielle Derguy éd., *Familles et trouble du spectre de l'autisme* (pp. 69-73). Paris : Dunod.

Consulter le site de l'APA (http ://www.apa.org) ou le site Scribbr (https ://www.scribbr.fr/references/generateur/apa/) pour les détails.

La bibliographie est à insérer à l'issue du texte principal sur une page distincte.

4.6. Figures Tableaux et Illustrations

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).

5. Autorisations

Merci de vous assurer d'avoir obtenu toutes les autorisations nécessaires auprès des détenteurs de droits d'auteur pour la reproduction d'illustrations, de tableaux, de figures ou tout autre matériel publiés antérieurement.

6. Diffusion

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

7. Autres informations

Toute correspondance, question ou demande d'information supplémentaire peut être envoyée au comité éditorial du BS à l'adresse suivante : *bulletinsarapi@gmail.com*

■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification