

AUTISME ET PRÉMATURITÉ

Dr Laurine Perrin – Neuropédiatre
Isabelle Bazin – Docteur en Psychologie

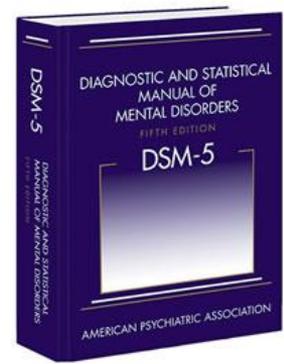
Consultations Diagnostic Précoce – CHU St Etienne

REPERAGE ET DIAGNOSTIC SUR 3 NIVEAUX



- ▶ Niveau 1 – Réseau d’Alerte : professionnels de la petite enfance, médecins libéraux, PMI
- ▶ Niveau 2 – Réseau Diagnostic « simple » : CAMSP, CMPP...
- ▶ Niveau 3 – Réseau Diagnostic Complexe : CEDA

DSM 5 – LES TSA



Catégorie des troubles neurodéveloppementaux

Doit présenter les critères 1,2 et 3

- 1– Déficit persistant dans la communication sociale et les interactions sociales (tous les symptômes)
- 2– Caractère restreint, répétitifs des comportements, intérêts et activités (au moins 2 des symptômes)
- 3– Les symptômes doivent être présents dans la petite enfance mais peuvent ne pas s'exprimer jusqu'à ce que les exigences sociales dépassent les capacités limitées

SIGNES PRÉCOCES



Entre 0 et 6 mois

- Rareté du sourire
- Regard peu présent
- Suspicion de surdité
- Absence de vocalisation
- Bébé trop mou ou trop raide

Entre 6 et 12 mois

- Ne réagit pas   son prénom
- Pas d'attention conjointe
- Pas de babillage
- Pas d'imitation dans la communication gestuelle
- Hyper ou hypofonctionnement sensoriel

Entre 12 et 24 mois

Ne pointe pas
Pas de jeux de faire-semblant
Absence d'imitation
Manipulation étrange d'objets
Mouvements inhabituels du corps



EPIDÉMIOLOGIE

- ▶ On estime actuellement que la prévalence de l'autisme est de 1 / 400 individus et que la prévalence de l'ensemble des TSA est d'environ 1 / 100 individus (Fombonne et al., 2011)

Canada
1,47

UK
1,1

Suède
1-2

US
2,2

Australie
1



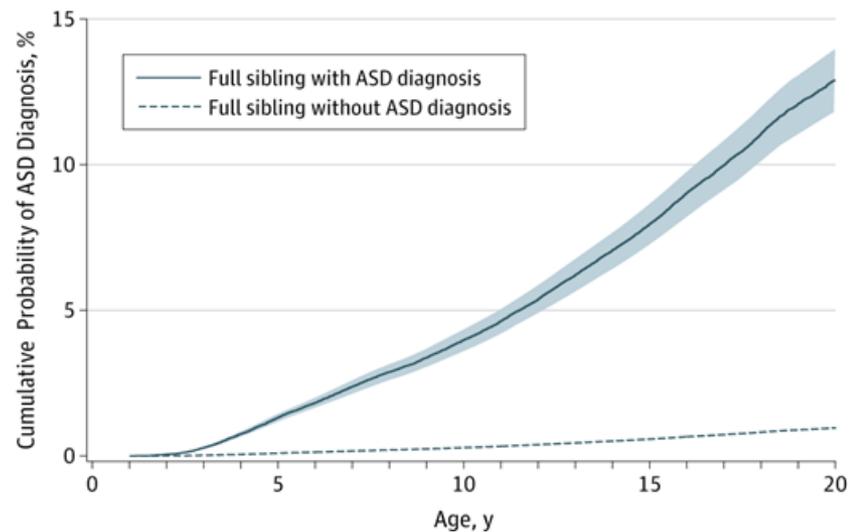
FACTEURS DE RISQUE



- ▶ **Age des parents (Durkin et al., 2008) :**
 - les enfants de parents plus âgés (mères de 35 ans et plus et pères de 40 ans et plus) présentent un risque accru
 - À chaque incrément de dix ans de l'âge maternel correspond une augmentation de 20 % du risque de TED, tandis que chaque incrément de dix ans chez le père est assorti d'une augmentation de 30 % du risque

FACTEURS DE RISQUE

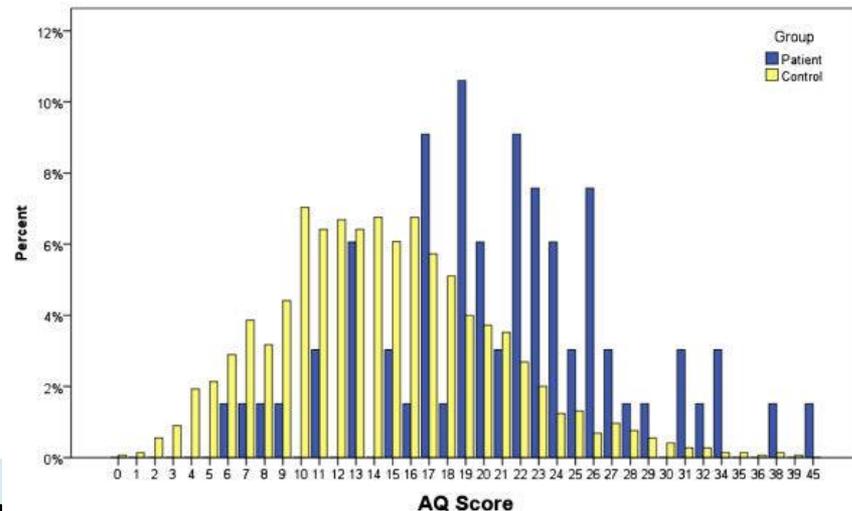
- ▶ **Prédisposition Familiale (Sandin S et al., 2014)**
 - les enfants ayant une sœur ou un frère atteint d'autisme sont 10,3 fois plus susceptibles de présenter un autisme



- 2,9 à 3,3 fois plus, s'ils ont un demi-frère ou une demi-sœur atteinte
- 2 fois plus s'ils ont un cousin atteint

FACTEURS DE RISQUE:

- ▶ **SEX RATIO : Garçons > Filles ?**
- ▶ Concentration importante de testostérone pendant la grossesse → hypermasculinisation du cerveau (Baron-Cohen, 2002) ?
- ▶ Recherche sur un dépistage distinct filles/garçons
- ▶ Lien Anorexie mentale et Autisme (Baron-Cohen, 2013)



FACTEURS DE RISQUE

▶ Prématurité

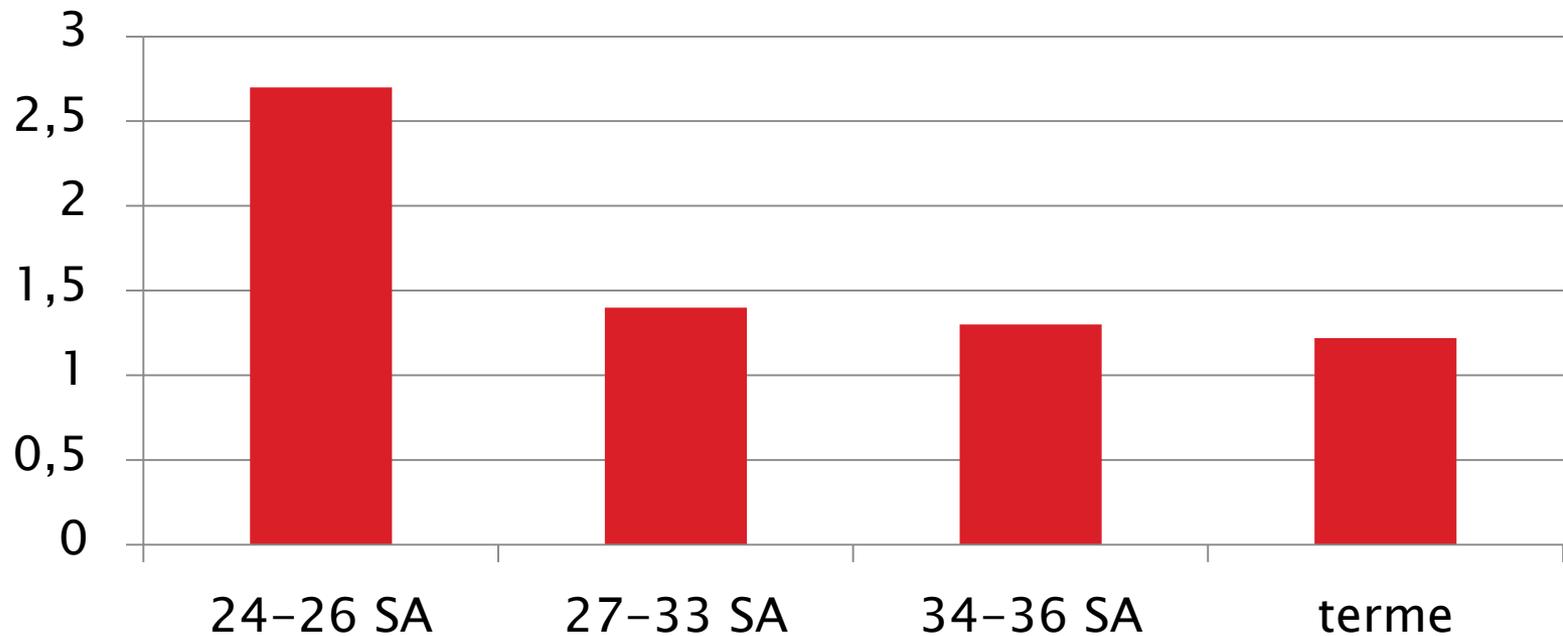
- Selon les études, données variables entre autisme infantile estimé la plupart du temps autour de 1,8% et l'ensemble des TSA qui peut être estimé parfois jusqu'à 13% dans certaines études soit pratiquement 10 fois supérieur à la population générale



Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants

J Pediatr 2104;164:20–5 (Boston)

Prévalence %



< 37SA 1,78%, terme 1,22%

ÉTIOLOGIES AUTISME

- ▶ Certaines maladies génétiques et métaboliques rares sont connu pour donner pour principal expression clinique un TSA
- ▶ (ex génétique X fragile ..., ex certaines anomalies du cycle de l'urée)
- ▶ Rares +++
- ▶ Recherchées systématiquement par des examens biologiques

HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- ▶ Concordance de 85% pour les vrais jumeaux contre 10% pour les faux-jumeaux

Héritabilité de 50 à 80% selon les études

- Gènes de prédisposition
- Facteurs supplémentaires

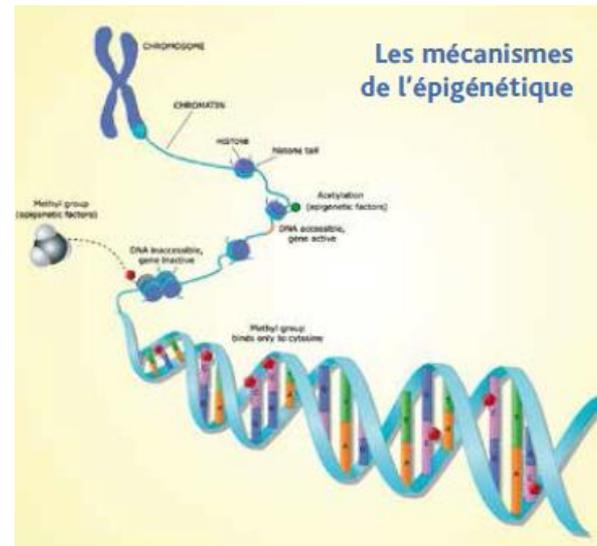
⇒ Transmission polygénique (probablement plus de 200 gènes)

⇒ Rôle de l'épigénétique



HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- ▶ Implication de la génétique oui mais,
- ▶ Augmentation des troubles neurodev. au sens large chez les enfants prématurés
 - ▶ Différentes études sur l'impact sur le développement neuronal de processus connus de la prématurité



HYPOTHÈSES

PHYSIOPATHOLOGIQUES

- ▶ Les perturbateurs endocriniens:
 - Ex Nombreuses molécules chimiques souvent dérivés halogénés qui affectent la signalisation thyroïdienne
 - Importances des **hormones thyroïdiennes** dans le développement neuronal premier T de grossesse (ex hypothyroïdie maternelle augmente le risque d'autisme, hypothyroïdie cong)
 - Augmentation de tous les troubles neurodev y compris autisme



HYPOTHÈSES

PHYSIOPATHOLOGIQUES

▶ Etudes sur le chlore:

- Concentration en ions et NT varient entre des neurones immatures du jeune enfant et les neurones matures de l'adulte
- Ainsi le taux de chlore des neurones est élevé chez les sujets jeunes. Dans certaines patho. cérébrales, augmentation du taux de chlore.
- Ocytocine fait baisser le taux de chlore au moment de l'accouchement pour un rôle de protection neuronale.
- 1 étude: Amélioration clinique avec des diurétiques chez les autistes par diminution taux chlore neuronal.

Score CGI	Bumetanide (n/%)		Placebo (n/%)	
2: significant amelioration	14/51.8%	77.7%	6/22.2%	33.3%
3: small amelioration	7/25.9%		3/11.1%	
4: no amelioration	6/22.2%		18/66.6%	

Abbreviation: CGI, Clinical Global Impressions.

Note that 77.7% of children had a small or significant amelioration with the diuretic to be compared with only 33.3% in placebo. Conversely, 22.2% had no amelioration with the diuretic and 66.6% in placebo.

HYPOTHÈSES

PHYSIOPATHOLOGIQUES

- ▶ L'ocytocine: provoque des CU et protège le cerveau à l'accouchement
- ▶ Etudes qui montrent qu'elle peut aussi modeler le dev des comportements sociaux (hormone de l'attachement et de la sociabilité)
- ▶ Répartition des récepteurs à l'ocytocine différents entre mâle et femelle, protecteur chez les filles?
- ▶ Corrélation entre taux testostérone dans LA et risque d'autisme

Mol Psychiatry. 2015 Dec 8. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden

HYPOTHÈSES

PHYSIOPATHOLOGIQUES

- ▶ Inflammation placentaire aigue corrélée, quel que soit le type, à un risque accru de TSA
- ▶ Rôles non inflammatoires de la microglie dans le neurodev: altération du profil des cytokines intracellulaires, synaptogénèse aberrante.
- ▶ Étude sur la corrélation entre insuf. placentaire, pré éclampsie et risque de TSA

JAMA Pediatr. 2015 Feb;169(2):154–62.
Preeclampsia, placental insufficiency,
and autism spectrum disorder or
developmental delay. Walker CK1

HYPOTHÈSES

PHYSIOPATHOLOGIQUES

12 January 2016 in *Biological Psychiatry: Cognitive Neurosciences and Neuroimaging*.

- ▶ Altération neuronales SB chez les prématurés, or l'IRM en tension de diffusion a permis de montrer que dans l'autisme il existe une altération de la connectivité anatomique entre les aires du cerveau (aires du langage par ex)
- ▶ Infections maternelles pendant la grossesse:
 - Rubéole
 - Grippe, HIV
- ▶ Médicaments et grossesse:
 - Ex du valproate

Does Rubella Cause Autism: A 2015 Reappraisal?

• Hutton J. *Front Hum Neurosci*. 2016 Feb 1;10:25.

Obstet Gynecol Surv. 2015 Oct;70(10) **Infections and Brain Development.** Cordeiro CN1 Maternal infections, such as influenza and human immunodeficiency virus, have been linked to the development of autism spectrum disorders



CONCLUSION

- ▶ **TSA plus fréquent chez les prématurés** au même titre que tous les troubles neurodéveloppementaux
- ▶ **Diagnostic précoce** indispensable pour agir précocément plus efficacement grâce à la plasticité cérébrale.
- ▶ Intérêt du **M-CHAT-R** et du circuit court diagnostic → **prise en charge spécifique**

M-CHAT-R

01.	Si vous pointez un objet (un jouet ou un animal en peluche, par exemple) à l'autre bout de la pièce, est-ce que votre enfant le regarde?	Oui	Non
02.	Vous êtes-vous déjà demandé si votre enfant était sourd?	Oui	Non
03.	Votre enfant joue-t-il à "faire semblant"? (Par exemple , faire semblant de boire dans une tasse vide, prétendre parler au téléphone, nourrir sa poupée ou son animal en peluche)	Oui	Non
04.	Votre enfant aime-t-il grimper? (Par exemple , sur les meubles, dans les modules au parc, dans les escaliers)	Oui	Non
05.	Votre enfant fait-il des mouvements de doigts inhabituels près de ses yeux? (Par exemple , agiter ses doigts près de ses yeux)	Oui	Non
06.	Votre enfant pointe-t-il lorsqu'il demande quelque chose ou de l'aide? (Par exemple , pointer une collation ou un jouet hors de portée)	Oui	Non
07.	Votre enfant vous pointe-t-il les objets qu'il trouve intéressants? (Par exemple , un avion dans le ciel ou un gros camion dans la rue)	Oui	Non
08.	Votre enfant s'intéresse-t-il aux autres enfants? (Par exemple , est-ce qu'il regarde les autres enfants, leur sourit, va les voir?)	Oui	Non
09.	Votre enfant vous montre-t-il des objets en vous les amenant ou en les tendant dans le seul but de partager? (Par exemple , vous tendre une fleur, un jouet, une peluche)	Oui	Non
10.	Votre enfant réagit-il lorsque vous l'appellez par son nom? (Par exemple , est-ce qu'il lève son regard vers vous, parle ou babille, ou arrête ce qu'il était en train de faire en entendant son nom?)	Oui	Non
11.	Quand vous souriez à votre enfant, vous sourit-il en retour?	Oui	Non
12.	Votre enfant est-il troublé par les bruits quotidiens? (Par exemple , la musique forte ou l'aspirateur)	Oui	Non
13.	Votre enfant marche-t-il?	Oui	Non
14.	Votre enfant vous regarde-t-il dans les yeux lorsque vous lui parlez, que vous jouez avec lui ou que vous l'habillez?	Oui	Non
15.	Votre enfant tente-t-il d'imiter vos gestes? (Par exemple , les applaudissements, les signes de la main, les bruits étranges que vous faites)	Oui	Non
16.	Si vous tournez votre tête pour regarder quelque chose, votre enfant tourne-t-il aussi la tête pour trouver ce qui attire votre attention?	Oui	Non
17.	Votre enfant essaie-t-il d'attirer votre regard? (Par exemple , en cherchant des félicitations, en vous demandant de regarder ou de le regarder)	Oui	Non
18.	Votre enfant comprend-il lorsque vous lui demandez de faire quelque chose? (Par exemple , si vous ne pointez pas, votre enfant comprend-il "Mets le livre sur la chaise" ou "Amène-moi la	Oui	Non

BIBLIOGRAPHIE

- ▶ Baron-Cohen S, Jaffa T, Davies S, et al. Do girls with anorexia nervosa have elevated autistic traits? *Molecular Autism*. Published online July 31 2013
- ▶ Chamak B, « L'autisme : surestimation des origines génétiques », *Médecine/Sciences*, 26, 2010, 659–662
- ▶ Durkin, M. S., Maenner, M. J., Newschaffer, C. J., Lee, L. C., Cunniff, C. M., Daniels, J. L., ... Schieve, L. A. (2009). Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 64(4), 223–225
- ▶ Fombonne, E., Quirke, S., & Hagen, A. (2011). Epidemiology of pervasive developmental disorders. In D. G. Amaral, G. Dawson., & D. H. Geschwind (Eds.), *Autism spectrum disorders*. Oxford University Press

Bibliographie

- ▶ Kuzniewicz, M. W., Wi, S., Qian, Y., Walsh, E. M., Armstrong, M. A., & Croen, L. A. (2014). Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *Journal of pediatrics*, 2014 Jan;164(1):20–5
- ▶ Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron–Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Acad Child. Adolesc Psychiatry*. 2015;54(1):11–24
- ▶ Sandin S, Lichtenstein P, Kuja–Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA* 2014;311:1770–7