HAL
open science

Implication des facteurs périnataux dans le développement des Troubles du Spectre Autistique : cas particulier des naissances par césarienne programmée

Claire Sunyach

To cite this version:

Claire Sunyach. Implication des facteurs périnataux dans le développement des Troubles du Spectre Autistique : cas particulier des naissances par césarienne programmée. Gynécologie et obstétrique. 2015. dumas-01218764

HAL Id: dumas-01218764

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01218764v1

Submitted on 6 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

Implication des facteurs périnataux dans le développement des Troubles du Spectre Autistique : cas particulier des naissances par césarienne programmée

Présenté et publiquement soutenu

Le 20 avril 2015

Par

SUNYACH Claire
Né(e) le 13/09/1969

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme
Année universitaire 2014/2015

Membres du jury (par ordre alphabétique) :

- Boissier Estelle, Sage-Femme Enseignante
- Ben Ari Yehezkel, Directeur de recherche émérite INSERM (directeur de mémoire)
- Hajun Lisa, Sage-Femme

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

Implication des facteurs périnataux dans le développement des Troubles du Spectre Autistique : cas particulier des naissances par césarienne programmée

SUNYACH Claire
13/09/1969

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de Sage-Femme

Année universitaire 2014-2015

Validation 1ère session 2015 : Oui

Mention : Félicitations du jury

Validation 2ème session 2015 :

Visa et tampon de l'école

Yehezkel Ben Ari d'avoir accepté de diriger ce travail, de vos suggestions et de la rapidité avec laquelle vous avez répondu à tous mes e-mails,

Estelle Boissier et Lisa Hajun de votre participation au jury,

Toute l'équipe de l'EU3M, enseignante et administrative de votre disponibilité et de votre soutien

les « petites » de la promo 2011-2015 de m'avoir gentiment accueillie et aidée,

et bien sûr

Andrea et toute ma famille de m'avoir soutenue et d'avoir patiemment supporté mon apprentissage de l'obstétrique,

et Milena d'être passée de ta déception de ne plus aller au laboratoire à ton enthousiasme pour « tous les bébés ».

Sommaire

Préambule ……..1

A. **Introduction**……..2

Prévalence/épidémiologie: une pathologie en augmentation……..…….2

Un syndrome hétérogène d'étiologie mal connue…….3

Acide γ-aminobutyrique, ocytocine et autisme……..4

B. **Matériel et méthodes**……6

C. **Résultats**…….9

D. **Analyse, discussion et perspectives**……....20

E. **Conclusion**……..…..23

Références bibliographiques...……..... 23

Liste des abréviations……27

Liste des annexes……....28

Préambule

L'autisme décrit pour la première fois par Léo Kanner en 1943 suscite depuis les 20 dernières années un intérêt croissant. Son existence, son ampleur et son impact socioéconomique sont mieux connus du public. De plus, l'importance d'intervenir précocement et de façon efficace auprès des jeunes enfants fait maintenant consensus, tant chez les chercheurs que chez les cliniciens. De nombreuses études épidémiologiques, neuroanatomiques, neurobiologiques et génétiques ont été menées pour tenter d'élucider l'étiopathogénèse de cette pathologie. L'idée générale admet une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux contribuant au développement de cette maladie. L'étiologie demeure malgré tout mal connue ce qui entrave la mise en place de stratégies préventives et thérapeutiques efficaces. Comme parfois en science, des idées nouvelles surgissent là où on ne les attendait pas. Ainsi, les travaux menés par le groupe de Y. Ben-Ari depuis la fin des années 70 sur l'acide γ-aminobutyrique (GABA) qui ont conduit à la proposition d'une transition excitation/inhibition autour de la naissance (Ben-Ari, 2014), ont ouvert de nouvelles questions et perspectives de recherche et traitement de l'autisme. Ces études apportent un éclairage nouveau sur l'importance des facteurs périnataux dans le développement de l'autisme. Elles soulignent s'il en était besoin le fait que la naissance avec le passage de la vie intra-utérine à la vie aérienne est un moment pivot de la vie des mammifères.

Ce mémoire est rédigé sous la forme d'un mémoire article, conformément aux consignes de l'équipe enseignante de l'Ecole de Maïeutique Marseille Méditerranée (EU3M).

A. Introduction ;

Les troubles du Spectre Autistique (TSA) sont un ensemble de troubles neurologiques qui affectent la communication et les interactions sociales. Les TSA ont une origine neuro-développementale. Ils s'accompagnent de comportements, intérêts et activités d'aspects restreints et répétitifs. Le tableau clinique est très variable en fonction du niveau de langage, de l'âge, des capacités cognitives et de la présence ou l'absence de conditions associées (épilepsie…). Les individus présentant un TSA ont des caractéristiques propres sur le plan des capacités cognitives, langagières et de socialisation. Ces capacités les situent à un endroit particulier d'un continuum allant de la déficience intellectuelle à la douance, de l'absence totale de langage à une grande volubilité, ou d'une apparente absence d'intérêt pour la socialisation à un désir d'entrer en relation, bien que de manière atypique.

Chercheurs et cliniciens s'accordent sur l'importance du diagnostic précoce et la nécessité d'intervenir précocement auprès des jeunes enfants. Jusqu'en 2013 le DSM-IV / (CIM10), désignait ces troubles sous le terme générique de « troubles envahissants du développement » (TED), englobant : trouble autistique (ou autisme), syndrome d'Asperger, troubles envahissant du développement – non spécifié (TED-NS), syndrome de Rett (SR) et troubles désintégratifs de l'enfance (TDE). Le DSM est un manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de référence publié par la société américaine de psychiatrie. Il classe et catégorise les critères diagnostiques des troubles mentaux. Il présente des catégories de troubles dont chacune possède un code numérique tiré d'une liste de codes : le CIM 10. Depuis 2013, on est passé à la cinquième édition du DSM (DSM-V) qui introduit la notion de spectre autistique, afin de rendre compte de l'aspect dimensionnel du concept. Le syndrome de Rett et les troubles désintégratifs de l'enfance en sont exclus. Cette nouvelle définition permet un diagnostic et une prise en charge plus précoce et donc plus efficace.

Prévalence/épidémiologie: une pathologie en augmentation

Le résultat des nombreuses études épidémiologiques menées depuis les années 60, bien que présentant une certaine variabilité montrent que le nombre de diagnostics d'autisme partout dans le monde a été multiplié par 10 (Fombonne, 2009; Williams, 2005), la prévalence des TSA passant de 2 à 5 cas pour 10 000 à 30 à 60 cas pour 10 000 à la fin du siècle dernier. Plus

récemment en 2010 les réseaux de surveillance américains rapportent même un cas pour 68 enfants (MMWR 2008, 2014). Un sex-ratio de 5 garçons pour 1 fille est retrouvé dans toutes les études. L'augmentation de la prévalence ne peut s'expliquer qu'en partie par une modification des critères diagnostiques avec la mise en place des DSM successifs et une prise de conscience croissante des praticiens. En effet, malgré l'utilisation bien établie du DSM-IV depuis la fin des années 90 et les années 2000, les chiffres continuent d'augmenter, il est donc possible que d'autres facteurs tels que des facteurs environnementaux puissent être incriminés. Notons qu'en 2009, la Haute Autorité de Santé (HAS) considère qu'en France, 1 enfant sur 150 serait concerné par l'autisme et indique qu'on ne dispose pas de données suffisantes pour affirmer que l'incidence nationale des TED incluant l'autisme (spécifié par le CIM 10) est en augmentation (Synthèse du troisième plan autisme 2013-2017).

Un syndrome hétérogène d'étiologie mal connue

Les principales causes du syndrome autistique restent mal connues. Les études sur les couples de jumeaux ont permis de mettre en évidence une forte influence génétique dans l'apparition de ce syndrome (pour revue Jamain et al., 2003). Ainsi chez les jumeaux monozygotes le risque est de 30 à 80% lorsqu'il y a même environnement in utero, contre 14 à 67% lorsqu'il y a un risque génétique chez les singletons (Hallmayer, 2011). Le développement de techniques d'analyses génétiques, les analyses de gènes candidats et l'amélioration du diagnostic ont permis de proposer l'implication de régions des chromosomes 2, 6, et 15 ou les chromosomes sexuels, ainsi qu'une association avec l'X-fragile, la Sclérose de Bourneville et le Syndrome de Rett (Jamain et al., 2003). Cependant, certains estiment que les origines génétiques de l'autisme sont surestimées (Chamak, 2010). Dès la fin des années 70 l'implication de facteurs environnementaux a été envisagée (pour revue Gentile et al., 2013). Plus de 60 facteurs environnementaux ont ainsi été identifiés et pourraient être associés à l'augmentation de la prévalence observée mondialement (LaSalle, 2013; Curran et al., 2014; Gardener et al., 2011; Kolevzon et al., 2007; Schieve et al., 2014). Différentes hypothèses ont été proposées pour tenter d'intégrer les composantes génétiques et environnementales (Gentile et al., 2013; LaSalle, 2013; Tordjman et al., 2014).

Les facteurs environnementaux, tels que les facteurs pré- (infections, diabètes, métrorragies, exposition à des toxines, tabac…), per-nataux (âge gestationnel, travail induit ou spontané,

analgésie, voie d'accouchement, présentation, instruments…) et néonataux (prématurité, poids de naissance…) paraissent pertinents au regard de l'importante évolution des pratiques professionnelles et de la prises en charge en périnatalité au cours des dernières décennies (augmentation du nombre de césariennes, la péridurale, les déclenchements, la prise en charge thérapeutique ….) (Enquêtes périnatales 2010).

Acide γ-aminobutyrique, ocytocine et autisme

L'étiologie des TSA est donc toujours mal comprise et les options thérapeutiques ne procurent que peu d'améliorations de la vie quotidienne des patients et de leur entourage. Cependant, de plus en plus d'études indiquent qu'au niveau cérébral, un déséquilibre entre excitation et inhibition joue un rôle crucial dans la pathologie des TSA (Yizhar et al., 2011). Ainsi, des dysfonctions neuronales et le développement fréquent d'épilepsie associée aux TSA indiquent une augmentation de l'excitation et une diminution de l'inhibition de l'activité neuronale. Plus particulièrement, des fonctions altérées du principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau mature : l'acide γ-aminobutyrique (GABA) pourraient être impliquées. Récemment, les altérations cellulaires et des réseaux neuronaux ayant lieu pendant la transition de la vie fœtale à post-natale ont été caractérisées dans deux modèles animaux d'autisme : des rats exposés in utéro à l'acide valproïque (rats VPA) et des souris portant la mutation X-fragile (Souris FRX) par Tyzio et collaborateurs (Tyzio et al., 2014). L'équipe s'est tout particulièrement intéressée à l'inhibition gabaergique. Celle-ci, déficiente chez les humains et les modèles animaux d'autisme, conduit au déséquilibre entre excitation et inhibition (Blatt and Fatemi, 2011). Le GABA excitateur au cours du développement prénatal devient inhibiteur à la naissance (Ben-Ari et al., 2007; Blatt and Fatemi, 2011) (Coghlan et al., 2012) en raison d'une diminution brutale des concentrations intracellulaires de chlore ([Cl–]i) via l'expression séquentielle du principal importateur de chlore NKCC1 et du principal exportateur de chlore KCC2 (Rivera et al., 1999) (figure 1).

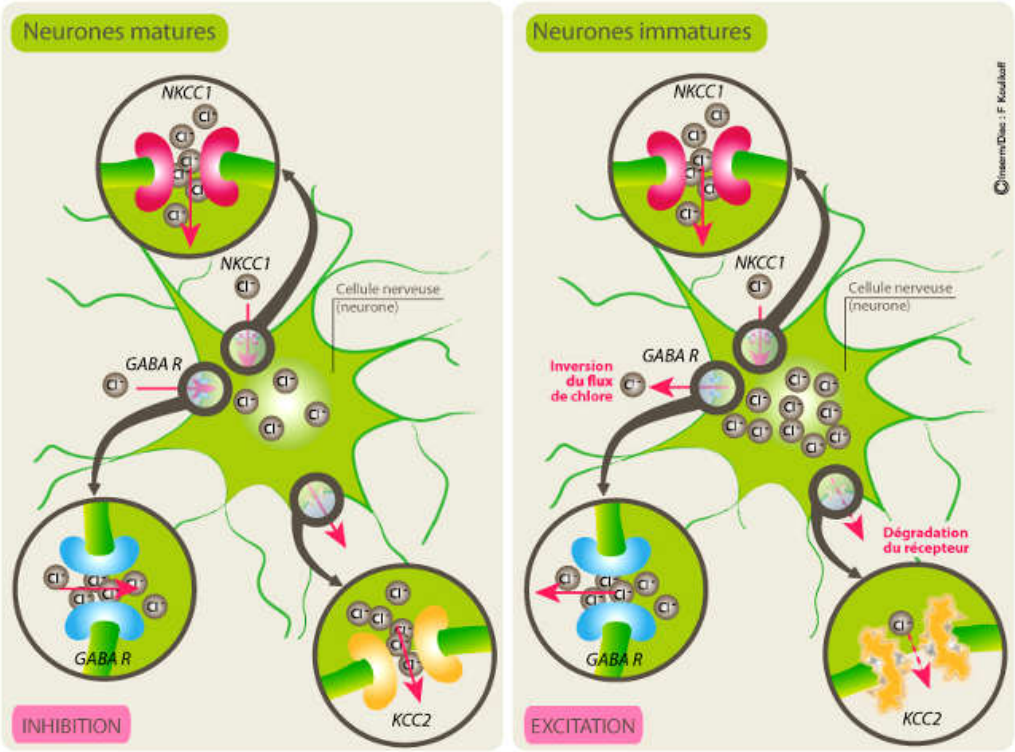


Figure 1 *Action d'inhibition ou d'excitation du GABA dépendant du niveau de chlore intracellulaire. L'importateur de chlore NKCC1 domine dans les neurones immatures. L'exportateur naturel de chlore KCC2 va s'exprimer plus tard et sera éliminé dans des situations pathologiques. Source :Inserm*

Chez le rat, la naissance est un moment fondamental dans cette séquence. L'ocytocine produite entraine une réduction abrupte de la [Cl–]i et exerce des effets neuroprotecteurs (Tyzio et al., 2006) et analgésiques (Mazzuca et al., 2011) chez les nouveaux nés. Dans les neurones CA3 de l'hippocampe des rats VPA et des souris FRX la séquence d'expression de NKCC1 et NKCC2 est abolie (Tyzio et al., 2014). L'administration d'un antagoniste de NKCC1, la bumétamide, aux mères un jour avant l'accouchement permet de récupérer la séquence développementale du GABA et un phénotype normal chez les nouveaux nés. Le changement d'activité du GABA à la naissance est sensible à l'ocytocine (Tyzio et al., 2006). L'ocytocine maternelle initie une réduction brutale de la concentration intracellulaire de chlore et augmente l'activité inhibitrice du GABA dans le cerveau fœtal. L'ocytocine induite au moment du travail et de l'accouchement

joue également un rôle crucial dans l'apparition des contractions, l'involution utérine et l'éjection du lait. Par la suite, elle intervient dans les interactions mère/enfant, la communication et les comportements sociaux qui sont altérés chez les enfants atteints de TSA.

Dans ce contexte il apparait pertinent de s'interroger sur l'influence des naissances par césarienne en dehors du travail ou « à froid » -au cours desquelles il n'y a pas de production d'ocytocine maternelle- sur le développement des TSA. L'objectif de ce travail a donc été de revisiter la littérature traitant des facteurs de risque périnataux et autisme, à la lumière des résultats de Tyzio et collaborateurs (Tyzio et al., 2014), afin d'examiner chez l'homme l'hypothèse de l'importance de l'exposition du fœtus à l'ocytocine maternelle au moment de la naissance dans le développement de ces pathologies. Les conditions périnatales sont entendues dans ce travail comme les éléments et évènements pouvant intervenir au cours de l'accouchement tels que le type de présentation (céphalique ou siège), le type (spontané ou induit par administration d'ocytociques) et la voie d'accouchement (vaginale ou césarienne), l'utilisation d'instrument au cours de l'expulsion … Seuls les articles traitant des accouchements par voie haute ont fait l'objet de ce mémoire.

B. Matériel et méthodes

L'objectif de ce travail était d'établir un état des lieux des connaissances scientifiques concernant l'influence des naissances par césarienne sur le développement des TSA, la méthodologie des revues de la littérature s'est donc imposée. Les articles analysés dans cette étude ainsi que les références nécessaires par ailleurs ont été sélectionnés par l'interrogation de la base de données biomédicales PubMed complétée par une recherche de proche en proche. Les articles ont été analysés à la lumière des résultats expérimentaux récemment publiés par Tyzio et collaborateurs (Tyzio et al., 2014). Cette étude conduit à s'intéresser uniquement aux travaux incluant les naissances par césarienne. Les articles retenus couvraient la période de 1970 à janvier 2015. Les articles incluant des enfants atteints de TSA, dont les diagnostics ont été posés avant la définition du DSM-III ont été exclus.

Cinq MeSH (Medical Subject Headings) principaux ont composés le thesaurus utilise : « Obstetric risk factor », « Perinatal risk factor », « Autism », « Oxytocin/ocytocin », «Cesarean/caesarean/C-section ». Le protocole de recherche a utilisé quatre équations MeSH :

- Obstetric risk factor AND Autism: 50 résultats retenus.

- Perinatal risk factor AND Autism: 115 résultats retenus.

- Oxytocin/Ocytocin AND Cesarean/caesarean/c-section AND Autism: 2 résulats retenus.

- Perinatal AND Autism: 268 résultats retenus.

La pertinence de ces articles a été évaluée par lecture de leurs titre, résumé et résultats principaux en utilisant la grille de lecture rapide présentée en annexe (annexe I). Vingt-six articles ont ainsi été sélectionnés. Une recherche de proche en proche a identifié 3 articles supplémentaires. Les résultats de cette sélection sont synthétisés dans la figure 2. Les 4 revues de la littérature et les 2 méta-analyses ont été soumises à la grille de lecture des revues de synthèse éditée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé **(**ANAES) présentée dans l'annexe II.

De même, les études épidémiologiques rétrospectives contrôlées (analyses de cohortes et cas/contrôles) ont été soumises à la grille de lecture d'articles épidémiologiques de l'ANAES (annexe III). Le grade de recommandation et le niveau de preuve scientifique de l'ensemble des documents ont été établis conformément aux recommandations proposées par l'ANAES et reprises par la Haute autorité de Santé (annexe IV).

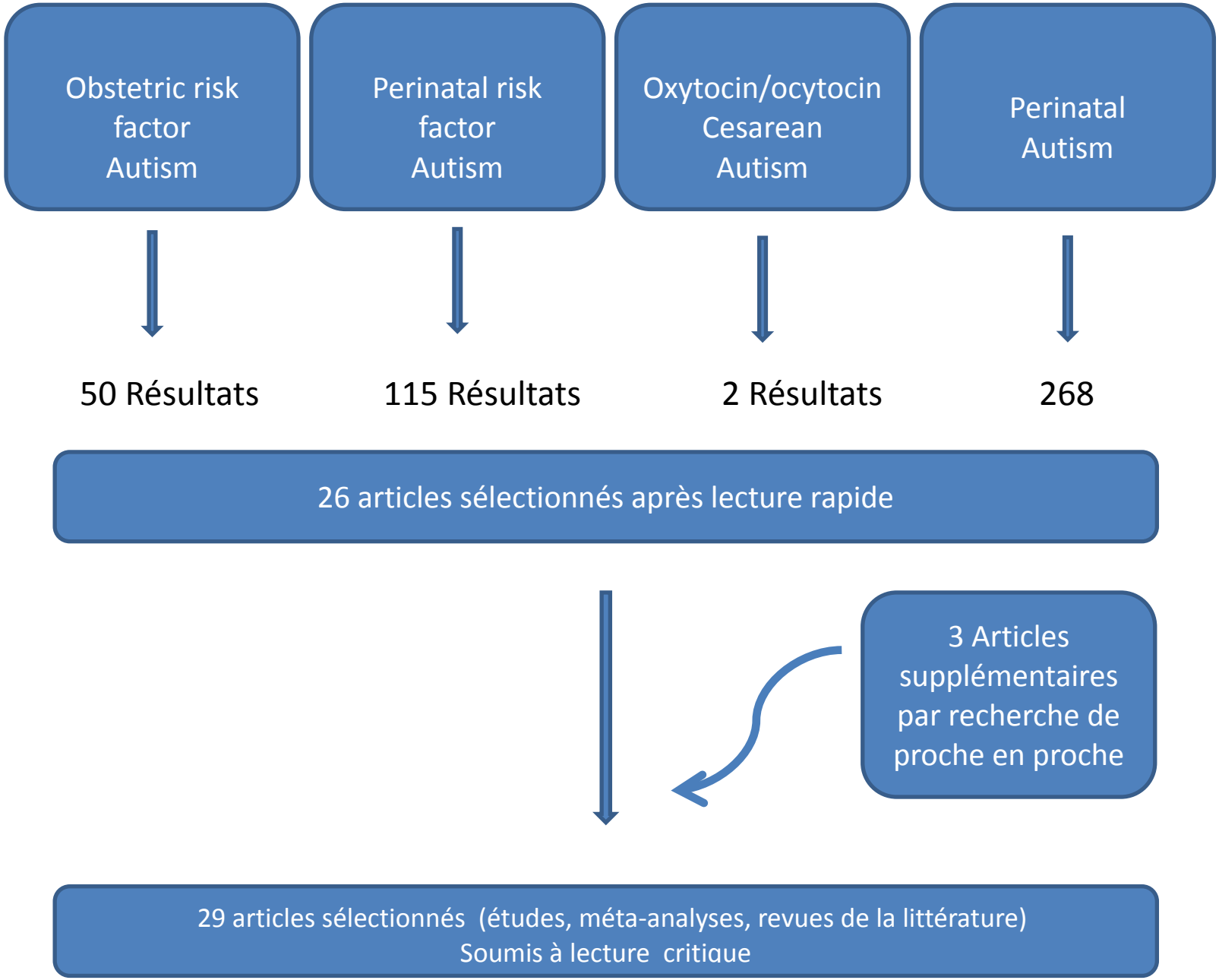


Figure 2: Schéma de synthèse de la sélection des articles par interrogation de la base de données biomédicales PubMed, complétée par une recherche de proche en proche

C. Résultats

Parmi les articles s'intéressant aux relations entre les conditions périnatales et le risque de développement de TSA, l'interrogation des bases de données a permis d'identifier 23 travaux prenant en compte la voie d'accouchement. Par soucis de clarté et de concision, ces études sont présentées dans le tableau 1 par ordre chronologique avec leurs résultats principaux et les biais identifiés, le niveau de preuve scientifique et le facteur d'impact de la revue dans laquelle ils sont publiés.

Quatre revues de la littérature (Emberti Gialloreti et al., 2014; Guinchat et al., 2012; Kolevzon et al., 2007; Schieve et al., 2014) et 2 méta-analyses (Curran et al., 2014; Gardener et al., 2011) ont également été publiées, leurs conclusions principales sont présentées dans les tableaux 2 et 3. Ce résultat témoigne de l'intérêt croissant que porte la communauté scientifique pour l'implication de la voie d'accouchement comme facteur de risque de développement de TSA.

Au total 23 études ont examiné le lien entre césariennes et autisme (tableau 1); 12 rapportent une augmentation significative du risque de développer un TSA après une naissance par césarienne. Dans 11 autres travaux le risque est augmenté de façon non significative ou inchangé. Seule une étude (Gregory et al., 2013) rapporte une diminution. Dans leur méta-analyse Curran et collaborateurs en 2014 (Curran et al., 2014) ont estimé un OR (odd ratio ou rapport de chance) global pour 21 de ces travaux de 1.36 (IC 95% [1.23-1.51]) soit une augmentation de 23% du risque de TSA associé à une naissance par césarienne. Parmi les 24 études, 13 présentent des analyses multivariées afin d'ajuster les résultats par rapport aux différents facteurs étudiés (Bilder et al., 2009; Burstyn et al., 2010; Deykin and MacMahon, 1980; Finegan and Quarrington, 1979; Glasson et al., 2004; Gregory et al., 2013; Hultman et al., 2002; Langridge et al., 2013; Maimburg and Vaeth, 2006; Mason-Brothers et al., 1990; Polo-Kantola et al., 2014; Zhang et al., 2010); Lord et al., 1989); le OR devient alors de 1.23 (IC 95% ([1.07-1.4]). Cinq études rapportent des résultats pour l'autisme spécifiquement en excluant les syndromes d'Asperger ou les troubles envahissants du développement non autrement spécifiés (Gregory et al., 2013; Hultman et al., 2002; Maimburg and Vaeth, 2006; Polo-Kantola et al., 2014; Zhang et al., 2010) avec un OR cumulé de 1.15 (IC 95% [0.93-1.42]) donc non significatif.

Le taux d'ocytocine mesuré dans le sang artériel au cordon est plus élevé après naissance par voie

vaginale qu'après naissance par césarienne. Ce taux est également plus élevé en cas de complications anoxiques (Marchini et al., 1988). Les césariennes programmées hors travail, pour convenance ou itératives sont des situations dans lesquelles l'absence de contractions entraine une faible production d'ocytocine maternelle avant la naissance. A l'inverse, lorsque la césarienne a lieu en urgence -quelle que soit son indication- il y a augmentation de la production d'ocytocine lors de la mise en travail. Les résultats obtenus chez l'animal par Tyzio et collaborateurs (2014) indiquent que dans les neurones corticaux l'ocytocine induit la transition excitatrice/inhibitrice du GABA via une déplétion en chlore. Il est donc important d'identifier les études qui séparent césariennes en urgence et césariennes programmées. La plupart des études ne prennent pas en compte cette différence. Seule l'étude de Bilder et collaborateurs (2009) sépare les césariennes primaires des césariennes itératives (tableau 4). Dans ce travail, une association est mise en évidence pour les césariennes primaires (OR: 1.67, IC 95% [1.03, 2.73]) mais pas pour les césariennes itératives donc en dehors du travail, cependant l'indication de la première césarienne n'est pas mentionnée (OR: 0.69 IC 95% [0.03, 1.58]). Notons que la perte d'association du développement de TSA avec les césariennes itératives pourrait dans ce cas être due au faible nombre de césariennes itératives analysées (n=7, tableau 4). Quatre autres études (Burstyn et al., 2010; Glasson et al., 2004; Langridge et al., 2013; Maimburg and Vaeth, 2006) rapportent des résultats ajustés pour les césariennes programmées. Seule l'étude de Glasson (2004) rapporte un risque plus important associé aux césariennes programmées qu'aux césariennes en urgence OR 1.9 IC 95% [1.3-2.8]. Langridge et collaborateurs (2013) observent un risque de TSA augmenté après naissance par césarienne, avec un risque supérieur pour celles en urgence par rapport aux césariennes programmées. De même, les travaux de Maimburg et Vaeth (2006) et Polo-Kantola (2014) rapportent une augmentation du risque associé aux césariennes en urgence et mais pas aux césariennes itératives (tableau 4). Après méta-analyse Curran (2014) indique que pour les césariennes itératives le risque n'est pas statistiquement significatif mais l'est pour les césariennes en urgence OR 1.26 IC 95% [1.05, 1.51]. Haglung et collaborateurs, eux ne prennent en compte que les césariennes en urgence et trouvent un risque de 1.4 (IC 95% [0.8–2.4]) (Haglund and Kallen, 2011).

Premier auteur, Titre de la revue, Année de publication, Lieu de l'étude	Type d'étude Méthodologie	Objectifs	Principales conclusions	Biais identifiés et limites	Niveau de preuve	Impact factor (2013)
1 Lord et al., 1989 **International Journal of Rehabilitation Research** **USA, Canada, Grande Bretagne**	Etude cas/contrôle n=100 Critères diagnostiques non Spécifiés Dates non renseignées	Description des capacités cognitives, langagières et comportement social Objectif secondaire Recherche de facteurs étiologiques	OR 3.11 IC 95% [1.37-7.06]) Calculé par Curran et coll ↑	Recueil de données par interrogatoire et dossiers médicaux Toutes césariennes confondues Données brutes sans analyse statistique	4	1.144
2 (Mason-Brothers et al., 1990) **Pediatrics** **USA (Utah)**	Etude cas/contrôle 1965-1984 Critères diagnostiques DSM-III (diagnostic posé par deux praticiens) 212 patients atteints Contrôles dans la fratrie	Surveillance épidémiologique pour la présence de facteurs pré-, per- et post-nataux potentiellement associés	Naissance par césarienne 16% dans le groupe autiste 12% dans le groupe contrôle NS →	Recueil de données par interrogatoire des parents et dossiers médicaux Toutes césariennes confondues Non ajusté pour les facteurs de confusion	4	4.25
3 (Deykin and MacMahon, 1980) **American journal of disease of children** **USA**	Etude cas/contrôle 1975-1977 N=264 Diagnostic à 6ans	Identification de facteurs pré- per- et complications néonatales prédisposant aux TSA	8% dans le groupe autiste ; 2% dans le groupe contrôle ↑ OR 5.60 IC 95% [1.72-18.23] Calculé par Curran et coll	Césariennes en urgence uniquement Recrutement par les écoles Pas d'utilisation de DSM	4	Non calculé
4. (Juul-Dam et al., 2001) **Pediatrics** **USA (Californie)**	Etude cas/contrôle Critères diagnostics DSM-IV 66 ♂ 8 ♀ 45 autistes et 12 PDD-NOS Exclusion si diagnostic incertain (20)	Identification de facteurs pré- per- et post-nataux prédisposant aux TSA	Césarienne 24% groupe autiste 21% population générale **NS** →	Toutes césariennes confondues Pas de biais identifiés	4	4.25
5. (Hultman et al., 2002) **Epidemiology**	Etude cas/contrôle appariés par âge et sexe 1987-1993	Identification de facteurs pré- per- et post-nataux	OR 1.6 IC 95% [1.1–2.3] ↑	Toutes césariennes confondues	4	6.178

Suède	Critères diagnostiques ICD-9 Autisme infantile Analyse multivariée Nombre de cas inclus : 408 (321♂+87♀) 1 cas pour 5 contrôles Critères d'exclusion : Jumeaux, enfants atteints de troubles envahissants du développement	prédisposant aux TSA				
6. (Glasson et al., 2004) **Archive of General Psychiatry** **Australie de l'ouest**	Etude cas/contrôle 1986-1999 (naissance après 1980) Analyse multivariée 500 cas /1503 contrôles Classement par groupe diagnostic Critères diagnostiques DSM III et III-R avant 1994 DSM IV et IV-TR après 1994 Cas appariés dans la fratrie Critères d'exclusion : diagnostic posé avant 3 ans de vie	Etablir une corrélation entre facteurs obstétricaux et développement de TSA Identification de facteurs de risque	Ajusté par groupe de diagnostic Césarienne itérative OR 1.9 IC 95% [1.3-2.8] ↑ Césarienne en urgence OR 1.4 IC 95% [0.9-2.1]	Non identifiés Pas des facteurs de confusion (mais utilisation de contrôles dans la fratrie) Utilisation des DSM III, III-R IV et IV-TR	4	13.75
7. (Cederlund and Gillberg, 2004) **Developmental Medicine and child neurology** **Suede**	Etude épidémiologique rétrospective 100 ♂ Critères diagnostiques : DSM-IV/ICD10 Nés entre 1967 et 1988 Critères d'exclusion : Non précisés	Identification de facteurs pré- per- et post-nataux prédisposant aux TSA	18% césariennes (n=17, 7 en urgence ; 10 programmées dont 3 sieges) vs 10.4% dans la population générale ↑	Non identifié	4	3.292
8 (Maimburg and Vaeth, 2006) **Acta Pscychiatra Scandinavica** **Danemark**	Etude cas/contrôle 1990 à 1999 1 Cas/10 contrôles Autisme infantile	Association entre facteurs obstétricaux et autisme infantile	Césarienne programmées 17% cas autistes vs 13% chez les contrôles Césarienne	Non identifié Changement de critères diagnostiques entre 1990-1993 et 1993-1999	3	5.545

	473 autistes (381♂ - 91♀) Diagnostic ICD-(8-10) Exclusion des enfants nés en dehors du Danemark		programmée OR 1.0 IC 95% [0.6–1.6] → Non programmées OR 1.2 IC 95% [0.7–1.9] ↑ **NS**			
9. (Brimacombe et al., 2007) **Matern Child Health J.** **USA (New Jersey)**	Etude épidémiologique rétrospective 137 cas/contrôle population générale DSM-IV Exclusion des SR et TED 36 exclus pour informations incomplètes	Identification des facteurs prénataux et périnataux comme facteurs de risque de développement de TSA	29.9% césarienne dans la cohorte autiste Taux national de césarienne 22.9% (P.0.32) Taux dans le New Jersey 26.5% → **NS**	Toutes césariennes confondues	4	2.015
10(Bilder et al., 2009) **Pediatrics** **USA (Utah)**	Etude cas/contrôle Analyse multivariée 120 cas/18500 contrôles Critères diagnostiques : DSM-IV-TR Nés en 1994 Appariés par sexe et âge Critères d'exclusion : dossier non renseigné pour 1 ou plusieurs critères étudiés	Étude du rôle des facteurs pre- per- et post-nataux :	Première césarienne OR: 1.67 IC 95% [1.03, 2.73] (n=21 cas) ↑ césarienne Itérative OR: 0.69 IC 95% [0.03, 1.58] (n=7 cas peu puissant pour la voie d'accouchement) **NS**	Non identifiés	4	5.297
11. (May-Benson, 2009) **Frontiers in integrative neuroscience** **Californie**	Etude cas/contrôle 2007 Critères diagnostiques ICD-10 96 cas/192 contrôles, âges de 2 à 15 ans, Exclusion des autistes ayant des syndromes génétiques (sclérose tubéreuse, X-fragile, T21)	Identification d'une relation entre facteurs pre-, per et peri-nataux et autisme	Césarienne 21.6 % → **NS**	Toutes césariennes confondues	4	Non calculé
12. (Zhang et al., 2010)	Etude cas/contrôle	Recherche de	OR : 1.79	Pas de registres		3.384

Journal of autism Developmental Disorders **Chine (région de Tianjin)**	2010 Analyse multivariée 95 cas/95 (79 ♀, 16 ♂ contrôles) Critères diagnostiques ICD-10; Agés de 3 à 21 ans Appariés par sexe et âge Critères d'exclusion : Non renseignés	facteurs de risque pré- et péri-nataux :	IC 95% [0.99, 3.25] ↑**NS** Variables ajustées : OR 1.83 IC 95% [0.98, 3.43] P=0.06 ↑ **NS**	médicaux, informations collectées au travers de questionnaires aux parents et dans les écoles spécialisées Toutes césariennes confondues	4	
13 (Burstyn et al., 2010) **Chronic diseases in Canada** **(Canada-Alberta)**	Analyse de cohorte Registres périnataux de l'Alberta 1998-2008 Critères diagnostiques ICD-9 218 890 singletons Nés entre 1998 et 2004 28 421 exclus pour suivi incomplet	Déterminer si les complications obstétricales augmentent le risque de développer un TSA	Césarienne RR 1.04, IC 95% [0.88-1.22] ↑ **NS** Césarienne programmée RR 1.23, IC 95% [1.01-1.49] ↑	Non identifiés Toutes césariennes confondues	4	Non calculé
14. (El-Baz et al., 2011) **The Egyptian Journal of Medical Human Genetics** **Egypte**	Etude cas/contrôle DSM-IV-TR 200 cas contrôle / 100 autistes appariés par sexe, âge, niveau socioéconomique, Critères d'inclusion : diagnostic posé avant 3 ans Critères d'exclusion : Non renseignés	Identification de la relation entre TSA et condition prénatale et périnatale	39% vs 25% chez les contrôles ↑	Toutes césariennes confondues Pas d'analyse statistique	4	Non calculé
15 (Dodds et al., 2011) **J. Autism Dev Disord** **Canada** **(Nouvelle Ecosse/ Ontario)**	Analyse de cohorte 1990 à 2002 Critères diagnostiques ICD (9-10) 128 809 non autiste 927 autistes 98 cas ont un autiste dans la fratrie	Identification de la relation entre TSA et condition prénatale et périnatale	Non autistes (n= 128 809) 20.6% césarienne Autistes (n=924) 23.4% césarienne RR 1.23 IC 95% [1.06-1.44] ↑ Cas non autistes en	Toutes césariennes confondues	4	3.384

	63 cas ont une mère atteinte d'une maladie psychiatrique ou neurologique (identifiés comme facteur de susceptibilité génétique)		absence de mise en travail 8.71% Cas d'autiste en absence de mise en travail 9.4% RR 1.31 IC 95% [1.04-1.64] ↑ Analyse multivariée En absence de mise en travail RR 1.51 IC 95% [1.17-1.94] chez les cas à faible risque génétique ↑			
16. (Haglund and Kallen, 2011) **Autism** **Suéde**	Etude de cohorte 1980-2005 241 cas d'autistes et 135 cas de syndrome d'asperger critères diagnostiques DSM III-IV/ ICD 10 Nés entre 1980 et 2005 Analyse multivariée Exclus : naissance hors Suède, PDD-NOS informations incomplètes	Étude et comparaison des facteurs de risque pré- et périnataux chez une population atteinte d'autismes et de syndrome d'Asperger	Césarienne itérative autisme OR 2.4 IC 95% [1.3–4.6] ↑ Asperger OR 1.5 IC 95% [0.5–4.0] Césarienne en urgence Autisme OR 1.4 IC 95% [0.8–2.4] ↑ **NS** Asperger OR 0.8 IC 95% [0.4–1.9]	Non identifies Changement de DSM	4	3.5
17. (Al-Ansari and Ahmed, 2013) **Eastern Mediterranean health journal** **Bahrein**	Étude cas/contrôle Diagnostic posé entre 2000-2010 (n=100 apparié par âge (intervalle de 5 ans), sexe, groupe social) DSM IV-TR	Identification de la prévalence de l'autisme à Barhrain et facteurs pré-nataux et post-nataux associés au développement de TSA	24% vs 12% OR 2.51 IC 95% [1.12-5.63] ↑	Accouchement instrumental et césarienne groupés	4	Non calculé
18. (Al-Jammas et al., 2012) **Arab Journal of psychiatry** **Irak (Mossoul)**	Étude cas/contrôle Entre mai 2010 et avril 2012 50 contrôles/50 autistes	Identification des facteurs de risque et étiologie des TSA	OR 3.5 IC 95 % ~[1.1-10.6] ↑	Nombre de contrôles insuffisants Toutes césariennes confondues	4	Non calculé

	Consultation pour retard de langage critères diagnostiques DSM-IV-TR			Renseignements obtenus par interrogatoire des parents Biais de mémorisation		
19. (Gregory et al., 2013) **JAMA pediatrics** **USA (Caroline du Nord)**	Étude de cohorte 1990-2008 Critères diagnostiques : cliniques complétés par évaluation du psychologue scolaire	Etude de l'influence du déclenchement sur les risques de développement de l'autisme	OR 0.97 IC 95% [0.91-1.04] ↓	Toutes césariennes confondues	4	4.25
20. (Langridge et al., 2013) **Plos One** **Australie**	Etude de cohorte 1984-1999 Critères diagnostiques DSM-III-R (1993) DSM-IV (1990-2000) DSM-IV-TR (après 2000)	Impact des facteurs péri-nataux	Césarienne en urgence OR 1.51 IC 95% [1.20, 1.90] ↑ TSA avec retard mental associé OR 1.91 IC 95% [1.44, 2.53] TSA sans retard mental associé Césarienne itérative OR 1.32 IC 95% [1.05, 1.66] TSA avec retard mental associé OR 1.76 IC 95% [1.34, 2.32] TSA sans retard mental associé	Non identifiés Changement de DSM		3.53
21. (Mrozek-Budzyn et al., 2013) **Central europe journal of medicine** **Pologne**	Etude cas/contrôle 2007 Critères diagnostiques ICD 10 96 cas/192 contrôles	Relation entre facteurs pre-, per- et post-nataux et autisme	24% césarienne chez les autistes/27.9% chez les contrôles **NS→**	Toutes césariennes confondues	3	Non calculé
22. (Hamadé et al., 2013) Journal of Research in Health Sciences Liban	étude cas/contrôle entre mars et juillet 2012. Analyse multivariée 86 cas d'autisme/172 contrôles 1 cas/2 contrôles sélectionnés au hasard	Recherche de corrélation entre variables familiales, maternelles et néonatale et le développement de TSA	ANAT cas 55 (31.1%) vs contrôles 122 (68.9%) Césarienne cas 18 (27.8%) vs contrôles 48 (72.7%) AN avant terme cas 7 (100%) vs contrôles césarienne avant terme	Questionnaires aux familles Biais de mémorisation Toutes césariennes confondues	4	Non calculé

	dans les écoles de la même région Critère diagnostiques DSM-IV-TR		6 (75%) vs contrôles 2 (25%) **NS**			
23. (Movsas et al., 2013) **J of pediatrics** **USA (Pennsylvanie)**	Analyse secondaire rétrospective d'une cohorte régionale d'enfant de petit poids de naissance (500 à 2000g) de 1984 à 1987 Non autistes AG 31.3+/- 3.1 Autistes AG 31.2+/- 4.1 Dépistage systématique d'atteinte cérébrale périnatale par Echographie transfontanellaire dans la 1ere semaine de vie (N=189) 14 cas d'autisme vs 175 non autistes	Établissement d'une relation entre ETF anormale avec TSA chez des NN de petit poids de naissance et prématurés	Autistes n=14 57.1% nés par césarienne Non autistes n=175 54.9% nés par césarienne →	Toutes césariennes confondues Biais de mémorisation par des parents	4	4.281
24. (Polo-Kantola et al., 2014) **The Journal of pediatrics** **Finlande**	Etude cas/contrôle Entre 1990 et 2005 4713 cas/ appariés à 4 contrôles par sexe, âge et lieu de naissance Critères diagnostiques ICD-9-10	Relation entre facteurs obstétricaux et autisme infantile, syndrome d'asperger, et troubles envahissants du développement	Autisme : Césarienne programmée OR 0.97 IC 95%[0.7-1.3] Césarienne en urgence OR 1.14 IC 95% [0.9-1.5] ↑ **NS** Asperger : Césarienne programmée OR 1.19 IC 95% [0.9-1.5] Césarienne en urgence OR 1.02 IC 95% [0.8-1.3]	Toutes césariennes confondues	3	3.736

Tableau 1 : Articles sélectionnés soumis à lecture critique ; auteurs, méthodologie, objectifs, conclusions et niveau de preuve. Abréviations: ICD: International Classification of Diseases-9, DSM IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. NS: non significatif, IC 95%: intervalle de confiance 95, ANAT accouchement normal à terme, SR syndrome d'Asperger, TED : troubles envahissants du développement.

Premier auteur, Titre de la revue, Année de publication,	Objectifs	Critères de jugement principaux, Principales conclusions	Impact facteur (2013)
1. (Kolevzon et al., 2007) **Archive of pediatric and adolescent medicine**	Déterminer les facteurs pré- et peri-nataux impactant le risque de développement de TSA	cas définis à partir de registres médicaux ou études de cohortes Informations obstétricales à partir de registres de naissances Contrôles choisis dans les mêmes registres Etudes considérées Hultman et al., 2002 ; Glasson et al., 2004 Les deux études associent la naissance par césarienne à une augmentation du risque de TSA Interprété comme facteur favorisant l'hypoxie Différence entre césarienne programmée et en urgence non discutée	4.25
2. (Schieve et al., 2011) Autism Expansion Program	Quantification de la contribution des facteurs de risque ou facteurs prédictifs à l'augmentation de la prévalence des TSA Utilisation de modèles mathématiques	De 1996 à 2011 RR calculé ou extrait des 12 études RR [1.0-2.0] RR>3.0 considéré modéré Contribuerait à moins de 1% de l'augmentation de prévalence observée depuis 1994	Non calculé
3. (Emberti Gialloreti et al., 2014) **Medical Hypotheses**	Déterminer le lien entre naissance par césarienne, déclenchements par ocytocine et augmentation de l'incidence des TSA	1 étude établit un lien entre césarienne et autisme Différence entre césarienne programmée et en urgence non discutée	1.152
4. (Guinchat et al., 2012) **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**	Identification des facteurs pre-, per et post-nataux	6 études indiquent une association des césariennes (toutes césariennes confondues) 7 études ne rapportent aucune association	2.005

Tableau 2 : Revues soumises à lecture critique; auteurs, objectifs, conclusions principales et niveau de preuve

Premier auteur, Titre de la revue, Année de publication,	Type d'étude	Objectifs	Base de données interrogées Critères d'inclusion et exclusion Critères étudiés	Principales conclusions	Niveau de preuve	Impact facteur (2013)
1 (Gardener et al., 2011) Pediatrics	Méta-analyse Jusqu'à 2007	Établir la première revue de l'association entre facteurs périnataux, complications néonatales et le risque de développement de TSA	PubMed ; Embase Psychodatabases (Revues à comité de lecture + recherche de proche en proche) 124 articles sélectionnés 64 articles retenus Critères d'exclusion : Pas de groupe contrôle (13) Pas d'analyse statistique (3) Pas d'analyse de la période pré-partum (10) Autistes groupés avec autre maladies psychotiques (15) Revues/commentaires (18) études s'intéressant à la voie d'accouchement : 12 Critères diagnostiques DSM-III / DSM-IV	Césarienne 8 →, 3↑, 1↓ OR 1.2 IC 95% [0.99–1.60] Césarienne en urgence OR 1.04 IC 95% [0.60-1.78] Césarienne itérative OR 1.40 IC 95% [0.75–2.62] hétérogénéité : P 0.04 Effet estimé de l'accouchement par césarienne OR 1.26 IC 95% [0.99–1.60] Pas de source d'hétérogénéité identifié	3	5.297
2 (Curran et al, 2014) Journal of Child Psychology and Psychiatry	Méta-analyse Jusqu'à février 2014	Déterminer l'impact du mode d'accouchement sur le développement des TSA et des syndromes de déficit de l'attention	Pub Med, Embase, CINAHL PsychINFO, Web of Science 124 articles sélectionnés 21 articles retenus Critères d'exclusion : Pas de césarienne (80) Pas de contrôles (6) Revues ou commentaires (6) OR sans IC 95% (1) autisme diagnostiqué différemment (5) Césariennes non séparées (4) Critères diagnostiques DSM-III / DSM-IV	OR 1.23 IC 95% [1.07-1.4] Association modérée Perdue pour les césariennes programmées	3	5.669

Tableau 3 : Méta-analyses soumises à lecture critique; auteurs, méthodologie, objectifs, conclusions principales et niveau de preuve

	Première césarienne	Césarienne itérative
(Bilder et al., 2009)	OR: 1.67 IC 95% [1.03-2.73] (n=21 cas)	OR: 0.69 IC 95% [0.03-1.58] (n=7 cas)
	Mise en travail / césarienne en urgence	**Absence de mise en travail / césarienne programmée**
(Glasson et al., 2004)	OR 1.4 IC 95% [0.9-2.1]	OR 1.9 IC 95% [1.3-2.8]
(Maimburg and Vaeth, 2006)	OR 1.2 IC 95% [0.7-1.9]	OR 1.0 IC 95% [0.6-1.6]
(Haglund and Kallen, 2011)	OR 1.4 IC 95% [0.8–2.4]	
(Langridge et al., 2013)	OR 1.51 IC 95% [1.20, 1.90]	OR 1.32 IC 95% [1.05, 1.66]
(Polo-Kantola et al., 2014)	OR 1.14 IC 95% [0.9-1.5]	OR 0.97 IC 95% [0.7-1.3]
(Curran et al., 2014) **OR cumulé**	OR 1.26 IC 95% [1.05, 1.51]	OR: 1.14 CI 95% [1.00, 1.31]

Tableau 4 : Etudes séparant césariennes en urgence et césariennes programmées.

D. Analyse, discussion et perspectives

Comme nous l'avons vu, l'étiologie non univoque des TSA -à la fois environnementale et génétique- a conduit de nombreuses équipes à s'intéresser aux facteurs environnementaux qui pourraient être associés au développement de TSA. Au vu de l'augmentation de l'incidence de l'autisme identifiée dans les dernières décennies et les modifications des pratiques obstétricales (Enquête Nationale Périnatale 2010), il parait particulièrement pertinent d'examiner l'implication des facteurs périnataux (Schieve et al., 2011). Les nombreuses études parues dans des revues internationales au cours des dernières années qui incluent des revues de la littérature et deux méta-analyses témoignent de l'intérêt croissant porté par la communauté scientifique à ce sujet. Par ailleurs d'un point de vue épistémologique il est important de tenter d'établir un lien entre la recherche épidémiologie et les évidences mécanistiques issues de la recherche expérimentale. Dans ce contexte, les travaux récents de Tyzio et collaborateurs (2014) sont particulièrement intéressants, ils nous invitent à se focaliser sur les accouchements par césarienne programmée et proposent une explication moléculaire à des observations épidémiologiques.

Les résultats de l'étude bibliographique présentée dans ce mémoire indiquent que la

césarienne tous types confondus (en urgence ou à froid) est associée au développement de TSA (Curran et al., 2014). Même si cette association est relativement modeste (OR 1.23 IC95% [1.07-1.4]) cela demeure une problématique importante car le taux de césarienne a augmenté mondialement au cours des dernières décennies. En Europe, le réseau Europeristat (*www.europeristat.com*) indique que le taux de césariennes atteint 21 % en France et varie de 15 % à 52 % dans les différents pays de l'Union Européenne (annexe V). Ces taux sont supérieurs à celui de 15% recommandé par l'OMS. Environ 60% de ces césariennes pratiquées en Europe sont itératives et seraient donc pour partie évitables car un utérus cicatriciel n'est pas une indication absolue de césarienne. De même dans le reste du monde le taux de césarienne dépasse les 15% (annexe VI). En Chine, les travaux de Zhang et collaborateurs 2011 rapportent que dans la province de Tianjin 50% des enfants autistes sont nés par césarienne alors que 35% des enfants du groupe contrôle sont nés par voie haute. Les récents travaux récents publiés dans the Lancet en 2012 (Lumbiganon et al., 2010) indiquent qu'en Chine 46% des naissances ont lieu par césariennes, dont 9 % ont lieu à froid en dehors de toute indication médicale et dont 19.6% sont programmées pour raison médicale. Au vu de l'augmentation du nombre de césariennes pratiquées dans le monde il apparait d'autant plus nécessaire de déterminer les effets à long terme de ces pratiques. Les études analysées dans ce mémoire ne permettent pas d'extrapoler les résultats de Tyzio et collaborateurs (2014) chez l'homme. En effet l'association entre naissance par césarienne et le développement de TSA est perdue lorsque l'on examine que les césariennes à froid. Cependant il n'y que 4 études/24 ((Glasson et al., 2004; Langridge et al., 2013; Maimburg and Vaeth, 2006; Polo-Kantola et al., 2014) qui font cette distinction. Seuls les travaux de Glasson (2006) rapportent une association entre césarienne à froid et TSA. L'étude de Bilder quant à elle perd l'association mais est de faible puissance statistique avec 7 cas seulement de naissance par césariennes à froid inclus.

On peut s'interroger sur les raisons de la variabilité des résultats mise en évidence par la lecture des différents articles analysant le lien entre naissance par césarienne et développement de TSA. Plusieurs explications peuvent être avancées. Une première raison pourrait être la question des changements des critères diagnostiques. Ces changements impliquent que les enfants inclus dans les cohortes puissent souffrir de syndromes très différents. Ainsi, beaucoup d'études présentent des biais de sélection qui sont inhérents aux problèmes de définition diagnostique des TSA. Les DSM ont évolués au cours des années. Certaines études utilisent les DSM III puis le DSMIV pour la sélection des cas d'autisme

(Glasson et al., 2004; Langridge et al., 2013) ce qui introduit de l'hétérogénéité dans la définition des cas inclus. De même, l'étude menée par Gregory et collaborateurs (2013) qui rapporte une diminution du risque d'association entre césarienne et TSA (OR 0.97) couvre les années de 1990 à 1998 au cours desquelles le DSM a été modifié. Par ailleurs, seule l'équipe de Langridge (2013) propose de séparer les groupes en fonction du degré de retard mental. D'autres explications concernent des critères obstétricaux. Ainsi, le terme de la naissance n'est mentionné que dans l'étude de Hamadé et collaborateurs (2013) qui différentie les naissances à terme des naissances avant terme. L'indication justifiant le recours à la césarienne est elle aussi importante à prendre en compte puisqu'elle est susceptible de modifier les taux d'ocytocine produits par la mère et l'enfant. De même il est important d'examiner le cas des naissances gémellaires qui sont associées à des prises en charge de l'accouchement beaucoup plus actives, en particulier par une planification très fréquente de l'accouchement et le recours à la césarienne programmée lorsque le premier jumeau n'est pas en présentation céphalique. L'enquête nationale périnatale de 2010 rapporte que les césariennes avant travail ont été trois fois plus fréquentes que pour les grossesses uniques (34,1 % *versus* 10,5 %). Au total, 54,8 % des jumeaux *versus* 19,9 % des enfants uniques sont nés par césarienne. Les travaux de Bilder (2009) rapportent que le développement de TSA est associé aux césariennes, mais cette association est perdue lorsque l'on ajuste pour les présentations du siège. Ceci est particulièrement important car dans de nombreux cas la naissance par voie basse n'est pas tentée pour des présentations caudales en raison d'une diminution de l'entrainement des équipes aux manœuvres obstétricales.

La méthodologie utilisée dans les études retrouvée par interrogation des bases de données peut aussi introduire une variabilité de résultats. Ainsi parmi les études différentiant césariennes en urgence et programmées, 4 sont des études cas/contrôle (Bilder 2009, Glasson 2004, Maimburg 2006, Polo-Kantola 2014), alors que les travaux de Langridge (2013) et Burstyn (2010) sont des études de cohortes considérées comme moins biaisées. Par ailleurs, aucune des études n'ajuste les résultats par genre alors que le sex ratio de l'autisme est de 5 garçons pour une fille.

Pour finir, les études visant à établir un lien entre développement de TSA et facteurs périnataux ont été conduites dans plusieurs pays à travers le monde allant de pays occidentaux à haut niveau de recherche et de prise en charge médicale de la naissance (USA, Canada, Australie, Suède, Danemark) à l'Irak, le Liban, l'Egypte ou Bahrein, Ces derniers pays n'ont pas tous des registres périnataux. Les services de pédopsychiatrie et la prise en charge de ces

pathologies sont moins organisés, ce qui conduit souvent à mener les études épidémiologiques en interrogeant les parents et les écoles. Cependant, Curran et al (2014) considèrent ceci comme un biais modéré. Notons qu'il n'existe pas d'étude menée en France. De même aucune étude de ce type n'a été menée au Brésil, pays où pourtant le taux de césariennes pratiquées peut atteindre 40 % dans les hôpitaux publics et jusqu'à 80% dans les établissements privés.

Conclusions

En conclusion, les résultats de ces différentes études mettent en évidence une association entre césarienne en général et développement de TSA, cependant elles ne permettent pas d'associer l'augmentation de l'incidence des TSA avec la pratique de césarienne à froid. L'ensemble des résultats présente une certaine variabilité et sont parfois contradictoires en raison des biais et limites discutés plus haut. La démonstration des effets délétères à long terme de la pratique des césariennes prend son importance dans l'augmentation de la pratique des césariennes hors indication médicale et hors travail : convenance maternelle ou médicale, présentation caudale, l'augmentation des naissances gémellaires, craintes médico légales, qui pourraient en grande partie être évitées. De ce fait, il parait nécessaire de lancer des études expérimentales ainsi qu'une étude épidémiologique séparant les césariennes à froid de celles pratiquées en urgence. Le protocole d'une telle étude est important à préciser. Une étude prospective pluricentrique est possible et pourrait recruter par exemple des enfants nés au cours d'une année, et dont le diagnostic serait posé au même âge par exemple à 3 ans et donc selon des critères diagnostiques unifiés ne prenant en compte que l'autisme infantile. Il est également important de bien définir des catégories obstétricales: notamment l'âge gestationnel, l'indication de césarienne, singletons vs jumeaux. La réponse à la question posée par ce travail pourrait par ailleurs venir des études expérimentales. En effet, il possible de pratiquer des césariennes chez la souris en simulant ou non des contractions afin de mimer des césariennes en urgence et en dehors du travail (Ronca et al., 2006). Ces études, même si elles comportent des limites, permettent des conditions expérimentales contrôlées et donc potentiellement moins de variabilité.

Références bibliographiques

Al-Ansari, A.M., and Ahmed, M.M. (2013). Epidemiology of autistic disorder in Bahrain: prevalence and obstetric and familial characteristics. East. Mediterr. Health J. Rev. Santé Méditerranée Orient. Al-Majallah Al-Ṣiḥḥīyah Li-Sharq Al-Mutawassiṭ *19*, 769–774.

Ben-Ari, Y. (2014). The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: A personal journey. Neuroscience *279*, 187–219.

Ben-Ari, Y., Gaiarsa, J.-L., Tyzio, R., and Khazipov, R. (2007). GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations. Physiol. Rev. *87*, 1215–1284.

Bilder, D., Pinborough-Zimmerman, J., Miller, J., and McMahon, W. (2009). Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. Pediatrics *123*, 1293–1300.

Blatt, G.J., and Fatemi, S.H. (2011). Alterations in GABAergic Biomarkers in the Autism Brain: Research Findings and Clinical Implications. Anat. Rec. Adv. Integr. Anat. Evol. Biol. *294*, 1646–1652.

Brimacombe, M., Ming, X., and Lamendola, M. (2007). Prenatal and Birth Complications in Autism. Matern. Child Health J. *11*, 73–79.

Burstyn, I., Sithole, F., and Zwaigenbaum, L. (2010). Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. Chronic Dis. Can. *30*, 125–134.

Cederlund, M., and Gillberg, C. (2004). One hundred males with Asperger syndrome: a clinical study of background and associated factors. Dev. Med. Child Neurol. *46*, 652–660.

Chamak, B. (2010). [Autism: overestimation of the genetic origins]. Médecine Sci. MS *26*, 659–662.

Coghlan, S., Horder, J., Inkster, B., Mendez, M.A., Murphy, D.G., and Nutt, D.J. (2012). GABA system dysfunction in autism and related disorders: From synapse to symptoms. Neurosci. Biobehav. Rev. *36*, 2044–2055.

Curran, E.A., O'Neill, S.M., Cryan, J.F., Kenny, L.C., Dinan, T.G., Khashan, A.S., and Kearney, P.M. (2014). Research Review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. J. Child Psychol. Psychiatry n/a – n/a.

Deykin, E.Y., and MacMahon, B. (1980). Pregnancy, delivery, and neonatal complications among autistic children. Am. J. Dis. Child. 1960 *134*, 860–864.

Dodds, L., Fell, D.B., Shea, S., Armson, B.A., Allen, A.C., and Bryson, S. (2011). The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. J. Autism Dev. Disord. *41*, 891–902.

El-Baz, F., Ismael, N.A., and El-Din, S.M.N. (2011). Risk factors for autism: An Egyptian study. Egypt. J. Med. Hum. Genet. *12*, 31–38.

Emberti Gialloreti, L., Benvenuto, A., Benassi, F., and Curatolo, P. (2014). Are caesarean sections, induced labor and oxytocin regulation linked to Autism Spectrum Disorders? Med. Hypotheses *82*, 713–718.

Finegan, J.A., and Quarrington, B. (1979). Pre-, peri-, and neonatal factors and infantile autism. J. Child Psychol. Psychiatry *20*, 119–128.

Fombonne, E. (2009). Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. Pediatr. Res. *65*, 591–598.

Gardener, H., Spiegelman, D., and Buka, S.L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. Pediatrics *128*, 344–355.

Gentile, I., Zappulo, E., Militerni, R., Pascotto, A., Borgia, G., and Bravaccio, C. (2013). Etiopathogenesis of autism spectrum disorders: Fitting the pieces of the puzzle together. Med. Hypotheses *81*, 26–35.

Glasson, E.J., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., and Hallmayer, J.F. (2004). Perinatal factors and the development of autism: a population study. Arch. Gen. Psychiatry *61*, 618–627.

Gregory, S.G., Anthopolos, R., Osgood, C.E., Grotegut, C.A., and Miranda, M.L. (2013). Association of autism with induced or augmented childbirth in North Carolina Birth Record (1990-1998) and Education Research (1997-2007) databases. JAMA Pediatr. *167*, 959–966.

Guinchat, V., Thorsen, P., Laurent, C., Cans, C., Bodeau, N., and Cohen, D. (2012). Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. Acta Obstet. Gynecol. Scand. *91*, 287–300.

Haglund, N.G.S., and Kallen, K.B.M. (2011). Risk factors for autism and Asperger syndrome: Perinatal factors and migration. Autism *15*, 163–183.

Hallmayer, J. (2011). Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. Arch. Gen. Psychiatry *68*, 1095.

Hamadé, A., Salameh, P., Medlej-Hashim, M., Hajj-Moussa, E., Saadallah-Zeidan, N. and F. Rizk. (2013). Autism in children and correlates in Lebanon: a pilot case-control. J. of Res. in Health Sciences, Vol 13, No 2.

Hultman, C.M., Sparén, P., and Cnattingius, S. (2002). Perinatal risk factors for infantile autism. Epidemiol. Camb. Mass *13*, 417–423.

Jamain, S., Betancur, C., Giros, B., Leboyer, M., and Bourgeron, T. (2003). [Genetics of autism: from genome scans to candidate genes]. Médecine Sci. MS *19*, 1081–1090.

Juul-Dam, N., Townsend, J., and Courchesne, E. (2001). Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. Pediatrics *107*, E63.

Kolevzon, A., Gross, R., and Reichenberg, A. (2007). Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. *161*, 326–333.

Langridge, A.T., Glasson, E.J., Nassar, N., Jacoby, P., Pennell, C., Hagan, R., Bourke, J., Leonard, H., and Stanley, F.J. (2013). Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. PloS One *8*, e50963.

LaSalle, J.M. (2013). Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. J. Hum. Genet. *58*, 396–401.

Lumbiganon, P., Laopaiboon, M., Gülmezoglu, A.M., Souza, J.P., Taneepanichskul, S., Ruyan, P., Attygalle, D.E., Shrestha, N., Mori, R., Hinh, N.D., et al. (2010). Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007–08. The Lancet *375*, 490–499.

Maimburg, R.D., and Vaeth, M. (2006). Perinatal risk factors and infantile autism. Acta Psychiatr. Scand. *114*, 257–264.

Marchini, G., Lagercrantz, H., Winberg, J., and Uvnäs-Moberg, K. (1988). Fetal and maternal plasma levels of gastrin, somatostatin and oxytocin after vaginal delivery and elective cesarean section. Early Hum. Dev. *18*, 73–79.

Mason-Brothers, A., Ritvo, E.R., Pingree, C., Petersen, P.B., Jenson, W.R., McMahon, W.M., Freeman, B.J., Jorde, L.B., Spencer, M.J., and Mo, A. (1990). The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prenatal, perinatal, and postnatal factors. Pediatrics *86*, 514–519.

May-Benson, T. (2009). Incidence of pre-, peri-, and post-natal birth and developmental problems of children with sensory processing disorder and children with autism spectrum disorder. Front. Integr. Neurosci. *3*.

Mazzuca, M., Minlebaev, M., Shakirzyanova, A., Tyzio, R., Taccola, G., Janackova, S., Gataullina, S., Ben-Ari, Y., Giniatullin, R., and Khazipov, R. (2011). Newborn Analgesia Mediated by Oxytocin during Delivery. Front. Cell. Neurosci. *5*.

Movsas, T.Z., Pinto-Martin, J.A., Whitaker, A.H., Feldman, J.F., Lorenz, J.M., Korzeniewski, S.J., Levy, S.E., and Paneth, N. (2013). Autism Spectrum Disorder Is Associated with Ventricular Enlargement in a Low Birth Weight Population. J. Pediatr. *163*, 73–78.

Mrozek-Budzyn, D., Majewska, R., and Kieltyka, A. (2013). Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for autism - study in Poland. Cent. Eur. J. Med. *8*, 424–430.

Polo-Kantola, P., Lampi, K.M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A.S., and Sourander, A. (2014). Obstetric risk factors and autism spectrum disorders in Finland. J. Pediatr. *164*, 358–365.

Rivera, C., Voipio, J., Payne, J.A., Ruusuvuori, E., Lahtinen, H., Lamsa, K., Pirvola, U., Saarma, M., and Kaila, K. (1999). The K+/Cl- co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. Nature *397*, 251–255.

Ronca, A.E., Abel, R.A., Ronan, P.J., Renner, K.J., and Alberts, J.R. (2006). Effects of labor contractions on catecholamine release and breathing frequency in newborn rats. Behav. Neurosci. *120*, 1308–1314.

Schieve, L.A., Tian, L.H., Baio, J., Rankin, K., Rosenberg, D., Wiggins, L., Maenner, M.J., Yeargin-Allsopp, M., Durkin, M., Rice, C., et al. (2014). Population attributable fractions for three perinatal risk factors for autism spectrum disorders, 2002 and 2008 autism and developmental disabilities monitoring network. Ann. Epidemiol. *24*, 260–266.

Tordjman, S., Somogyi, E., Coulon, N., Kermarrec, S., Cohen, D., Bronsard, G., Bonnot, O., Weismann-Arcache, C., Botbol, M., Lauth, B., et al. (2014). Geneâ€‰Ã—â€‰Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Role of Epigenetic Mechanisms. Front. Psychiatry *5*.

Tyzio, R., Cossart, R., Khalilov, I., Minlebaev, M., Hubner, C.A., Represa, A., Ben-Ari, Y., and Khazipov, R. (2006). Maternal Oxytocin Triggers a Transient Inhibitory Switch in GABA Signaling in the Fetal Brain During Delivery. Science *314*, 1788–1792.

Tyzio, R., Nardou, R., Ferrari, D.C., Tsintsadze, T., Shahrokhi, A., Eftekhari, S., Khalilov, I., Tsintsadze, V., Brouchoud, C., Chazal, G., et al. (2014). Oxytocin-Mediated GABA Inhibition During Delivery Attenuates Autism Pathogenesis in Rodent Offspring. Science *343*, 675–679.

Williams, J.G. (2005). Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. Arch. Dis. Child. *91*, 8–15.

Yizhar, O., Fenno, L.E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T.J., O'Shea, D.J., Sohal, V.S., Goshen, I., Finkelstein, J., Paz, J.T., et al. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. Nature *477*, 171–178.

Zhang, X., Lv, C.-C., Tian, J., Miao, R.-J., Xi, W., Hertz-Picciotto, I., and Qi, L. (2010). Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism in China. J. Autism Dev. Disord. *40*, 1311–1321.

Liste des abréviations

ANAES : Agence Nationale D'Accréditation et d'Evaluation de Santé

CIM : Classification Internationale des maladies

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GABA : γ-aminotutyric acid

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

ICD : International Classification of Diseases

MeSH : Medical Subject Headings

NKCC1 : Na-K-Cl cotransporter 1

NKCC2 : Na-K-Cl cotransporter 2

NS : Non Significatif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio : rapport de chance, rapport des cotes[1] ou risque relatif rapproché

SR : Syndrome de Rett

TED-NS : Troubles Envahissants du Développement-Non Spécifié

TSA : Troubles du Spectre Autistique

Liste des annexes :

Annexe I : Première étape de lecture critique d'une étude clinique ou épidémiologique : grille de lecture rapide

Annexe II : Grade des recommandations d'après l'ANAES, Haute Autorité de Santé

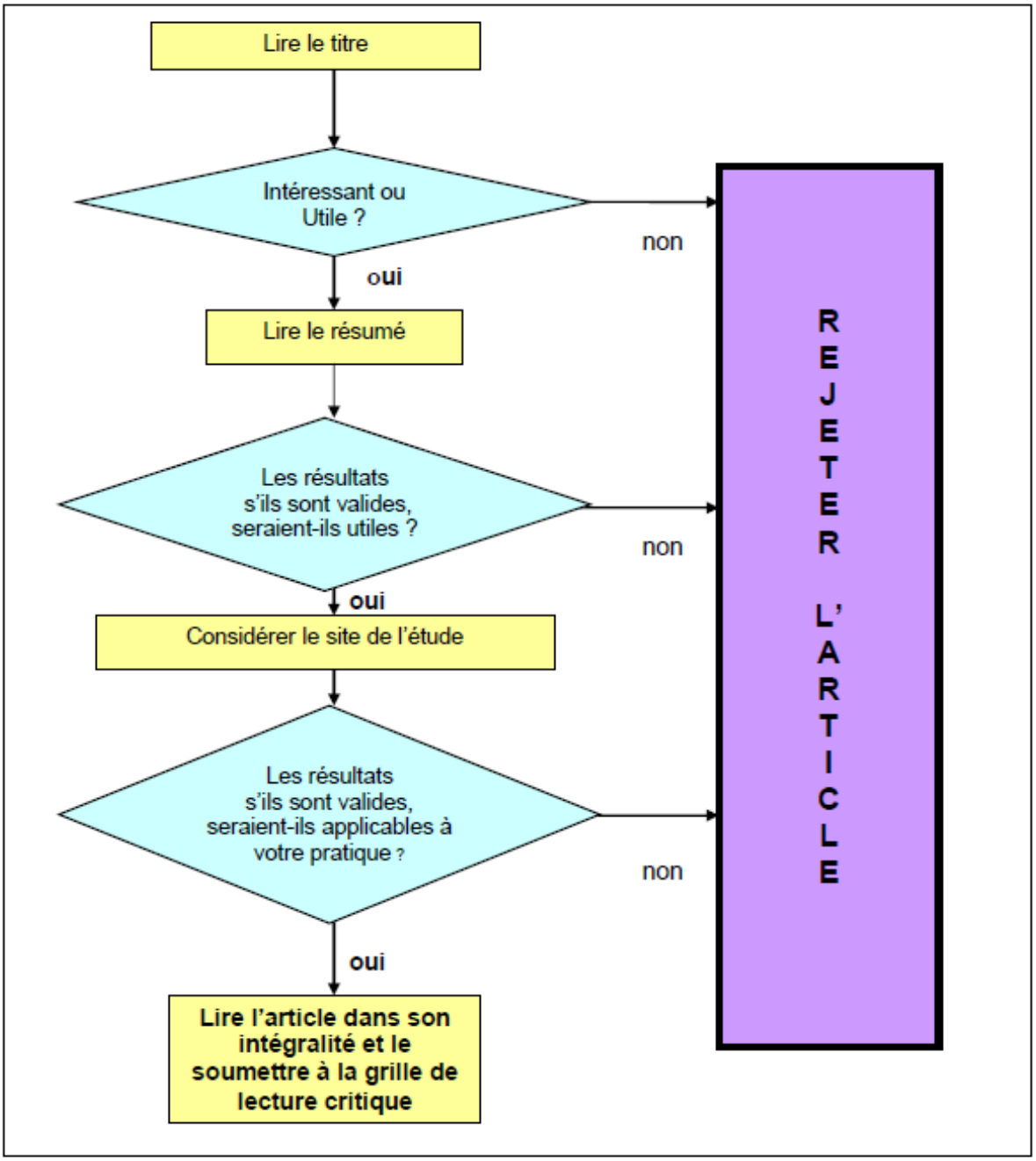
Annexe III : Grille de lecture de revues de synthèse

Annexe IV : Grille de lecture d'un article épidémiologique

Annexe V : Taux de césariennes en Europe

Annexe VI : Taux de césarienne dans le monde

Annexe I : Première étape de lecture critique d'une étude clinique ou épidémiologique : grille de lecture rapide, D'après le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, ANAES, service recommandations professionnelles, Janvier 2010.



Annexe II : Grade des recommandations d'après l'ANAES, Haute Autorité de Santé

Grade des recommandations	
A	**Preuve scientifique établie** Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	**Présomption scientifique** Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	**Faible niveau de preuve** Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	**Accord d'experts** En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Haute Autorité de Santé
Service documentation – information des publics
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en janvier 2012
© Haute Autorité de Santé – 2012

Annexe III : Grille de lecture de revues de synthèse, extrait du guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, ANAES, Services Recommandations Professionnelles, Janvier 2000.

GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHESE

Titre et auteur de l'article:

Rev/Année/Vol/Pages

Thème de l'article :	**Totalement**	**Partiellement**	**Pas du tout**
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	☐	☐	☐
2. Méthodologie			
2.1. Procédures de sélection			
L'auteur décrit ses sources de données	☐	☐	☐
Les critères de sélection des études sont pertinents	☐	☐	☐
Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	☐	☐	☐
Les études non publiées sont prises en compte	☐	☐	☐
2.2. Méthode d'analyse			
Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)	☐	☐	☐
L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats	☐	☐	☐
3. Résultats			
L'auteur décrit les résultats	☐	☐	☐
L'auteur commente la validité des études choisies	☐	☐	☐
Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	☐	☐	☐
4. Applicabilité clinique			
La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	☐	☐	☐

Commentaires :

Annexe IV : Grille de lecture d'un article épidémiologique

Extrait du guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, ANAES, Services Recommandations Professionnelles, Janvier 2000

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE EPIDEMIOLOGIQUE

Titre et auteur de l'article:

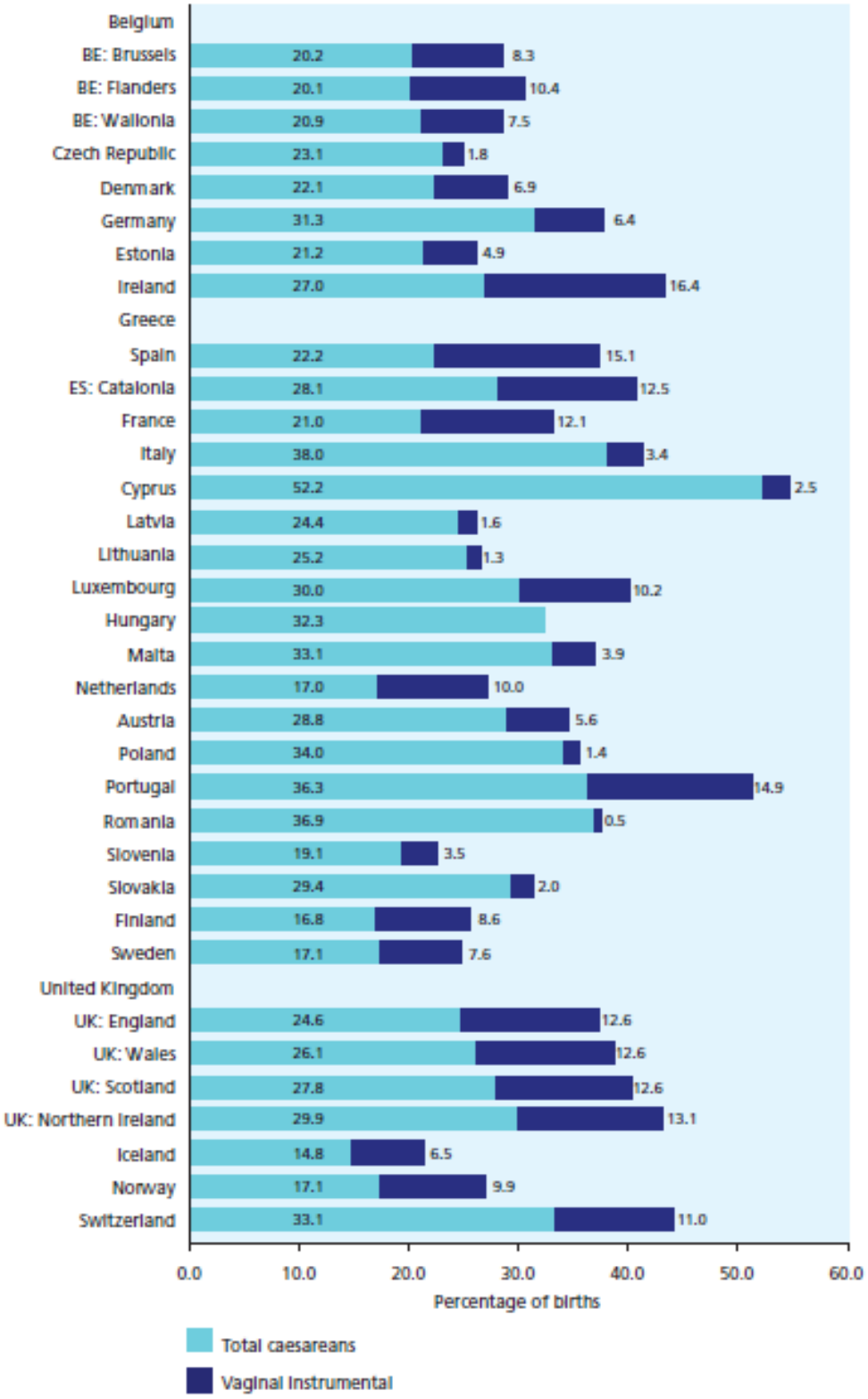
Rev/Année/Vol/Pages

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis	☐	☐	☐
2. Méthodologie	☐	☐	☐
Les caractéristiques de la population sont décrites	☐	☐	☐
Les critères d'inclusion et d'exclusion sont précisés et adéquats	☐	☐	☐
Les qualités et les modalités de recueil des données sont précisées	☐	☐	☐
3. Analyse des résultats			
L'analyse statistique est adaptée	☐	☐	☐
Les facteurs de confusion et les biais sont pris en compte	☐	☐	☐
Les résultats sont vérifiables à partir des données brutes	☐	☐	☐

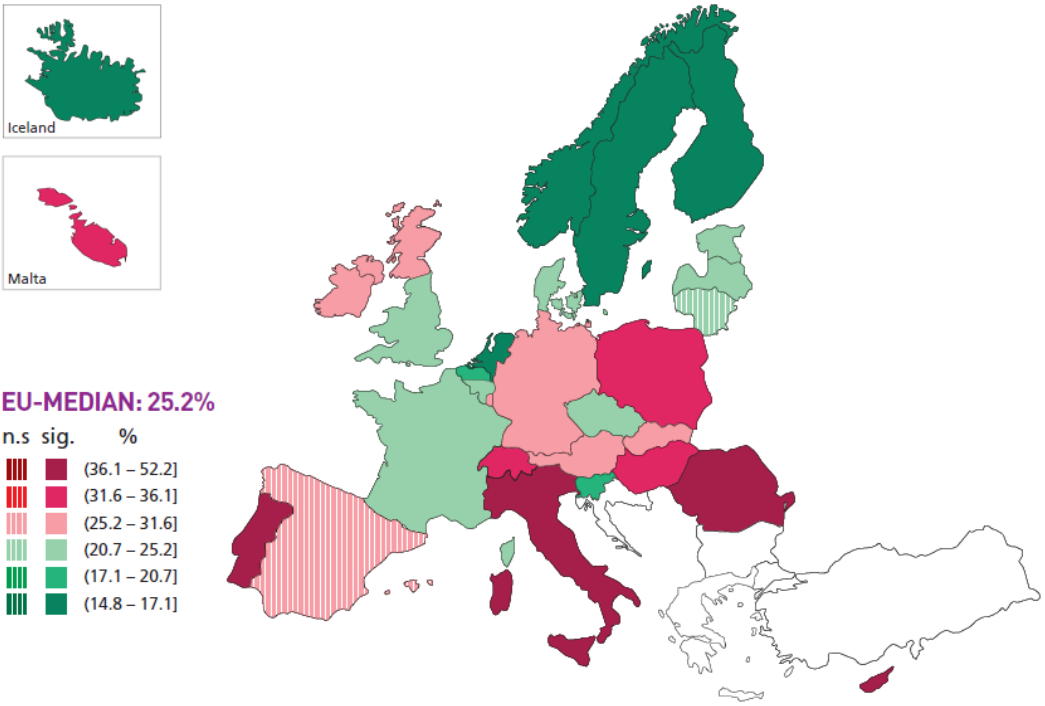
Commentaires :

Annexe V : Pourcentage de naissance par césarienne vs naissances par voies basse en Europe en 2010 (d'après Europeristat)



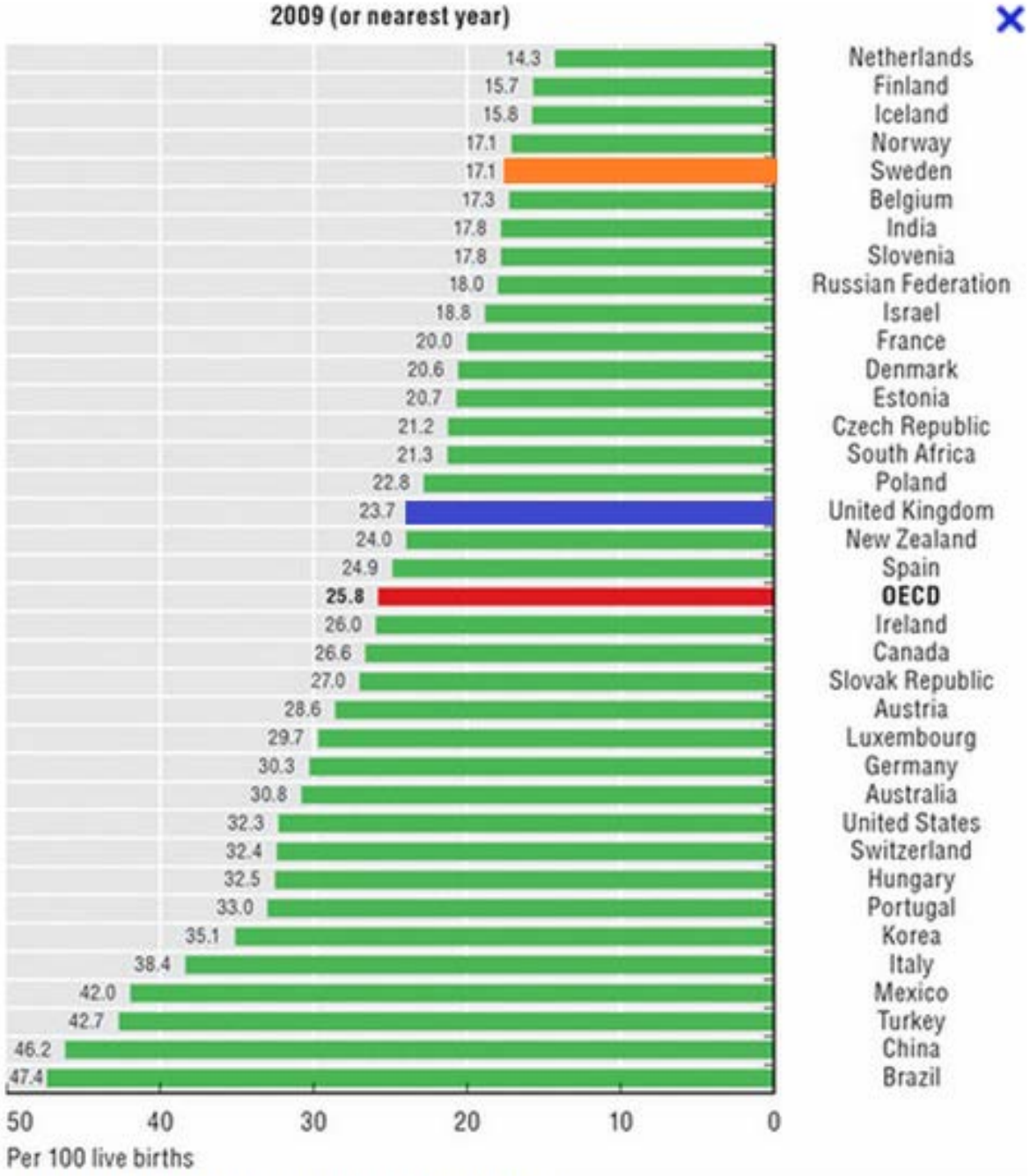
NOTE: for Spain, percentages refer to public hospitals only.

Pourcentage de césarienne par rapport au nombre total de naissances en 2010 (d'après europeristat).



NOTE: Rates for countries and regions are coloured for groups defined by the 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 100th percentiles of the indicator. Individual regions are coloured to show sign and significance of difference from the EU median. Regions that fall outside the 99% Wilson-score control limits of a funnel plot constructed around the EU-median against population size differ significantly (sig) and are shown as solid colours. Regions within the control limits (n.s.) are displayed with vertical hatching.

Annexe VI: Taux de césariennes dans le monde en 2008



Source: *OECD Health Data 2011*; WHO (2008a).

Résumé

On estime qu'un diagnostic de Trouble du Spectre Autistique (TSA) est posé chez 0.62% d'enfants dans le monde et la prévalence de TSA a augmenté considérablement au cours des derniers décades. Des facteurs génétiques et environnementaux y compris des facteurs pré et périnataux ont été suspectés d'interagir dans le développement des TSA. Récemment une étude rapporte que la transition de l'effet excitateur de l'acide γ-aminobutyrique (GABA) vers un effet inhibiteur induite par l'ocytocine au moment de la naissance est abolie dans des modèles murins d'autisme. Les césariennes programmées sont des situations obstétricales au cours desquelles il n'y a pas d'ocytocine produite. Le blocage de la signalisation induite par l'ocytocine mime ces situations et entraine la naissance de nouveaux nés ayant une « signature » électrophysiologique neuronale et des comportements autistes. Ce mémoire a donc eu pour but de parcourir la littérature traitant des facteurs périnataux associés au développement de TSA en s'intéressant aux naissances césariennes programmées. Les naissances par césariennes sont associées à une augmentation modeste du rapport de chance (Odd Ratio) de TSA. L'influence des césariennes programmées est en revanche peu étudiée. L'augmentation du rapport de chance cumulé des études existantes n'est pas significative. Au vu de l'augmentation du nombre de césariennes programmées dans le monde d'autres études sont nécessaires.

Abstract

Worldwide, an estimate of 0.62% of children is diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD) and the prevalence has increased considerably in the last decades. Genetics and environment including prenatal and perinatal factors have been suspected to interact in the causation of ASD. Recent report indicates that oxytocin-mediated neuroprotective γ-aminobutyric acid (GABA) exctitatory-inhibition shift during delivery is abolished in rodent models of autism. Programmed Caesarean Section (CS) is an obstetrical situation in which there is no oxytocin produced. Blocking oxytocin signaling in rat or mice mothers mimics this situation and produced offspring having electrophysiological and behavioral autistic-like features. Therefore the present work aimed at screening the literature for the perinatal factors associated to development of autism spectrum disorders with the special scope of programmed caesarean section. Delivery by CS is associated with a modest increased odd of ASD. Specific impact of programmed CS is however poorly studied. Pooled Odd Ratio (OR) from few studies that reported adjusted estimates for elective CS was not significant. Given the growing prevalence of birth by programmed CS worldwide this warrants further investigation.