



HAL
open science

Étude des facteurs périnataux en lien avec la sévérité du trouble du spectre autistique au sein des patients de la cohorte ELENA

Lucile Mazières

► **To cite this version:**

Lucile Mazières. Étude des facteurs périnataux en lien avec la sévérité du trouble du spectre autistique au sein des patients de la cohorte ELENA. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03150987

HAL Id: dumas-03150987

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03150987>

Submitted on 24 Feb 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Lucile MAZIERES

Le 26 juin 2020

**ETUDE DES FACTEURS PERINATAUX EN LIEN AVEC LA
SEVERITE DU TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE AU
SEIN DES PATIENTS DE LA COHORTE ELENA**

Directeur de thèse : Pr Amaria BAGHDADLI

JURY :

Présidente : Mme le Professeur Amaria BAGHDADLI

Assesseurs : Mme le Professeur Diane PURPER-OUAKIL

M. le Professeur David GENEVIEVE

Mme le Docteur Laurence HEBRARD

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Lucile MAZIERES

Le 26 juin 2020

**ETUDE DES FACTEURS PERINATAUX EN LIEN AVEC LA
SEVERITE DU TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE AU
SEIN DES PATIENTS DE LA COHORTE ELENA**

Directeur de thèse : Pr Amaria BAGHDADLI

JURY :

Présidente : Mme le Professeur Amaria BAGHDADLI

Assesseurs : Mme le Professeur Diane PURPER-OUAKIL

M. le Professeur David GENEVIEVE

Mme le Docteur Laurence HEBRARD

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

Page 2/27

PERSONNEL ENSEIGNANT**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÈRE Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri- opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri- opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle	Génétique
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-
vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie

Biochimie et biologie moléculaire

BOULLE Nathalie

Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère

CARRIERE Christian

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale

Epidémiologie, économie de la santé et
prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel

Hématologie ; transfusion

HILLAIRE-BUYS Dominique

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
clinique ; addictologie

PUJOL Joseph

Anatomie

RICHARD Bruno

Médecine palliative

RISPAIL Philippe

Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS
Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

A Mme le Professeur Amaria Baghdadli, présidente du jury et directrice de thèse,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie sincèrement de m'avoir accordé votre confiance concernant ce sujet de thèse. Merci pour la bienveillance, l'écoute et les encouragements que vous m'avez transmis tout au long de mon internat et de la rédaction de ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Mme le Professeur Diane Purper-Ouakil, présidente du jury,

Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être présente ce jour et de juger mon travail. Merci de votre disponibilité, d'être aussi investie auprès des internes et de l'effort de supervision auquel vous vous astreignez.

A M. le Professeur David Geneviève, membre du jury,

Je vous exprime ici toute ma reconnaissance pour m'avoir accueillie en néophyte de la génétique. Merci de cette volonté de collaboration pluridisciplinaire dont vous faites preuve, et de votre investissement auprès de nos jeunes patients communs.

A Mme le Dr Laurence Hébrard, membre du jury,

Un grand merci d'avoir accepté d'être présente au sein de ce jury de thèse. J'ai eu le privilège de travailler avec toi pendant un an à Saint Eloi, et cela m'a conforté dans mon idée de poursuivre dans la pédopsychiatrie. Merci de ta simplicité, de l'altruisme dont tu fais preuve, de la sensibilité que tu déploies pour tes patients. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère un jour pouvoir aider mes patients avec autant de savoir-faire que toi.

A ma famille

Un immense merci à mes parents, de m'avoir donné toutes les chances de trouver ma voie et de toujours croire en moi. Je chéris les valeurs que vous m'avez transmises, et le soutien sans faille dont vous avez fait preuve tout au long de ma vie.

A Pierre, mon grand frère, la force tranquille de la famille. Je t'ai vu t'épanouir sur ces dernières années, gagner l'assurance de vivre ton bonhomme de chemin de la façon qui te plaît. Je te souhaite de toujours garder cette belle curiosité envers le monde et de poursuivre tes innombrables passions.

A Guillaume, le « petit » grand frère, qui en dit peu mais qui ressent beaucoup. D'une relation semée de guépillas explosives durant notre enfance, nous sommes passés à une complicité simple qui m'apporte beaucoup de sérénité. Tu seras toujours le grigri de notre tribu !

A Laure, une belle sœur en or. J'admire la persévérance dont tu fais preuve, et ton attitude d'une infinie douceur envers les personnes que tu côtoies. Tu exerces un métier magnifique qui sied parfaitement à cette personnalité compassionnelle que tu possèdes.

Aux cousins : Vico le baroudeur, qui a le courage d'affronter ses démons en les côtoyant tout au long de ses longues marches solitaires ; Cécile, toujours accueillante et qui a fondé une superbe famille ; Vincent, un homme loyal et simple ; Nicolas bien sûr, car ton souvenir ne s'éteindra jamais ; et à Cloé et Clément, les cousins que je ne vois malheureusement pas aussi souvent que je le voudrais.

Aux oncles et tantes : Dominique et Frédéric, Françoise, Eric et Didier, Jean Christophe et Chrystelle.

Aux grands parents, j'ai tristement choisi de trop longues études pour que vous puissiez assister à leur finalité. Merci pour tous ces heureux moments d'enfance que vous m'avez fait vivre.

Aux amis de mes parents, qui font partie depuis tellement longtemps de ma vie que les frontières amitié / famille sont devenues floues. Un merci tout particulier pour Hélène, ma marraine, une femme que j'admire en tous points et qui n'est pas étrangère à mon choix de carrière. Merci à Hervé et sa bienveillante bonhomie. Merci à Josée et Jean Marc, qui m'ont vu traverser la tempête de ces années d'externat.

A la famille plus « éloignée » en tout cas en terme de parenté : Véronique, Michel, Marie, Camille, Pauline, Michelle, Jean, Claire, Jeanne.

A ma famille « adoptive » bien sûr, la belle famille Macpabro : Catherine et son excentricité, Alice la battante, Raphael « the Macpab Rock », Daniel le rêveur, et Fred que je n'ai pas eu l'occasion de voir souvent.

Aux amis d'ici et d'ailleurs

Merci à Adrien, une amitié qui dure depuis le lycée. Nous avons grandi ensemble, et je suis fière des personnes que nous sommes devenues. Ta joie de vivre constante m'enchanté, et je vous souhaite encore moult moments de bonheur ensemble. Un grand merci à Marie Claire également, les chiens ne font pas des chats !

Merci à Prissou, tu es une personne remarquable. Notre amitié est une évidence, elle devait probablement être écrite quelque part. Je vous souhaite encore une foultitude de soirées canapé pyjama devant la télé.

Merci à Kelly, David et Marie. Nos soirées Top Chef sont un régal, et je suis très heureuse de partager ces liens d'amitié avec vous depuis ces dernières années à Montpellier. Merci à Elsa, j'admire la personne que tu es devenue grâce à ta combativité.

Merci aux *copainings* de Toulouse, avec qui nous avons traversé les années d'externat, leur lot de stress mais également tellement de beaux moments, des sous-colles studieuses (mais pas trop) aux maintes soirées... J'espère faire encore de nombreux escape games avec vous ! Merci à Eve, « meuf », une amitié si particulière et si chère à mon cœur (et merci à Ali de si bien t'accompagner dans la vie), merci à Delphine, ma Dede d'amour, princesse postée en haut de son donjon des Carmes, merci à Fanny qui nous fait des examens ORL si glamours (miam le bouchon de cérumen), à Romain dit « La Bilge » (ainsi qu'à ta moitié Lucie), futur radiologue de renom. Je finirai ce pamphlet riche en émotions en citant ce bon vieux Lomèpal : « Comme les cinq doigts de la main, on ne sait pas faire la même chose, mais on sait juste une chose : on vivra toujours sur la même main, hier aujourd'hui demain... »

Merci à tous les amis de l'internat et de la psychiatrie Montpelliéraine. C'est une grande famille dans laquelle je suis enchantée d'avoir trouvé ma place.

A Ali, mon comparse des folles soirées et partenaire de visionnage de séries. Une amitié authentique et précieuse à mes yeux. Je souhaite que malgré ton retour prochain à Lyon, nous poursuivions cette connexion que nous avons bâtie.

A Carole bien sûr, mon amie et future collègue pédopsychiatre, avec qui nous avons tissé un lien d'amitié qui m'apporte énormément dans ma vie. J'espère que nous continuerons à globetrotter ensemble pour des congrès internationaux ! Un special thanks à ton Julien et un gros câlin à ton merveilleux Lucien.

A Clémentine H. et Loïc, le « couple cosmique », toujours prêt à embarquer pour des soirées interstellaires. Vous êtes tous les deux des âmes célestes. IN-CROY-ABLE !

A Yann, l'incarnation de l'équanimité. Tu es un ami cher à mes yeux, et j'espère que nous aurons encore beaucoup d'occasions d'échanger sur les nombreux sujets qui nous réunissent. Également un merci à Laure, que j'apprécie beaucoup et qui t'accompagne depuis plusieurs années maintenant.

A Olive, loin des yeux mais près du cœur. Reviens nous vite, qu'on puisse débriefer ces derniers mois de pérégrinations ! Une pensée pour ta Lili, vous vous êtes si bien trouvés.

A Edith « Dudu », ma toute première co-interne. Tu es une personne simple et très attachante, je suis chanceuse de t'avoir rencontré pendant cet internat. Une pensée pour ton époux (ça en jette !) Pierre.

A Charlotte, qui est déjà passée dans le camp nîmois depuis bien longtemps. Je nous souhaite de partager encore beaucoup de cocktails aux noms improbables.

A Brubru, l'évitant pourtant si attachant. C'est toujours un bonheur (et un rare évènement !) de vivre un moment avec toi.

A Estelle, amie et future collègue pédopsychiatre. J'ai beaucoup d'admiration pour toi et je suis heureuse de t'avoir rencontré au cours de mon internat. J'espère que j'aurai l'occasion de venir vous voir toi, Romain et Paul quand vous vivrez à Tahiti !

A Julie, une magnifique rencontre de cette fin d'internat. J'ai l'impression de te connaître depuis bien plus longtemps que ton arrivée sur Montpellier. Je compte bien entretenir cette amitié et partager prochainement d'agréables moments avec toi ! Un merci à Léo (qui sera toujours « Léopold » pour moi), que j'apprécie sincèrement.

A Nicolas T. mon comparse des mauvais coups aux urgences ! Sans toi le stage aurait été bien terne et insipide.

Aux personnes de ma promo : Cléo, Clémentine H., Camille, Prunelle, Maelane, Benjamin, Manon.

Aux « petits jeunes » : Jean et sa nonchalance, RGD le professeur, Jacques l'amoureux de la bière et des tours de magie, Chrys et son incommensurable gentillesse, Clémentine L. l'anxieuse coquette, Marine la studieuse qui a toujours le sourire, Olivia et son humour décapant.

Merci aux aînés : Thibault et ses coups de folie, Dimitri et sa verve (mollo le gars !), Mélanie la douce, Marina et son humour pince-sans-rire, Matthieu toujours disponible et affable, « bad » Lucile et sa droiture, Marie la radieuse, Audrey la tornade d'émotions, Ismaël le chercheur qui va droit au but.

Merci aux amis d'amis qui sont bien vite rentrés dans mon cercle social : Maya, Greg, Hicham, Hager, Justine.

A tous les autres que je ne cite pas car je les connais moins !

A Sabine

Mille mercis ne seraient pas suffisants pour t'exprimer toute la gratitude que j'ai pour toi. Tu as toujours été disponible pour me guider tout au long de ce travail de thèse, sans jamais devenir directive. J'ai découvert une personne attentionnée, consciencieuse, passionnée. J'espère que nous aurons d'autres occasions de travailler ensemble (en plus de l'article) !

A toutes les équipes de mes différents stages,

Au Dr Marylin Wyart et son exubérante personnalité, qui a été la première à me guider au cours de mon tout premier semestre d'interne en gérontopsychiatrie.

Aux Dr Andersch et Quintilla, qui m'ont fait découvrir la psychiatrie sétoise et profiter de la plaisante vie qu'offre cette région.

Au Dr Florea, le « papa » des urgences, sa rigueur et sa finesse clinique. Tu fédères toujours l'amélioré des urgences, ce qui apporte une qualité de vie au travail indéniable ! Merci à Céline F., j'admire ton éternelle jeunesse et ton impressionnante culture. Merci à Fanny M. et ses anecdotes toujours croustillantes. Merci à Céline B., elle aussi une mordue de séries.

Aux équipes de Saint Eloi et tout particulièrement aux puéricultrices et éducatrices de l'UJE, Agnès M., Agnès P., Cécile T., Corine, Isabelle, Nathalie, Valérie, et bien sûr Brigitte. Un grand merci au Dr Hervé qui m'a encadrée tout au long de cette année. Merci à Frédérick, Cécile L., Nathalie R., Françoise avec qui j'ai pu collaborer et échanger en toute amitié. Merci aux Drs Courtabessis et Yaillan qui ont toujours fait de leur mieux pour nous former à la pédopsychiatrie.

Aux équipes de Peyre Plantade, un grand merci au Dr Majorel qui a su me rassurer lors d'une période de doutes, ainsi qu'aux Drs Toubin et Grossmann.

A l'équipe de génétique médicale : Kevin dit « Keke », Valentin « petit chat », Marion « la MIB », Constance W. « Marie Cla ». Merci aux Drs Blanchet, Coubes, Pinson, Puechberty, Willems. Merci à Emmanuelle, l'assidue et l'hôte régulière des soirées jeux. Merci aux secrétaires qui m'ont aidée à déterrer tous les dossiers dont j'avais besoin, et tout particulièrement à Stéphanie A. et son éternelle bonne humeur.

Merci à Stéphanie M. et ses suggestions si utiles pour la rédaction de ma partie discussion.

Merci au Pr Castroman et au Dr Abbar, qui me font l'honneur de m'accueillir au sein de la pédopsychiatrie nîmoise.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	3
ABREVIATIONS	4
I. GENESE DE LA THESE	5
II. INTRODUCTION	6
A. LE TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE	6
1. <i>Présentation clinique (DSM-5) et diagnostic.....</i>	6
2. <i>Prévalence du TSA.....</i>	7
3. <i>Impacts socio-économiques du TSA</i>	8
4. <i>Recommandations concernant l'évaluation et la prise en charge des patients.....</i>	9
a. <i>Evaluation des patients.....</i>	9
b. <i>Prise en charge des patients</i>	12
i. <i>Parcours de prise en charge</i>	12
ii. <i>Interventions psychosociales</i>	12
iii. <i>Traitements pharmacologiques</i>	13
B. LES DETERMINANTS DU TSA	14
1. Déterminants génétiques	14
a. <i>Formes monogéniques ou digéniques simples</i>	14
b. <i>Formes oligogéniques et polygéniques à modèles complexes.....</i>	15
2. Déterminants environnementaux	17
a. <i>Facteurs liés à la grossesse.....</i>	18
b. <i>Facteurs liés à l'accouchement et à l'adaptation à la vie extra-utérine.....</i>	22
c. <i>Facteurs liés aux parents</i>	23
d. <i>Facteurs liés à la première année de vie de l'enfant</i>	26
e. <i>Facteurs liés aux expositions à des toxiques environnementaux.....</i>	28
C. LA COHORTE ELENA	33
1. <i>Genèse de la cohorte à Montpellier.....</i>	33
2. <i>Objectifs et hypothèses de recherche</i>	33
3. <i>Population.....</i>	34
4. <i>Les outils diagnostiques utilisés</i>	34
a. ADOS	35
i. <i>Sous-scores.....</i>	35
ii. <i>ADOS-CSS.....</i>	35
b. ADI-R.....	36
c. <i>Vineland II.....</i>	36
d. <i>Tests psychométriques.....</i>	37
5. <i>Premiers résultats obtenus sur la cohorte ELENA.....</i>	37
III. ETUDE ANCILLAIRE D'ELENA : « ETUDE DES FACTEURS PERINATAUX EN LIEN AVEC LA SEVERITE ET LES CARACTERISTIQUES DU TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE AU SEIN DE LA COHORTE ELENA »	39
A. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	39
B. HYPOTHESE DE TRAVAIL ET OBJECTIFS	42
1. <i>Hypothèse de travail.....</i>	42
2. <i>Objectif principal.....</i>	42
3. <i>Objectifs secondaires.....</i>	42
C. MATERIEL ET METHODES	43
1. <i>Critères de jugement principal et secondaires</i>	43
2. <i>Population et critères d'éligibilité</i>	45

a.	Critères d'inclusion	45
b.	Critères de non-inclusion.....	45
c.	Inclusion des patients	45
3.	<i>Design et schéma de l'étude</i>	46
a.	Design de l'étude.....	46
b.	Schéma de l'étude.....	47
4.	<i>Recueil des variables</i>	48
5.	<i>Traitement des données manquantes</i>	51
6.	<i>Analyses statistiques</i>	51
D.	RESULTATS.....	51
1.	<i>Description de la population</i>	52
2.	<i>Analyses en univarié</i>	64
a.	Lien entre facteurs périnataux et paramètres cliniques de sévérité de l'autisme.....	64
b.	Lien entre âges de développement et paramètres cliniques de sévérité de l'autisme	72
3.	<i>Analyses en multivarié</i>	74
a.	Lien entre facteurs périnataux et paramètres cliniques de sévérité de l'autisme.....	74
b.	Lien entre âges de développement et paramètres cliniques de sévérité de l'autisme	78
E.	DISCUSSION.....	81
1.	<i>Discussion des résultats</i>	81
a.	Caractéristiques cliniques et sociodémographiques	81
b.	Résultats répondant à l'objectif principal.....	85
c.	Résultats répondant aux objectifs secondaires.....	89
2.	<i>Apports et perspectives</i>	92
3.	<i>Limites de l'étude</i>	93
IV.	DESCRIPTIONS DE CAS CLINIQUES.....	95
A.	NAHEL T.....	95
1.	<i>Anamnèse familiale et périnatale, développement précoce</i>	95
2.	<i>Diagnostic du TSA</i>	95
a.	Première consultation	95
b.	Deuxième consultation	97
3.	<i>Consultation en génétique clinique</i>	98
4.	<i>En conclusion</i>	98
B.	SARAH D.....	99
1.	<i>Anamnèse familiale et périnatale, développement précoce</i>	99
2.	<i>Consultations en génétique clinique</i>	100
a.	Première consultation	100
b.	Deuxième consultation	100
3.	<i>Diagnostic du TSA</i>	101
4.	<i>En conclusion</i>	102
V.	CONCLUSION GENERALE.....	103
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	104
	ANNEXES	119

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Schéma récapitulatif du parcours de l'enfant et de sa famille, de l'identification des premiers signes d'alerte à la mise en place des premières interventions.....	11
Figure 2 : Architecture génétique du TSA, adapté de Gaugler et al. (2014)	16
Figure 3 : Représentation schématique résumant les différents déterminants du TSA décrits dans la littérature et leurs interactions, adapté De Loke et al, 2015.....	29

TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des facteurs de risque et des facteurs de sévérité décrits dans la littérature.....	30
Tableau 2 : Liste des variables et source du recueil pour chaque variable	49
Tableau 3 : Âges des enfants au moment de leur inclusion dans ELENA, et âge à l'examen Clinique lors de la consultation de génétique	52
Tableau 4 : Distribution du genre des patients	52
Tableau 5 : Facteurs périnataux liés à la grossesse	55
Tableau 6 : Facteurs périnataux liés à l'accouchement et à l'adaptation à la vie extra utérine	57
Tableau 7 : Facteurs liés aux parents.....	57
Tableau 8 : Groupes formés par des regroupements de variables à priori.....	59
Tableau 9 : Age des acquisitions psychomotrices et âge des premières inquiétudes parentales	60
Tableau 10 : Scores à l'ADOS-CSS, au Best QI et aux sous scores de la Vineland II, ainsi que les scores totaux par module à l'ADOS-2	62
Tableau 11 : Lien entre les variables cliniques (coefficients de corrélation de Spearman)	63
Tableau 12 : Liens entre les variables périnatales en classes et les scores à l'ADOS-CSS, au Best Estimate QI et aux 3 sous-scores de la Vineland II.....	66
Tableau 13 : Liens entre les variables périnatales en continu et les scores à l'ADOS-CSS, au Best Estimate QI et aux 3 sous-scores de la Vineland II.....	72
Tableau 14 : Liens entre les âges développementaux et les scores à l'ADOS-CSS, au Best Estimate QI et aux trois sous-scores de la Vineland II.....	73
Tableau 15 : Modèles multivariés : Facteurs périnataux en lien avec l'ADOS-CSS, le Best Estimate QI et les trois sous-scores de la Vineland II.....	77
Tableau 16 : Modèles multivariés : Âges développementaux et des premières inquiétudes parentales en lien avec l'ADOS-CSS, le best Estimate QI et les trois sous scores de la Vineland II.....	80

ANNEXES

Annexe 1 : Répartition des consultations de génétique pour les enfants avec TSA inclus dans ELENA selon les années.....	119
Annexe 2 : Trame du dossier génétique intégré dans Clinsight.....	120
Annexe 3 : Plaquette d'information adressée par voie postale aux parents pour les inclusions des patients en génétique durant le semestre d'été 2019	129

ABREVIATIONS

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised (Echelle d'évaluation pour le diagnostic de l'autisme, révisée)

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule (Echelle d'observation du diagnostic de l'autisme)

ADOS-CSS : Autism Diagnostic Observation Schedule Calibrated Severity Score

CARS : Childhood Autism Rating Scale

CRA : Centre Ressource Autisme

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

DI : Déficience Intellectuelle

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EE : Encéphalopathie Epileptique

ELENA : Etude Longitudinale chez l'ENfant avec Autisme

GWAS : Genome Wide Associated Study

OR : Odds Ratio

QI : Quotient Intellectuel

SRS-2 : Social Responsiveness Scale

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité

TND : Troubles du NeuroDéveloppement

TSA : Trouble du Spectre Autistique

I. Genèse de la thèse

Je me suis engagée dans les longues études de médecine sans vraiment savoir quelle spécialité j'allais choisir. Le domaine médical m'attirait, et représentait pour moi un monde de savoirs à découvrir ainsi que la possibilité d'exercer un métier admirable à mes yeux. Pendant mon externat, mon cœur a balancé : sur la médecine interne tout d'abord, avec sa démarche diagnostique et sa rigueur digne d'une enquête de Sherlock Holmes, sur la médecine générale si polyvalente et si utile pour les patients, et enfin sur la psychiatrie, ses tableaux cliniques déroutants et cette tonalité littéraire, presque poétique des entretiens psychiatriques.

Le choix du cœur s'est naturellement porté sur la psychiatrie alors que j'achevais mon externat. J'avais entrevu au cours de l'un de mes stages d'externe les prises en charge complexes d'adolescents en hôpital de jour, à Toulouse. Le réseau de soins tissés autour de ces jeunes ayant chacun des problématiques diverses m'a émue, et j'ai pris conscience de l'incroyable impact positif que ces soins coordonnés pouvaient avoir vis-à-vis des enfants et de leurs familles.

Mon départ de Toulouse pour Montpellier a été motivé par l'excellente réputation de la formation en psychiatrie proposée aux internes montpelliérains, ainsi que par la volonté d'allier au professionnel un cadre de vie ensoleillé et méditerranéen. J'ai eu la chance de pouvoir rester un an en stage de pédopsychiatrie à Saint Eloi, puis 6 mois à Peyre Plantade, en petite enfance. J'ai été ébaubie par l'effet des prises en charge précoces qu'offrait la pédopsychiatrie aux très jeunes enfants présentant des difficultés de développement. Voir un enfant particulièrement impacté sur le plan des interactions sociales, ne parlant pas, ayant développé des troubles du comportement parfois majeurs se transformer en à peine un an de prise en charge m'a profondément touchée.

Mon attrait pour les troubles du neurodéveloppement m'a donc naturellement poussée à vouloir travailler un sujet de thèse en rapport avec l'autisme. J'ai accepté avec plaisir le sujet des facteurs périnataux en lien avec la sévérité du trouble du spectre autistique proposé par Pr Baghdadli, du fait de l'enjeu majeur que représente la connaissance médicale et scientifique des déterminants très précoces de ce trouble et de l'impact potentiel sur les prises en charge des patients.

II. Introduction

A. Le Trouble du Spectre Autistique

1. Présentation clinique (DSM-5) et diagnostic

Le trouble du spectre autistique est un trouble du neurodéveloppement défini dans la dernière version du DSM (1) par une dyade associant des déficits dans deux domaines de symptômes : celui de la communication et des interactions sociales (englobant les déficits de réciprocité sociale et émotionnelle, les déficits des comportements verbaux et ceux du développement et du maintien de la compréhension des relations) et le domaine des comportements et intérêts répétitifs et restreints (comprenant les mouvements répétitifs et stéréotypés, l'intolérance aux changements et l'adhésion inflexible à des routines, les intérêts restreints ou fixes anormaux dans leur intensité ou leur but, et enfin l'hyper ou l'hyposensibilité aux stimuli sensoriels). Le niveau de sévérité des symptômes est gradué du niveau 1 jusqu'au niveau 3, selon le niveau d'aide requis par la personne dans les différents domaines.

Selon le DSM 5, les symptômes du TSA doivent être présents dès la petite enfance mais la pleine expression des symptômes se manifeste au moment où les exigences sociales (socialisation en crèche, en maternelle par exemple) viennent révéler une limitation des capacités de l'enfant. De cette façon, le diagnostic de TSA est très difficilement porté avant 18 mois, et il est délicat de le poser à posteriori chez des enfants, adolescents ou adultes pour lesquels les informations concernant l'histoire développementale précoce sont limitées. Une méta-analyse de 2014 (2) retrouve un âge de diagnostic compris entre 38 à 120 mois après analyse de plusieurs études de cohortes américaines, canadiennes et européennes entre 2007 et 2012.

Le diagnostic de TSA est un diagnostic clinique, c'est-à-dire un diagnostic médical basé sur l'évaluation des différents empan développementaux de l'enfant par les professionnels médicaux et paramédicaux. Il n'existe à l'heure actuelle pas de diagnostic biologique ou radiologique de l'autisme. Chez les enfants pour lequel un TSA est suspecté, il est indispensable d'évaluer l'existence d'autres troubles psychiatriques, neurodéveloppementaux et somatiques : en effet, près de 45% des

individus avec TSA présentent une DI comorbide, 8 à 30% d'entre eux présentent une épilepsie associée au TSA, environ 50% ont un trouble anxieux associé et 12 à 70% présentent une dépression comorbide (3).

2. Prévalence du TSA

La prévalence du trouble du spectre autistique n'a cessé d'augmenter depuis la 1^{ère} étude épidémiologique, décrivant une prévalence de 4.1/10 000 personnes au Royaume Uni (4). Dans les études épidémiologiques les plus récentes, il est estimé aux USA que la prévalence du trouble du spectre de l'autisme est de 1/59 pour les enfants âgés de 8 ans (5). Pour les enfants âgés de 4 ans, la prévalence était respectivement de 13.4/1000 en 2010, 15.3/1000 en 2012 et 17.0/1000 en 2014 (6). Cette prévalence croissante est attribuable à une augmentation des facteurs de risque, ainsi qu'à une meilleure sensibilisation et connaissance du trouble, ainsi qu'au diagnostic plus précoce (7,8). Cette tendance à l'augmentation a probablement encore été exacerbée par les changements dans les concepts et les critères diagnostiques du TSA, ayant évolué vers une approche dimensionnelle dans le DSM-5.

En France, selon l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et le Secrétariat d'État auprès du Premier ministre chargé des Personnes handicapées, les dernières données de 2018 estiment à 1 naissance sur 100 la prévalence du TSA. 700 000 personnes en France, dont 100 000 enfants ont un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme, et environ la moitié des personnes atteintes d'un TSA présentent aussi une déficience intellectuelle (Q.I. inférieur à 70). De plus, le sex-ratio est estimé à 3.25 garçons pour une fille (9). Ce déséquilibre du sex-ratio n'est pas complètement expliqué à l'heure actuelle, mais différentes hypothèses ont été formulées pour mieux le comprendre. D'une part, la présentation du TSA n'est pas tout à fait similaire chez les garçons et chez les filles : elles présenteraient notamment moins de comportements et d'intérêts restreints que les garçons. De plus, les filles auraient tendance à mieux « camoufler » les difficultés engendrées par le TSA, rendant l'identification du diagnostic plus difficile chez elles. Enfin, il est possible que les professionnels autour de l'enfant présentent un biais concernant leur « sensibilité » face aux symptômes autistiques du fait d'un stéréotype de genre masculin pour ce trouble, les rendant moins à même de percevoir ces symptômes chez les filles.

3. Impacts socio-économiques du TSA

Le TSA représente un enjeu majeur de santé publique, de par ses impacts fonctionnels, familiaux et sociétaux. Une personne atteinte d'un TSA associée à une DI engendrerait au cours de sa vie une dépense de 2,4 millions de dollars aux États-Unis et de 1,5 million de livres (2,2 millions de dollars américains) au Royaume-Uni. Concernant les personnes avec un TSA sans DI associée, le coût des dépenses serait de 1,4 million de dollars aux États-Unis et de 0,92 million de livres (1,4 million de dollars américains) au Royaume-Uni (10). La majorité de ces dépenses seraient représentées par les prises en charge des enfants en service d'éducation spécialisée, par la nécessité pour les parents de ralentir ou d'arrêter leur parcours professionnel afin d'accompagner leur enfant avec TSA, et par les coûts indirects engendrés par une mauvaise prise en charge.

Actuellement en France, il n'existe pas d'étude de ce type estimant l'impact socio-économique du TSA. En revanche, le coût des dépenses restant à charge des familles est de 3000 € en moyenne annuelle selon le rapport de 2018 de la Cour des Comptes (11). Le plan autisme 2018-2022 prévoit un total de près de 400 millions d'euros, dédiés à l'amélioration de la réponse aux besoins des personnes dans les domaines de la scolarisation, de l'inclusion des adultes, du soutien aux familles et de la recherche et la formation selon le rapport de 2018 du Secrétariat d'Etat auprès du Premier Ministre chargé des Personnes handicapées (12).

4. Recommandations concernant l'évaluation et la prise en charge des patients

a. Evaluation des patients

L'évaluation de 1^{ère} ligne d'un enfant concernant les signes de TSA, selon les recommandations de l'HAS de 2018 (13), est réalisée par le médecin assurant le suivi habituel de l'enfant (médecin généraliste, pédiatre ou médecin de PMI) au cours d'une consultation dédiée de repérage des signes de TSA. L'enjeu de cette consultation sera d'examiner précisément le niveau développemental de l'enfant et de rechercher les facteurs de risque de trouble du neurodéveloppement, en prenant en considération les inquiétudes parentales autour de l'enfant.

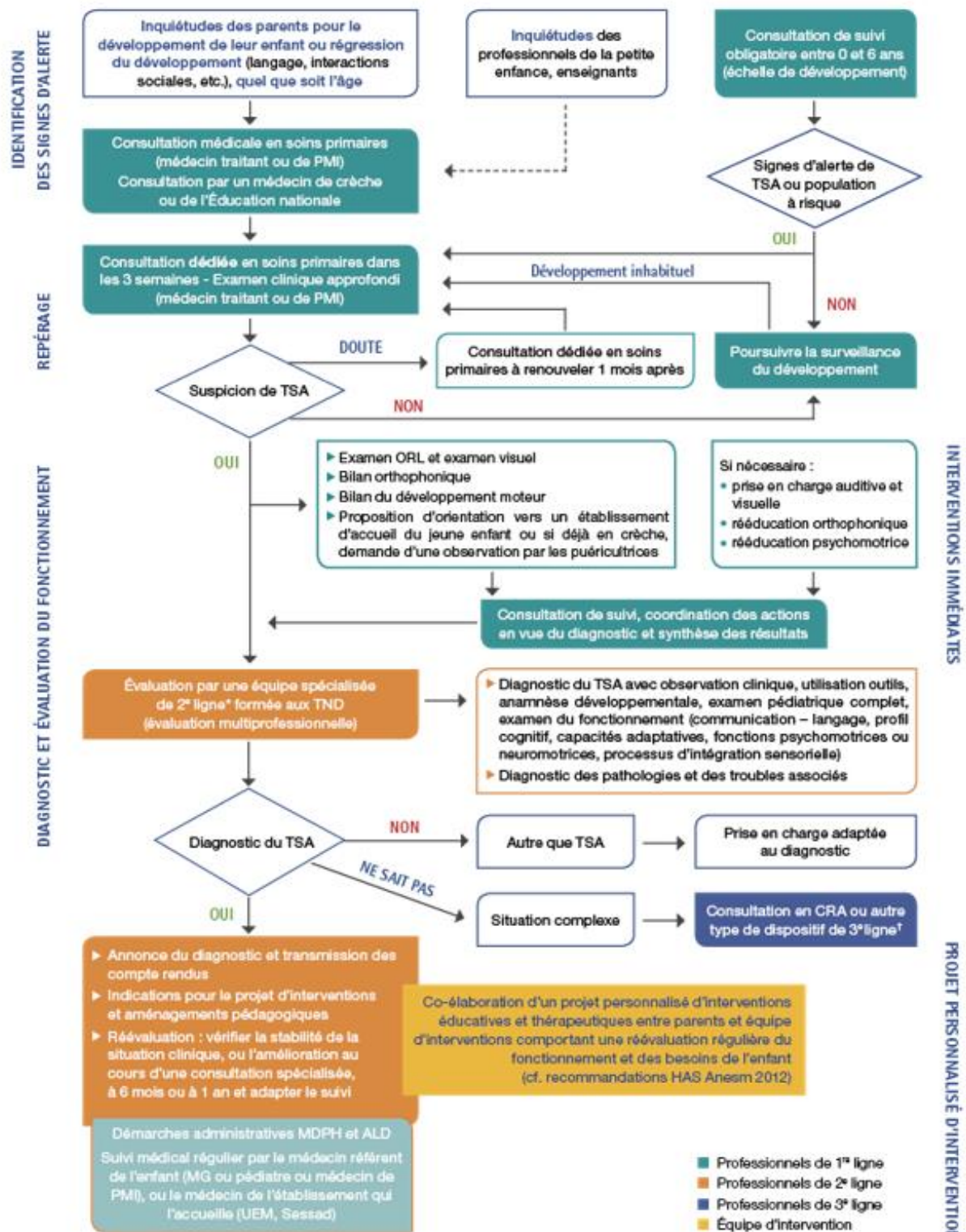
Après cette consultation de repérage, si le risque de TSA n'est pas confirmé, une poursuite de la surveillance du développement de l'enfant est recommandée notamment par le biais des examens obligatoires de 0 à 6 ans. Si le risque de TSA est confirmé, l'enfant devra être orienté vers différents spécialistes pour évaluer les possibles causes de trouble du neurodéveloppement. Des examens de l'audition chez un ORL, de la vision chez un ophtalmologue, un bilan orthophonique de la communication et du langage oral et enfin un examen du développement psychomoteur chez un psychomotricien sont recommandés. La socialisation de l'enfant doit être priorisée si elle n'est pas déjà en cours, avec une orientation en établissement d'accueil type crèche. Une observation par les puériculteurs ou éducateurs de jeunes enfants peut être demandée afin de compléter l'observation comportementale de l'enfant.

En parallèle de ces orientations complémentaires, il est recommandé que l'enfant bénéficie d'une consultation à visée diagnostique par un pédopsychiatre formé sur les troubles du neurodéveloppement ou directement rattaché à une équipe spécialisée sur les TND. Ces équipes sont habituellement regroupées au sein des Centres de ressources Autisme (CRA), actuellement au nombre de 26 répartis en France métropolitaine et dans les DOM-TOM. Les délais de prise en charge de ces consultations sont longues : 446 jours d'attente en moyenne pour les familles afin d'accéder à un diagnostic dans un CRA (14). Pour cette consultation diagnostique

dédiée, différents outils et échelles d'évaluation de l'enfant ont été développés afin d'aider les cliniciens à poser l'existence ou non du diagnostic de TSA chez l'enfant. Parmi ces échelles, l'ADOS (Autism Diagnostic and Observation Schedule), l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview - Revised) et la CARS (Childhood Autism Rating Scale) sont les plus fréquemment citées dans les recommandations nationales. Cependant, il semblerait que l'ADOS soit l'échelle d'évaluation ayant la plus grande sensibilité au diagnostic, comparativement à l'ADI-R et à la CARS (15). De plus, l'utilisation de l'ADOS en combinaison avec l'ADI-R permet d'obtenir une meilleure spécificité du diagnostic (16). En complément de ces échelles diagnostiques, le fonctionnement adaptatif de l'enfant doit être évalué. La Vineland II est l'échelle la plus utilisée pour estimer le niveau adaptatif d'une personne. Cet outil, non spécifique du TSA, met en perspective la manière dont la personne s'adapte aux exigences de son environnement quels que soient son niveau cognitif et l'origine de son handicap, et permet de cibler les interventions sur les principales difficultés rencontrées dans le quotidien (17). Enfin, l'évaluation du niveau cognitif de l'enfant doit venir compléter son évaluation globale. La passation de tests psychométriques adaptés à l'âge chronologique de l'enfant et à ses autres capacités (notamment le langage) est recommandée (13), parmi eux les plus utilisés sont le PEP-3, le Brunet Lézine révisé, la WPPSI IV, le K-ABC et le WISC V.

D'après l'HAS, le parcours de l'enfant et de sa famille, de l'identification des premiers signes d'alerte à la mise en place des premières interventions peut être schématisé ainsi comme suit (13).

Figure 1 : Schéma récapitulatif du parcours de l'enfant et de sa famille, de l'identification des premiers signes d'alerte à la mise en place des premières interventions (13)



*Équipes de pédopsychiatrie (services de psychiatrie infantile-juvénile dont centres-médoco-psychologiques - CMP), services de pédiatrie, centres d'action médoco-sociale précoce (CAMSP), centres médoco-psycho-pédagogiques (CMPP), réseaux de soins spécialisés sur le diagnostic et l'évaluation de l'autisme ou praticiens libéraux coordonnés entre eux par un médecin. †Professionnels exerçant en centre ressources autisme (CRA) ou en centre hospitalier pour des avis médicaux spécialisés complémentaires, notamment en neuropédiatrie, génétique clinique et imagerie médicale.

b. Prise en charge des patients

i. Parcours de prise en charge

Le parcours de prise en charge des enfants avec TSA se construit en coordination avec tous les intervenants amenés à rencontrer le patient. Le médecin pédopsychiatre est au cœur de cette coordination des soins. Les interventions globales recommandées selon la HAS (18) se structurent autour de plusieurs axes :

- Médicales : évaluer précisément la symptomatologie présentée par l'enfant et les potentielles maladies associées au TSA, orienter aux différents spécialistes en fonction de l'évaluation initiale,
- Educatives : faciliter l'accueil de l'enfant en crèche ou à l'école pour des durées progressivement croissantes en fonction de l'âge et de la capacité de l'enfant à s'y intégrer,
- Pédagogiques : développer les capacités de l'enfant dans les différentes aires développementales,
- Rééducatives : sur le plan cognitif par le psychologue, concernant le langage oral et écrit par l'orthophoniste, dans le domaine du développement moteur par le psychomotricien et l'ergothérapeute.

Ces interventions doivent se faire le plus précocement possible, de la manière la plus individualisée en fonction de la symptomatologie et des domaines de difficulté rencontrés par l'enfant.

ii. Interventions psychosociales

Les interventions psychosociales citées par la HAS (18) représentent celles qui visent à améliorer les capacités d'imitation, de langage, de communication, de jeu, d'interactions sociales ainsi que l'organisation motrice et la planification des actions. Elles s'attachent également à développer les capacités adaptatives des comportements dans la vie quotidienne et la mise en place de stratégies pour prévenir ou réduire la fréquence ou les conséquences des comportements problèmes. Des interventions dans les domaines émotionnel et sensoriel avec structuration de l'environnement (espace, temps, environnement sonore, etc.) sont également citées.

Les programmes développementaux dit de Denver ou le programme « traitement et éducation pour enfants avec autisme ou handicap de la communication » dit TEACCH ont fait la preuve de leur efficacité (19,20). De même, les interventions fondées sur l'analyse appliquée du comportement (dites ABA) intégrant des principes issus des connaissances sur le développement sont cités dans la littérature comme ayant fait la preuve de leurs bénéfices (21).

iii. Traitements pharmacologiques

Les seuls traitements existants sont utilisés à but symptomatique, aucun médicament ne pouvant « guérir » l'autisme à l'heure actuelle. Peu de médicaments ont prouvé un bénéfice concernant les comportements répétitifs ou problèmes, ceux ayant la plus grande efficacité dans la littérature sont représentés par la rispéridone et l'aripiprazole (22). Cependant, en prenant en considération les effets indésirables possibles de ces traitements, ils sont habituellement réservés aux patients présentant un impact fonctionnel sévère du fait de leurs symptômes, ou présentant un risque important de comportement auto ou hétéro agressif.

Il n'y a pas suffisamment de preuves pour attester d'un bénéfice concernant tous les autres traitements pharmacologiques pouvant être prescrits à titre symptomatique dans l'autisme.

B. Les déterminants du TSA

1. Déterminants génétiques

L'héritabilité de l'autisme (soit sa probabilité pour qu'il soit transmis héréditairement par les facteurs génétiques) a initialement été mise en évidence par la différence entre les taux de concordance d'apparition du TSA chez les jumeaux monozygotes (~90%) et chez les jumeaux dizygotes (~10%) ou les paires de frères/sœurs (23–25). Elle est estimée à plus de 80% selon deux méta-analyses récentes (26,27).

Plusieurs hypothèses génétiques étiologiques sont évoquées, en particulier l'existence d'une combinaison entre des variations rares délétères à fort effet et des variations fréquentes à effet modéré ; ce qui pourrait expliquer la diversité phénotypique observée dans les TSA (28).

Dans ce contexte, les recommandations françaises soulignent la nécessité d'effectuer un ensemble de tests génétiques pour chaque enfant atteint de TSA, mais, pour des raisons économiques, les analyses se limitent en pratique à celle du syndrome de l'X fragile et à l'ACPA (Analyse chromosomique sur Puce à ADN) qui permet de détecter un CNV (Copy Number Variant) pathogène (29), tandis qu'une analyse de l'exome ou du génome serait nécessaire pour mettre en évidence chaque variation génétique et pour déterminer l'architecture génétique des patients avec TSA, cependant ce type d'analyse serait trop onéreux pour une utilisation en soins courants (30).

a. Formes monogéniques ou digéniques simples

L'identification des déterminants génétiques du TSA s'est d'abord attachée à décrire des syndromes monogéniques spécifiques comme la sclérose tubéreuse de Bourneville, la neurofibromatose ou le syndrome de l'X fragile, dont le tableau symptomatique comprenait l'existence d'un trouble du spectre autistique (31). Par la suite, les premières mutations identifiées dans l'autisme idiopathique ont été retrouvées dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans la transmission synaptique : neurologines (32,33), SHANK3 (34–36), mais aussi des protéines impliquées dans des mécanismes cellulaires plus généraux par exemple dans la

régulation de la transcription ou le remodelage de la chromatine (CHD8, TBR1, etc.) (37,38).

La détection de variants rares monogéniques ou digéniques peuvent donner lieu à un diagnostic génétique de précision, contrairement aux cas plus complexes. Ces événements causaux surviennent la plupart du temps *de novo* mais peuvent aussi être hérités (formes liées à l’X, récessives ou formes dominantes avec pénétrance incomplète). La plupart de ces gènes sont aussi impliqués dans d’autres troubles du neurodéveloppement comme la Déficience Intellectuelle (DI) ou les encéphalopathies épileptiques (EE) (39,40). Cependant, la proportion de cas où le TSA peut être expliqué par un tel événement génétique unique reste assez faible, de l’ordre de 3-12% (41). Cette proportion semble plus importante chez les patients présentant un TSA associé à d’autres syndromes (DI, EE, ou autres) que chez ceux avec un TSA isolé (42).

b. Formes oligogéniques et polygéniques à modèles complexes

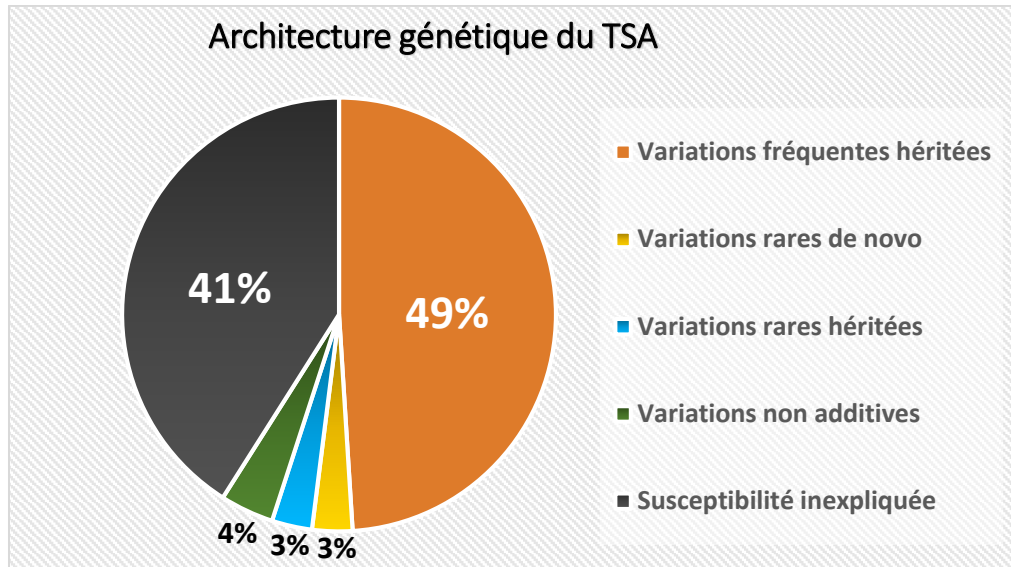
Devant la faible proportion de cas de TSA pouvant être expliqués par des modèles monogéniques ou digéniques simples, d’autres études ont suggéré qu’un héritage oligogénique impliquant une combinaison de variants rares (substitution nucléotidique, SNV ou anomalies du nombre de copies, CNV) dans quelques gènes pourrait également jouer un rôle dans l’autisme (43,44).

Dans les modèles génétiques les plus récents sont évoquées d’autres situations encore plus complexes concernant des modèles multifactoriels polygéniques et pouvant même faire intervenir de l’épigénétique (45). L’épigénétique se réfère à des changements qui peuvent modifier l’expression des gènes, sans changer la séquence de l’ADN elle-même. Les mécanismes épigénétiques jouent un rôle important au cours du développement, car ils sont impliqués dans des processus tels que la différenciation, la spécification tissulaire et le maintien du lignage cellulaire (46).

Ces modèles requièrent des méthodes de calculs permettant d’établir un score polygénique (« polygenic risk score »), appelé également score de risque génétique,

basé sur la variation de plusieurs loci génétiques et de leurs poids associés, permettant de mettre en évidence une susceptibilité génétique.

Figure 2 : Architecture génétique du TSA, adapté de Gaugler et al. (2014) (47)



Légende :

- 49% de de la susceptibilité génétique du TSA est expliquée par des variations fréquentes héritées : variations transmises par les parents
- 41 % de cette susceptibilité reste inexplicée à l'heure actuelle
- 4% est représentée par les variations non additives : de mécanisme autosomique ou récessif, ou encore épistatique
- 3% est expliquée par les variations rares héritées : substitution nucléotidique, SNV ou anomalies du nombre de copies, CNV, transmises par les parents
- 3% équivaut aux variations rares *de novo* : variations apparaissant chez l'individu, absent chez les parents (survenues dans les gamètes d'un des deux parents, ou plus rarement issues une mutation post-zygotique)

2. Déterminants environnementaux

Les déterminants environnementaux du trouble du spectre autistique sont nombreux et interviennent à tous les âges du développement de l'individu. L'environnement, ou « exposome », a été défini par les chercheurs comme suivant : il représente la somme totale de toutes les expositions de l'individu à partir de sa conception (48). Cette définition de l'exposome est un contrepoint à celui de génome, visant à établir le rôle des expositions environnementales sur un contexte génétique donné. Une exposition provient de l'environnement externe (par exemple, environnement, mode de vie, stress, alimentation, etc...) et comprend nos processus biologiques internes (par exemple, le métabolisme) (49). L'influence de l'exposome est plus ou moins critique selon la temporalité des expositions. En effet, ses impacts seront d'autant plus importants si les expositions se produisent durant des « fenêtres d'exposition critiques », c'est-à-dire durant les périodes développementales sensibles (prénatales et/ou postnatales précoces) (50). Les troubles neurodéveloppementaux dont fait partie le TSA sont décrits comme pathologies multifactorielles, avec des déterminants qui peuvent être génétiques et/ou environnementaux, ce qui explique la grande hétérogénéité clinique existante dans le TSA.

Cette interaction gène – environnement est au cœur de l'étude de « l'épigénétique » telle qu'elle est définie dans la littérature scientifique. L'épigénétique décrit les facteurs moléculaires intervenant dans les régions de régulation de l'ADN pour influencer l'activité génétique sans modifier la séquence primaire d'ADN. La plupart des études portant sur le rôle de l'épigénétique dans le TSA décrivent des processus de méthylation de la séquence d'ADN (51) capables de modifier l'expression des gènes. Des anomalies de méthylation ou d'acétylation des histones ont été également mises en évidence (52,53), mais ont plus rarement été étudiées, car les modifications épigénétiques des histones sont plus difficiles à mettre en évidence techniquement que les méthylation de l'ADN.

L'environnement ou exposome peut être à la fois causal s'il entraîne le risque de survenue d'un TSA, facilitateur s'il influence la chaîne causale entre une prédisposition génétique et le développement du trouble, modérateur s'il affecte la gravité de l'autisme, et protecteur s'il diminue le risque de TSA.

Parmi les déterminants environnementaux pouvant jouer un rôle le développement des troubles autistiques, les facteurs d'exposition précoce durant la grossesse et au cours de la première année de vie occupent une place importante, puisqu'ils opèrent à des périodes critiques du neurodéveloppement. L'ensemble de ces facteurs peut être catégorisé en quatre classes : les facteurs liés à la grossesse, à l'accouchement, aux parents et à la première année de la vie de l'enfant. La littérature concernant l'association de ces facteurs au risque de TSA est abondante ; celle étudiant un lien avec la sévérité de l'autisme l'est beaucoup moins.

L'exposition à certains polluants environnementaux (pollution de l'air ou pesticides), notamment à des périodes critiques du développement cérébral a également été montrée comme associée à la survenue du TSA. La littérature concernant l'association des différents facteurs périnataux ou de l'exposition à des polluants environnementaux avec le TSA sera détaillée ci-après.

a. Facteurs liés à la grossesse

Lors du développement foetal, de nombreuses expositions prénatales environnementales peuvent avoir une influence sur le neurodéveloppement. Parmi les expositions prénatales, un grand nombre d'entre elles ont été étudiées dans la littérature scientifique afin de déterminer leur impact sur la survenue d'un TSA chez le futur enfant.

Il a été suggéré notamment que l'utilisation des techniques de procréation médicalement assistée (PMA) entraînait un risque accru de malformations congénitales, d'accouchement prématuré, de faible poids à la naissance et de troubles de l'empreinte génétique (54). Plusieurs études observationnelles et épidémiologiques ont exploré la relation entre l'utilisation de la PMA et le risque de TSA chez la progéniture, mais les résultats sont contradictoires (55–57). Cependant, une méta-analyse récente suggère que l'utilisation des techniques de PMA serait associée à une légère augmentation (OR = 1.35) du risque de survenue du TSA au sein des populations européennes et asiatiques (58). En effet, l'exposition répétée de la mère à des hormones, la préparation du sperme, la congélation des gamètes et des embryons, ainsi que les conditions de culture *in vitro* des embryons, pourraient induire

des changements épigénétiques chez l'embryon, comme cela a été montré chez l'animal (59), qui pourraient potentiellement être responsables de la survenue du TSA.

Différentes pathologies maternelles peuvent avoir un effet sur le développement foetal. Concernant l'effet du diabète gestationnel sur la survenue d'un TSA chez l'enfant, la littérature scientifique recense des résultats contradictoires. Une méta-analyse récente regroupant 16 études a néanmoins démontré une augmentation du risque d'avoir un enfant atteint de TSA de 62%, chez les mères diabétiques par rapport aux mères non diabétiques (60). Cette augmentation du risque serait fortement reliée au moment d'exposition du foetus au diabète : en effet, une étude rétrospective portant sur 322 323 enfants californiens nés entre 28 et 44 semaines retrouve que l'exposition au diabète gestationnel maternel diagnostiqué avant 26 semaines d'aménorrhée augmente le risque de TSA chez les enfants de 42 % (61). Le diabète gestationnel a de plus été récemment rapporté comme étant un facteur de sévérité du TSA (62). Ces associations entre risque augmenté de TSA et sévérité majorée en cas de diabète chez la mère peuvent être expliqués par différentes hypothèses : hypoxie réactionnelle à l'hyperglycémie chez le foetus (63,64), augmentation du stress oxydatif dans le sang et le tissu placentaire (65,66), inflammation chronique (67), et mécanismes épigénétiques.

Les dysrégulations tensionnelles sont fréquentes au cours de la grossesse. Parmi elles, l'hypertension gestationnelle et la prééclampsie (hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie) sont des facteurs montrés comme associés au risque de survenue du TSA. Une méta-analyse récente retrouve un OR de 1.35 entre la survenue de troubles hypertensifs au cours de la grossesse et le risque de survenue de TSA (68). La prééclampsie a également été identifiée comme facteur de sévérité du TSA chez l'enfant, avec l'hypothèse que la prééclampsie engendre une hypoperfusion foetale, dont peut découler un retard de croissance intra-utérin, une diminution du liquide amniotique et une oxygénation foetale sous-optimale (62,69).

Les infections maternelles au cours de la grossesse font également partie des pathologies fréquentes pouvant impacter le développement foetal. Une association a été montrée dans la littérature entre la survenue d'un TSA chez l'enfant et la rubéole congénitale chez la mère, ainsi qu'entre un certain nombre d'infections virales ou bactériennes maternelles (70,71). Les pistes physiopathologiques explicatives proposées sont une dysrégulation de la fonction immunitaire, le rôle de l'inflammation,

des cytokines et d'auto-anticorps cérébraux dans l'augmentation du risque de TSA chez l'enfant (70).

L'influence des consommations de substances est unanimement admise depuis plusieurs dizaines d'années par la communauté médicale scientifique vis-à-vis du développement du fœtus et du nourrisson, en particulier en ce qui concerne le tabagisme et la consommation d'alcool. En effet, le tabagisme maternel expose le fœtus à plusieurs milliers de substances chimiques potentiellement nocives ainsi qu'à une privation d'oxygène, ce qui engendre des perturbations de l'activité des neurotransmetteurs dans le cerveau fœtal en développement (72,73). D'autre part, la consommation d'éthanol pendant la grossesse peut entraîner des séquelles variables sur le plan du développement neurologique, dont le syndrome d'alcoolisation fœtale en cas de consommation excessive (74). Cependant, en ce qui concerne plus précisément l'impact de ces consommations sur le développement du TSA, les données sont moins clairement établies. Plusieurs études ont signalé un lien entre tabagisme et risque accru de TSA avec DI, non retrouvé pour le TSA sans DI (75,76). Une méta-analyse récente étudiant le tabagisme comme facteur modérateur du développement du TSA souligne l'importance d'enquêter sur l'exposition au tabagisme paternel et secondaire, en plus du tabagisme maternel, pour comprendre l'association entre consommation tabagique et survenue d'un TSA chez le futur enfant (77). Concernant les consommations d'alcool au cours de la grossesse, la plupart des études se sont concentrées sur le risque de TSA en lien avec la survenue du syndrome d'alcoolisation fœtale, dans le cadre d'expositions maternelles massives à l'alcool : il est retrouvé une augmentation significative du risque de survenue du TSA (78). En ce qui concerne les expositions maternelles alcooliques non massives, il existe cinq études (de cohorte ou cas-témoins) qui concluent sur une absence d'augmentation du risque en cas de consommations légères à modérées (79–83).

La prise de médicaments pendant la grossesse est également un facteur environnemental à considérer pour le neurodéveloppement fœtal. L'innocuité de la prise de nombreux médicaments pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas encore été établie, et la majorité des décisions thérapeutiques prises pendant la grossesse reposent sur un manque de données probantes. Dans la littérature actuelle traitant du

TSA, ce sont les médicaments antiépileptiques et antidépresseurs qui ont été montrés comme facteur de risque de survenue du TSA.

L'acide valproïque est un médicament antiépileptique et thymorégulateur dont l'utilisation pendant la grossesse est susceptible d'engendrer des syndromes malformatifs graves, des retards de développement et des dysfonctionnements cognitifs chez le fœtus (84). Il a été montré sur un modèle de cellules de poulet *in vitro*, que cette molécule interfère sur les voies de migration neurale à des moments critiques du développement embryonnaire, pouvant potentiellement causer des défauts de fermeture du tube neural (85). Chez l'humain, le valproate affecterait le développement neurologique et peut être responsable de la survenue du TSA (risque estimé entre 5/56 et 5/46 chez les fœtus exposés au cours de la grossesse) par des mécanismes épigénétiques, notamment par altération du mécanisme du folate et inhibition des histones désacétylases (86).

Les antidépresseurs type ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) sont fréquemment utilisés en population générale. En effet la dépression touche environ 10% des femmes au cours de la grossesse, et 10% de ces femmes recevraient des ISRS dans les pays européens (87). Ces traitements traversent la barrière placentaire, et entraînent une réduction de l'absorption de sérotonine, une diminution de l'irrigation vasculaire utérine et une hypoxie pouvant endommager le développement cérébral fœtal. Cependant la littérature scientifique au sujet de l'association entre TSA et exposition du fœtus aux ISRS pendant la grossesse retrouve des résultats contradictoires. Une méta-analyse d'une dizaine d'études comprenant 6 études cas-témoins révèle une association positive entre l'exposition à l'ISRS et le TSA, constante à chaque trimestre de grossesse (OR = 1,81) (88). Cependant cette association est remise en question par une étude de cohorte n'ayant pas retrouvé d'association entre l'exposition aux ISRS *in utero* et le TSA parmi 35 906 naissances (89).

La supplémentation ferrique au cours de la grossesse est fréquemment prescrite du fait d'une carence courante chez les femmes enceintes, concernant jusqu'à la moitié de ces femmes (90). Une carence ferrique maternelle engendre une carence fœtale, ce qui peut perturber le développement neural. En effet, le fer contribue à la synthèse des neurotransmetteurs, à la myélinisation et à la fonction immunitaire (91). Dans la littérature scientifique actuelle au sujet d'une possible association entre l'autisme et la carence en fer, les données sont contradictoires (91,92).

b. Facteurs liés à l'accouchement et à l'adaptation à la vie extra-utérine

Le terme à la naissance de l'enfant est un déterminant majeur à prendre en compte. En effet, la prématurité est associée à un risque élevé de comorbidités neurodéveloppementales à moyen et long terme, et ce d'autant plus que la prématurité est importante (93–95). Il a également été retrouvé une association entre la prématurité, un faible poids à la naissance et le risque de survenue ultérieure d'un TSA (96–98). Une récente méta-analyse retrouve un risque significatif d'augmentation de survenue du TSA en cas de naissance prématurée ; cette vulnérabilité aux troubles du neurodéveloppement peut s'expliquer par une réponse immunitaire fœtale en réponse au processus de naissance prématurée, engendrant un développement cérébral et neuronal altéré (99).

Le mode d'accouchement est susceptible d'impacter le développement ultérieur de l'enfant et il a d'abord été décrit dans la littérature que les accouchements par césarienne étaient plus fréquemment associés à la survenue d'un TSA chez l'enfant. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été évoqués : constitution d'un microbiote altéré (100), changements dans la réponse au stress (101) et type d'anesthésie utilisé (102). Cependant cette association a été remise en cause car pouvant être attribuable à des facteurs de confusion. En effet, le TSA pourrait être associé à l'indication de la césarienne et non au geste en lui-même (103), ou lié à un facteur inconnu qui serait associé à la fois au risque supérieur de césarienne et à un risque supérieur de TSA. Une méta-analyse évoque en effet que les enfants nés par césarienne auraient un risque de survenue de TSA, 20% supérieur à ceux nés par voie basse, cependant cette association n'a pas persisté après l'analyse associée aux cas témoins dans la fratrie, suggérant que l'association retrouvée n'est pas causale et qu'elle est attribuable à des facteurs génétiques ou environnementaux non connus (104).

Les mensurations de naissance (taille, poids et périmètre crânien) sont des déterminants à considérer vis-à-vis de la survenue d'un TSA ultérieur chez l'enfant.

L'association entre faible poids de naissance et risque de survenue d'un TSA a été retrouvée dans la littérature scientifique (96,98,105). Une méta-analyse retrouve qu'à la naissance, l'existence d'une macrocéphalie ou d'une microcéphalie rapportée à la taille de l'enfant est plus souvent observée chez les personnes atteintes de TSA que chez celles qui présentent un neurodéveloppement typique (106). Les anomalies de périmètre crânien reflèteraient un indicateur du volume cérébral, ce qui pourrait expliquer en partie cette association.

Le score d'Apgar, c'est-à-dire le score évaluant la vitalité du nouveau-né, est un indicateur important de l'état de santé et de la qualité de l'adaptation extra-utérine de l'enfant à sa naissance. Il est évalué à 1, 5 et 10 minutes, le score à 5 minutes étant considéré comme étant plus fiable que celui à 1 minute pour prédire le risque de complications neurologiques ultérieures (107). L'association d'un score d'Apgar diminué à 5 minutes avec le risque de survenue d'un TSA chez l'enfant a été mise en évidence dans la littérature scientifique (108). Ce score d'Apgar est lié à d'autres facteurs de risque précédemment identifiés pour la survenue d'un TSA : hypoxie néonatale, circulaire du cordon, faible poids de naissance notamment (109).

L'existence d'une circulaire du cordon est un déterminant associé au risque de survenue d'un TSA ultérieur, du fait du risque d'hypoxie néonatale qu'il engendre et des complications neurologiques possibles de cette hypoxie (108,110).

L'association entre la durée d'hospitalisation du nouveau-né et le risque de survenue d'un TSA n'a pas été retrouvée au sein de la littérature scientifique actuelle.

c. Facteurs liés aux parents

Les facteurs de susceptibilité génétique du TSA étant nombreux et variés, il est important de connaître l'existence d'une consanguinité au sein des familles paternelles et maternelles. En effet, les complications médicales des unions consanguines sont bien décrites : complications périnatales (faible poids de naissance, prématurité, mortalité infantile), anomalies génétiques récessives rares (111), troubles malformatifs (112), ainsi que des troubles présentant des modes de transmission complexes, dont font partie les troubles neuropsychiatriques (113). Concernant le lien entre

consanguinité et risque majoré de survenue d'un TSA, une augmentation significative du risque a été décrite (114).

L'existence d'antécédents de troubles du neurodéveloppement au sein des familles maternelles et paternelles est un déterminant important à prendre en compte concernant le risque de survenue du TSA chez l'enfant. En effet, les antécédents de troubles neuropsychiatriques (autisme, schizophrénie, anxiété, dépression et phobies sociales) (115,116) sont plus fréquents au sein des familles parentales d'enfants avec TSA. Cette susceptibilité familiale reflèterait l'existence de gènes communs à la survenue du TSA et d'autres troubles neuropsychiatriques (117,118). Par exemple, il a été retrouvé que certains gènes sont impliqués dans le TSA et dans la schizophrénie (40). De manière plus détaillée, il a été retrouvé que les antécédents psychiatriques parentaux étaient associés à un risque deux fois plus important d'autisme chez l'enfant, que les antécédents de schizophrénie dans les familles maternelles et paternelles étaient des facteurs de risque, mais que pour d'autres troubles (dépression, troubles de la personnalité), seuls les antécédents maternels étaient associés à une augmentation du risque de TSA au sein de la descendance (119).

Les âges parentaux élevés à la conception sont des facteurs de risque bien établis de la survenue d'aberrations chromosomiques chez le fœtus (Trisomie 21 notamment). Plus récemment, il a été identifié que les âges parentaux avancés étaient des facteurs de risque vis-à-vis des troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux (120), y compris le trouble bipolaire, la schizophrénie, les troubles liés à la consommation de substances, le TDAH et le TSA (121). De multiples hypothèses ont été proposées quant aux mécanismes biologiques explicatifs des effets de l'âge maternel et paternel, notamment une probabilité plus élevée de mutations *de novo* en cas d'âge paternel élevé (122). En effet, le risque de mutations lors de la spermatogénèse augmente avec l'âge (123), or les mutations *de novo* associées au TSA sont plus souvent paternelles que maternelles (124). Des modifications de méthylation de l'ADN des gamètes paternels en fonction de l'âge ont également été détectées (125). Ces effets peuvent être intergénérationnels, l'âge paternel avancé des grands-parents du côté de la mère et du père étant lié au TSA, ce qui laisse entendre que le risque lié à l'âge des parents pourrait s'accumuler au fil des générations (126).

On retrouve au sein de la littérature scientifique actuelle que le poids de l'âge paternel semble supérieur à celui de l'âge maternel. Une méta analyse récente retrouve en effet qu'un jeune âge maternel est associé à plus de 10 % de diminution du risque de TSA chez l'enfant, et que le jeune âge paternel est associé à près de 20 % de diminution de ce risque. Un âge maternel avancé est associé à une augmentation de 41 % du risque de TSA chez l'enfant, alors d'un âge paternel avancé est associé à une augmentation de 55 % de ce risque (127).

L'ordre dans la fratrie a été un facteur identifié dans la littérature comme augmentant le risque de TSA si l'enfant était l'aîné, comparativement au fait qu'il soit le 3^e enfant ou plus au sein de la fratrie (128,129). En ce qui concernait les autres ordres de naissance au sein de la fratrie, les résultats de la littérature sont contradictoires. Les mécanismes sous-tendant la relation entre ordre dans la fratrie et autisme ne sont pas clairement élucidés. Cette difficulté à expliquer la relation entre le rang dans la fratrie et le TSA peut être le résultat d'une modification de l'effet selon le nombre de la fratrie, car les enfants TSA sont plus souvent les aînés dans les fratries de 2, et les benjamins dans les fratries plus nombreuses. Ce dernier constat peut être expliqué par le fait que certains parents décideraient de ne plus avoir d'autres enfants après la survenue d'un TSA dans leur descendance (130).

Concernant les caractéristiques parentales, l'influence du poids maternel sur le développement fœtal a été étudiée dans la littérature. L'obésité maternelle peut avoir un impact sur le développement neurologique du fœtus du fait de processus neuroinflammatoires, d'une augmentation du stress oxydatif, d'une résistance et/ou d'une dysrégulation hormonale, de perturbations de la plasticité synaptique et d'une altération des profils de méthylation de l'ADN (131,132). Ces impacts sont amplifiés en présence d'un diabète gestationnel concomitant (133). En ce qui concerne plus précisément l'association entre poids maternel et TSA, des résultats contradictoires sont rapportés. Une étude suédoise cas/témoins dans la fratrie n'a révélé aucune association significative entre obésité maternelle et risque d'autisme chez les enfants (134). Cependant, une autre étude américaine a retrouvé une augmentation modeste (OR = 1.43 pour les IMC faibles, OR = 1.54 pour les IMC élevés) du risque de TSA chez les enfants des mères ayant des IMC extrêmes (<18.5 ou \geq 30) pendant la grossesse (135).

L'âge des premières inquiétudes parentales est un déterminant majeur concernant l'enquête diagnostique d'un enfant suspect de TSA. Il a été retrouvé que prendre en compte l'existence ou l'absence des préoccupations parentales au sujet d'un TSA chez leur enfant a un impact sur la spécificité et la sensibilité diagnostique de l'ADI-R, en effet des cut-off différents sont nécessaires à l'interprétation des résultats en fonction de la présence ou de l'absence de préoccupations parentales pour atteindre les scores habituels de sensibilité et de spécificité de cette échelle (136).

Le statut psychosocial parental a été étudié comme influençant la prévalence du diagnostic de TSA au sein de la littérature scientifique actuelle. Les résultats tendent à décrire une association positive entre un niveau socio-économique élevé et une augmentation du risque du TSA, notamment dans plusieurs études américaines anciennes (137–140). Cependant, une récente étude de cohorte européenne a décrit des résultats contraires, avec une association positive entre un niveau socio-économique faible et le risque de survenue d'un TSA chez l'enfant (141). Les pistes explicatives de ces résultats contradictoires évoquées sont d'une part un accès aux soins plus performant pour les familles américaines ayant un haut niveau socioéconomique (138), et d'autre part le fait la plupart des études antérieures incluaient des patients âgés de 10 ans maximum (142). Ce dernier point entraînerait une sous-estimation des familles ayant un statut socio-économique plus faible car les enfants de ces familles ont tendance à recevoir un diagnostic plus tardivement (142).

d. Facteurs liés à la première année de vie de l'enfant

Au cours des premières années de vie de l'enfant, un certain nombre de déterminants reflétant le développement sont à prendre en compte.

Parmi les signes d'alerte à identifier, l'existence d'un retard ou d'une régression développementale (acquisitions de la tenue de tête, tenue assise, marche, vocalises) sont des indicateurs majeurs à prendre en compte (20,143). Il a notamment été retrouvé dans une étude portugaise que les acquisitions précoces comme l'âge de la marche, des premiers mots, des premières phrases et du contrôle sphinctérien diurne et nocturne étaient significativement associées à la sévérité de l'autisme, la plus forte

association étant retrouvée avec l'âge des premières phrases (144). Dans cette étude, le groupe d'enfants présentant la sévérité clinique la plus importante était celui chez qui les âges des acquisitions psychomotrices étaient les plus tardifs et pour qui l'apparition des premiers signes était la plus précoce. Dans les études récentes au sujet de la survenue du TSA, une attention croissante est portée sur la 1^{ère} année de vie, afin d'améliorer la détection précoce des enfants à risque de développer un trouble neurodéveloppemental. Un outil de repérage de signes d'alerte lors de la première année de vie a notamment été développé et étudié parmi les enfants présentant un risque plus élevé de survenue d'un TSA, qu'au sein de la population générale (145,146). Cet outil a permis d'identifier qu'une diminution du niveau des interactions sociales et du jeu, des capacités limitées en terme d'imitation motrice et vocale, constituent des signaux d'alarme importants chez les fratries de patients autistes pour qui un diagnostic ultérieur de TSA a été posé, comparativement aux fratries pour lesquelles il n'y a pas eu de diagnostic par la suite.

L'âge des premiers signes est une variable à recueillir car elle a déjà été montrée en lien avec les capacités adaptatives et la sévérité de l'autisme. Dans une étude française que le Pr Baghdadli a réalisée, il est retrouvé que les enfants pour qui les premiers signes apparaissaient avant l'âge de 18 mois présentaient des aptitudes cognitives et un comportement adaptatif plus faibles ainsi une plus grande sévérité clinique du TSA, comparativement aux enfants pour qui les signes d'alerte étaient datés après leurs 18 mois (147).

Les problèmes d'alimentation et de sommeil sont également des indicateurs à relever au cours de la première année de vie, du fait de l'existence fréquente de ce type de comorbidités chez les enfants avec TSA. Les mécanismes proposés sont multifactoriels, impliquant des facteurs intrinsèques au TSA (anomalies des neurotransmetteurs, troubles de l'intégration neurosensorielle), et des facteurs médicaux (troubles gastro-intestinaux, usage d'antibiotiques) (148,149). Il a été décrit au sein de la littérature scientifique, que les nourrissons pour lesquels de fréquentes consultations étaient réalisées pour des problématiques alimentaires ou de sommeil étaient plus susceptibles d'avoir un diagnostic de TSA par la suite (150,151), sans que ces facteurs ne soient qualifiés de facteurs de risque du TSA.

e. Facteurs liés aux expositions à des toxiques environnementaux

Récemment, des facteurs d'exposition à des toxiques environnementaux ont été étudiés dans la littérature scientifique et suggèrent que les expositions à la pollution de l'air et aux pesticides pourraient être des facteurs de risque de TSA (152,153).

La pollution de l'air est l'ensemble des polluants présents sous forme de particules et de gaz dans l'air ambiant. Ont été décrits récemment des effets négatifs sur le système nerveux central : les polluants traverseraient la barrière hémato-encéphalique (154) et engendreraient une inflammation et un stress oxydatif dans les tissus cérébraux (155). Des études épidémiologiques récentes se sont également attachées à étudier l'association entre des expositions pré- et postnatales à des niveaux élevés de pollution de l'air et des troubles du comportement chez des enfants en population générale (156,157). Des études américaines récentes ont rapporté un risque de TSA significativement plus important chez les enfants exposés à la pollution de l'air (158,159). En Europe, il y a peu d'études et les résultats sont contradictoires (160,161).

Les pesticides sont des composés ayant une action sur le système nerveux des vertébrés par différents mécanismes enzymatiques. Les pesticides sont largement utilisés dans le cadre de l'agriculture intensive. L'exposition de la population générale à ces composés se fait principalement par inhalation des particules après épandage sur les cultures, par ingestion ou par contact cutané. Des études épidémiologiques ont observé une association entre l'exposition à ces pesticides et la présence de troubles du neurodéveloppement (162), et un amoindrissement des performances en mémoire de travail et du quotient intellectuel (163–165). Plusieurs études américaines rapportent une association statistiquement significative entre l'exposition prénatale aux pesticides et un risque augmenté de TSA (162,166,167). En Europe, et en France en particulier, l'association entre l'exposition à des pesticides et le risque de TSA n'a jamais été investigué.

Figure 3 : Représentation schématique résumant les différents déterminants du TSA décrits dans la littérature et leurs interactions adapté de Loke et al, 2015 (51)

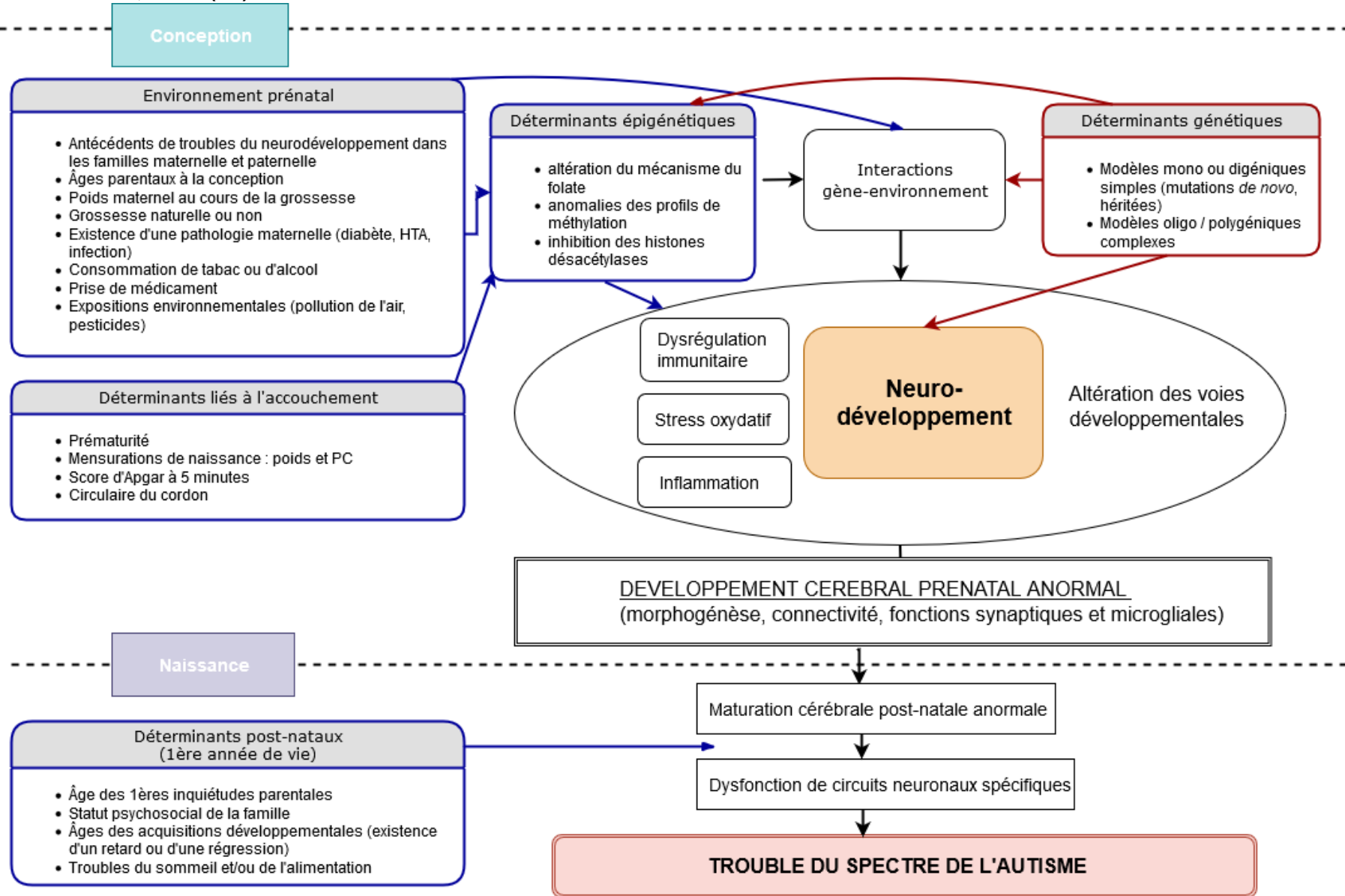


Tableau 1 : tableau récapitulatif des facteurs de risque et des facteurs de sévérité décrits dans la littérature

Ne sont pas des facteurs de risque	Facteurs de risque controversés	Facteurs de risque clairement identifiés	Facteurs de sévérité	
Césarienne <ul style="list-style-type: none"> Chien et al, 2015 (n= 536 675 dont 362 297 nés par voie basse, 161 992 nés par césarienne, 12 384 nés par césarienne sous AG) Curran et al, 2015 (n = 2 697 315, dont 28 290 TSA) 	PMA <ul style="list-style-type: none"> Zachor et al, 2011 (n = 624 issus PMA dont 504 TSA) Fountain et al, 2015 (n = 5 926 251, 48 865 issus PMA et 32 922 diagnostiqués TSA) Svahn et al, 2015 (n = 2 412 721, dont 124 269 issus PMA) 	HTA gravidique <ul style="list-style-type: none"> Mann et al, 2010 (n = 87 677 dont 472 TSA) Walker et al, 2015 (n = 517 TSA vs 350 neurotypiques) 	Diabète gestationnel <ul style="list-style-type: none"> Chien et al, 2019 (n = 323 TSA vs 257 enfants non TSA dans la fratrie et 1504 neurotypiques non apparentés) 	
		Pré-éclampsie <ul style="list-style-type: none"> Larsson et al, 2010 (n = 698 TSA vs 17 450 contrôles) Burstyn et al, 2010 (n = 218 890) 	Poly- ou oligo-amnios <ul style="list-style-type: none"> Chien et al, 2019 (n = 323 TSA vs 257 enfants non TSA dans la fratrie et 1504 neurotypiques non apparentés) 	
Durée d'hospitalisation <ul style="list-style-type: none"> Aucune association retrouvée dans la littérature actuelle 	Diabète gestationnel <ul style="list-style-type: none"> Krakowiak et al, 2012 (n = 517 TSA vs 315 contrôles) Xiang et al, 2015 (n = 322 323, 6496 avec DT2 pré-existant, 7546 DG diagnostiquées ≤ 26 SA, 17 579 diagnostiquées > 26 SA et 290 792 indemnes) 	Infections maternelles <ul style="list-style-type: none"> Atladottir et al, 2010 (n = 10 133 TSA) Zerbo et al, 2015 (n = 407 TSA vs 2 075 contrôles) 	Prééclampsie <ul style="list-style-type: none"> Wallace et al, 2008 (n = 444 TSA, 220 pères et 225 mères) Chien et al, 2019 (n = 323 TSA vs 257 enfants non TSA dans la fratrie et 1504 neurotypiques non apparentés) 	
		ISRS <ul style="list-style-type: none"> Charlton et al, 2015 (n = 721 632 femmes avec 862 943 accouchements) Brown et al, 2017 (n = 35 906 naissances dont 2837 exposés) 	Consommation d'alcool massive avec syndrome d'alcoolisation fœtale <ul style="list-style-type: none"> Lebel et al, 2012 (n = 133) 	Placenta prævia <ul style="list-style-type: none"> Chien et al, 2019 (n = 323 TSA vs 257 enfants non TSA dans la fratrie et 1504 neurotypiques non apparentés)
		Carence en Fer <ul style="list-style-type: none"> Surén et al, 2013 (n = 270) 	Traitement par acide valproïque <ul style="list-style-type: none"> Jentink et al, 2010 (n = 1565 exposés) 	Circulaire du cordon <ul style="list-style-type: none"> Chien et al, 2019 (n = 323 TSA vs 257 enfants non TSA dans la fratrie et 1504 neurotypiques non apparentés)

Consommation d'alcool légère à modérée <ul style="list-style-type: none"> Williams et al, 2003 (n = 102 TSA vs 106 non TSA) Eliassen et al, 2010 (n = 80 552 dont 558 TSA) Gallagher et al, 2018 (n = 18 168 dont 205 TSA) 	Prématurité <ul style="list-style-type: none"> Gray et al, 2015 (n = 97) Verhaeghe et al, 2016 (n = 53) Pritchard et al, 2016 (n = 192) 	Âges des acquisition psychomotrices, surtout âge des 1ères phrases <ul style="list-style-type: none"> Ferreira et al, 2016 (n = 1572 TSA)
		Âge des 1ers signes <ul style="list-style-type: none"> Baghdadli et al, 2003 (n = 193 TSA)
Tabac <ul style="list-style-type: none"> Albuquerque et al, 2004 (n = 74 femmes exposées vs 69 contrôles) Kalkbrenner et al, 2012 (n = 633 989 enfants dont 3 315 TSA) 	Faible poids de naissance <ul style="list-style-type: none"> Schrieken et al, 2012 (n = 96) Dudova et al, 2014 (n = 101) 	ATCD parental de dépression ou de trouble anxieux <ul style="list-style-type: none"> Wallace et al, 2008 (n = 444 TSA, 220 pères et 225 mères)
Rang de l'enfant dans la fratrie <ul style="list-style-type: none"> Tsai et al, 1983 (n = 113 patients TSA) Lord et al, 1991 (n = 46 TSA sans DI, vs 54 apparentés sans trouble) 	Anomalies du PC à la naissance <ul style="list-style-type: none"> Schrieken et al, 2012 (n = 96) Grandgeorge et al, 2013 (n = 422 TSA vs 153 neurotypiques) 	
Statut psychosocial parental <ul style="list-style-type: none"> Wing et al, 1980 (n = Gillberg et al, 1982 (n = Rai et al, 2012 (n = 589 114 dont 4 709 TSA) 	Apgar diminué à 5 minutes <ul style="list-style-type: none"> Burstyn et al, 2010 (n = 218 890) Moddabierna et al, 2019 (n = 33 000 TSA) 	
IMC extrêmes chez la mère, surtout obésité <ul style="list-style-type: none"> Gardner et al, 2015 (n = 333 057 dont 6 420 TSA) Getz et al, 2016 (n = 889 TSA vs 3 530 contrôles) 	Circulaire du cordon <ul style="list-style-type: none"> Zhang et al, 2010 (n = 190 dont 95 TSA) 	
	Consanguinité <ul style="list-style-type: none"> Mamidala et al, 2015 (n = 500 TSA vs 500 contrôles) 	

Antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement et de dépression

- Larsson et al, 2005 (n = 698 TSA vs 17 450 contrôles)
- Lauritsen et al, 2005 (n = 943 664 dont 818 TSA)
- Daniels et al, 2008 (n = 1227 TSA vs 30 693 contrôles)

Âges parentaux élevés à la conception, surtout âge du père

- Kong et al, 2012 (n = 219 dont 44 TSA)
- Merikangas et al, 2017 (n = 8 725)
- Jónsson et al, 2017 (n = 1 548)

C. La cohorte ELENA

1. Genèse de la cohorte à Montpellier

La cohorte ELENA (Etude Longitudinale chez l'ENfant avec Autisme) a été constituée pour répondre au besoin de former une cohorte nationale permettant de mieux connaître et identifier les trajectoires évolutives des enfants avec TSA. Lors du déploiement du PHRC national en décembre 2013, il n'existait alors que deux cohortes spécifiques du TSA, la cohorte PSYCHO constituée d'adultes Asperger et la cohorte EpiTED constituée d'enfants avec TSA et DI sévère comorbide, soit deux cohortes incluant des formes spécifiques de TSA. La nécessité de constituer un échantillon large et représentatif d'enfants avec trouble du spectre de l'autisme était nécessaire afin de pouvoir réaliser des études épidémiologiques prospectives indispensables à la compréhension de l'étiologie et des trajectoires évolutives du TSA. Le design de la cohorte ELENA (168) découle directement de cette nécessité et le projet s'est structuré en plusieurs étapes, dont la 1^{ère} a été une étude de faisabilité en 2012 qui a permis par la suite d'élargir le recueil démarré en Languedoc-Roussillon à d'autres centres, actuellement au nombre de 14 répartis en France métropolitaine. Il s'agit d'une étude de cohorte ouverte, multicentrique et prospective avec un suivi de 6 ans des participants. La coordination du projet est assurée par le Pr. BAGHDADLI, chef du service de pédopsychiatrie de Peyre-Plantade et directrice du Centre de Ressources Autisme du Languedoc-Roussillon, lui-même rattaché au CHU de Montpellier.

2. Objectifs et hypothèses de recherche

L'objectif principal de la cohorte ELENA est d'explorer au sein d'une grande cohorte d'enfants et d'adolescents de moins de 16 ans avec TSA, leurs trajectoires évolutives à long terme, et d'analyser les déterminants pouvant influencer leurs trajectoires développementales.

Les objectifs secondaires sont au nombre de cinq :

Valider des procédures diagnostiques,

Promouvoir les études translationnelles avec la mise en place d'une base de données « fiable », pour assurer un phénotypage précis des participants,

Caractériser les modes d'interventions proposés et les parcours de vie des participants,

Mesurer l'impact des troubles sur l'environnement familial (stress parental, qualité de vie),

3. Population

Les patients inclus dans cette étude sont des enfants ou adolescents âgés entre 2 et 16 ans au moment de l'inclusion. Ces patients ont reçu un diagnostic de TSA après évaluation multidisciplinaire, le diagnostic se basant sur les critères CIM 10 et sur l'ADI-R. Dans les 12 mois précédant l'inclusion, les patients ont bénéficié des évaluations suivantes : Vineland II, ADOS, tests psychométriques. Les parents ou le représentant légal de l'enfant a donné son accord pour la participation.

Les patients sont inclus par un médecin investigateur lors d'une consultation (V0) réalisée dans un centre référencé Cohorte ELENA. Lorsque les parents ont confirmé leur consentement par écrit, ils sont sollicités pour renseigner via internet des questionnaires concernant l'enfant et son environnement, sur une base de données sécurisée accessible depuis leur domicile. Ces parents sont ensuite recontactés par téléphone 18 mois plus tard pour un entretien visant l'évaluation du fonctionnement socio-adaptatif de leur enfant et ils renseignent à nouveau des questionnaires en ligne (V1). Au terme de 36 mois de suivi, les enfants font à nouveau l'objet d'une évaluation multidisciplinaire (V2) et les parents ont une nouvelle série de questionnaires à renseigner. Puis le suivi est renouvelé de la même manière les 3 années suivantes pour arriver à un suivi de 6 ans.

Dans le cadre de la cohorte ELENA, les enfants bénéficient donc d'une réévaluation complète de leurs troubles tous les 3 ans et les résultats sont résumés sur un compte-rendu envoyé aux parents.

4. Les outils diagnostiques utilisés

Les échelles utilisées pour l'inclusion et l'évaluation des patients de la cohorte ELENA sont les outils habituellement cités dans les recommandations nationales, et ceux dont l'utilisation est validée par le milieu de la recherche médicale. L'ADOS est l'échelle d'évaluation ayant la plus grande sensibilité au diagnostic (15), et son utilisation en

combinaison avec l'ADI-R permet d'obtenir une meilleure spécificité du diagnostic (16). En complément de ces échelles diagnostiques, le fonctionnement adaptatif de l'enfant est évalué grâce à la Vineland II, échelle la plus utilisée pour estimer le niveau adaptatif d'une personne (17). Enfin, l'évaluation du niveau cognitif de l'enfant doit venir compléter son évaluation globale, et la passation de tests psychométriques adaptés à l'âge chronologique de l'enfant et à ses autres capacités (notamment le langage) est recommandée (13).

a. ADOS

L'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) est une échelle observationnelle créée pour aider le clinicien à établir le diagnostic d'un TSA (169). C'est un outil d'observation semi-structuré comportant quatre modules choisis en fonction du niveau de langage du patient. Il évalue différents empanx développementaux et comportementaux à travers un ensemble d'activités standardisées. Les résultats obtenus sont codifiés et interprétés en fonction d'un seuil correspondant au diagnostic d'autisme suivant un modèle similaire à la CIM-10.

i. Sous-scores

L'échelle ADOS est structurée en cinq sous-scores d'évaluation de l'enfant :

- La communication
- Les interactions sociales réciproques
- Le jeu
- Les comportements stéréotypés
- La présence ou non d'intérêts restreints chez le patient

ii. ADOS-CSS

L'ADOS Calibrated Severity Score (ADOS-CSS) est une mesure standardisée de la sévérité du TSA dont le score est basé sur les différents sous-scores de l'ADOS (170). Cette mesure s'appuie sur l'âge, le niveau de langage et le module ADOS du patient. Cet étalonnage du score de sévérité est moins influencé par le QI verbal que les scores bruts. De plus, il permet de comparer les différents modules de l'ADOS entre eux, ce

qui n'est pas le cas des scores totaux bruts des différents modules. Les scores vont de 1 à 10, plus le score est augmenté à l'ADOS-CSS et plus la sévérité de l'expression symptomatique du TSA est importante. Les scores compris entre 1 et 4 signent une intensité des symptômes minimale à faible, et les scores compris entre 5 et 10 une intensité modérée à élevée.

La validité de ce score a été éprouvée dans la littérature scientifique au sujet de l'évaluation des enfants avec autisme, et il est retrouvé que l'ADOS-CSS est peu influencé par le niveau développemental et les facteurs démographiques comparativement au score total brut de l'ADOS. Par conséquent, il s'agit d'un outil de pointe pour évaluer les caractéristiques du trouble du spectre autistique notamment chez les enfants en âge préscolaire (171).

b. ADI-R

L'Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R) est un outil complémentaire à l'ADOS (172,173). Il explore les mêmes domaines et comportements que l'ADOS, mais cette fois au cours d'un entretien semi-structuré avec les parents. Il se base sur la description des comportements actuels et ceux survenus vers l'âge de 4-5 ans. Tout comme l'ADOS, les aires explorées sont celles des interactions sociales, de la communication et du langage, des intérêts restreints et des comportements stéréotypés.

c. Vineland II

La Vineland II est une échelle du comportement socio-adaptatif de l'enfant (17). Elle explore 3 domaines majeurs : la communication, les compétences en vie quotidienne et la socialisation. Cet outil permet d'évaluer le niveau global d'autonomie du patient et ses capacités d'adaptation, au cours d'un entretien semi-directif réalisé avec les parents.

d. Tests psychométriques

Différents outils psychométriques peuvent être utilisés en fonction de l'âge et du développement de l'enfant. Ceux qui sont utilisés pour évaluer la cohorte ELENA sont le Brunet-Lézine révisé, le Profil Educatif et Psychologique 3^e version (PEP-3) et le Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC) qui permettent d'obtenir des âges développementaux, et les échelles de Weschler : WPPSI IV, WISC, qui permettent d'évaluer l'efficacité intellectuelle en terme de QI.

Ces outils psychométriques étant construits différemment, leurs scores ne peuvent être directement comparés entre eux. Un calcul du « Best Estimate QI » a été conçu en 2014 pour permettre d'obtenir un score de QI fiable et comparable entre la plupart des échelles psychométriques utilisées, en fonction de l'âge et du niveau de développement du patient (174).

5. Premiers résultats obtenus sur la cohorte ELENA

Trois études ont été publiées à ce jour au sujet de la cohorte ELENA.

La première étude a pour sujet l'impact de l'atypicité du traitement sensoriel sur le fonctionnement adaptatif et les comportements aberrants parmi les patients TSA (175). Un sous-échantillon de 197 enfants inclus dans la cohorte a été sélectionné, et les enfants ont été divisés en sous-groupes en fonction de leurs modalités de traitement sensoriel, atypiques ou typiques. Plusieurs variables indépendantes ont été comparées, notamment le fonctionnement adaptatif et la survenue de comportements aberrants. Au total, 86.8 % des enfants présentent au moins un profil sensoriel atypique dans la cohorte ELENA. Cette atypicité du traitement sensoriel explique une grande partie de la variance des problèmes comportementaux.

La deuxième étude décrit précisément le protocole de l'étude ELENA et ses différents objectifs (168). L'étude ELENA doit fournir une représentation de l'hétérogénéité clinique du TSA et des facteurs associés. Les données cliniques recueillies de façon prospective permettront de décrire les trajectoires développementales des patients de la cohorte ELENA. Ce protocole doit permettre une compréhension fine de l'importance des facteurs périnataux, des facteurs socio-environnementaux, des comorbidités, de l'accès précoce aux soins, etc... afin de faire bénéficier les patients d'interventions spécifiques en fonction de leur trajectoire développementale attendue.

De plus, la création d'une biobanque est prévue afin d'investiguer les facteurs génétiques, épigénétiques du TSA et de mieux comprendre les voies physiopathologiques de ces troubles.

La troisième étude traite de l'inclusion scolaire des enfants et adolescents atteints de TSA au sein des patients de la cohorte (176). Les modalités de scolarisation et la durée de fréquentation d'un établissement scolaire ont été investigués. Les résultats ont montré que 88 % des sujets étaient scolarisés et que les enfants et les adolescents présentant des déficiences cognitives et des difficultés adaptatives plus sévères étaient moins susceptibles d'être scolarisés. Les comportements problématiques et les difficultés de traitement sensoriel sont associés à un temps partiel de scolarisation, tandis que les symptômes anxieux concomitants, à une scolarisation à temps plein.

III. Etude ancillaire d'ELENA : « Etude des facteurs périnataux en lien avec la sévérité et les caractéristiques du trouble du spectre autistique au sein de la cohorte ELENA »

A. Justification de l'étude

La littérature scientifique est abondante au sujet des facteurs périnataux liés au risque d'autisme. Le déroulement anormal d'une grossesse ou d'un accouchement est considéré depuis les années 1980 comme étant associé à un risque accru de survenue d'un TSA chez l'enfant (177,178). Une trentaine d'années plus tard, une première méta-analyse a passé en revue les différents facteurs de risque du TSA liés à la grossesse (130). Plus d'une cinquantaine de facteurs prénataux ont été investigués, et parmi eux ont été identifiés différents facteurs de risque : âge parental avancé, mère née à l'étranger, diabète gestationnel, métrorragies (saignements vaginaux durant la grossesse), exposition médicamenteuse, le fait d'être le 1^{er} né. Une deuxième méta-analyse publiée peu après et centrée plus spécifiquement sur les facteurs péri- et néonataux identifie les facteurs de risque suivants : une présentation fœtale anormale, l'existence d'une circulaire du cordon, un stress fœtal, une complication ou un traumatisme à l'accouchement, les naissances multiples, une hémorragie maternelle, le fait de naître durant la période estivale, les mensurations de naissance en dessous de la normale (poids et taille), l'existence de malformations congénitales, un faible score d'Apgar à 5 minutes, les difficultés alimentaires, l'ingestion de méconium chez le nouveau-né, l'existence d'une anémie néonatale, l'incompatibilité ABO ou rhésus et l'hyperbilirubinémie (108). Cependant, ces deux études concluent sur le fait qu'il n'y a pas suffisamment de preuves accumulées pour impliquer un seul facteur pré-, péri- ou néonatal dans la survenue d'un TSA. Ce manque de preuves est selon certains auteurs la résultante du fait que certains facteurs de risque n'ont pas été suffisamment étudiés pour pouvoir déterminer leur implication dans la survenue d'un TSA (179) et certainement car plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans la survenue de l'autisme.

Les facteurs pré-, péri- et néonataux semblent pouvoir nous donner des pistes de compréhension de l'étiologie du TSA. Cependant, ces facteurs n'ont pas un rôle causal simple explicable par une relation cause-effet élémentaire. Cette complexité des

facteurs étiologiques du TSA est observable en comparant les profils de complications obstétriques des patients TSA avec leurs fratries indemnes : le profil de complications est similaire, pourtant les fratries ne présentent pas de TSA. De plus, les complications obstétriques retrouvées chez ces deux populations diffèrent de celui d'une population d'enfants témoins sans antécédents familiaux de ce type de trouble du neurodéveloppement. (178,180). Cette constatation va dans le sens d'un terrain génétique partagé comme précédemment évoqué dans la littérature (177,180). Pour approfondir cette hypothèse, des auteurs ont suggéré que ces complications obstétriques retrouvées chez les enfants TSA et leurs fratries étaient le reflet d'une vulnérabilité génétique importante. (181). Par ailleurs, en complément de cette vulnérabilité génétique, la concordance de la survenue du TSA chez des fratries de jumeaux estimée autour de 70%, ce qui atteste du rôle important de l'exposition à différents facteurs environnementaux notamment au cours de la grossesse. (96).

De manière générale, si la littérature scientifique est unanime concernant le fait que des facteurs périnataux soient associés à une augmentation du risque de survenue du TSA, elle a cependant beaucoup moins étudié si ces facteurs modulent l'expression et la gravité clinique du trouble. Des études se sont attachées à définir un score « d'optimalité » des facteurs périnataux et la relation de ce score avec l'expression symptomatique du TSA (180–182). Il a été retrouvé que ce score d'optimalité (reflet de la sévérité des complications obstétricales) était significativement associé au nombre de symptômes autistiques présentés par l'enfant (180). Dans des études plus récentes, le lien entre les complications obstétricales et les symptômes autistiques tels que définis par l'ADI-R a été investigué, et il est retrouvé que l'hypertension gravidique, la prééclampsie et les œdèmes généralisés étaient associés à des déficits plus sévères dans les aires de la communication et à des comportements répétitifs plus graves (183). L'hétérogénéité de l'autisme pourrait donc être en partie expliquée par cette variabilité de l'influence des facteurs périnataux sur le développement du trouble.

Au sein de la littérature actuelle, seules trois études ont exploré le lien entre l'association de différents facteurs périnataux et la sévérité du TSA développé ultérieurement par l'enfant (62,183,184). Dans l'étude de Wallace et al, il a été retrouvé que l'hypertension gravidique, la prééclampsie, les œdèmes généralisés, l'albuminurie et la présence d'une dépression chez les parents étaient significativement associés

avec des scores plus élevés à l'ADI-R. Dans l'étude de Hadjkacem et al, aucun résultat significatif n'est retrouvé concernant les facteurs périnataux et la sévérité évaluée via la CARS. Des résultats significatifs sont retrouvés dans l'étude de Chien et al: six facteurs pré- et périnataux ont été identifiés comme associés positivement avec la sévérité de l'autisme (62). La prééclampsie, l'excès ou le manque de liquide amniotique (poly-hydramnios ou oligoamnios), un placenta bas inséré, l'existence d'une circonférence du cordon et un diabète gestationnel maternel sont associés à une plus grande sévérité des symptômes, notamment dans les aires des comportements stéréotypés et des déficits socio-communicatifs évalués par la SRS-2. Ces résultats suggèrent que les facteurs pré- et périnataux peuvent moduler l'expression clinique du TSA. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et permettre une meilleure compréhension des mécanismes intervenant dans l'expressivité du TSA. L'étude présentée ci-après s'inscrit directement dans ce besoin d'approfondir les liens entre les facteurs périnataux et la sévérité du TSA.

B. Hypothèse de travail et objectifs

1. Hypothèse de travail

L'hypothèse de ce travail a été formulée ainsi : les facteurs périnataux d'enfants diagnostiqués TSA ultérieurement pourraient être prédictifs de certaines caractéristiques de l'autisme, en particulier de son degré de sévérité.

2. Objectif principal

Il s'agit d'étudier s'il existe une association entre des facteurs périnataux (liés aux caractéristiques parentales, à la grossesse, à l'accouchement et à l'adaptation à la vie extra-utérine, et enfin aux caractéristiques du bébé durant sa 1^{ère} année de vie) et la sévérité de l'autisme, évaluée par le score ADOS-CSS (Calibrated Severity Score).

3. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de ce travail sont les suivants :

- Etudier l'association des facteurs périnataux avec :
 - Le niveau de développement intellectuel de l'enfant avec TSA, évalué par le Best Estimate QI (calculé via les différents tests psychométriques utilisés)
 - Le niveau adaptatif de l'enfant avec TSA dans les trois domaines évalués par la Vineland-II : communication, vie quotidienne et habiletés sociales et relations
- Etudier l'association des âges développementaux (tenue assise, premiers pas, premiers mots) de l'enfant avec TSA et de l'âge des premières inquiétudes parentales avec :
 - La sévérité de l'autisme évaluée par le score ADOS-CSS
 - Le niveau de développement intellectuel de l'enfant avec TSA, évalué par le Best Estimate QI
 - Le niveau adaptatif de l'enfant avec TSA dans les trois domaines évalués par la Vineland-II : communication, vie quotidienne, habiletés sociales et relations

C. Matériel et méthodes

1. Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal est défini par le score de sévérité retrouvé à l'ADOS-CSS en fonction des facteurs périnataux étudiés. Ce score permet de comparer entre eux, les différents modules (1, 2 et 3) de l'ADOS évalués chez les enfants, en fonction de leur âge et de leur capacité de langage. Ce score a été choisi pour le critère de jugement principal du fait de son utilisation largement validée en clinique et dans la littérature scientifique concernant l'estimation de la sévérité du TSA (171).

Les facteurs périnataux étudiés sont les suivants :

1. Variables liées à la grossesse :

- Le développement d'une grossesse naturelle ou parcours de PMA associé
- Le développement d'une pathologie au cours de la grossesse (HTA, diabète...)
- Si oui : à quel trimestre
- Les consommations maternelles de tabac, d'alcool et/ou d'autres toxiques pendant grossesse
- La prise de médicaments chez la mère pendant la grossesse
- Le terme en semaines d'aménorrhée

2. Variables liées à l'accouchement et à l'adaptation à la vie extra-utérine :

- Le mode d'accouchement = voie basse, césarienne, extraction instrumentale
- Le score d'Apgar à 5 minutes
- Le temps d'hospitalisation du bébé en maternité
- Et le temps en service de réanimation néonatale s'il y a eu hospitalisation
- L'existence d'une circulation du cordon à la naissance

3. Variables aux caractéristiques du bébé et à son mode d'alimentation

- Le périmètre crânien à la naissance
- L'existence de difficultés alimentaires

Les caractéristiques parentales ainsi que les antécédents familiaux ont également été recueillis, il s'agit des facteurs suivants :

- L'existence d'une consanguinité
- Les âges du père et de la mère à la conception
- Les poids et taille parentaux
- L'existence d'antécédent familial d'un trouble neurodéveloppemental quel qu'il soit
- Un antécédent familial de trouble développemental spécifié parmi :
 - TSA
 - DI
 - TDAH
 - SCZ
 - Epilepsie
 - Encéphalopathie épileptique
- L'âge des premières inquiétudes parentales

Les critères de jugement secondaires sont définis comme les scores suivants retrouvés en fonction des facteurs périnataux étudiés :

- Les trois sous-scores de la Vineland II (sous scores Communication, Vie quotidienne, Habiletés sociales et relations)
- Le niveau intellectuel défini par le Best Estimate QI (Quotient Intellectuel le mieux estimé) calculé à partir des différents tests psychométriques utilisés (Brunet-Lézine-R, PEP-3, BECS, K-ABC, WPPSI, WISC 4 ou 5)

Les sous-scores de la Vineland, évaluant la capacité d'autonomie du patient dans les aires de la communication, des compétences en vie quotidienne et de la socialisation, sont liés à la sévérité du TSA car les symptômes socio-communicatifs et les comportements et intérêts restreints impactent les trois sous-scores de la Vineland II. Enfin, le « Best Estimate QI » est le dernier critère de jugement secondaire choisi pour cette étude ; le fait d'avoir une déficience intellectuelle associée au TSA étant un indicateur de sévérité du trouble.

Le niveau de langage, un autre indicateur de la sévérité de l'autisme, n'a pas pu être étudié car celui-ci est évalué au travers de l'item 19 de l'ADI qui n'a été évalué que chez un petit groupe de participants à l'étude.

2. Population et critères d'éligibilité

a. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans ce travail devaient faire partie de la cohorte ELENA et être rattachés aux centres de Montpellier ou Nîmes. Ils devaient par ailleurs avoir eu une consultation de génétique au cours de leur prise en charge. Ce sont les patients ayant bénéficié d'une consultation en service de génétique qui ont été sélectionnés au sein des patients ELENA car les dossiers de génétique permettaient d'avoir un recueil très exhaustif des données pré-, néo- et périnatales. Cette collaboration entre les services de pédopsychiatrie et de génétique s'inscrit dans la pluridisciplinarité autour de la prise en charge des patients TSA, et existe depuis plusieurs années au CHU de Montpellier. Cette collaboration se renforce d'ailleurs au fil des ans, en témoigne l'évolution du nombre de consultations de génétique réalisées pour les enfants faisant partie de la cohorte ELENA (cf. annexe 1).

b. Critères de non-inclusion

Les patients avec TSA ne faisant pas partie de la cohorte ELENA, et ceux n'ayant pas eu de consultation de génétique à Montpellier ou à Nîmes au cours de leur prise en charge, ont été exclus.

c. Inclusion des patients

Les inclusions des patients ont débuté durant le semestre d'hiver 2018-2019, en février. Les dossiers des patients d'ELENA inclus dans les centres de Montpellier et Nîmes qui avaient eu une consultation de génétique au cours de leur parcours, ont été récupérés, sous forme informatique et papier. Pour le recueil des données périnatales, une trame de cahier de recueil (cf. annexe 2) a été construite en collaboration avec le Pr Geneviève, PU-PH au sein du service de génétique clinique à Montpellier, puis intégrée dans la base de données des patients d'ELENA. Les données périnatales récupérées pour chaque patient ont été recueillies et retranscrites dans la base de données ELENA, ainsi que les examens génétiques réalisés et leurs résultats s'ils étaient disponibles.

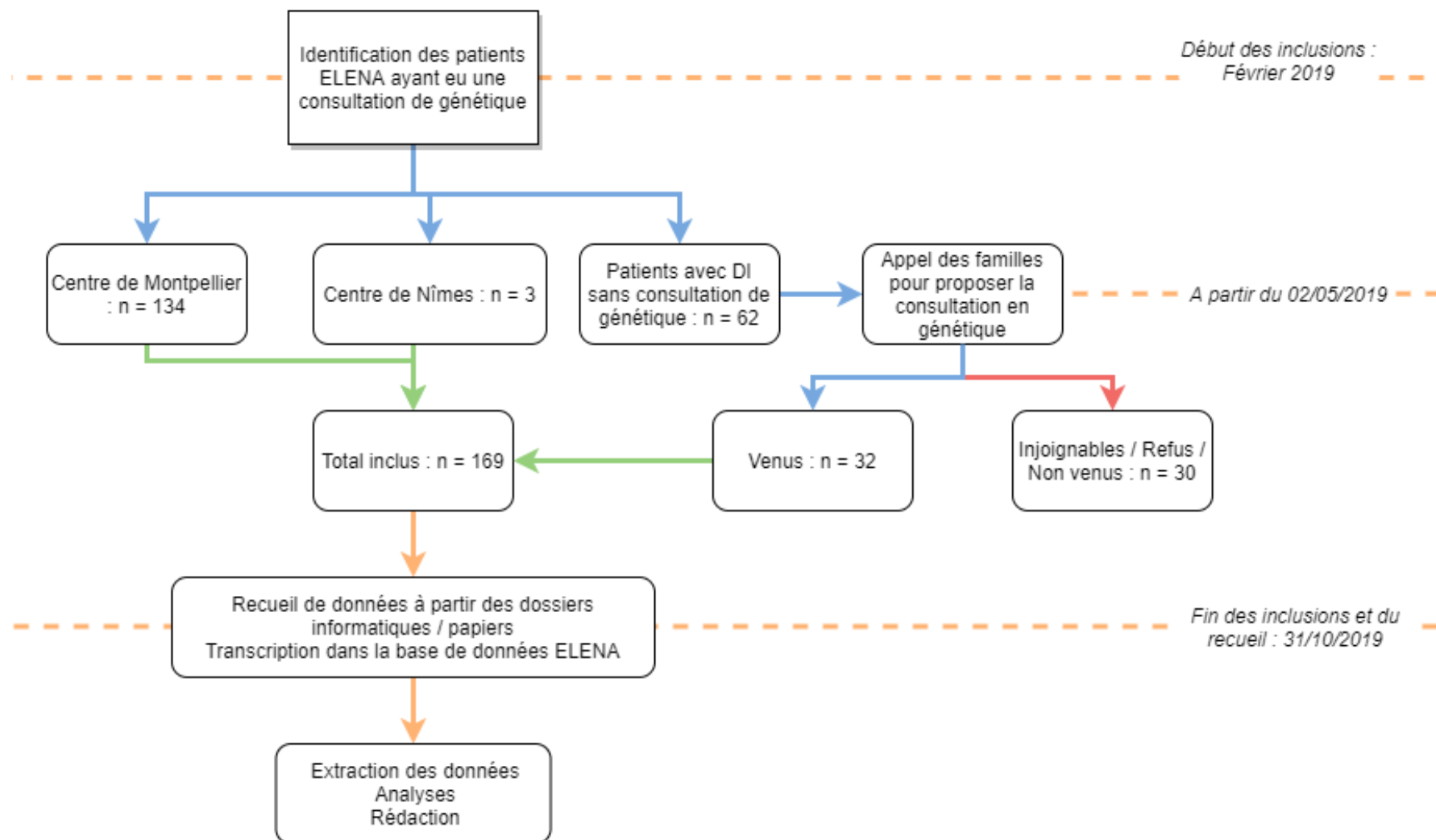
Au cours de mon semestre d'internat au sein du service de génétique clinique du Pr Geneviève, durant l'été 2019, j'ai poursuivi les inclusions de patients. Après avoir identifié les patients TSA n'ayant pas eu de consultation de génétique, la priorité de l'accès aux consultations a été donnée aux patients TSA avec DI devant la forte composante génétique de cette association de troubles neurodéveloppementaux. J'ai appelé les familles de ces patients pour leur proposer un rendez-vous en consultation. Une information orale leur était délivrée au téléphone, ainsi qu'une plaquette explicative de la consultation (cf. Annexe 3). Les inclusions se sont achevées le 31 octobre 2019.

3. Design et schéma de l'étude

a. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique (impliquant deux centres), observationnelle rétrospective, transversale et analytique, qui s'est déroulée de mai 2019 à février 2020 en collaboration entre le service de génétique et du Centre de Ressources Autisme du CHU de Montpellier.

b. Schéma de l'étude



4. Recueil des variables

Pour chacun des 169 patients inclus, les dossiers informatiques et papiers ont été récupérés afin d'obtenir le recueil le plus exhaustif possible concernant les facteurs périnataux. Les dossiers papiers ont pu être obtenus grâce aux praticiens de génétique clinique ainsi qu'aux secrétaires du service. Les dossiers informatiques étaient accessibles sur DxCare, le logiciel du CHU. Concernant les patients qui ont été inclus lors de mon semestre en génétique clinique, le recueil de données a été réalisé en simultané des consultations. Pour compléter ce recueil de données cliniques, les questionnaires parentaux recueillis au cours de l'étude ELENA ont également été obtenus.

Toutes les variables recueillies ont été enregistrées dans le cahier de recueil sur Clinsight, constituant la base de données de la cohorte ELENA. L'onglet génétique a été complété par la trame de recueil rédigée en collaboration avec le Pr Geneviève.

En cumulant les deux supports de recueil de données (questionnaires parentaux et données Clinsight), les variables décrites dans le tableau 1 ci-après ont été recueillies. Le chiffre « 1 » noté en rouge indique les données retenues pour l'analyse.

Tableau 2 : liste des variables et source du recueil pour chaque variable

	<u>Cahier de recueil de la consultation de génétiq</u>	<u>Questionnaires parentaux</u>
Liste des variables = 53		
I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE (4)		
Age	1	0
Sexe	1	0
Age maternel pendant la grossesse	1	0
Niveau d'études des parents	0	1
II. FACTEURS PERINATAUX (27)		
A. Liés à la grossesse		
Grossesse naturelle ou parcours de PMA associé	0	1
Développement d'une pathologie au cours de la grossesse (HTA, diabète...), si oui : à quel trimestre	1	0
Consommation tabac, OH, autres toxiques chez la mère pendant la grossesse	1	1
Prise de médicaments chez mère pendant grossesse	1	1
Terme en semaines d'aménorrhée	1	1
Paramètres de croissance fœtaux : existence d'un RCIU ou d'une macrosomie	1	1
B. Liés à l'accouchement et à l'adaptation à la vie extra utérine		
Mode d'accouchement = voie basse, césarienne, extraction instrumentale	1	1
Score d'Apgar à 1 minute et à 5 minutes	1	1
Temps d'hospitalisation du bébé en maternité + temps en réanimation s'il y a eu hospitalisation	0	1
Existence d'une circulaire du cordon à la naissance	1	1
C. Liées aux caractéristiques du bébé		
Mensurations de naissance = poids, taille, périmètre crânien + les dérivations standard	1	1
III. CARACTERISTIQUES PARENTALES et ANTECEDENTS FAMILIAUX (17)		
Existence consanguinité	1	0
Parité /gémellité	0	1
Âges père et mère à la conception	1	1
Poids et taille des deux parents	1	0
Antécédent familial de trouble neurodéveloppemental : oui / non	1	0
Antécédents familiaux de troubles neurodéveloppementaux parmi TSA, DI, TDAH, SCZ, épilepsie, encéphalopathie épileptique	1	0
Âge des 1ères inquiétudes parentales	1	1
IV. SCORES AUX EVALUATIONS CLINIQUES (6)		

Score ADOS CSS à V0	1	0
Score total ADOS selon le module	1	0
Sous-scores Vineland II : Communication, Vie quotidienne, Habiletés sociales et relations	1	0
Score QI (Best Estimate)	1	0

5. Traitement des données manquantes

Le traitement et les analyses statistiques ont été réalisés par une biostatisticienne du CRA, et supervisés par le Dr Picot, dirigeant l'Unité de Recherche Clinique & Epidémiologie et faisant partie du Département d'Information Médicale au CHU de Montpellier. L'analyse descriptive finale porte sur les 169 patients inclus pendant la période considérée.

6. Analyses statistiques

Une description globale de l'ensemble de l'échantillon a été réalisée en donnant les fréquences des différentes catégories pour les variables qualitatives. Les distributions des variables quantitatives n'étant pas toujours gaussiennes, la description de ces variables a été faite à l'aide de la moyenne et de la déviation standard mais aussi de la médiane, des valeurs minimales et maximales. La normalité des distributions a été étudiée à l'aide du Test de Shapiro-Wilks.

Des analyses univariées ont été menées pour examiner les associations entre toutes les variables indépendantes (facteurs périnataux et âges de développement tels que décrits précédemment) et les variables dépendantes (variables évaluant le tableau de la sévérité clinique du TSA telles que précédemment décrites), corrélations de Pearson ou Spearman pour les variables continues (selon la distribution de la variable indépendante) et le t- test ou test de Mann-Whitney pour les variables catégorielles. Des modèles de régression linéaire ont été utilisés pour évaluer le rôle des caractéristiques suivantes sur les variables de sévérité. Seules les variables avec une valeur de $p \leq 0,2$ dans les analyses univariées ont été introduites dans les modèles multivariés. Le modèle final a été déterminé en utilisant la sélection backward avec un seuil de sortie de 0,1. Les tailles d'effet ont été calculées en utilisant un eta carré partiel (η^2), où 0,01 est considéré comme une petite taille d'effet, 0,06 une taille d'effet moyenne et 0,14 une grande taille d'effet. Le niveau de signification bilatéral était de 0,05. L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, N.C.).

D. Résultats

1. Description de la population

Les caractéristiques démographiques des 169 patients inclus dans ce travail sont résumées ci-après :

- Le tableau 3 montre les âges moyens et médians des enfants au moment de l'inclusion dans ELENA (V0) et au moment de la consultation de génétique

Tableau 3 : âges des enfants au moment de leur inclusion dans ELENA, et âge à l'examen clinique lors de la consultation de génétique

	n	Moyenne (\pm ET) En années	Médiane (Min ; Max) En années
Âge à l'inclusion dans ELENA	169	4.7 (\pm 2.8)	3.6 (1.6 ; 14.9)
Âge à l'examen clinique	169	5.9 (\pm 3.2)	5 (2 ; 17)

Les enfants étaient âgés de 4.7 ans en moyenne lors de la visite d'inclusion dans ELENA, et de 5.9 ans au moment de la consultation en génétique clinique (information manquante pour un enfant concernant l'âge à l'examen). La consultation en génétique a donc eu lieu en moyenne pour cette population d'enfants 1,2 ans après le diagnostic posé de TSA (moment de l'inclusion dans ELENA).

- Le tableau 4 présente la répartition des enfants selon le genre et s'il existe une déficience intellectuelle associée au TSA.

Tableau 4 : distribution du genre des patients

	n	Pourcentage
Sexe		
• Garçons	• 140	• 82.8 %
• Filles	• 29	• 17.2 %

- Les tableaux 5, 6 et 7 illustrent les données recueillies pour les patients concernant les différents facteurs périnataux étudiés.

- Le tableau 5 résume les données concernant les facteurs prénataux liés à la grossesse : utilisation d'une technique de procréation médicalement assistée, développement d'une pathologie, consommation de toxiques et prise de médicaments au cours de la grossesse.

Concernant les pathologies développées et les médicaments pris au cours de la grossesse, les groupes formés sont presque tous de faible effectif (< 10), à l'exception des groupes « existence d'un diabète gestationnel », « existence d'une infection » et « survenue d'une menace d'accouchement prématuré » avec des effectifs de 22, 11 et 10 sur 169 respectivement.

Le terme de la grossesse et les mensurations de naissance ont été recueillies via le dossier médical. L'existence d'un parcours de PMA a été relevée sur le questionnaire parental. Concernant les pathologies développées et les médicaments ou toxiques consommés au cours de la grossesse, un cumul des informations du questionnaire parental et du dossier médical a été réalisé.

- Le tableau 6 montre les données des facteurs obstétricaux et de l'adaptation à la vie extra-utérine : le terme, le mode d'accouchement, les mensurations de naissance, l'existence d'une circulaire du cordon, le score d'Apgar à 5 minutes, ainsi que la durée d'hospitalisation du nouveau-né après l'accouchement. La quasi-totalité de ces variables ont été recueillies via le dossier médical, sauf la durée d'hospitalisation qui a été relevée sur le questionnaire parental.

Concernant les mensurations de naissance, les paramètres ont été analysés en classes : valeurs « normales » comprises dans la courbe de Gauss, valeurs inférieures ou supérieures à 2 déviations standard correspondant à des valeurs « anormales ». Les groupes constitués sont de faible effectif (de 5 à 11). Le choix de l'analyse en classe a été fait pour une meilleure lisibilité clinique des résultats. Concernant le score d'Apgar, seul le score à 5 minutes a été retenu car il est considéré dans la littérature scientifique comme étant plus fiable que celui à 1 minute pour prédire le risque de complications neurologiques

ultérieures, et que la diminution de ce score a déjà été identifié comme facteur de risque de TSA (107,108).

- Le tableau 7 représente les données liées aux caractéristiques parentales : union consanguine, existence d'antécédents de troubles du neurodéveloppement au sein des familles parentales et âges parentaux lors de la conception. Toutes ces données proviennent du dossier médical.

Les âges parentaux ont été analysés en classes : < 35 ou ≥ 35 ans pour la mère, et < 40 ou ≥ 40 ans chez le père. Ces classes ont été définies en accord avec les données de la littérature, décrivant un risque de complications maternelles, obstétriques et fœtales significativement majoré après 35 ans (185) et un risque de spermatogénèse significativement plus altéré après 40 ans (121).

Tableau 5 : facteurs périnataux liés à la grossesse

Facteurs liés la grossesse	n	Pourcentage
PMA	122 (47 données manquantes)	
• Non	119	97.5 %
• Oui	3	2.5 %
Pathologie développée au cours de la grossesse	169 (aucune donnée manquante)	
• Non	104	61.5 %
• Oui	65	38.5 %
○ <u>HTA</u>		
▪ Non	161	95.3 %
▪ Oui	8	4.7 %
○ <u>Diabète gestationnel</u>		
▪ Non	147	87 %
▪ Oui	22	13 %
○ <u>Infection maternelle</u>		
▪ Non	158	93.5 %
▪ Oui	11	6.5 %
○ <u>Métrorragie</u>		
▪ Non	162	95.9 %
▪ Oui	7	4.1 %
○ <u>Pathologie hématologique</u>		
▪ Non	166	98.2 %
▪ Oui	3	1.8 %
○ <u>Pathologie hépato-gastroentérologique</u>		
▪ Non	162	95.9 %
▪ Oui	7	4.1 %
○ <u>Vomissements</u>		
▪ Non	166	98.2 %
▪ Oui	3	1.8 %
○ <u>Pathologie placentaire</u>		
▪ Non	162	95.9 %
▪ Oui	7	4.1 %
○ <u>Menace d'accouchement prématuré</u>		
▪ Non	159	94 %
▪ Oui	10	6 %
○ <u>Diminution des mouvements fœtaux</u>		
▪ Non	167	98.8 %
▪ Oui	2	1.2 %
Consommation de toxiques		
• <u>Tabac</u>	121 (48 données manquantes)	
○ Non	96	79.3 %
○ Oui	25	20.6 %
• <u>Alcool</u>	120 (49 données manquantes)	
○ Non	113	94.2 %
○ Oui	7	5.8 %
• <u>Autres</u>	108 (61 données manquantes)	
○ Non	108	100 %
	0	0 %

○ Oui		
Prise de médicaments par la mère au cours de la grossesse	126 (55 données manquantes)	
• Non	80	63.5 %
• Oui	46	36.5 %
○ <u>Paracétamol</u>		
▪ Non	109	86.5 %
▪ Oui	17	13.5 %
○ <u>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</u>		
▪ Non	120	95.2 %
▪ Oui	6	4.8 %
○ <u>Codéine</u>		
▪ Non	125	99.2 %
▪ Oui	1	0.8 %
○ <u>Corticoïdes</u>		
▪ Non	123	97.6 %
▪ Oui	3	2.4 %
○ <u>Antihypertenseurs</u>		
▪ Non	124	98.4 %
▪ Oui	2	1.6 %
○ <u>Antiémétiques</u>		
▪ Non	121	96 %
▪ Oui	5	4 %
○ <u>Phloroglucinol</u>		
▪ Non	123	97.6 %
▪ Oui	3	2.4 %
○ <u>Antihistaminiques</u>		
▪ Non	123	97.6 %
▪ Oui	3	2.4 %
○ <u>Antiacides locaux</u>		
▪ Non	117	92.9 %
▪ Oui	9	7.1 %
○ <u>IPP</u>		
▪ Non	124	98.4 %
▪ Oui	2	1.6 %
○ <u>Laxatif</u>		
▪ Non	122	96.8 %
▪ Oui	4	3.2 %
○ <u>Benzodiazépines</u>		
▪ Non	124	98.4 %
▪ Oui	2	1.6 %
○ <u>Antidépresseurs ISRS</u>		
▪ Non	125	99.2 %
▪ Oui	1	0.8 %
○ <u>Progestérone</u>		
▪ Non	125	99.2 %
▪ Oui	1	0.8 %
○ <u>Levothyrox</u>		
▪ Non	124	98.4 %
▪ Oui	2	1.6 %
○ <u>Lovenox</u>		

▪ Non	125	99.2 %
▪ Oui	1	0.8 %
○ <u>Insuline</u>		
▪ Non	122	96.8 %
▪ Oui	4	3.2 %
○ <u>Supplémentation ferrique</u>		
▪ Non	120	95.2 %
▪ Oui	6	4.8 %
○ <u>Supplémentation B9</u>		
▪ Non	125	99.2 %
▪ Oui	1	0.8 %

Tableau 6 : facteurs périnataux liés à l'accouchement et à l'adaptation à la vie extra utérine

Facteurs liés à l'accouchement et à l'adaptation à la vie extra-utérine	n	Pourcentage
Terme		
• ≤ 36 SA		
• > 36 SA		
Mode d'accouchement	135 (34 données manquantes)	
• Voie basse	97	71.8 %
• Césarienne	38	28.2 %
Mensurations de naissance		
• <u>Poids</u>	167 (2 données manquantes)	
○ [-2DS ; +2DS]	157	94 %
○ <-2DS	5	3 %
○ >+2DS	5	3%
• <u>Taille</u>	162 (7 données manquantes)	
○ [-2DS ; +2DS]	148	91.4 %
○ <-2DS	4	2.5 %
○ >+2DS	10	6.1 %
• <u>Périmètre crânien</u>	160 (9 données manquantes)	
○ [-2DS ; +2DS]	147	91.9 %
○ <-2DS	2	1.2 %
○ >+2DS	11	6.9 %
Circulaire du cordon	117 (52 données manquantes)	
• Non	101	86.3 %
• Oui	16	13.7 %
Apgar à 5 minutes	161 (8 donnée manquante)	
• = 10	143	88.8 %
• < 10	18	11.2 %
Durée d'hospitalisation après l'accouchement	117 (52 données manquantes)	
• ≤ 5 jours	91	77.8 %
• >5 jours	26	22.2 %

Tableau 7 : facteurs liés aux parents

Facteurs liés aux parents	n	Pourcentage
---------------------------	---	-------------

Union consanguine	168 (1 donnée manquante)	
• Non	157	93.5 %
• Oui	11	6.5 %
Existence d'antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement	169 (pas de données manquantes)	
• Non	102	60.4 %
• Oui	67	39.6 %
Âge maternel	168 (1 donnée manquante)	
• < 35 ans	134	79.8 %
• ≥ 35 ans	34	20.2 %
Âge paternel	164 (5 données manquantes)	
• < 40 ans	138	84.2 %
• ≥ 40 ans	26	15.8 %

- Le tableau 8 illustre les effectifs des groupes formés par regroupement de variables *à priori*. Quatre groupes ont été formés par regroupement de plusieurs variables, en fonction d'un mécanisme physiopathologique commun supposé pouvant conduire à une sévérité plus importante du TSA.

Le premier groupe est celui des Complications périnatales : si la mère du patient a présenté une HTA gravidique et/ou un diabète gestationnel et/ou une infection durant la grossesse et/ou une pathologie placentaire. La piste physiopathologique commune évoquée est celle d'une inflammation et d'une hypoperfusion fœtale (62,69,70). 48 % des patients font partie de ce groupe soit 28.4% de l'échantillon.

Le deuxième groupe est celui des Complications obstétricales : si le patient a eu un score d'Apgar < 10 et/ou une circulation du cordon et/ou une durée d'hospitalisation > 5 jours. Le mécanisme physiopathologique sous tendant ces variables est celui d'un défaut d'oxygénation cérébrale pouvant altérer le neurodéveloppement de de l'enfant (108,110). 46 patients font partie de ce groupe soit 27% de l'échantillon.

Le troisième groupe est celui des Complications périnatales et obstétricales : il s'agissait d'un cumul des variables des deux précédents groupes. 76 patients font partie de ce groupe soit 45 % de l'échantillon.

Le quatrième groupe est le groupe Vulnérabilité génétique : si le père du patient avait plus de 40 ans lors de la conception et/ou s'il existait des antécédents familiaux de troubles neurodéveloppementaux et/ou si une consanguinité était signalée au sein de la famille. L'hypothèse physiopathologique commune de

ces variables est la possibilité d'une mutation génétique causale du TSA. 27 patients font partie de ce groupe soit 16 % de l'échantillon.

Tableau 8 : Groupes formés par des regroupements de variables à priori

Regroupement de variables	n	Pourcentage
Complications périnatales	169	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui <ul style="list-style-type: none"> ○ HTA : OUI ○ Diabète gestationnel : OUI ○ Infections : OUI ○ Pathologies placentaires : OUI 	48	28.4 %
Non	121	71.6 %
Complications obstétricales :	169	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui <ul style="list-style-type: none"> ○ Score d'Apgar < 10 ○ Circulaire du cordon : OUI ○ Durée d'hospitalisation > 5 jours 	46	27.2 %
• Non	123	72.8 %
Complications périnatales et obstétricales	169	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui <ul style="list-style-type: none"> ○ Complications périnatales + complications obstétricales 	76	45 %
• Non	93	55 %
Vulnérabilité génétique	169	
<ul style="list-style-type: none"> • Oui <ul style="list-style-type: none"> ○ Âge père $\geq 40A$ ○ ATCD familiaux de troubles du neurodéveloppement ○ Consanguinité : OUI 	27	16 %
• Non	142	84 %

- Le tableau 9 décrit les âges d'acquisition des différentes étapes développementales, ainsi que l'âge des premières inquiétudes parentales au sujet des enfants inclus dans ce travail.

Beaucoup de données étaient manquantes concernant les âges de la tenue de tête, la tenue assise et les premières phrases. En effet, les parents se rappellent majoritairement des âges de l'acquisition de la marche bipède ainsi que des premiers mots. Chaque fois que cela était possible, le carnet de santé était recueilli mais il n'apportait pas toujours les informations manquantes, ou n'était pas amené par les parents lors de la consultation par oubli ou parce que le carnet avait été perdu.

Tableau 9 : âge des acquisitions psychomotrices et âge des premières inquiétudes parentales

Âge des acquisitions psychomotrices	n	Moyenne (\pm ET) (en mois)	Médiane (Min ; Max) (en mois)
Tenue de tête	13 (156 données manquantes)	3.9 (\pm 1.3)	3 (3 ; 7)
Tenue assise	112 (57 données manquantes)	8.3 (\pm 2.8)	9 (4 ; 18)
Marche bipède	168 (1 donnée manquante)	16.8 (\pm 7.6)	15 (9 ; 78)
Premiers mots	157 (12 données manquantes)	25.2 (\pm 13.8)	22 (7 ; 72)
Premières phrases	103 (66 données manquantes)	47.8 (\pm 15.4)	48 (18 ; 84)
Âge des 1ères inquiétudes parentales	166 (3 données manquantes)	17.6 (\pm 9.8)	18 (12 ; 72)

- Le tableau 10 illustre les différents scores aux échelles utilisées : ADOS-CSS, Best Estimate QI et aux sous-scores de la Vineland II, ainsi que les scores totaux en fonction des modules de l'ADOS 2.

Concernant l'ADOS-CSS, le score était calculable pour 144 des patients inclus (19 d'entre eux avaient une ADOS Toddler et 6 une ADOS-1 pour lesquelles le calcul du score n'était pas faisable). Parmi ces patients, 20 présentaient un score compris entre 1 et 4, signant une intensité des symptômes minimale à faible et 124 présentaient un score compris entre 5 et 10, donc une intensité des symptômes modérée à élevée. Nous avons choisi d'étudier le score ADOS-CSS en continu dans nos analyses étant donné le faible taux de patients dans la catégorie avec intensité des symptômes minimale à faible.

Concernant le Best Estimate QI, il était calculable pour 148 des patients inclus (21 patients avaient passé des échelles psychométriques qui ne permettaient pas de calculer le Best Estimate QI). Parmi ces patients, 26 (17.5 %) d'entre eux présentent un Best Estimate QI < 40 soit une déficience intellectuelle profonde, 34 (23 %) d'entre eux ont un Best Estimate compris entre 40 et 55 soit une déficience intellectuelle moyenne, 46 (31 %) présentent un Best Estimate QI compris entre 55 et 70, les 42 patients restants (28.1 %) ont un Best Estimate QI > 70 soit une absence de déficience intellectuelle associée au TSA.

Concernant les scores totaux de l'ADOS, ils ont été décrits en fonction du module utilisé, le module étant choisi en fonction de l'âge et du niveau verbal du patient. 6 patients n'ont pas de données car ils ont passé une ADOS-1, ayant été inclus au tout début de la création de la cohorte ELENA. Le module « Toddler » est privilégié pour les patients âgés de 12 à 30 mois, dont le niveau de langage ne dépasse pas celui de phrases rudimentaires, cela concernait 16 des patients inclus (soit 9.8% des patients). Le module 1 est utilisé pour les enfants, âgés de plus de 30 mois, dont le niveau de langage ne dépasse pas celui de phrases rudimentaires, ce qui était le cas pour la majorité des patients inclus (144 patients soit 70%). Le module 2 s'applique à des enfants ayant un niveau de langage allant de petites phrases de trois mots (y compris des verbes), utilisées de manière régulière et spontanée, à des phrases dépassant le contexte immédiat et comportant des connexions logiques. Le module 2 a été utilisé pour 23 patients (14.1 %). Le module 3 est utilisé pour des enfants ou des adolescents qui utilisent un langage fluide, il comporte une partie d'observation lors d'un jeu interactif et des questions d'entretien destinées à recueillir de l'information sur la communication sociale. Ce dernier module a été utilisé pour 10 patients (6.1 %).

Tableau 10 : scores à l'ADOS-CSS, au Best QI et aux sous scores de la Vineland II, ainsi que les scores totaux par module à l'ADOS 2

Scores aux différentes échelles	n	Moyenne (± ET)	Médiane (Min ; Max)
ADOS-CSS	144 (25 non calculables) <ul style="list-style-type: none"> • ADOS-CSS entre 1 et 4 : n = 20 (13.9 %) • ADOS-CSS entre 5 et 10 : n = 124 (86.1 %) 	7.1 (± 2)	7 (1 ; 10)
Best Estimate QI	148 <ul style="list-style-type: none"> • QI < 40 : n = 26 (17.5 %) • QI entre 40 et 55 : n = 34 (23 %) • QI entre 55 et 70 : n = 46 (31 %) • QI > 70 : n = 42 (28.5 %) 	60 (± 21.1)	60.8 (20 ; 130)
Vineland II			
• Communication	168 (1 donnée manquante)	63 (± 13.6)	63 (34 ; 104)
• Vie quotidienne	168 (1 donnée manquante)		
• Habiletés sociales et relations	168 (1 donnée manquante)	69 (± 12.9) 68 (± 10.3)	69 (23 ; 104) 68 (42 ; 97)
• Activité physique	140 (29 données manquantes)	75 (± 12.6)	75 (43 ; 105)
ADOS 2 scores totaux	163 (6 données manquantes)		
• Toddler	16 (9.8 %)	21.4 (± 3.1)	22 (15 ; 24)
• Module 1	114 (70 %)	19.2 (± 4.8)	19 (7 ; 27)
• Module 2	23 (14.1 %)	14.9 (± 5.5)	16 (3 ; 23)
• Module 3	10 (6.1%)	10.9 (± 6.6)	9 (3 ; 24)

- Le tableau 11 représente les liens entre les différentes variables cliniques étudiées en Y, c'est-à-dire entre ADOS-CSS, Best Estimate QI, sous scores Communication, Vie quotidienne et Habiletés sociales et relations de la Vineland II.

Le sous-score Activité physique de la Vineland II n'a pas été conservé car les données étaient présentes pour trop peu de patients. L'ADOS-CSS présente une corrélation négative avec le Best Estimate QI, ce qui signifie que plus le score de sévérité est élevé, moins bon est le QI. Cette corrélation négative se retrouve également entre l'ADOS-CSS et les différents sous scores de la Vineland II, donc plus le score de sévérité est élevé, moins bon est le fonctionnement adaptatif du patient. Le Best Estimate QI et les différents sous scores à la Vineland présentent des corrélations positives, ce qui signifie que meilleur est le QI, plus hauts seront les sous-scores de la Vineland II.

Tableau 11 : lien entre les variables cliniques (coefficients de corrélation de Spearman)

	ADOS-CSS	Best Estimate QI	Vineland II <u>Communication</u>	Vineland II <u>Vie quotidienne</u>	Vineland II <u>Habilités sociales et relations</u>
ADOS-CSS	1.00	-0.272	-0.224	-0.253	-0.176
<i>p</i>		0.002	0.008	0.002	0.037
<i>n</i>	141	123	141	141	141
Best Estimate QI		1.00	0.636	0.484	0.522
<i>p</i>			<.0001	<.0001	<.0001
<i>n</i>		148	148	148	148
Vineland II					
<u>Communication</u>			1.00	0.609	0.708
<i>p</i>				<.0001	<.0001
<i>n</i>			168	168	168
<u>Vie quotidienne</u>				1.00	0.700
<i>p</i>					<.0001
<i>n</i>				168	168
<u>Habilités sociales et relations</u>					1.00
<i>p</i>					
<i>n</i>					168

2. Analyses en univarié

a. Lien entre facteurs périnataux et paramètres cliniques de sévérité de l'autisme

L'analyse univariée concernant le critère de jugement principal soit entre les facteurs périnataux et le score à l'ADOS-CSS retrouve des résultats significatifs pour plusieurs paramètres.

L'existence d'une menace d'accouchement prématurée est associée avec une augmentation du score de sévérité ($p = 0.031$), avec un effectif de 9 mères de patients concernées. La prise de phloroglucinol est associée avec une augmentation du score de sévérité ($p = 0.038$), avec un effectif de 2 mères de patients concernées.

Le développement d'une hypertension maternelle gravidique est associé à une diminution du score de sévérité ($p = 0.045$), avec un effectif de 7 mères de patients concernées. Une durée d'hospitalisation inférieure ou égale à 5 jours est associée avec une augmentation du risque de sévérité ($p = 0.038$), avec un effectif de 72 patients concernés. Ces deux résultats semblent aberrants car n'allant pas dans le sens attendu.

L'analyse univariée concernant les critères de jugement secondaires soit entre les facteurs périnataux et le Best Estimate QI et les trois sous-scores de la Vineland II retrouve des résultats significatifs avec plusieurs variables périnatales.

Le développement d'une pathologie placentaire au cours de la grossesse est associé avec une diminution des sous-score communication ($p = 0.028$), avec un effectif de 7 mères de patients concernées. La prise d'antihistaminiques est associée avec un meilleur score de Best Estimate QI et un meilleur sous-score communication ($p = 0.04$), avec un effectif de 2 mères de patients concernées. La prise d'une supplémentation ferrique est associée avec une diminution du Best Estimate QI ($p = 0.006$) et du sous score communication ($p = 0.007$), avec un effectif de 6 mères de patients concernées.

Le développement d'une infection au cours de la grossesse est associé avec une augmentation des sous-score communication, vie quotidienne et habiletés sociales et relations ($p = 0.05$), avec un effectif de 10 mères de patients concernées. Ces résultats semblent aberrants car n'allant pas dans le sens attendu.

Les résultats n'étaient pas significatifs pour les autres variables périnatales étudiées.

Tous les résultats sont représentés dans les tableaux 12 et 13 ci-après.

Tableau 12 : liens entre les variables périnatales en classes et les scores à l'ADOS-CSS, au Best Estimate QI et aux 3 sous-scores de la Vineland II

	ADOS-CSS			Best Estimate QI			Vineland II						
	n	Score moyen (± ET)	Valeur p	n	Score moyen (± ET)	Valeur p	n	Communication		Vie quotidienne		Habiletés sociales et relations	
								Score moyen (± ET)	Valeur p	Score moyen (± ET)	Valeur p	Score moyen (± ET)	Valeur p
Facteurs prénataux													
• <u>Pathologies au cours de la grossesse</u>	144			148			168						
○ <u>HTA</u>													
▪ Non	137	7.22 (± 2.1)	0.04	142	59.7 (± 21.1)	0.29	160	63.7 (± 14)	0.98	69.1 (± 12.7)	0.54	68 (± 10.2)	0.54
▪ Oui	7	5.57 (± 2.1)		6	66.7 (± 19.2)		8	61.5 (± 10.5)		72 (± 16.6)		70.2 (± 12.5)	
○ <u>Diabète gestationnel</u>													
▪ Non	125	7.10 (± 2.1)	0.76	128	59.3 (± 20.7)	0.45	146	63.6 (± 14)	0.84	69.6 (± 13.2)	0.54	68.2 (± 10.5)	0.65
▪ Oui	19	7.37 (± 1.9)		20	64.3 (± 23.7)		22	61.5 (± 10.5)		67.1 (± 11.1)		67.2 (± 9.3)	
○ <u>Infections</u>													
▪ Non	135	7.15 (± 2.1)	0.68	140	59.8 (± 21.2)	0.63	158	63 (± 13.8)	0.05	68.8 (± 12.8)	0.05	67.8 (± 10.2)	0.05
▪ Oui	9	7 (± 1.8)		8	62.8 (± 20.3)		10	69.4 (± 7.3)		76.9 (± 13.3)		72.8 (± 11.7)	
○ <u>Métrorragies</u>													
▪ Non	139	7.14 (± 2.1)	0.96					63.4 (± 13.7)	0.48	69.1 (± 13.1)	0.31	67.9 (± 10.3)	0.34
▪ Oui	5	7 (± 2.8)		142	60.2 (± 21.2)	0.65	161	69.1 (± 13.1)		74.1 (± 7.5)		71.7 (± 8.9)	
○ <u>Problème hématologique</u>				6	55.9 (± 17.5)		7						
▪ Non	142	7.13 (± 2.1)	0.63	145	60.1 (± 21.2)	0.46	165	63.5 (± 13.7)	0.49	69.3 (± 13)	0.84	68.1 (± 10.3)	0.89
▪ Oui	2	8 (± 2.8)		3	53.6 (± 7.59)		3	59 (± 6.2)		68 (± 5.2)		67.3 (± 12.4)	
○ <u>Problème hépato-gastro-entérologique</u>													
▪ Non	138	7.12 (± 2.1)	0.64	142	59.7 (± 21.3)	0.64	161	63.2 (± 13.5)	0.56	68.9 (± 12.8)	0.12	67.9 (± 10.4)	0.16
▪ Oui	6	7.67 (± 1.9)		6	65.9 (± 15)		7	67 (± 14.5)		76.7 (± 14.2)		73.4 (± 7.1)	
○ <u>Vomissements</u>													
▪ Non	141	7.11 (± 2.1)	0.17	145		0.18	165	63.5 (± 13.7)	0.18	69.4 (± 12.9)	0.5	68.2 (± 10.3)	0.25

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oui ○ Pathologie placentaire <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non ▪ Oui ○ Menace d'accouchement prématuré <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non ▪ Oui ○ <u>Diminution mouvements fœtaux</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non ▪ Oui 	3	8.67 (± 1.5)		3	60.3 (± 21.2) 47.8 (± 6.2)		3	55 (± 5.3)		64.3 (± 7.6)		62.7 (± 2.9)	
	139	7.1 (± 2.1)	0.25	141		0.22	161	63.8 (± 13.6)	0.02	69.4 (± 12.9)	0.85	68.1 (± 10.4)	0.83
	5	8.2 (± 1.8)		7	60.5 (± 21.2) 50.7 (± 15.7)		7	53.4 (± 9.5)		66.6 (± 12)		67.3 (± 7.8)	
	135	7.05 (± 2.1)	0.03	135		0.95	158	63.7 (± 13.6)	0.22	69.5 (± 13.1)	0.27	68.3 (± 10.2)	0.28
	9	8.44 (± 1.9)		9	60 (± 21.3) 59.9 (± 18.5)		10	69.5 (± 9.8)		64.9 (± 9.8)		64.7 (± 10.8)	
	143	7.14 (± 2.1)	0.9	146		0.78	166	63.2 (± 13.5)	0.31	69.1 (± 12.8)	0.18	68.2 (± 10.3)	0.57
	1	7		2	59.9 (± 21.1) 65.3 (± 29.3)		2	76.5 (± 21.9)		81.5 (± 21.9)		64 (± 9.9)	
• <u>Consommation de toxiques au cours de la grossesse</u>	102			107			120						
<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Tabac</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non ▪ Oui ○ <u>Alcool</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non ▪ Oui 	77	7.14 (± 1.8)	0.49	86	60.8 (± 21.6)	0.89	95	64 (± 13.7)	0.99	68.8 (± 13.3)	0.16	67.3 (± 9.9)	0.1
	25	7.35 (± 2.1)		21	61.5 (± 22.9)		25	63.7 (± 12.9)		73 (± 12.9)		70.9 (± 10.1)	
	99			106			119						
	94	7.29 (± 1.9)	0.09	102	61.7 (± 21.5)	0.12	113	64.4 (± 13.6)	0.24	70.3 (± 13.2)	0.07	68.3 (± 9.9)	0.41
	5	5.60 (± 2.1)		4	42.9 (± 26.6)		6	57.7 (± 9.4)		60.5 (± 11.9)		76.9 (± 11.9)	
• <u>Prise de médicaments au cours de la grossesse</u>	103			111			123						
<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Paracétamol</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non ▪ Oui ○ <u>AINS</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non ▪ Oui ○ <u>Codéine</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non ▪ Oui 	87	7.2 (± 2.1)	0.38	97	61.2 (± 22.1)	0.36	106	63.3 (± 12.9)	0.72	69.9 (± 12.3)	0.72	67.5 (± 9.7)	0.13
	16	7.81 (± 1.7)		14	55.6 (± 15.2)		17	65 (± 12.9)		71.1 (± 13.7)		71.4 (± 11.2)	
	99	7.33 (± 2.1)	0.26	106	60.6 (± 21.5)	0.99	118	36.7 (± 13)	0.88	70.4 (± 12.4)	0.13	68.1 (± 10)	0.58
	4	6.25 (± 1.7)		5	59.1 (± 21.2)		5	61 (± 11.7)		61.8 (± 11.7)		65.9 (± 8.1)	
	102	7.28 (± 2.1)	0.65	110	60.5 (± 21.4)	0.83	122	63.5 (± 12.9)	0.29	69.9 (± 12.5)	0.28	68 (± 9.9)	0.89
	1	8		1	58		1	72		79		66	

○ <u>Corticoïdes</u>														
▪ Non	102	7.26 (± 1.9)	0.14	109	60.8 (± 21.4)	0.13	121	63.8 (± 12.9)	0.14	70 (± 12.6)	0.52	67.9 (± 10)	0.94	
▪ Oui	1	10		2	41.9 (± 6.2)		2	52 (± 7.1)		73 (± 0)		68.5 (± 4.9)		
○ <u>Antihypertenseur</u>														
▪ Non	101	7.31 (± 2.1)	0.43	110	60.4 (± 21.4)	0.45	121	63.4 (± 12.9)	0.58	69.8 (± 12.4)	0.07	67.9 (± 9.9)	0.28	
▪ Oui	2	6.5 (± 0.7)		1	70.4		2	71 (± 19.8)		86 (± 9.9)		75.5 (± 7.8)		
○ <u>Antiémétique</u>														
▪ Non	98	7.26 (± 2.1)	0.50	107	60.6 (± 21.5)	0.99	118	63.5 (± 13.1)	0.72	69.7 (± 12.4)	0.15	67.8 (± 9.91)	0.25	
▪ Oui	5	8 (± 2)		4	57.1 (± 20.2)		5	65.4 (± 9.3)		78 (± 13.1)		73 (± 10.6)		
○ <u>Antihistaminique</u>														
▪ Non	103	7.29 (± 2)	-	109	59.9 (± 20.8)	0.04	121	63.2 (± 12.5)	0.04	69.9 (± 12.4)	0.6	67.8 (± 9.9)	0.09	
▪ Oui	0	-		2	91.1 (± 37.9)		2	89 (± 21.2)		77.5 (± 19.1)		79.5 (± 0.7)		
○ <u>Phloroglucino</u>														
▪ Non	101	7.24 (± 1.9)	0.04	108	60.9 (± 21.3)	0.24	120	63.6 (± 12.9)	0.84	70.2 (± 12.5)	0.42	67.9 (± 10)	0.91	
▪ Oui	2	10 (± 0)		3	45.2 (± 21.7)		3	62.3 (± 13.3)		64.3 (± 9.9)		68.7 (± 6.4)		
○ <u>Antiacide local</u>														
▪ Non	95	7.32 (± 2.1)	0.42	103	60.7 (± 21.8)	0.64	114	63.4 (± 12.9)	0.69	69.9 (± 12.5)	0.55	67.7 (± 9.9)	0.19	
▪ Oui	8	7 (± 1.41)		8	57.4 (± 14.7)		9	65.5 (± 13.9)		72.4 (± 13.2)		72.1 (± 10.7)		
○ <u>IPP</u>														
▪ Non	101	7.31 (± 2.1)	0.43	109	60.6 (± 21.5)	0.48	121	63.6 (± 13)	0.62	70.1 (± 12.6)	0.99	67.9 (± 10)		
▪ Oui	2	6.5 (± 0.71)		2	54.4 (± 4.4)		2	60.5 (± 4.95)		70 (± 1.41)		70.5 (± 7.8)	0.72	
○ <u>Laxatif</u>														
▪ Non	102	7.29 (± 2.1)	0.86	109	60.7 (± 21.5)	0.22	121	63.6 (± 13)	0.66	70.1 (± 12.6)	0.99	68 (± 9.9)		
▪ Oui	1	7		2	47.9 (± 4.2)		2	60 (± 8.49)		70 (± 1.41)		66 (± 12.7)	0.78	
○ <u>Antibiotiques</u>														
▪ Non	91	7.26 (± 2.1)	0.66	99	60.2 (± 21.8)	0.55	111	63.1 (± 12.9)	0.28	70 (± 12.8)	0.86	68.3 (± 9.9)	0.3	
▪ Oui	12	7.5 (± 2.02)		12	63.2 (± 17.3)		12	67.7 (± 13.5)		70.7 (± 9.4)		65.2 (± 9.5)		
○ <u>Benzodiazépines</u>														
▪ Non	101	7.34 (± 1.9)	0.07	109	60.8 (± 21.3)	0.25	121	63.8 (± 12.8)	0.07	70.2 (± 12.4)	0.23	68.2 (± 9.9)	0.19	
▪ Oui	2	5 (± 1.4)		2	43.5 (± 23.3)		2	48 (± 5.7)		59.5 (± 16.3)		59 (± 2.8)		
○ <u>Antidépresseurs ISRS</u>														
▪ Non	102	7.32 (± 1.9)	0.12	110	60.5 (± 21.4)	0.8	122	63.7 (± 12.9)	0.29	70.2 (± 12.5)	0.27	68.1 (± 9.9)	0.25	
▪ Oui	1	4		1	57.7		1	52		58		59		

○ <u>Progestérone</u>														
▪ Non	102	7.29 (± 2.1)	0.86	110	60.6(± 21.4)	0.35	122	63.7 (± 12.9)	0.13	70.1 (± 12.6)	0.61	68 (± 9.9)	0.19	
▪ Oui	1	7		1	45.9)		1	44		66				
○ <u>Levothyrox</u>														
▪ Non	100	7.29 (± 2.1)	0.72	108	60.9 (± 21.3)	0.35	120	63.7 (± 13)	0.94	70.3 (± 12.5)	0.29	68.2 (± 9.9)	0.34	
▪ Oui	2	8 (± 2.8)		2	52.2 (± 1.39)		2	63.5 (± 9.2)		61 (± 14.1)		61.5(± 6.4)		
○ <u>Lovenox</u>														
▪ Non	101	7.29 (± 2.1)	0.36	109	60.7 (± 21.3)	0.65	121	63.6 (± 12.9)	0.34	69.9 (± 12.4)	0.15	68.1 (± 9.9)	0.47	
▪ Oui	1	9		1	66.7		1	71		91		74		
○ <u>Insuline</u>														
▪ Non	100	7.3 (± 2)	0.4	108	60.4 (± 21.5)	0.76	119	63.8 (± 12.9)	0.38	70.2 (± 12.4)	0.73	67.9 (± 9.9)	0.84	
▪ Oui	3	8.3 (± 2.08)		3	65.2 (± 16.3)		4	57 (± 12.6)		66 (± 15.6)		69 (± 11.7)		
○ <u>Supplémentati on ferrique</u>														
▪ Non	97	7.3 (± 2.01)	0.72	105	61.7 (± 21.1)	0.00	117	64.2 (± 12.9)	0.00	70.5 (± 12.5)	0.09	68.3 (± 9.9)	0.12	
▪ Oui	6	7.3 (± 2.1)		6	39.9 (± 14.3)	6	6	51.3 (± 4.6)	7	61.8 (± 8.9)		61.8 (± 9.1)		
○ <u>Supplémentati on B9</u>														
▪ Non	102	7.3 (± 2.1)	0.35	110	60.6 (± 21.4)	0.47	122	63.6 (± 12.9)	0.45	70.1 (± 12.5)	0.88	68 (± 9.9)	0.69	
▪ Oui	1	6		1	51.3		1	57		69		65		
• Complications prénatales	105			148			168							
○ Non	105	7.2 (± 2.1)	0.49	108	59.7 (± 20.6)	0.83	121	63.7 (± 14.3)	0.96	69.3 (± 12.8)	0.95	67.9 (± 10.2)	0.82	
○ Oui	39	6.97 (± 2.1)		40	60.7 (± 20.4)		47	62.7 (± 11.7)		69 (± 13.2)		68.4 (± 10.6)		
Facteurs obstétricaux et adaptation à la vie extra utérine														
• <u>Terme</u>	143			147			167							
○ ≤ 36 SA	136	7.15 (± 2.1)	0.96	6	57.1 (± 25.2)	0.81	7	63.3 (± 10.4)	0.81	67.3 (± 14.2)	0.68	64.6 (± 9.6)	0.63	
○ > 36 SA	7	7.29 (± 1.4)		141	60 (± 21)		160	63.4 (± 13.8)		69.3 (± 12.9)		68.2 (± 10.3)		
• <u>Mode d'accouchement</u>	111			119			124							
○ Voie basse	79	7.19 (± 2.1)	0.77	86	60.3 (± 21.8)	0.98	96	64.3 (± 13.7)	0.68	69.8 (± 13.4)	0.43	67.7 (± 10.8)	0.82	
○ Césarienne	32	7.28 (± 1.7)		33	60.2 (± 22.7)		38	62 (± 12.2)		67.7 (± 12.2)		67.3 (± 8.5)		
• <u>Mensurations de naissance</u>														
Périmètre crânien	136			142			146							
- [-2 DS ; +2 DS]	125	7.18 (± 2.1)	0.29	130	59.2 (± 21.6)	0.15	2	63.4 (± 13.7)	0.58	69.3 (± 13)	0.29	68 (± 43)	0.43	

- < -2 DS	1	4		2	48.8 (± 12.5)		11	60.5 (± 12)		64.5 (± 9.2)		67.5(± 12)	
- > +2 DS	10	6.9 (± 2.1)		10	68.6 (± 18.5)		133	67.2 (± 11.8)		75.3 (± 13.5)		72.2 (± 8.85)	
• <u>Circulaire du cordon</u>	98			103			116						
○ Non	84	7.2 (± 2.1)	0.94	88	60.8 (± 22.6)	0.69	100	64.6 (± 14.1)	0.28	69.1 (± 13.4)	0.75	67.6 (± 10.2)	0.92
○ Oui	14	7.36 (± 1.8)		15	58.3 (± 21.7)		16	60.6 (± 9.8)		70.2 (± 16.1)		67.9 (± 11.3)	
• <u>Apgar à 5 minutes</u>	134			142			160						
○ = 10	118	6.94 (± 2.1)	0.21	126	69.9 (± 21.9)	0.51	142	64.5 (± 14.1)	0.07	69.6 (± 13.3)	0.8	68.6 (± 10.5)	0.33
○ < 10	16	7.69 (± 1.8)		16	61.3 (± 14.7)		18	58.1 (± 9.3)		58.1 (± 9.2)		66.9 (± 7.4)	
• <u>Durée d'hospitalisation</u>	96			102			106						
○ ≤ 5 jours	72	7.32 (± 2.1)	0.04	83	61.1 (± 22.5)	0.75	90	64.7 (± 14.4)	0.72	69.8 (± 13.5)	0.92	68.6 (± 10.4)	0.32
○ > 5 jours	24	6.71 (± 1.4)		19	59.3 (± 20.8)		26	62.6 (± 10.5)		69.5 (± 13.5)		66.3 (± 9.6)	
• Complications obstétricales	144			148			168						
○ Non	100	7.11 (± 2.2)	0.81	110	0.8 (± 22.2)	0.47	122	64.5 (± 14.5)	0.19	69.8 (± 12.7)	0.41	68.7 (± 10.5)	0.23
○ Oui	44	7.2 (± 1.72)		38	57.6 (± 17.6)		4	60.5 (± 10.3)		67.9 (± 13.6)		66.6 (± 9.5)	
• Complications grossesse et accouchement	144			148			168						
○ Non	78	7.15 (± 2.2)	0.72	84	60.6 (± 22.1)	0.68	93	64.7 (± 15.4)	0.48	69.9(± 12.5)	0.33	68.3 (± 10.4)	0.73
○ Oui	66	7.1 (± 1.9)		64	59.2 (± 19.8)		75	61.8 (± 10.9)		68.4 (± 13.4)		67.8 (± 10.2)	
Facteurs liés aux parents													
• <u>Union consanguine</u>	144			148			168						
○ Non	134	7.19 (± 2.1)	0.77	137	60 (± 21.3)	0.95	157	63.7 (± 13.6)	0.22	69.5 (± 13.1)	0.26	68.3 (± 10.2)	0.27
○ Oui	10	7.28 (± 1.7)		11	59.9 (± 18.5)		11	69.5 (± 9.8)		64.9 (± 9.8)		64.7 (± 10.8)	
• <u>Antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement</u>	144			148			168						
○ Non	87	7.1 (± 1.9)	0.55	88	58.3 (± 21.5)	0.24	102	63.3 (± 13.5)	0.86	68.7 (± 12.8)	0.34	67.8 (± 10.2)	0.69
○ Oui	57	7.1 (± 2.3)		60	62.5 (± 20.3)		66	63.5 (± 13.8)		70.1 (± 13)		68.5 (± 10.5)	
• <u>Âge maternel</u>	143			147			168						
○ < 35 ans	114	7.1 (± 2.1)	0.69	117	60.2 (± 21.7)	0.69	133	63.9 (± 13.8)		69.4 (± 13.2)	0.86	68.6 (± 10.4)	0.19
○ ≥ 35 ans	29	7.28 (± 2.1)		30	59.1 (± 18.9)		34	61.8 (± 12.8)	0.49	68.9 (± 12.1)		66 (± 9.6)	
• <u>Âge paternel</u>	141			144			163						
○ < 40 ans	118	7.04 (± 2.1)	0.51	120	60.1 (± 21.3)	0.79	137	63.7 (± 13.1)	0.81	69.9 (± 12.5)		68.7 (± 10.2)	0.27
○ ≥ 40 ans	23	7.35 (± 2.1)		24	58.8 (± 24.2)		26	63.1 (± 16.4)		68.4 (± 15)		66.3 (± 10.4)	

• Vulnérabilité génétique	144			148			168						
○ Non	120	7.08 (± 2.1)	0.39	123	60.2 (± 20.6)	0.88	141	63.4 (± 13.1)	0.98	69.4 (± 12.6)	0.72	68.5 (± 10.3)	0.3
○ Oui	24	7.5 (± 2.1)		25	59.2 (± 23.8)		27	63.4 (± 16.1)		68.4 (± 14.7)		66.2 (± 10.2)	

Tableau 13 : liens entre les variables périnatales en continu et les scores à l'ADOS-CSS, au Best Estimate QI et aux 3 sous-scores de la Vineland II

	ADOS-CSS	Best Estimate QI	Vineland II Communication	Vineland II Vie quotidienne	Vineland II Habiletés sociales et relations
Âge mère	-0.07946	-0.11760	-0.05847	-0.11373	-0.11033
<i>p</i>	0.3507	0.1560	0.4529	0.1433	0.1558
<i>n</i>	140	147	167	167	167
Âge du père	0.01433	-0.09606	-0.05739	-0.09600	-0.10493
<i>p</i>	0.8675	0.2521	0.4668	0.2228	0.1825
<i>n</i>	138	144	163	163	163
Terme	-0.03044	0.11164	0.06162	0.12541	0.06680
<i>p</i>	0.7211	0.1782	0.4289	0.1063	0.3910
<i>n</i>	140	147	167	167	167
PC naissance	0.00091	-0.05092	-0.00650	0.04446	0.02330
<i>p</i>	0.9917	0.5473	0.9352	0.5779	0.7706
<i>n</i>	133	142	159	159	159

b. Lien entre âges de développement et paramètres cliniques de sévérité de l'autisme

L'analyse univariée concernant les critères de jugement secondaires soit entre les différents âges développementaux et l'âge des premières inquiétudes parentales en lien avec le score à l'ADOS-CSS retrouve des résultats significatifs.

L'âge des premières inquiétudes parentales est corrélé significativement avec le score de sévérité de l'ADOS-CSS ($p = 0.041$). La corrélation est négative, c'est-à-dire que plus les parents s'inquiètent tôt, et plus sévère sera le diagnostic de TSA porté ultérieurement. Il n'a pas été retrouvé d'associations significatives entre les autres âges développementaux et le score à l'ADOS-CSS.

L'analyse univariée les critères de jugement secondaires soit entre les différents âges développementaux et le Best Estimate QI et les trois sous-scores de la Vineland II retrouve plusieurs résultats significatifs Pour le Best Estimate QI, une association significative est décrite avec l'âge de la marche ($p = 0.0225$). La corrélation est négative, c'est-à-dire que plus l'enfant marchera tard, et plus sévère sera l'expression clinique du TSA. Pour le sous score Communication, aucune association significative

n'est retrouvée avec les différents âges développementaux ou avec l'âge des premières inquiétudes parentales.

Pour le sous-score Vie quotidienne, une association significative est retrouvée avec l'âge de la tenue assise ($p = 0.0469$). La corrélation est négative, c'est-à-dire que plus l'enfant se tiendra assis tard, et plus sévère sera l'expression clinique du TSA. Une association significative est présente avec l'âge de la marche ($p < 0.001$). La corrélation est négative, c'est-à-dire que plus l'enfant marchera tard, et plus sévère sera l'expression clinique du TSA. Une association significative est constatée avec l'âge des premiers mots ($p < 0.468$). La corrélation est négative, c'est-à-dire que plus l'enfant prononcera ses premiers mots tardivement, et plus sévère sera l'expression clinique du TSA.

Pour le sous score Habilités sociales et relations, aucune association significative n'est retrouvée avec les différents âges développementaux ou avec l'âge des premières inquiétudes parentales.

Ces résultats sont représentés dans le tableau 14 ci-après.

Tableau 14 : liens entre les âges développementaux et les score à l'ADOS-CSS, au Best Estimate QI et aux trois sous-scores de la Vineland II

Liens entre Best Estimate QI et sous scores de la Vineland II avec les âges développementaux					
	ADOS-CSS	Best Estimate QI	Vineland II Communication	Vineland II Vie quotidienne	Vineland II Habilités sociales et relations
Tenue assise	0.00657	-0.12674	0.02337	-0.18903	-0.10828
<i>p</i>	0.9513	0.2161	0.8076	0.0469	0.2579
<i>n</i>	89	97	111	111	111
Marche bipède	0.11564	-0.18819	-0.12853	-0.34730	-0.13908
<i>p</i>	0.1737	0.0225	0.0978	<.0001	0.0730
<i>n</i>	140	147	167	167	167
Âge des 1^{ers} mots	0.05883	-0.00068	-0.10467	-0.15941	0.01411
<i>p</i>	0.5045	0.9937	0.1935	0.0468	0.8612
<i>n</i>	131	137	156	156	156
Âge des 1^{ères} inquiétudes parentales	-0.17173	0.06137	0.01892	0.13547	-0.04798
<i>p</i>	0.041	0.4634	0.8094	0.0828	0.5405
<i>n</i>	142	145	165	165	165

3. Analyses en multivarié

a. Lien entre facteurs périnataux et paramètres cliniques de sévérité de l'autisme

Le modèle de l'analyse multivarié multivariée du critère de jugement principal étudiant les liens entre les facteurs périnataux et le score à l'ADOS-CSS a été construit avec la variable « Présence d'une menace d'accouchement prématurée », car c'était la seule variable présentant une association significative avec une augmentation du risque de sévérité à l'ADOS-CSS. La prise de phloroglucinol n'a pas été retenue car les effectifs étaient trop faibles. La présence d'une hypertension maternelle et la durée d'hospitalisation inférieure ou égale à 5 jours n'ont pas été retenus car les associations étaient aberrantes.

L'analyse en multivariée a été ajustée sur l'âge de l'enfant à l'inclusion et le sexe, ce qui représentait une analyse sur 144 patients pour le calcul de l'ADOS-CSS puisque les enfants ayant été évalués avec le module Toddler ou l'ADOS-1 n'ont pas pu avoir de calcul du score ADOS-CSS. Dans le modèle final, la variance expliquée (R^2 ajusté, représentant partie de la variance de l'ADOS-CSS expliquée par les facteurs périnataux étudiés) était de 0.04, et la présence d'une menace d'accouchement prématurée restait significative avec un $p = 0.043$ et une taille d'effet à 0.03 (mesure de la force de l'effet observé de la variable menace d'accouchement prématurée sur l'ADOS-CSS).

Le modèle de l'analyse multivariée des critères de jugement secondaires étudiant les liens entre les facteurs périnataux et le score au Best Estimate QI a été construit sur les variables suivantes : terme et périmètre crânien inférieur à -2 DS car ces variables, bien que n'ayant pas un $p < 0.05$ se rapprochaient de la significativité (seuil du $p < 0.2$). L'âge de la mère n'a pas été retenu car l'analyser en continu n'aurait pas été pertinent cliniquement. La présence de vomissements n'a pas été retenue car les effectifs étaient trop faibles ($n = 3/148$). La consommation d'alcool n'a pas été retenue non plus, car ces données étaient basées sur le questionnaire parental, sans notion de quantité ni de temps d'exposition. L'analyse multivariée a été ajustée sur l'âge de

l'enfant à l'inclusion et le sexe, ce qui représentait une analyse sur 140 patients. Dans le modèle final, aucun facteur périnatal n'est ressorti significatif en lien avec le Best Estimate QI.

Les modèles de l'analyse multivariée des critères de jugement secondaires étudiant les liens entre les facteurs périnataux et les différents sous scores de la Vineland II ont été construits sur les variables décrites ci-après.

Pour le sous score Communication, ce modèle a été construit avec les variables « score d'Apgar <10 à 5 minutes », « existence d'une pathologie placentaire » et « présence de complications obstétricales ». Les variables « score d'Apgar <10 à 5 minutes » et « présence de complications obstétricales » ont été retenues car bien que n'ayant pas un $p < 0.05$, elles se rapprochaient de la significativité (seuil du $p < 0.2$). La prise de benzodiazépines n'a pas été retenue car l'effectif était trop faible ($n = 2/123$). La présence d'une infection maternelle n'a pas été retenue car l'association allait dans un sens aberrant. La prise d'antihistaminiques et d'une supplémentation ferrique n'ont pas été retenues car les effectifs étaient trop faibles (respectivement $n = 2/123$ et $n = 6/117$). L'analyse en multivariée a été ajustée sur l'âge de l'enfant à l'inclusion et le sexe, ce qui représentait une analyse sur 148 patients. Dans le modèle final, la variance expliquée (R^2 ajusté) était de 0.04, et la variable « existence d'une pathologie placentaire » restait significative avec un $p = 0.03$ et une taille d'effet à 0.03. La variable « présence de complications obstétricales » devenait significative avec un $p = 0.04$ et une taille d'effet à 0.02.

Pour le sous score Vie quotidienne, ce modèle a été construit avec la variable « prise d'AINS au cours de la grossesse ». L'âge de la mère et le terme n'ont pas été retenus car les analyser en continu n'aurait pas été pertinent cliniquement. La consommation d'alcool n'a pas été retenue car ces données étaient basées sur le questionnaire parental, sans notion de quantité ni de temps d'exposition. La présence d'une infection maternelle et la consommation de tabac n'ont pas été retenues car l'association allait dans un sens aberrant. L'analyse multivariée a été ajustée sur l'âge de l'enfant à l'inclusion et le sexe, ce qui représentait une analyse sur 123 patients. Dans le modèle final, la variance expliquée (R^2 ajusté) était de 0.05, et la variable « existence d'une pathologie placentaire » restait significative avec un $p = 0.03$ et une taille d'effet à 0.03.

La variable « prise d'AINS au cours de la grossesse » perdait en significativité avec un $p = 0.11$.

Pour le sous score Habiletés sociales et relations, ce modèle a été construit avec la variable « âge de la mère ≤ 35 ans ou > 35 ans ». L'âge du père n'a pas été retenu car l'analyser en continu n'aurait pas été pertinent cliniquement. La prise de benzodiazépines n'a pas été retenue car les effectifs étaient trop faibles ($n = 2/123$). La présence d'une infection maternelle n'a pas été retenue car l'association allait dans un sens aberrant. L'analyse multivariée a été ajustée sur l'âge de l'enfant à l'inclusion et le sexe, ce qui représentait une analyse sur 167 patients. Dans le modèle final, aucun facteur périnatal ne ressortait significatif en lien avec sous score Habiletés sociales et relations.

Ces données sont résumées dans le tableau 15 ci-après.

Tableau 15 : Modèles multivariés : Facteurs périnataux en lien avec l'ADOS-CSS, le Best Estimate QI et les trois sous scores de la Vineland II

	ADOS-CSS				Best Estimate QI			Vineland II											
								Communication				Vie quotidienne			Habilités sociales et relations				
	n	R ² ajusté	Valeur p	Taille d'effet η ²	n	R ² ajusté	Valeur p	n	R ² ajusté	Valeur p	Taille d'effet η ²	n	R ² ajusté	Valeur p	n	R ² ajusté	Valeur p		
Menace d'accouchement prématuré	144	0.04	0.04	0.03															
Terme					140	0.01	> 0.2												
PC < -2 DS							> 0.2												
Apgar 5 minutes								148	0.04	> 0.2	-								
Complications obstétricales							0.04				0.02								
Pathologie placentaire							0.03				0.03								
AINS												123	0.05	0.11					
Âge de la mère ≥ 35 ans															167	0.1	> 0.2		

b. Lien entre âges de développement et paramètres cliniques de sévérité de l'autisme

Le modèle de l'analyse multivariée des critères de jugement secondaires étudiant les liens entre les âges développementaux ou l'âge des premières inquiétudes parentales et le score à l'ADOS-CSS a été construit avec les variables « âge de la marche » et « âge des premières inquiétudes parentales ». La variable « âge de la marche » a été retenue car bien que n'ayant pas un $p < 0.05$, elle se rapprochait de la significativité (seuil du $p < 0.2$). L'analyse multivariée a été ajustée sur le sexe, ce qui représentait une analyse sur 141 patients. Dans le modèle final, la variance expliquée (R^2 ajusté) est de 0.02, et la présence d'une menace d'accouchement prématurée perdait en significativité avec un $p = 0.07$.

Le modèle de l'analyse multivariée des critères de jugement secondaires étudiant les liens entre les âges développementaux ou l'âge des premières inquiétudes parentales et le Best Estimate QI et les sous scores à la Vineland II ont été construits sur les variables décrites ci-après.

Pour le Best Estimate QI, ce modèle a été construit avec la variable « âge de la marche ». L'analyse multivariée a été ajustée sur le sexe, ce qui représentait une analyse sur 147 patients. Dans le modèle final, la variance expliquée (R^2 ajusté) était de 0.06, et la variable « âge de la marche » devenait significative avec un $p = 0.002$ et une taille d'effet à 0.06.

Pour le sous score Communication, ce modèle a été construit avec les variables « âge de la marche » et « âge des premiers mots ». Ces variables ont été retenues car bien que n'ayant pas un $p < 0.05$, elles se rapprochaient de la significativité (seuil du $p < 0.2$). L'analyse multivariée a été ajustée sur le sexe, ce qui représente une analyse sur 155 patients. Dans le modèle final, la variance expliquée (R^2 ajusté) est de 0.04, et les variables « âge de la marche » et « âge des premiers mots » perdent en significativité (respectivement $p = 0.1$ et $p = 0.14$).

Pour le sous-score « Vie quotidienne », ce modèle a été construit avec les variables « âge de la tenue assise », « âge de la marche », « âge des premiers mots » et « âge des premières inquiétudes parentales ». La variable « âge des premières inquiétudes

parentales » a été retenue car bien que n'ayant pas un $p < 0.05$, elle se rapprochait de la significativité (seuil du $p < 0.2$). L'analyse en multivarié a été ajustée sur le sexe, ce qui représente une analyse sur 102 patients. Dans le modèle final, la variance expliquée (R^2 ajusté) est de 0.11, et la variable « âge de la marche » reste significative ($p = 0.0003$) avec une taille d'effet à 0.1.

Pour le sous-score « Habiletés sociales et relations », ce modèle a été construit avec la variable « âge de la marche ». La variable « âge de la marche » a été retenue car bien que n'ayant pas un $p < 0.05$, elle se rapprochait de la significativité (seuil du $p < 0.2$). L'analyse en multivarié a été ajustée sur le sexe, ce qui représentait une analyse sur 167 patients. Dans le modèle final, la variance expliquée (R^2 ajusté) est de 0.02, et la variable « âge de la marche » reste significative ($p = 0.0037$) avec une taille d'effet à 0.03.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 16 ci-après.

Tableau 16 : Modèles multivariés : Âges développementaux et des premières inquiétudes parentales en lien avec l'ADOS-CSS, le Best Estimate QI et les trois sous scores de la Vineland II

	ADOS-CSS			Best Estimate QI				Vineland II										
								Communication			Vie quotidienne				Habiletés sociales et relations			
	n	R ² ajusté	Valeur p	n	R ² ajusté	Valeur p	Taille d'effet η ²	n	R ² ajusté	Valeur p	n	R ² ajusté	Valeur p	Taille d'effet η ²	n	R ² ajusté	Valeur p	Taille d'effet η ²
Âge de la marche	141	0.04	> 0.2															
Âge des premières inquiétudes parentales			0.07															
Âge de la marche				147	0.06	0.002	0.06											
Âge de la marche								155	0.04	0.1								
Âge des mots										0.14								
Âge de la tenue assise											102	0.12	> 0.2	-				
Âge de la marche													< 0.01	0.1				
Âge des mots													> 0.2	-				
Âge des premières inquiétudes parentales													> 0.2	-				
Âge de la marche															167	0.02	0.04	0.03

E. Discussion

1. Discussion des résultats

a. Caractéristiques cliniques et sociodémographiques

Il s'agit de l'une des rares études portant sur les facteurs influençant la sévérité du trouble du spectre autistique. La population d'étude correspond globalement au profil retrouvé dans la littérature :

- Les âges moyens à l'inclusion dans ELENA, correspondant à l'âge au diagnostic, étaient de 4.7 ans (\pm 2.8), ce qui correspond à l'âge moyen au diagnostic retrouvé dans la littérature à l'heure actuelle (186).
- Les âges moyens à l'examen clinique lors de la consultation de génétique étaient de près de 6 ans (\pm 3.2), soit plus d'un an après le diagnostic de TSA. Du fait du délai de consultation d'environ 1 an au sein du service de génétique clinique de Montpellier, ce délai pour les patients inclus l'étude semble cohérent et en accord avec le fonctionnement du service. Il est intéressant de constater que la collaboration étroite entre les services de pédopsychiatrie et de génétique a permis de faire accéder 20% des patients d'ELENA aux tests génétiques, ce qui est supérieur aux chiffres décrits dans la littérature européenne, de l'ordre de 13% (187).
- La majorité des patients sont des garçons (82.8% soit 140 patients sur les 169 inclus), ce qui correspond à un sex ratio de 6 garçons atteints pour une fille atteinte. Ce ratio est supérieur à celui observé en population générale qui s'approche de 3 garçons pour une fille, estimé au maximum à 4.2 dans une revue systématique de 54 études incluant près de 14 millions de patients (9). Ce résultat est surprenant car que deux tiers des patients inclus présentent une déficience intellectuelle associée, ce qui est plus fréquent chez les filles (188). Un sex ratio plus en faveur de la population féminine aurait par conséquent été attendu. Nous émettons cependant la supposition que les caractéristiques démographiques de la population accédant à la consultation de génétique sont spécifiques et qu'elles ne sont pas le reflet de la population générale des TSA. Une étude plus axée sur les données démographiques des patients TSA

accédant aux soins, telle que l'étude SNDS qui sera prochainement menée au CHU de Montpellier, permettrait de confirmer ou d'infirmier cette hypothèse.

- Deux tiers des patients inclus présentent une déficience intellectuelle associée. En population générale, cette comorbidité est présente chez près de la moitié des patients TSA (3). Cette comorbidité est plus fréquente au sein des patients inclus dans ce travail car tous ces patients ont été orientés vers une consultation de génétique, plus fréquemment proposée dans les cas où la déficience intellectuelle est associée au TSA.

Concernant les facteurs périnataux étudiés au sein des patients inclus, le profil de la population étudiée semble représentatif des profils décrits dans la littérature scientifique actuelle.

Concernant les facteurs liés à la grossesse :

- 3 grossesses sont issues de techniques de procréation médicalement assistée, soit 2.5% au sein des patients inclus dans ce travail. Ce pourcentage est proche de celui décrit dans la littérature scientifique, retrouvant aux Etats-Unis un pourcentage d'environ 1.5% de toutes les naissances comme étant issues de techniques de PMA (189). En France, le taux de naissance par PMA était d'environ 3% en 2015 selon les données de l'INSERM et de l'Agence de la Biomédecine (190).
- La prévalence de pathologies développées au cours de la grossesse chez les mères des patients inclus est supérieure à celle retrouvée en population générale estimée entre 6 et 33% en cumulé (191) : près de 40% des mères des patients inclus ont développé une pathologie pendant leur grossesse. Cela peut être expliqué par le fait que certaines pathologies ont été décrites comme facteurs de risque du TSA (130) et sont donc plus fréquemment retrouvés chez les mères de patients atteints de TSA.
- Sur le plan des expositions à des toxiques durant la grossesse,
 - o Environ 20% des enfants inclus ont été exposés au tabac in utero, ce qui concorde avec la description du taux de femmes enceintes exposées au tabac dans la population générale en France

- Les données liées à la consommation d'alcool décrites à moins de 6 % dans notre étude sont en revanche bien inférieures à celles décrites en population générale en France : en 2010, 23% des femmes enceintes déclaraient avoir bu de l'alcool au moins une fois au cours de leur grossesse. Cependant ces deux données sont difficilement exploitables car elles proviennent d'un questionnaire parental dans lequel aucune notion de quantité, de durée, ni de temporalité de l'exposition ne sont précisées.
- Plus d'un tiers des mères de patients inclus dans ce travail ont pris un médicament au cours de la grossesse. Ce taux est inférieur à celui décrit au sein de la littérature scientifique actuelle, s'approchant de 60% (192). Cependant les données ont été recueillies en rétrospectif, en cumulant les réponses du questionnaire parental et de l'interrogatoire des parents lors de la consultation de génétique, ce qui a pu être minimisé par un biais de mémorisation et de déclaration.

Concernant les facteurs liés à l'accouchement et à l'adaptation à la vie extra utérine :

- 4% des patients de cette étude présentent une naissance prématurée, ce qui est légèrement inférieur au taux décrit en population générale en France qui est de 7% (193). Cette constatation est surprenante car la prématurité est un facteur de risque important de troubles neurodéveloppementaux y compris de TSA.
- Environ 30% des patients inclus sont nés par césarienne, ce qui est supérieur au taux de césarienne en France, estimé stable à 20% depuis 2010 (194). Cela n'est pas concordant avec les données de la littérature scientifique ne retrouvant pas d'augmentation du risque de TSA si l'enfant était né par césarienne plutôt que par voie basse.
- Concernant les mensurations de naissance, les répartitions des périmètres crâniens, taille et poids de naissance suivent une distribution gaussienne superposable à celle décrite dans la population générale.
- La prévalence d'une circulaire du cordon chez les patients inclus est de près de 14%. Ce pourcentage est concordant avec la prévalence décrite dans la littérature scientifique actuelle, décrit à 15 % (195)

- 11% des patients inclus présentent un score d'Apgar < 10 à 5 minutes, ce qui est concordant avec les données issues de la littérature scientifique (196).
- Une durée d'hospitalisation > 5j est retrouvée pour 22% des patients inclus dans l'étude. Cette donnée est difficilement exploitable car il n'est pas précisé si l'indication de l'hospitalisation a été posée pour le nouveau-né ou pour la mère.

Concernant les facteurs liés aux parents :

- Moins de 7% de l'échantillon de patients inclus présentaient une consanguinité au 1^{er}, 2^e ou 3^e degré, ce qui est concordant avec le chiffre de 5% décrit en population générale en France (197). Etant donné la forte héritabilité caractérisant l'autisme, la consanguinité est un paramètre à prendre en compte dans cette étude.
- 40% des patients présentent des antécédents de trouble du neurodéveloppement au sein de leurs familles maternelles et/ou paternelles, ce qui est légèrement inférieur à celui retrouvé au sein des populations de patients TSA, proche de 50% (116). Cela pourrait aller dans le sens de notre supposition précédemment émise concernant le fait que les caractéristiques démographiques de la population accédant à la consultation de génétique soient spécifiques et ne reflétant pas la population générale des TSA. L'étude SNDS menée prochainement au CHU de Montpellier permettrait de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.
- 20% des mères des patients étaient âgées de 35 ans et plus et 16 % des pères âgés de 40 ans ou plus au moment de la naissance de l'enfant atteint, ce qui est concordant avec les profils décrits dans les populations d'enfants avec TSA au sein de la littérature scientifique actuelle (198).

Les âges développementaux correspondent globalement à ceux décrits au sein des populations de patients présentant un TSA (144). Beaucoup de données étaient manquantes du fait d'un biais de mémorisation concernant les âges de la tenue de tête, la tenue assise et les premières phrases. En effet, les parents se rappellent majoritairement des âges de l'acquisition de la marche bipède ainsi que des premiers mots. Chaque fois que cela était possible, le carnet de santé était recueilli mais il

n'apportait pas toujours les informations manquantes, ou n'était pas amené par les parents lors de la consultation par oubli ou parce que le carnet avait été perdu.

La majorité des patients (124 soit 84 % de l'échantillon) présente un score de sévérité à l'ADOS-CSS classant la symptomatologie autistique comme étant d'intensité modérée à sévère. Du fait de cet effectif majoritaire de patients présentant un score élevé et de l'analyse effectuée en continu sur le score à l'ADOS-CSS, la distribution des scores manque d'amplitude. De plus, cela peut limiter la puissance statistique de notre étude en classant la plupart des patients dans un groupe de sévérité unique, réduisant la possibilité d'étudier finement les liens entre l'augmentation du score à l'ADOS-CSS et l'association avec les facteurs périnataux et les âges développementaux étudiés ici. Cependant, une analyse en classes sur l'ADOS aurait encore réduit nos effectifs et limité la puissance des analyses statistiques. De futures études incluant des effectifs plus importants seraient nécessaires pour s'affranchir de ces biais.

b. Résultats répondant à l'objectif principal

La sévérité du TSA évaluée via le score ADOS-CSS est significativement associée avec la survenue d'une menace d'accouchement prématurée (MAP) au cours de la grossesse, que ce soit dans l'analyse univariée comme dans le modèle multivarié. Ce résultat est original car il n'existe pas de données similaires au sein de la littérature scientifique actuelle. Dans les trois études précédentes évaluant l'association des facteurs périnataux avec la sévérité du TSA (62,183,184), cette donnée n'était pas analysée. L'association entre la survenue d'une MAP et la sévérité du TSA est donc à notre connaissance décrite pour la première fois dans cette étude. Plusieurs hypothèses explicatives peuvent être émises, la première étant que la MAP se produit lors d'une fenêtre temporelle critique concernant le neurodéveloppement (entre 22 et 36 SA) (50). De plus, un syndrome inflammatoire, une hémorragie déciduale et une distension utérine pathologique sont présents dans la physiopathologie de la MAP. L'axe inflammatoire a déjà été évoqué comme piste physiopathologique de diverses pathologies (infection, diabète gestationnel notamment) décrites comme facteurs de risque de TSA (67,70). L'hémorragie déciduale et la distension utérine pathologique

peuvent entraîner des anomalies de perfusion placentaire, ce qui engendre une oxygénation fœtale sous-optimale pouvant impacter le neurodéveloppement du fœtus (62,69)

Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre la survenue d'un diabète gestationnel et une augmentation du score de sévérité. Ce résultat négatif concorde avec les données des études de Wallace et al (183) et de Hadjkacem et al (184), qui décrivent l'association des facteurs périnataux en lien avec la sévérité du TSA évaluée respectivement par les sous-scores à l'ADI et par l'échelle CARS (Childhood Autism Rating Scale, échelle semi-structurée diagnostique du TSA créée par Schopler et al en 1980). En revanche ce résultat est en contradiction avec l'association significative de la survenue d'un diabète gestationnel avec une augmentation des scores de sévérité à la SRS-2 (Social Responsiveness Scale, auto-questionnaire parental d'évaluation des symptômes autistiques) retrouvée dans l'étude de Chien et al (62). Ce dernier résultat est cependant critiquable car l'échantillon était très petit au sein de l'étude (4 mères présentant un diabète gestationnel parmi les 320 de l'étude). Dans notre étude, 19 mères présentent un antécédent de diabète gestationnel, ce qui représente un échantillon plus solide et laisse moins de place à l'effet du hasard dans l'analyse. De plus, les échelles de sévérité diffèrent puisque c'est la SRS-2 et non l'ADOS-CSS qui était utilisée dans l'étude de Chien et al. Les réponses à la SRS-2 sont soumises aux biais de réponse des auto-questionnaires et de la limite de l'évaluation par les parents qui est moins objective qu'une évaluation par un professionnel, contrairement à l'ADOS-CSS.

Au sein de notre échantillon de patients, l'hypertension artérielle gravidique est retrouvée comme significativement associée à une diminution du score de sévérité du TSA. Ce résultat semble aberrant et en contradiction avec l'étude de Wallace et al (183) dans laquelle l'hypertension pendant la grossesse est significativement associée à une augmentation des scores ADI dans les domaines de la communication et des comportements répétitifs chez les patients TSA. Dans l'étude de Chien et al (62), l'existence d'une prééclampsie est significativement associée à la sévérité du TSA évaluée via le questionnaire SRS-2. Malheureusement, cette donnée concernant la prééclampsie n'est pas connue au sein des mères des patients de notre échantillon. Seules étaient présentes des données concernant la survenue d'une hypertension artérielle, sans complément concernant une protéinurie associée qui constitue la

prééclampsie. De plus, au sein de notre étude, l'échantillon de femmes ayant présenté une hypertension gravidique était très faible puisque seules 7 femmes étaient concernées. Un recueil plus exhaustif de données englobant les dossiers d'obstétrique serait nécessaire pour pondérer ces résultats.

Il n'est pas retrouvé d'association significative entre l'existence d'une pathologie placentaire et une augmentation du score de sévérité du TSA. Ce résultat négatif est corroboré par les données des études de Wallace et al (183) et Hadjkacem et al (184). En revanche, elles ne sont pas en accord avec les données de l'étude de Chien et al (62) qui retrouve une association significative entre la survenue d'un placenta prævia et d'une augmentation du score de sévérité à la CARS. Notre échantillon ne comportant que 5 femmes concernées par les pathologies placentaires, il serait nécessaire de poursuivre les explorations en incluant des effectifs plus importants.

La circulaire du cordon n'est pas significativement associée à une augmentation du score ADOS-CSS. Ce résultat négatif va dans le même sens que les données des études de Wallace et al (183) et Hadjkacem et al (184). A contrario, elles sont à l'opposé des données de l'étude de Chien et al (62) qui décrivait une association significative entre la survenue d'une circulaire du cordon et d'une augmentation du score de sévérité à la CARS. Ce dernier résultat est cependant critiquable car l'échantillon était très petit au sein de l'étude (2 enfants concernés par une circulaire du cordon au sein des 323 patients inclus, contre 16 sur 117 enfants au sein de notre étude).

La prise de phloroglucinol (traitement antispasmodique intestinal) est associée à une augmentation du risque de sévérité à l'ADOS-CSS. Néanmoins, ce résultat pourrait être dû au hasard car basé sur un échantillon trop faible, puisque seules 2 mères étaient concernées. De plus, aucun résultat de ce type n'est concordant à notre connaissance dans la littérature scientifique actuelle. Cette association semble être le fruit du hasard résultant d'un trop faible nombre de mères concernées par la prise de ce médicament. Pour rappel, les données concernant les prises de médicament au cours de la grossesse ont été recueillies en cumulant les réponses du questionnaire parental et de l'interrogatoire des parents lors de la consultation de génétique, ce qui a pu être faussé par un biais de mémorisation et de déclaration.

Enfin, une durée d'hospitalisation de plus de 5 jours est associée à une diminution des scores de sévérité à l'ADOS-CSS. Cependant cette donnée est ininterprétable car nous ne savons pas pour quelle raison l'indication d'hospitalisation a été posée (raison maternelle ou pathologie chez le nouveau-né), ce qui ne permet pas de conclure sur cette association. Par ailleurs, aucune donnée de ce type n'est présente au sein de la littérature scientifique actuelle.

Nos résultats n'ont pas corroboré plusieurs données de la littérature concernant les facteurs périnataux en lien avec la sévérité du TSA.

En effet, dans notre travail, la survenue d'un diabète gestationnel au cours de la grossesse n'est pas significativement associée avec une plus grande sévérité du trouble, contrairement à ce qui a été décrit dans l'étude de Chien et al. Cependant, au sein des 323 patients inclus dans cette dernière étude, seuls 4 patients avaient été exposés à un diabète gestationnel maternel, ce qui rend ce résultat fragile en terme de puissance. Nous avons dans notre étude, 22 patients dont les mères souffraient de diabète gestationnel pendant leur grossesse, donc une puissance supérieure à celle de l'étude de Chien et al., mais peut-être suffisante pour mettre en évidence une association.

La situation est similaire pour la circulaire du cordon, qui a été décrite comme facteur de sévérité dans l'étude de Chien et al., mais qui n'est pas significativement associée à une augmentation du score de sévérité dans notre travail. Dans l'étude de Chien et al., parmi les 323 patients inclus, seuls 2 avaient présenté une circulaire du cordon au cours de leur naissance, le résultat est donc très limité par l'effectif extrêmement restreint concernant ce facteur périnatal. Dans notre étude, 16 patients ont présenté une circulaire du cordon, permettant donc une puissance supérieure à celle de l'étude de Chien et al., mais peut-être suffisante pour mettre en évidence une association.

La présence d'un placenta praevia est significativement associée à une sévérité de TSA majorée dans l'étude de Chien et al. Au sein de notre travail, cette association n'a pas été retrouvée avec la variable pathologie placentaire, qui regroupe la survenue d'un placenta praevia, d'un décollement placentaire ou d'un hématome rétroplacentaire. Notre échantillon de patients étant limité aux 169 ayant eu une consultation de génétique au cours de leur parcours de soin, nous avons choisi de

regrouper les pathologies placentaires pour constituer un effectif plus grand permettant une analyse statistique plus solide, mais cela ne nous a pas permis de corroborer ce résultat de la littérature.

Dans notre étude, l'hypertension maternelle au cours de la grossesse n'est pas associée significativement avec une augmentation du score de sévérité, alors que les études de Wallace et al., et de Chien et al., décrivent une association significative entre la survenue d'une prééclampsie et d'une majoration de la sévérité du trouble. La prééclampsie est une maladie gravidique composée par deux symptômes, l'hypertension et la protéinurie. Dans notre travail, nous n'avons pas accès aux dossiers d'obstétrique et nos données concernant la grossesse se basaient sur le recueil médical au cours de la consultation de génétique et sur le questionnaire parental. Ce mode de recueil a pu limiter la précision des données recueillies, et ne nous a pas permis d'obtenir de données concernant l'association d'une hypertension et d'une protéinurie chez les mères des patients inclus.

Dans l'étude de Chien et al., les anomalies de quantité de liquide amniotique ont été décrites comme facteur de sévérité du TSA. Nous n'avons pas récupéré ce type de données auprès des mères de nos patients, ce qui ne nous a pas permis de corroborer ou de confronter ce résultat.

c. Résultats répondant aux objectifs secondaires

Seuls sont discutés ici les résultats significatifs, ou ayant une forte tendance à la significativité. L'étude manque probablement de puissance pour permettre d'interpréter les autres résultats, du fait d'un petit nombre de sujets inclus dans l'étude, concernant certaines variables.

Concernant les facteurs périnataux en lien avec le QI, il a été retrouvé que la prise d'un antihistaminique au cours de la grossesse est associée à un meilleur score de QI estimé et que la prise d'une supplémentation ferrique est associée avec une diminution des scores de QI estimé. Cependant ces deux résultats sont très probablement erronés du fait d'un biais d'échantillonnage, car les effectifs étaient très faibles (2 femmes prenant des antihistaminiques et 6 femmes sous supplémentation ferrique). Il n'est donc pas possible de conclure ou d'extrapoler sur ces résultats. De plus, aucun

résultat de ce type n'est concordant à notre connaissance dans la littérature scientifique actuelle.

En revanche, les données concernant un périmètre crânien < -2 DS et le terme se rapprochent de la significativité, indiquant une tendance à être associées à un score de QI plus faible en cas de microcéphalie ou si le terme diminue. Ces résultats vont dans le sens de la littérature scientifique actuelle, décrivant que les personnes présentant un autisme avec microcéphalie associée sont sujettes à avoir plus de complications médicales et un fonctionnement adaptatif intellectuel péjoré comparativement aux patients macrocéphales ou sans anomalie du périmètre crânien (199,200). L'hypothèse est que les patients présentant un autisme avec microcéphalie représentent un phénotype médical et comportemental distinct, avec une origine neurobiologique potentielle en lien avec des traits héréditaires. De même pour les scores de QI diminuent dans le même sens que le terme, ces données corroborent la littérature scientifique décrivant des scores de QI significativement plus faibles chez les enfants nés prématurément (201). Les hypothèses explicatives sont un risque de complications postnatales plus élevés chez les nouveau-nés prématurés (hémorragie intraventriculaire, septicémie, complications métaboliques, maladie pulmonaire), et le fait qu'ils peuvent être soumis à des procédures douloureuses (intubation, pose de cathéters) ainsi qu'à une séparation parentale pendant des périodes prolongées.

Concernant les facteurs périnataux en lien les sous-scores de la Vineland, le développement d'une pathologie placentaire au cours de la grossesse et la survenue de complications obstétricales sont associées avec une diminution du sous-score communication. A notre connaissance, ce sont les premiers résultats décrivant l'influence de facteurs périnataux sur le fonctionnement adaptatif d'un patient avec TSA. En effet, les précédentes études au sujet des facteurs périnataux en lien avec la sévérité de l'autisme n'ont pas utilisé la Vineland II, mais les échelles ADI-R, CARS ou encore SRS-2 (62,183,184). Dans l'étude de Chien et al, l'existence d'un placenta prævia est significativement corrélée avec la sévérité du TSA et notamment de scores plus déficitaires dans les domaines de la socialisation et de la communication de la SRS-2 (62). Les anomalies placentaires sont sources de troubles du neurodéveloppement dont l'autisme, du fait d'anomalies de perfusion placentaire entraînant une sous-oxygénation fœtale (69), mais d'autres études seraient

nécessaires pour élucider les mécanismes sous-tendant leur influence sur la sévérité du TSA. La présence de complications obstétricales (Apgar <10 à 5 minutes, existence d'une circulaire du cordon et durée d'hospitalisation > 5 jours) est également associée significativement avec une diminution des sous-scores communication à la Vineland si l'on considère le modèle multivarié. Le mécanisme sous-tendant cette association pourrait être un défaut d'oxygénation du nouveau-né lors de l'accouchement, entraînant des conséquences neurodéveloppementales ultérieures.

De façon inattendue, le développement d'une infection chez la mère pendant la grossesse est trouvé associé à une amélioration des sous-scores communication et vie quotidienne à la Vineland II. Ce résultat aberrant est sûrement biaisé par les effectifs trop petits dans le groupe des mères avec infection pendant la grossesse. Le fait d'avoir cumulé les données du questionnaire parental et des réponses des parents lors de la consultation de génétique expose également à un biais déclaratif.

La prise d'un antihistaminique au cours de la grossesse est associée avec un meilleur sous-score communication et la prise d'une supplémentation ferrique est associée avec une diminution des sous-scores communication. Une tendance à l'association entre prise d'AINS et diminution du sous score Vie quotidienne est retrouvée sur l'analyse multivariée. Ces résultats sont cependant biaisés par la petite taille de l'échantillon et ils ne sont pas interprétables en l'état.

Globalement, il semblerait que les facteurs périnataux aient un impact plus important sur le fonctionnement adaptatif de l'enfant avec TSA plutôt que sur la sévérité en elle-même.

Concernant les âges développementaux et de l'âge des premières inquiétudes parentales en lien avec le QI, il a été retrouvé que l'âge des premières inquiétudes parentales est significativement associé au niveau cognitif, dans le sens où plus les parents s'inquiètent tôt et moins bon sera le Best Estimate QI. Ce résultat perd cependant en significativité dans le modèle multivarié, suggérant l'influence d'autres facteurs. L'une des hypothèses explicatives de cette tendance est que les premières inquiétudes parentales sont principalement liées à des problèmes d'adaptation sociale (147), plus bruyants chez un patient TSA avec DI comorbide. Concernant les âges développementaux en lien avec les sous-scores de la Vineland II, une association

significative est retrouvée entre l'âge de la tenue assise, de la marche et des 1ers mots avec le sous-score Vie quotidienne en univarié. En multivarié, l'âge de la marche est significativement corrélé aux sous-scores Vie quotidienne et Hâbiletés sociales et relations, une tendance non significative est constatée avec le sous-score Communication. L'âge de la marche semble donc être un facteur important à prendre en compte concernant l'impact du TSA sur le fonctionnement adaptatif de l'enfant et pourrait constituer un marqueur précoce pronostic de la sévérité de l'autisme. Ce résultat rejoint les données de la littérature scientifique décrivant une association entre les compétences motrices et la sévérité à l'ADOS-CSS ainsi que les aptitudes sociales des enfants avec TSA (202,203).

2. Apports et perspectives

Cette étude est l'une des rares au sein de la littérature scientifique actuelle à décrire l'association entre les facteurs périnataux et la sévérité de l'autisme. Le type d'étude est adapté à l'objectif car portant sur des événements précédant le diagnostic de TSA et il permet d'étudier plusieurs facteurs de sévérité.

Cette étude suggère qu'il est possible d'affiner la question d'une potentielle prédictibilité de la sévérité du TSA en fonction de certains facteurs périnataux. Mieux identifier les facteurs pronostiques de sévérité de ce trouble pourrait permettre une sensibilisation des cliniciens au repérage précoce des situations à risque. De plus, cette étude permet d'affiner la caractérisation des facteurs de sévérité au sein d'une cohorte française. Il s'agit d'une étude préliminaire de la cohorte ELENA, qui permettra d'étudier par la suite si certains facteurs périnataux peuvent être associés à différents sous-groupes homogènes de patients, dans l'idée de mieux comprendre les « phénotypes cliniques » de l'autisme.

Il est intéressant de constater que la menace d'accouchement prématurée est associée significativement avec un score de sévérité à l'ADOS-CSS plus élevé. D'une part, cette association n'avait jamais été démontrée auparavant, ni même étudiée. D'autres études seraient nécessaires pour confirmer et expliciter le rôle de ce facteur prénatal dans la sévérité du TSA. Concernant les âges développementaux, l'âge de la

marche semble être un marqueur important du fonctionnement adaptatif global de l'enfant avec TSA.

3. Limites de l'étude

Le choix du critère de jugement principal s'est porté sur l'évaluation de la sévérité via le score à l'ADOS-CSS, ce qui peut se discuter. En effet ce score, bien que validé dans la littérature scientifique, ne permet pas dans notre échantillon d'avoir une distribution « variée » des patients puisque la médiane est haute, suggérant que les scores des patients ne sont pas distribués de manière homogène de 1 à 10 mais qu'ils sont majoritairement distribués vers des scores hauts. Cela a limité la capacité de la puissance des analyses statistiques à discriminer quels facteurs périnataux peuvent influencer le score à l'ADOS-CSS puisque ce score varie peu au sein de nos patients. Initialement, l'analyse de la SRS-2 était aussi prévue dans notre étude, malheureusement cette échelle était disponible pour un trop faible nombre de patients (35). L'analyse des scores au module 1 de l'ADOS a également été envisagée et concernait la majorité des patients inclus (114), mais cela aurait impliqué un nouveau travail d'analyse à part entière avec la description de la population concernée par le module 1 de l'ADOS et aurait complexifié le manuscrit de thèse.

Cette étude a été menée en rétrospectif, mais il pourrait être intéressant de la mener au sein d'une population « à risque » en suivant les mères dès le début de leur grossesse, afin de limiter les erreurs d'un recueil rétrospectif. En effet, le fait d'avoir recueilli les données des différentes variables via un questionnaire parental et via un entretien médical lors de la consultation de génétique exposait à un biais de mémorisation et de déclaration. Ces biais ont pu causer les quelques résultats aberrants retrouvés dans l'analyse de cette étude.

Cette étude n'a pris en compte que les données du TSA évaluées lors de l'inclusion de l'enfant, et non celles des différentes réévaluations au cours des 6 ans de l'inclusion dans ELENA. Il serait intéressant de poursuivre la recherche en élargissant aux scores obtenus aux différentes échelles lors de la visite à 3 ans et à 6 ans, dans l'idée de voir si l'évolution de ces patients avec TSA peut être corrélée à la présence ou l'absence de certains facteurs périnataux. En effet, l'étude de trajectoires évolutives en fonction

des facteurs périnataux pourrait être un futur sujet envisageable pour mieux caractériser les déterminants de l'évolution clinique des patients TSA.

IV. Descriptions de cas cliniques

A. Nahel T.

1. Anamnèse familiale et périnatale, développement précoce

Nahel est l'unique enfant d'un couple non apparenté et en bonne santé. La mère était âgée de 31 ans et le père de 41 ans au moment de la conception. Il a un demi-frère paternel né en 2005. Il n'existe pas à la connaissance des parents d'antécédents familiaux notables au sein des familles maternelle et paternelle.

La grossesse a été marquée par de nombreux vomissements maternels. L'accouchement s'est déroulé par voie basse à 38 SA + 4 jours, et a été marqué par une hémorragie de la délivrance. L'Apgar est à 10/10. Les mensurations de naissance étaient les suivantes : poids de 3.130kg (à la moyenne), taille à 51cm (+ 0.5 DS), périmètre crânien à 35 cm (à la moyenne).

Nahel était un bébé qui pleurait beaucoup. Les premiers symptômes sont notés par les parents autour de l'âge de 9 mois, devant une hypotonie axiale et une hyperlaxité. Sur le plan du développement psychomoteur, Nahel tient assis à 10 mois et marche à 20 mois. Les premiers mots apparaissent peu après 2 ans. La propreté n'est pas acquise à l'âge de 3 ans. Il fait ses nuits vers l'âge de 20 mois, le sommeil étant très perturbé avec des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes fréquents. L'alimentation est variée, mais Nahel présente des difficultés à manger des morceaux. Il a par ailleurs une allergie à l'œuf.

2. Diagnostic du TSA

a. Première consultation

Nahel est reçu pour la 1^{ère} fois en consultation au CRA en 2018, il est alors âgé de 2 ans et 8 mois. Une ADI est réalisée avec les parents, retrouvant une trajectoire développementale marquée par des particularités sur les plans moteur et de la communication, avec au premier plan au moment de la consultation des difficultés

sensorielles associées à des intérêts restreints importants. L'algorithme de l'ADI utilisé pour rechercher les signes d'autisme n'est pas en faveur d'un trouble autistique en raison de valeurs inférieures au seuil dans le domaine des interactions sociales et de la communication, alors que les comportements et intérêts restreints et répétitifs ou stéréotypés ont une intensité très forte. L'observation clinique structurée avec l'ADOS met en évidence l'existence actuelle d'une bonne appétence relationnelle de l'enfant et des capacités de communication, associés à des comportements stéréotypés, des intérêts restreints et des activités répétitives d'alignement des objets. Ces aspects retrouvés dans le trouble du spectre de l'autisme contrastent avec la qualité de la communication sociale et ne permettent alors pas, au cours de cette première consultation, de confirmer formellement un diagnostic d'autisme.

Sur le plan développemental, les compétences adaptatives de Nahel mesurables au travers de la Vineland II sont hétérogènes et dans la norme. Le bilan psychométrique, effectué avec l'échelle WPPSI, rend compte de compétences intellectuelles en adéquation avec l'âge de l'enfant : Nahel a une bonne mémoire visuelle, des compétences visuo-spatiales de qualité et des connaissances verbales très satisfaisantes. Le bilan orthophonique retrouve aussi des compétences en langage oral conformes à ce qui est attendu dans la classe d'âge. Toutefois, les précurseurs de la communication relatifs aux aspects non verbaux sont tous présents mais leur intégration dans la communication de l'enfant fluctue en fonction de la motivation de Nahel. Enfin, le bilan psychomoteur retrouve un léger décalage développemental en motricité, ne relevant pas d'une prise en charge spécifique.

Cette première consultation conclue sur le fait que Nahel présente bien un trouble neuro-développemental, avec des particularités pouvant entrer pour partie dans le cadre d'un trouble du spectre de l'autisme. Toutefois, ce diagnostic ne peut être retenu formellement à cette consultation, du fait du caractère très fluctuant de la communication sociale. Il est alors proposé aux parents que Nahel soit réévalué autour de ses 3 ans, pour effectuer un bilan évolutif et reconsidérer le diagnostic de TSA. Cependant, dans la perspective de la rentrée scolaire prochaine, l'assistante sociale du service est d'ores et déjà sollicitée pour aider les parents dans la démarche d'une mise en place d'AVS. Une proposition de prise en charge psychoéducatrice concernant certains comportements perçus comme problématiques par les parents de Nahel et

relevant de la sphère des comportements oppositionnels est proposée à la famille. Sur le plan des explorations médicales, une consultation de neuropédiatrie est proposée devant la présence d'une hypotonie axiale et d'anomalies à l'électro-encéphalogramme à type de bouffées de pointes ondes (examen fait sur la demande du pédiatre devant l'hypotonie de Nahel). Un traitement par mélatonine est instauré devant les troubles du sommeil présentés par l'enfant.

b. Deuxième consultation

Nahel est revu au CRA à ses 3 ans. Depuis la dernière consultation, il a bien progressé notamment sur le plan du langage qui a par ailleurs limité les comportements oppositionnels présents lors de la première consultation. Il conserve de bonnes capacités de communication non verbale (le pointé, la gestuelle, la réponse au prénom, les mimiques émotionnelles) et ses capacités relationnelles sont tout à fait convenables. Cependant, avec l'âge et pour des activités sociales dont la complexité augmente, il peut se montrer en difficulté dans son adaptation sociale. Au premier plan, persistent des comportements moteurs stéréotypés, des intérêts restreints très importants associés à des particularités dans le traitement sensoriel, des patterns de pensée rigides et une difficulté lors des changements ou des transitions d'activités. Le sommeil s'est régulé avec la mélatonine et les difficultés d'endormissement se sont apaisées.

Le tableau clinique semble finalement compatible avec un TSA d'intensité légère, associé à une bonne efficacité intellectuelle et à de bonnes capacités langagières. Il est proposé de maintenir les rééducations orthophonique et kinésithérapeutique effectuées chacune deux fois par semaine. Il est en plus proposé à la maman de bénéficier de séances PACT (Preschool Paediatric Autism Communication Therapy, guidance structurée des parents pour qu'ils puissent eux-mêmes mettre en place des techniques pour soutenir au quotidien le développement des interactions socio-communicatives de leur enfant). L'enjeu de cette proposition de guidance à la mère était de lui permettre d'identifier des leviers d'amélioration des patterns rigides observés dans le comportement, la pensée et le discours de son enfant, pouvant limiter

son adaptation. L'enjeu était d'autant plus important que Nahel devait intégrer progressivement l'école maternelle de son village.

Nahel est alors inclus dans la cohorte ELENA, après accord des parents. L'ADOS-CSS retrouve un score de 5, en faveur d'un TSA non sévère. Sur le plan des explorations complémentaires, la consultation de neuropédiatrie n'a pas retrouvé d'anomalie neurologique chez Nahel. Une consultation de génétique est également conseillée aux parents, conformément aux recommandations de prise en charge de la HAS.

3. Consultation en génétique clinique

Nahel est reçu en consultation dans le service du Pr Geneviève fin 2019. A ce moment-là, les parents rapportent des informations complémentaires qu'ils ont appris récemment : l'existence d'antécédents de troubles du neurodéveloppement au sein de la branche maternelle, à savoir un TSA chez un petit cousin de la mère. Ils souhaitent être rassurés car ils ont un désir de nouvelle grossesse, et aimeraient que Nahel puisse bénéficier d'explorations complémentaires en hôpital de jour.

Sur le plan de la scolarité, Nahel a fait sa rentrée en petite section avec une AVS tous les matins, et cela se passe très bien. Il bénéficie de rééducations orthophonique et kinésithérapeutique hebdomadaires, ainsi qu'une prise en charge une fois par semaine à l'hôpital de jour en pédopsychiatrie à Montpellier. Sur le plan physique, les paramètres de croissance sont les suivants : taille à 107cm (+ 2 DS), poids de 19kg (+ 0.5 DS), PC à 51 cm (+ 1 DS).

Devant l'absence d'élément orientant à l'examen physique, ainsi que l'absence de piste diagnostique génétique par les collègues généticiens lors du staff de service, il est proposé aux parents la recherche du syndrome de X fragile (peu probable au vu du contexte de TSA sans déficience intellectuelle associée), ainsi qu'une ACPA (puce à ADN, permettant de détecter les remaniements chromosomiques d'une certaine taille). Les résultats ont été rendus quelques mois plus tard, et étaient négatifs.

4. En conclusion

Au total, pour cet enfant chez qui l'histoire périnatale et développementale ne relevait pas de particularités notables, un diagnostic de TSA d'intensité légère, sans déficience intellectuelle associée a été finalement porté. La collaboration avec le service de génétique a permis de réaliser des examens de débrouillage qui n'allaient pas dans le sens d'une pathologie génétique (à l'aune de nos connaissances actuelles) chez cet enfant. La prise en charge précoce des difficultés de Nahel lui a permis de s'intégrer à l'école de manière positive, et la guidance des parents leur a permis de soutenir le développement des interactions socio-communicatives de leur enfant.

B. Sarah D.

1. Anamnèse familiale et périnatale, développement précoce

Sarah est la première enfant de parents non apparentés. La mère était âgée de 29 ans et le père de 34 ans au moment de la conception. Dans la famille, on relève des antécédents de cardiopathie dans les branches maternelle et paternelle de la mère, un déficit intellectuel avec macrocéphalie chez un cousin maternel du père et une rétinite pigmentaire chez la demi-sœur paternelle du père.

Sarah est née après une grossesse marquée par un retard de croissance intra-utérin dépisté dès 32 SA et une menace d'accouchement prématuré. La naissance a finalement eu lieu post-terme à 42 SA par voie basse, les mensurations étaient celles d'un bébé globalement hypotrophe : poids à 2.550kg (-2 DS), taille à 47cm (- 2 DS) et périmètre crânien à 31.5cm (- 2.5 DS). L'Apgar était à 10/10.

Elle a été alimentée au biberon d'emblée, sans problème particulier. A ses 3 mois de vie, un avis en neuropédiatrie a été demandé devant la microcéphalie. Elle a bénéficié d'une échographie transfontanellaire et de radiographies de crâne qui n'ont pas révélé d'anomalie. A 6 mois, il a été diagnostiqué une trigonocéphalie lors d'une hospitalisation pour pyélonéphrite. Sarah a alors passé un scanner et une IRM cérébrale, révélant des anomalies morphologiques cérébrales (corps calleux court). Elle a tenu assise vers 10 mois et a commencé à se déplacer vers 18 mois sur les fesses. Au même âge, elle prononce quelques rares syllabes qu'elle peut doubler. Ses parents décrivent une petite fille très calme. L'audition est normale, elle réagit bien à

son prénom. Les parents ne décrivent pas de troubles du sommeil ou de l'alimentation. Du fait d'un strabisme, elle a été examinée par un ophtalmologue qui ne retrouve pas d'anomalies. Le bilan pluridisciplinaire des difficultés de cette petite fille est complété par un électro-encéphalogramme, une échographie des hanches et une échographie cardiaque, sans particularités. Du fait de l'important retard de développement psychomoteur, Sarah est suivie au Centre D'action Médico Sociale Précoce (CAMSP) où elle bénéficie de rééducations orthophonique et kinésithérapeutique. Un premier examen génétique de débrouillage est alors réalisé, une puce à ADN qui ne détecte pas d'anomalie.

2. Consultations en génétique clinique

a. Première consultation

Sara est orientée rapidement en consultation de génétique afin d'explorer la possibilité d'un tableau clinique lié à une mutation génétique. Elle est vue pour la première fois à l'âge de 18 mois. L'examen clinique retrouvait alors un poids à 8.8 kg (- 1.5 DS), une taille à 77 cm (à la moyenne) et un périmètre crânien à 41cm (- 4 DS). Elle n'a pas acquis la marche bipède mais commence à se tenir debout en tenant les meubles. A l'examen physique, un faciès dysmorphique et de très longs cils sont relevés. Le généticien qui rencontre Sarah prescrit alors une analyse moléculaire du gène DYRK1A, effectuée dans le cadre de la recherche.

b. Deuxième consultation

Sarah est revue un an après. Elle va débiter prochainement sa scolarisation en petite section de maternelle avec une AVS. Elle bénéficie d'orthophonie, de psychomotricité et d'une prise en charge en groupe d'éveil toutes les semaines au CAMSP. Sur le plan visuel, elle porte depuis peu des lunettes. Elle commence à marcher, dit ses premiers mots. La compréhension est meilleure que l'expression. Elle fait des encastrement, dessine des ronds, pointe du doigt. La coordination reste difficile. Une intolérance à la frustration est décrite par les parents. Dans les moments de colère, elle peut présenter des manifestations d'auto ou d'hétéro agressivité. Elle a quelques mouvements

stéréotypés : flapping lors des émotions positives, balancements, mouvements alternatifs du chef pour s'endormir. Elle présente une hyposensibilité à la douleur. Ayant présenté deux crises convulsives quelques mois avant la consultation, elle a été réévaluée en neuropédiatrie et un traitement antiépileptique a été mise en place. Depuis l'instauration du traitement, les crises n'ont pas récidivé, en revanche les parents décrivent une légère ataxie avec plusieurs chutes par jour et l'apparition de troubles du sommeil avec multiples réveils nocturnes. A l'examen, elle pèse 11 kg (- 1.5 DS), mesure 91.5 cm (à la moyenne) et son PC est à 41.5 cm (- 4 DS). Elle est très coopérante lors de l'examen, participe et imite volontiers. Les analyses génétiques sont revenues concernant l'analyse du gène DYRK1A, et une néomutation de la région chromosomique 21q22.13 a été détectée. Sarah présente un syndrome précédemment décrit comme le syndrome MRD7 lié à la néomutation de DYRK1A. Le phénotype des patients porteurs de cette mutation est principalement représenté par l'existence d'un trouble du spectre de l'autisme, associé à une déficience intellectuelle et à une microcéphalie. Les parents n'expriment pas de nouveau projet parental dans l'immédiat, et il leur est expliqué que le risque de récurrence dans ces cas de néomutations est extrêmement rare. Cependant, ils pourront accéder à un diagnostic prénatal si un futur projet parental venait à se dessiner.

3. Diagnostic du TSA

Le pédiatre du CAMPS oriente Sarah vers le CRA à ses 4 ans, devant une suspicion de trouble du spectre de l'autisme. En effet, Sarah présente des difficultés de langage oral associées à un retard de communication non verbale, des troubles des interactions sociales et des intérêts restreints.

Une ADI est réalisée avec les parents, décrivant une trajectoire développementale marquée par des perturbations très précoces dans les interactions sociales et la communication non verbales, ainsi que de nombreux patterns de comportements restreints, répétitifs et stéréotypés que ce soit sur le plan moteur ou sensoriel. Le module 1 de l'ADOS est utilisé, et conclue sur des signes de trouble du spectre de l'autisme d'intensité modérée. Le bilan psychologique effectué avec le PEP-3 rend compte d'un profil cognitif homogène avec des compétences la situant dans la zone du retard léger à modéré. Le bilan orthophonique décrit un retard hétérogène du

langage formel et pragmatique avec une atteinte moindre du versant réceptif. En compréhension, Sarah a des acquisitions lexicales et syntaxiques en contexte qui la situent à un âge de développement autour d'un an et 9 mois. Elle comprend la plupart des consignes simples contextualisées avec ou sans étayage gestuel, mais elle est très silencieuse au plan expressif. L'échelle de Vineland II renseignée avec les parents rend compte d'un retard adaptatif homogène et d'intensité modérée dans le domaine de la communication et légère dans les autres domaines investigués. Enfin, le bilan psychomoteur retrouve un retard en motricité fine et globale d'environ 2 ans.

Il est préconisé une poursuite de la rééducation orthophonique de manière intensive (3 fois par semaine), ainsi que la mise en place d'un système de communication augmentée ou alternative (PECS utilisant des pictogrammes pour soutenir le développement du langage oral par exemple). Les rééducations en kinésithérapie et psychomotricité doivent également être poursuivies. Sur le plan de l'orientation scolaire, plusieurs possibilités sont évoquées : une orientation en ULIS primaire avec SESSAD ou une orientation en IME avec scolarité partagée en établissement scolaire ordinaire. Enfin, il est proposé aux parents de Sarah de participer aux groupes d'éducation thérapeutique sur le CHU.

Les parents ont de plus accepté que Sarah soit incluse dans la cohorte ELENA. L'ADOS-CSS retrouve un score de 6, en faveur d'un TSA d'intensité modérée.

4. En conclusion

En résumé, on relève une grosseur marquée par plusieurs évènements ainsi qu'un retard de développement global après la naissance de Sarah, avec nécessité d'une pluridisciplinarité dans le suivi afin d'ajuster au mieux les prises en charge. La consultation de génétique a précédé le diagnostic de TSA et a fait progresser l'enquête étiologique puisqu'une néomutation de DYRK1A a été mise en évidence, et serait responsable du tableau clinique de Sarah. Les rééducations mises en place précocement ont permis à Sarah de progresser sur le plan moteur et langagier. La prise en charge au CRA a confirmé la suspicion de TSA avec déficience intellectuelle associée, et l'orientation scolaire a été ajustée en considérant les difficultés de la patiente.

V. Conclusion générale

Le trouble du spectre autistique concerne en France 1 enfant sur 100, selon les dernières données de 2018 communiquées par l'Inserm et le Secrétariat d'État auprès du Premier ministre chargé des Personnes handicapées. Ce trouble se manifeste par une grande variabilité de l'expression clinique et de l'intensité des symptômes, dont l'étiologie reste mal caractérisée car complexe et multifactorielle. Nos résultats indiquent que les facteurs périnataux sont associés à la sévérité de l'autisme : la présence d'une menace d'accouchement prématurée est associée significativement avec une augmentation du score de sévérité à l'ADOS-CSS, et les complications obstétricales et pathologies placentaires sont associées à une péjoration du fonctionnement adaptatif évalué par le sous-score « Communication de la Vineland II ». De plus, nos résultats décrivent qu'un âge de la marche plus tardif est significativement associé à une diminution du niveau cognitif du patient calculé via le Best Estimate QI et à une péjoration de son fonctionnement adaptatif évalué par les sous-scores « Vie Quotidienne et Habilités sociales » et « relations de la Vineland « II. Ces résultats suggèrent qu'il serait possible d'identifier des marqueurs précoces de sévérité d'un TSA. Avec ce travail, nous espérons apporter des arguments supplémentaires pour le repérage précoce et la prise en charge de la sévérité du TSA chez les enfants porteurs de ce diagnostic. De plus, ces résultats pourraient permettre d'identifier des sous-groupes de patients plus homogènes partageant les mêmes facteurs de sévérité et probablement des mécanismes physiopathologiques communs. L'étude des mécanismes responsables de la sévérité des troubles chez des sous-groupes homogènes de patients est intéressante car elle permettra de démêler l'hétérogénéité de l'autisme et de proposer de nouvelles cibles ou stratégies thérapeutiques adaptées à ces patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [cité 4 déc 2019]. Disponible sur: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
2. Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: a critical review. *Autism Int J Res Pract.* juill 2014;18(5):583- 97.
3. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet.* mars 2014;383(9920):896- 910.
4. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children: 1. Prevalence. *Soc Psychiatry.* déc 1966;1(3):124- 35.
5. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 27 avr 2018;67(6):1- 23.
6. Christensen DL, Maenner MJ, Bilder D, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years — Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. *MMWR Surveill Summ.* 12 avr 2019;68(2):1- 19.
7. Fombonne E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatr Res.* juin 2009;65(6):591- 8.
8. Elsabbagh M, Divan G, Koh Y-J, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: Global epidemiology of autism. *Autism Res.* juin 2012;5(3):160- 79.
9. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juin 2017;56(6):466- 74.
10. Buescher AVS, Cidav Z, Knapp M, Mandell DS. Costs of Autism Spectrum Disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr.* 1 août 2014;168(8):721.
11. Cour des Comptes. ÉVALUATION DE LA POLITIQUE EN DIRECTION DES PERSONNES PRÉSENTANT DES TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME.
12. Secrétariat d'Etat auprès du Premier Ministre chargé des Personnes Handicapées. Stratégie nationale pour l'Autisme au sein des troubles du neuro-développement. 2018.
13. Haute Autorité de Santé. SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE : Trouble du spectre de l'autisme, des signes d'alerte à la consultation dédiée en soins primaires. 2018.
14. Secrétariat d'Etat auprès du Premier Ministre chargé des Personnes Handicapées. Autisme : Changeons la donne ! Dossier de presse. 2018.

15. Randall M, Egberts KJ, Samtani A, Scholten RJ, Hooft L, Livingstone N, et al. Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children. *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 24 juill 2018 [cité 12 déc 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009044.pub2>
16. Oosterling I, Rommelse N, de Jonge M, van der Gaag RJ, Swinkels S, Roos S, et al. How useful is the Social Communication Questionnaire in toddlers at risk of autism spectrum disorder?: Comparative validity of the SCQ in toddlers at risk of ASD. *J Child Psychol Psychiatry.* nov 2010;51(11):1260- 8.
17. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. *Vineland-II: Échelles de comportement adaptatif Vineland [adaptation française.* Paris: ECPA, les Éditions du centre de psychologie appliquée : Pearson; 2015.
18. Haute Autorité Santé, Agence Nationale de l'Évaluation et de la qualité des Services sociaux et Médico-sociaux. *Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent.* 2012.
19. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *PEDIATRICS.* 1 janv 2010;125(1):e17- 23.
20. Turner-Brown L, Hume K, Boyd BA, Kainz K. Preliminary Efficacy of Family Implemented TEACCH for Toddlers: Effects on Parents and Their Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* juill 2019;49(7):2685- 98.
21. Roane HS, Fisher WW, Carr JE. Applied Behavior Analysis as Treatment for Autism Spectrum Disorder. *J Pediatr.* août 2016;175:27- 32.
22. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, et al. A Systematic Review of Medical Treatments for Children With Autism Spectrum Disorders. *PEDIATRICS.* 1 mai 2011;127(5):e1312- 21.
23. Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM. Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry.* janv 1985;142(1):74- 7.
24. Ritvo ER, Spence MA, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Marazita ML. Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple incidences of autism. *Am J Psychiatry.* févr 1985;142(2):187- 92.
25. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry.* mai 2016;57(5):585- 95.
26. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The Heritability of Autism Spectrum Disorder. *JAMA.* 26 sept 2017;318(12):1182.
27. Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. Association of Genetic and Environmental Factors With Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry.* 1 oct 2019;76(10):1035.

28. Anney R, Klei L, Pinto D, Almeida J, Bacchelli E, Baird G, et al. Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* 1 nov 2012;21(21):4781 - 92.
29. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B, Kunig D, et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities: *Genet Med.* sept 2011;13(9):777 - 84.
30. Rosti RO, Sadek AA, Vaux KK, Gleeson JG. The genetic landscape of autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol.* janv 2014;56(1):12 - 8.
31. Persico AM, Napolioni V. Autism genetics. *Behav Brain Res.* août 2013;251:95 - 112.
32. Paris Autism Research International Sibpair Study, Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet.* mai 2003;34(1):27 - 9.
33. Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard M-P, et al. X-Linked Mental Retardation and Autism Are Associated with a Mutation in the NLGN4 Gene, a Member of the Neuroligin Family. *Am J Hum Genet.* mars 2004;74(3):552 - 7.
34. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet.* janv 2007;39(1):25 - 7.
35. Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J, et al. Contribution of SHANK3 Mutations to Autism Spectrum Disorder. *Am J Hum Genet.* déc 2007;81(6):1289 - 97.
36. Gauthier J, Spiegelman D, Piton A, Lafrenière RG, Laurent S, St-Onge J, et al. Novel de novo SHANK3 mutation in autistic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 5 avr 2009;150B(3):421 - 4.
37. The DDD Study, Homozygosity Mapping Collaborative for Autism, UK10K Consortium, The Autism Sequencing Consortium, De Rubeis S, He X, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* nov 2014;515(7526):209 - 15.
38. Yuen RK, Merico D, Cao H, Pellecchia G, Alipanahi B, Thiruvahindrapuram B, et al. Genome-wide characteristics of de novo mutations in autism. *Npj Genomic Med.* nov 2016;1(1):16027.
39. Gonzalez-Mantilla AJ, Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. A Cross-Disorder Method to Identify Novel Candidate Genes for Developmental Brain Disorders. *JAMA Psychiatry.* 1 mars 2016;73(3):275.
40. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet.* janv 2016;17(1):9 - 18.
41. Chérot E, Keren B, Dubourg C, Carré W, Fradin M, Lavillaureix A, et al. Using medical exome sequencing to identify the causes of neurodevelopmental disorders: Experience of 2 clinical units and 216 patients: CHÉROT ET AL. *Clin Genet.* mars 2018;93(3):567 - 76.

42. David MM, Enard D, Ozturk A, Daniels J, Jung J-Y, Diaz-Beltran L, et al. Comorbid Analysis of Genes Associated with Autism Spectrum Disorders Reveals Differential Evolutionary Constraints. Anisimova M, éditeur. PLOS ONE. 14 juill 2016;11(7):e0157937.
43. Girirajan S, Eichler EE. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. Hum Mol Genet. 15 oct 2010;19(R2):R176- 87.
44. Leblond CS, Heinrich J, Delorme R, Proepper C, Betancur C, Hugué G, et al. Genetic and Functional Analyses of SHANK2 Mutations Suggest a Multiple Hit Model of Autism Spectrum Disorders. State M, éditeur. PLoS Genet. 9 févr 2012;8(2):e1002521.
45. iPSYCH-Broad ASD Group, Hannon E, Schendel D, Ladd-Acosta C, Grove J, Hansen CS, et al. Elevated polygenic burden for autism is associated with differential DNA methylation at birth. Genome Med. déc 2018;10(1):19.
46. Gropman AL, Batshaw ML. Epigenetics, Copy Number Variation, and Other Molecular Mechanisms Underlying Neurodevelopmental Disabilities: New Insights and Diagnostic Approaches: J Dev Behav Pediatr. sept 2010;31(7):582- 91.
47. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. Nat Genet. août 2014;46(8):881- 5.
48. Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. J Expo Sci Environ Epidemiol. janv 2011;21(1):5- 9.
49. Zhang P, Arora M, Chaleckis R, Isobe T, Jain M, Meister I, et al. Tackling the Complexity of the Exposome: Considerations from the Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR) Exposome Symposium. Metabolites. 6 juin 2019;9(6):106.
50. Dietert RR, Dietert JM, Dewitt JC. Environmental risk factors for autism. Emerg Health Threats J. janv 2011;4(1):7111.
51. Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders. Front Neurol [Internet]. 26 mai 2015 [cité 24 déc 2019];6. Disponible sur: <http://www.frontiersin.org/Neurogenomics/10.3389/fneur.2015.00107/abstract>
52. Shulha HP. Epigenetic Signatures of Autism: Trimethylated H3K4 Landscapes in Prefrontal Neurons. Arch Gen Psychiatry. 1 mars 2012;69(3):314.
53. Sun W, Poschmann J, Cruz-Herrera del Rosario R, Parikshak NN, Hajan HS, Kumar V, et al. Histone Acetylome-wide Association Study of Autism Spectrum Disorder. Cell. nov 2016;167(5):1385-1397.e11.
54. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. Fertil Steril. juin 2015;103(6):1492-1508.e7.
55. Zachor DA, Ben Itzhak E. Assisted reproductive technology and risk for autism spectrum disorder. Res Dev Disabil. nov 2011;32(6):2950- 6.

56. Fountain C, Zhang Y, Kissin DM, Schieve LA, Jamieson DJ, Rice C, et al. Association Between Assisted Reproductive Technology Conception and Autism in California, 1997–2007. *Am J Public Health*. mai 2015;105(5):963–71.
57. Svahn MF, Hargreave M, Nielsen TSS, Plessen KJ, Jensen SM, Kjaer SK, et al. Mental disorders in childhood and young adulthood among children born to women with fertility problems. *Hum Reprod*. sept 2015;30(9):2129–37.
58. liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci Rep*. mai 2017;7(1):46207.
59. Huffman SR, Pak Y, Rivera RM. Superovulation induces alterations in the epigenome of zygotes, and results in differences in gene expression at the blastocyst stage in mice: SUPEROVULATION INDUCED EPIGENETIC CHANGES. *Mol Reprod Dev*. mars 2015;82(3):207–17.
60. Wan H, Zhang C, Li H, Luan S, Liu C. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. janv 2018;97(2):e9438.
61. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Walthall JC, Curry ES, Page K, et al. Association of Maternal Diabetes With Autism in Offspring. *JAMA*. 14 avr 2015;313(14):1425.
62. Chien Y-L, Chou M-C, Chou W-J, Wu Y-Y, Tsai W-C, Chiu Y-N, et al. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism*. avr 2019;23(3):783–91.
63. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism: A Review and Integration of Findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 avr 2007;161(4):326.
64. Burstyn I, Wang X, Yasui Y, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort: Accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC Med Res Methodol*. déc 2011;11(1):2.
65. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins. *Life Sci*. oct 2004;75(21):2539–49.
66. Yao Y, Walsh WJ, McGinnis WR, Praticò D. Altered Vascular Phenotype in Autism: Correlation With Oxidative Stress. *Arch Neurol*. 1 août 2006;63(8):1161.
67. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun*. mars 2012;26(3):383–92.
68. Maher GM, O’Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 août 2018;75(8):809.
69. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, Placental Insufficiency, and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *JAMA Pediatr*. 1 févr 2015;169(2):154.

70. Atladóttir HÓ, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, et al. Maternal Infection Requiring Hospitalization During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* déc 2010;40(12):1423- 30.
71. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Croen LA. Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* déc 2015;45(12):4015- 25.
72. Muneoka K, Ogawa T, Kamei K, Mimura Y, Kato H, Takigawa M. Nicotine exposure during pregnancy is a factor which influences serotonin transporter density in the rat brain. *Eur J Pharmacol.* janv 2001;411(3):279- 82.
73. Albuquerque CA, Smith KR, Johnson C, Chao R, Harding R. Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Hum Dev.* oct 2004;80(1):31- 42.
74. Lebel C, Mattson SN, Riley EP, Jones KL, Adnams CM, May PA, et al. A Longitudinal Study of the Long-Term Consequences of Drinking during Pregnancy: Heavy In Utero Alcohol Exposure Disrupts the Normal Processes of Brain Development. *J Neurosci.* 31 oct 2012;32(44):15243- 51.
75. Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, et al. Smoking during Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder in a Finnish National Birth Cohort: Smoking during pregnancy and risk of Autism. *Paediatr Perinat Epidemiol.* mai 2013;27(3):266- 74.
76. Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, Maenner MJ, Cunniff C, Lee L-C, et al. Maternal Smoking during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Environ Health Perspect.* juill 2012;120(7):1042- 8.
77. Jung Y, Lee AM, McKee SA, Picciotto MR. Maternal smoking and autism spectrum disorder: meta-analysis with population smoking metrics as moderators. *Sci Rep.* déc 2017;7(1):4315.
78. Mukherjee R, Layton M, Yacoub E, Turk J. Autism and autistic traits in people exposed to heavy prenatal alcohol: data from a clinical series of 21 individuals and nested case control study. *Adv Ment Health Intellect Disabil.* 24 janv 2011;5(1):42- 9.
79. Williams G, Oliver JM, Allard A, Sears L. Autism and Associated Medical and Familial Factors: A Case Control Study. *J Dev Phys Disabil.* 1 déc 2003;15(4):335- 49.
80. Eliassen M, Tolstrup JS, Nybo Andersen A-M, Gronbaek M, Olsen J, Strandberg-Larsen K. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders--a population-based prospective study of 80 552 children and their mothers. *Int J Epidemiol.* 1 août 2010;39(4):1074- 81.
81. Visser JC, Rommelse N, Vink L, Schrieken M, Oosterling IJ, van der Gaag RJ, et al. Narrowly Versus Broadly Defined Autism Spectrum Disorders: Differences in Pre- and Perinatal Risk Factors. *J Autism Dev Disord.* juill 2013;43(7):1505- 16.
82. Perrone-McGovern K, Simon-Dack S, Niccolai L. Prenatal and Perinatal Factors Related to Autism, IQ, and Adaptive Functioning. *J Genet Psychol.* 2 janv 2015;176(1):1- 10.

83. Gallagher C, McCarthy FP, Ryan RM, Khashan AS. Maternal Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Retrospective Analysis of the Millennium Cohort Study. *J Autism Dev Disord.* nov 2018;48(11):3773- 82.
84. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. *N Engl J Med.* 10 juin 2010;362(23):2185- 93.
85. Fuller LC, Cornelius SK, Murphy CW, Wiens DJ. Neural crest cell motility in valproic acid. *Reprod Toxicol.* nov 2002;16(6):825- 39.
86. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism Spectrum Disorders and Epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* août 2010;49(8):794- 809.
87. Charlton R, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville A, Hansen A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 2015;122(7):1010- 20.
88. Mezzacappa A, Lasica P-A, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, et al. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 juin 2017;171(6):555.
89. Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunskey Y, Gomes T, Vigod SN. Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA.* 18 avr 2017;317(15):1544.
90. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. WHO; 2001.
91. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr.* juill 2003;23(1):41- 58.
92. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. *JAMA.* 13 févr 2013;309(6):570.
93. Sharp M, French N, McMichael J, Campbell C. Survival and neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants 22-24 weeks of gestation born in Western Australia: Outcomes of extreme preterm infants. *J Paediatr Child Health.* févr 2018;54(2):188- 93.
94. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 16 août 2017;j3448.
95. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR, et al. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years. *JAMA Pediatr.* 03 2017;171(4):e164805.
96. Maramba LA, He W, Ming X. Pre- and Perinatal Risk Factors for Autism Spectrum Disorder in a New Jersey Cohort. *J Child Neurol.* déc 2014;29(12):1645- 51.
97. Meldrum SJ, Strunk T, Currie A, Prescott SL, Simmer K, Whitehouse AJO. Autism spectrum disorder in children born preterm—role of exposure to perinatal inflammation. *Front Neurosci*

[Internet]. 2013 [cité 26 déc 2019];7. Disponible sur:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2013.00123/abstract>

98. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. mai 2017;96(18):e6696.
99. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*. sept 2018;142(3):e20180134.
100. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. oct 2012;13(10):701- 12.
101. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. avr 2013;208(4):249- 54.
102. Chien L-N, Lin H-C, Shao Y-HJ, Chiou S-T, Chiou H-Y. Risk of Autism Associated With General Anesthesia During Cesarean Delivery: A Population-Based Birth-Cohort Analysis. *J Autism Dev Disord*. avr 2015;45(4):932- 42.
103. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS, et al. 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*. mai 2015;56(5):500- 8.
104. Curran EA, Dalman C, Kearney PM, Kenny LC, Cryan JF, Dinan TG, et al. Association Between Obstetric Mode of Delivery and Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Sibling Design Study. *JAMA Psychiatry*. 1 sept 2015;72(9):935.
105. Schrieken M, Visser J, Oosterling I, van Steijn D, Bons D, Draaisma J, et al. Head circumference and height abnormalities in autism revisited: the role of pre- and perinatal risk factors. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. janv 2013;22(1):35- 43.
106. Grandgeorge M, Lemonnier E, Jallot N. Autism spectrum disorders: head circumference and body length at birth are both relative. *Acta Paediatr*. sept 2013;102(9):901- 7.
107. Apgar V. The Newborn (APGAR) Scoring System: Reflections and Advice. *Pediatr Clin North Am*. août 1966;13(3):645- 50.
108. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. août 2011;128(2):344- 55.
109. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand*. oct 2006;114(4):257- 64.
110. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci*. avr 2019;76(7):1275- 97.
111. Bittles A. Consanguinity and its relevance to clinical genetics: Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet*. 7 juill 2008;60(2):89- 98.

112. Jaber L, Romano O, Halpern GJ, Livne I, Green M, Shohat T. Awareness about problems associated with consanguineous marriages: Survey among Israeli Arab adolescents. *J Adolesc Health*. juin 2005;36(6):530.
113. Musante L, Ropers HH. Genetics of recessive cognitive disorders. *Trends Genet*. janv 2014;30(1):32- 9.
114. Mamidala MP, Kalikiri MK, Praveen Kumar PTV, Rajesh N, Vallamkonda OR, Rajesh V. Consanguinity in India and Its Association With Autism Spectrum Disorder: Consanguinity and autism spectrum disorder. *Autism Res*. avr 2015;8(2):224- 8.
115. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk Factors for Autism: Perinatal Factors, Parental Psychiatric History, and Socioeconomic Status. *Am J Epidemiol*. 15 mai 2005;161(10):916- 25.
116. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. sept 2005;46(9):963- 71.
117. Newschaffer CJ. Heritable and Nonheritable Risk Factors for Autism Spectrum Disorders. *Epidemiol Rev*. 1 déc 2002;24(2):137- 53.
118. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. avr 2007;28(1):235- 58.
119. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, et al. Parental Psychiatric Disorders Associated With Autism Spectrum Disorders in the Offspring. *PEDIATRICS*. 1 mai 2008;121(5):e1357- 62.
120. Merikangas AK, Calkins ME, Bilker WB, Moore TM, Gur RC, Gur RE. Parental Age and Offspring Psychopathology in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mai 2017;56(5):391- 400.
121. Janecka M, Mill J, Basson MA, Goriely A, Spiers H, Reichenberg A, et al. Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders—review of potential underlying mechanisms. *Transl Psychiatry*. janv 2017;7(1):e1019- e1019.
122. Goldmann JM, Wong WSW, Pinelli M, Farrah T, Bodian D, Stittrich AB, et al. Parent-of-origin-specific signatures of de novo mutations. *Nat Genet*. août 2016;48(8):935- 9.
123. Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdóttir S, Zink F, Hjartarson E, et al. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. *Nature*. sept 2017;549(7673):519- 22.
124. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. août 2012;488(7412):471- 5.
125. Atsem S, Reichenbach J, Potabattula R, Dittrich M, Nava C, Depienne C, et al. Paternal age effects on sperm *FOXP1* and *KCNA7* methylation and transmission into the next generation. *Hum Mol Genet*. 23 sept 2016;ddw328.

126. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Långström N, Lichtenstein P, McGrath JJ, et al. Autism Risk Across Generations: A Population-Based Study of Advancing Grandpaternal and Paternal Age. *JAMA Psychiatry*. 1 mai 2013;70(5):516.
127. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. janv 2017;135(1):29- 41.
128. Tsai LY, Stewart MA. Etiological implication of maternal age and birth order in infantile autism. *J Autism Dev Disord*. mars 1983;13(1):57- 65.
129. Lord C, Mulloy C, Wendelboe M, Schopler E. Pre- and perinatal factors in high-functioning females and males with autism. *J Autism Dev Disord*. juin 1991;21(2):197- 209.
130. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. juill 2009;195(1):7- 14.
131. Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring: Maternal obesity and offspring neurodevelopmental disorders. *Prenat Diagn*. janv 2017;37(1):95- 110.
132. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. janv 2017;5(1):53- 64.
133. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can*. sept 2010;30(4):125- 34.
134. Gardner RM, Lee BK, Magnusson C, Rai D, Frisell T, Karlsson H, et al. Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: Results from a Swedish total population and discordant sibling study. *Int J Epidemiol*. juin 2015;44(3):870- 83.
135. Getz KD, Anderka MT, Werler MM, Jick SS. Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index and Autism Spectrum Disorder among Offspring: A Population-Based Case-Control Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. sept 2016;30(5):479- 87.
136. Havdahl KA, Bishop SL, Surén P, Øyen A-S, Lord C, Pickles A, et al. The influence of parental concern on the utility of autism diagnostic instruments: Influence of parental concern on ASD instruments. *Autism Res* [Internet]. 22 juin 2017 [cité 11 août 2017]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/aur.1817>
137. Gillberg C, Schaumann H. Social class and infantile autism. *J Autism Dev Disord*. sept 1982;12(3):223- 8.
138. Schopler E, Andrews CE, Strupp K. Do autistic children come from upper-middle-class parents? *J Autism Dev Disord*. juin 1979;9(2):139- 52.
139. Tsai L, Stewart MA, Faust M, Shook S. Social class distribution of fathers of children enrolled in the Iowa Autism program. *J Autism Dev Disord*. sept 1982;12(3):211- 21.

140. Wing L. Childhood Autism and Social Class: A Question of Selection? *Br J Psychiatry.* nov 1980;137(5):410- 7.
141. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, et al. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mai 2012;51(5):467-476.e6.
142. Mandell DS. Factors Associated With Age of Diagnosis Among Children With Autism Spectrum Disorders. *PEDIATRICS.* 1 déc 2005;116(6):1480- 6.
143. Charman T, Swettenham J, Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Drew A. Infants with autism: An investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Dev Psychol.* 1997;33(5):781- 9.
144. Ferreira XP, De Oliveira GG. Autismo e Marcadores Precoces do Neurodesenvolvimento. *Acta Médica Port.* 31 mars 2016;29(3):168.
145. Rowberry J, Macari S, Chen G, Campbell D, Leventhal JM, Weitzman C, et al. Screening for Autism Spectrum Disorders in 12-Month-Old High-Risk Siblings by Parental Report. *J Autism Dev Disord.* janv 2015;45(1):221- 9.
146. Lee HY, Vigen C, Zwaigenbaum L, Bryson S, Smith I, Brian J, et al. The Performance of the First Year Inventory (FYI) Screening on a Sample of High-Risk 12-Month-Olds Diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD) at 36 Months. *J Autism Dev Disord.* déc 2019;49(12):4957- 73.
147. Baghdadli A, Picot MC, Pascal C, Pry R, Aussilloux C. Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1 juin 2003;12(3):122- 7.
148. Reynolds AM, Malow BA. Sleep and autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am.* juin 2011;58(3):685- 98.
149. Sharp WG, Jaquess DL, Morton JF, Herzinger CV. Pediatric Feeding Disorders: A Quantitative Synthesis of Treatment Outcomes. *Clin Child Fam Psychol Rev.* déc 2010;13(4):348- 65.
150. Barnevik Olsson M, Carlsson LH, Westerlund J, Gillberg C, Fernell E. Autism before diagnosis: crying, feeding and sleeping problems in the first two years of life. *Acta Paediatr.* juin 2013;102(6):635- 9.
151. Carlsson LH, Westerlund J, Olsson MB, Eriksson MA, Hedvall Å, Gillberg C, et al. Autism spectrum disorders before diagnosis: results from routine developmental surveillance at 18 months. *Acta Paediatr.* juill 2016;105(7):823- 8.
152. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry.* févr 2014;4(2):e360- e360.
153. Sealey LA, Hughes BW, Sriskanda AN, Guest JR, Gibson AD, Johnson-Williams L, et al. Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environ Int.* mars 2016;88:288- 98.
154. Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, Genc K. The Adverse Effects of Air Pollution on the Nervous System. *J Toxicol.* 2012;2012:1- 23.

155. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* sept 2009;32(9):506- 16.
156. Perera FP, Chang H, Tang D, Roen EL, Herbstman J, Margolis A, et al. Early-Life Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and ADHD Behavior Problems. Tanguay RL, éditeur. *PLoS ONE.* 5 nov 2014;9(11):e111670.
157. Forns J, Dadvand P, Foraster M, Alvarez-Pedrerol M, Rivas I, López-Vicente M, et al. Traffic-Related Air Pollution, Noise at School, and Behavioral Problems in Barcelona Schoolchildren: A Cross-Sectional Study. *Environ Health Perspect.* avr 2016;124(4):529- 35.
158. Pagalan L, Bickford C, Weikum W, Lanphear B, Brauer M, Lanphear N, et al. Association of Prenatal Exposure to Air Pollution With Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr.* 1 janv 2019;173(1):86.
159. Kaufman JA, Wright JM, Rice G, Connolly N, Bowers K, Anixt J. Ambient ozone and fine particulate matter exposures and autism spectrum disorder in metropolitan Cincinnati, Ohio. *Environ Res.* avr 2019;171:218- 27.
160. Gong T, Dalman C, Wicks S, Dal H, Magnusson C, Lundholm C, et al. Perinatal Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Autism Spectrum Disorders. *Environ Health Perspect.* janv 2017;125(1):119- 26.
161. Guxens M, Ghassabian A, Gong T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environ Health Perspect.* janv 2016;124(1):133- 40.
162. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate Pesticide Exposure and Neurodevelopment in Young Mexican-American Children. *Environ Health Perspect.* mai 2007;115(5):792- 8.
163. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Vedar M, Calderon N, et al. Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and IQ in 7-Year-Old Children. *Environ Health Perspect.* août 2011;119(8):1189- 95.
164. Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, et al. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci.* 15 mai 2012;109(20):7871- 6.
165. Horton MK, Margolis AE, Tang C, Wright R. Neuroimaging is a novel tool to understand the impact of environmental chemicals on neurodevelopment: *Curr Opin Pediatr.* avr 2014;26(2):230- 6.
166. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study. *Environ Health Perspect.* oct 2014;122(10):1103- 9.
167. von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ.* 20 mars 2019;I962.

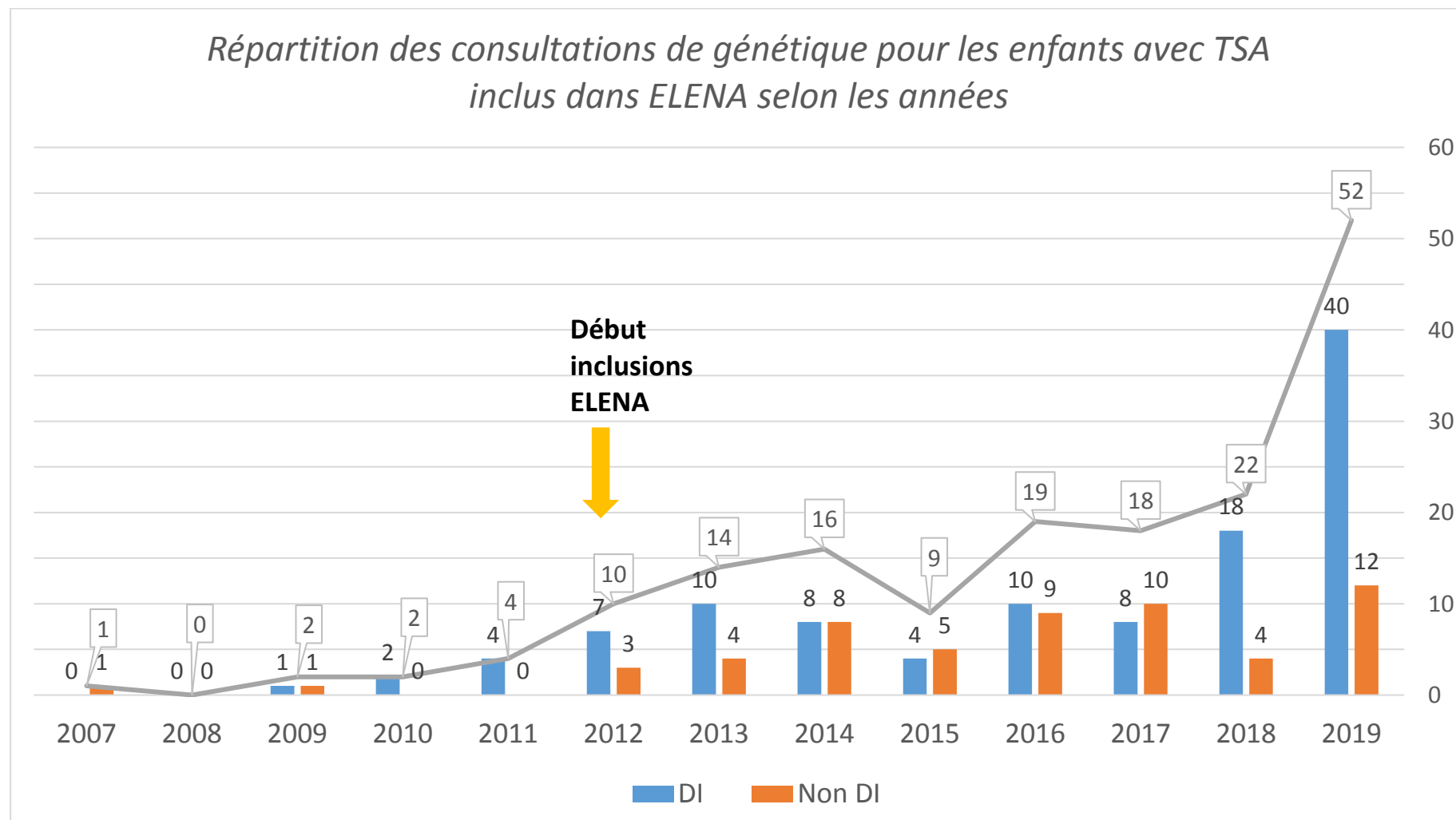
168. Baghdadli A, Miot S, Rattaz C, Akbaraly T, Geoffray M-M, Michelon C, et al. Investigating the natural history and prognostic factors of ASD in children: the multicentric Longitudinal study of children with ASD - the ELENA study protocol. *BMJ Open*. juin 2019;9(6):e026286.
169. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal BL, DiLavore PC, et al. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. juin 2000;30(3):205- 23.
170. Gotham K, Pickles A, Lord C. Standardizing ADOS Scores for a Measure of Severity in Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. mai 2009;39(5):693- 705.
171. Wiggins LD, Barger B, Moody E, Soke G, Pandey J, Levy S. Brief Report: The ADOS Calibrated Severity Score Best Measures Autism Diagnostic Symptom Severity in Pre-School Children. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 6 mars 2017 [cité 12 juin 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10803-017-3072-x>
172. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. oct 1994;24(5):659- 85.
173. Rutter M, LeCouteur A, Lord, C. *The Autism Diagnostic Interview-Revised*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services. 24. 659-685. CA: Western Psychological Services; 2003.
174. Howlin P, Savage S, Moss P, Tempier A, Rutter M. Cognitive and language skills in adults with autism: a 40-year follow-up. *J Child Psychol Psychiatry*. janv 2014;55(1):49- 58.
175. ELENA study group, Dellapiazza F, Michelon C, Oreve M-J, Robel L, Schoenberger M, et al. The Impact of Atypical Sensory Processing on Adaptive Functioning and Maladaptive Behaviors in Autism Spectrum Disorder During Childhood: Results From the ELENA Cohort. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 13 mars 2019 [cité 2 janv 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10803-019-03970-w>
176. ELENA study group, Rattaz C, Munir K, Michelon C, Picot M-C, Baghdadli A. School Inclusion in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders in France: Report from the ELENA French Cohort Study. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 29 oct 2019 [cité 2 janv 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10803-019-04273-w>
177. Gillberg C, Gillberg IC. Infantile autism: A total population study of reduced optimality in the pre-, peri-, and neonatal period. *J Autism Dev Disord*. juin 1983;13(2):153- 66.
178. Bryson SE, Smith IM, Eastwood D. Obstetrical Suboptimality in Autistic Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juill 1988;27(4):418- 22.
179. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism: Risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. mars 2012;91(3):287- 300.
180. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A, Rutter M. Obstetric Complications in Autism: Consequences or Causes of the Condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. févr 1997;36(2):272- 81.

181. Zwaigenbaum L, Szatmari P, Jones MB, Bryson SE, Maclean JE, Mahoney WJ, et al. Pregnancy and Birth Complications in Autism and Liability to the Broader Autism Phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mai 2002;41(5):572- 9.
182. Deb S, Prasad KBG, Seth H, Eagles JM. A comparison of obstetric and neonatal complications between children with autistic disorder and their siblings. *J Intellect Disabil Res*. 15 févr 2007;41(1):81- 6.
183. Wallace AE, Anderson GM, Dubrow R. Obstetric and Parental Psychiatric Variables as Potential Predictors of Autism Severity. *J Autism Dev Disord*. sept 2008;38(8):1542- 54.
184. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)*. déc 2016;92(6):595- 601.
185. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. Bhutta ZA, éditeur. *PLOS ONE*. 17 oct 2017;12(10):e0186287.
186. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 16 nov 2018;67(45):1279.
187. Codina-Solà M, Pérez-Jurado LA, Cuscó I, Serra-Juhé C. Provision of Genetic Services for Autism and its Impact on Spanish Families. *J Autism Dev Disord*. oct 2017;47(10):2947- 56.
188. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med*. juill 1999;29(4):769- 86.
189. Ory SJ. The national epidemic of multiple pregnancy and the contribution of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. oct 2013;100(4):929- 30.
190. *Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2015*. Agence de la Biomédecine; 2015.
191. Holness N. High-Risk Pregnancy. *Nurs Clin North Am*. juin 2018;53(2):241- 51.
192. Bérard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort – Prevalence of Medication Use during Gestation and Pregnancy Outcomes. Croy A, éditeur. *PLoS ONE*. 4 avr 2014;9(4):e93870.
193. Dageville C. Le début de la vie d'un grand prématuré: expliqué à ses parents. 2011.
194. INSERM, DREES. *Enquête nationale périnatale : Rapport 2016*. INSERM, DREES; 2017 oct.
195. Sheiner E, Abramowicz JS, Levy A, Silberstein T, Mazor M, Hershkovitz R. Nuchal cord is not associated with adverse perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. mai 2006;274(2):81- 3.
196. Razaz N, Cnattingius S, Joseph K. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *BMJ*. 7 mai 2019;l1656.
197. Sutter J, Tabah L. Frequence et repartition des mariages consanguins en France. *Popul Fr Ed*. oct 1948;3(4):607.

198. Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Helenius H, Gissler M, Brown AS, et al. Parental Age and Risk of Autism Spectrum Disorders in a Finnish National Birth Cohort. *J Autism Dev Disord.* nov 2013;43(11):2526- 35.
199. Fombonne E, Rogé B, Claverie J, Courty S, Frémolle J. Microcephaly and Macrocephaly in Autism. *J Autism Dev Disord.* 1999;29(2):113- 9.
200. Zachor DA, Ben-Itzhak E. Specific Medical Conditions Are Associated with Unique Behavioral Profiles in Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci* [Internet]. 22 sept 2016 [cité 17 févr 2020];10. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnins.2016.00410/abstract>
201. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Craddock MM, Anand KJS. Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm: A Meta-analysis. *JAMA.* 14 août 2002;288(6):728.
202. MacDonald M, Lord C, Ulrich DA. Motor Skills and Calibrated Autism Severity in Young Children With Autism Spectrum Disorder. *Adapt Phys Act Q.* avr 2014;31(2):95- 105.
203. Ohara R. Association between Social Skills and Motor Skills in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 12 déc 2019;

ANNEXES

Annexe 1 : Répartition des consultations de génétique pour les enfants avec TSA inclus dans ELENA selon les années



Annexe 2 : trame du dossier génétique intégré dans Clinsight



Etude des déterminants de l'évolution dans une cohorte d'enfants et adolescents avec Troubles du Spectre Autistique

PRENOM : |_|_| (1^{ère} lettre du prénom)

NOM : |_|_| (1^{ère} lettre du nom)

DATE DE NAISSANCE : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

N° PATIENT : C|_|P|_|_|_|_|

DOSSIER DE GENETIQUE	
DATE DES CONSULTATIONS	
_ _ / _ _ / _ _ _ _	
_ _ / _ _ / _ _ _ _	
_ _ / _ _ / _ _ _ _	
_ _ / _ _ / _ _ _ _	
_ _ / _ _ / _ _ _ _	
_ _ / _ _ / _ _ _ _	

DIAGNOSTIC DE PRECISION

La recherche d'un diagnostic de précision a-t-elle été effectuée chez le patient : Oui Non

Si oui, résumé et conclusions des investigations :

.....

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Forme familiale : Oui Non

Si oui :

- Trouble neuro-développemental : TSA DI Schizophrénie Epilepsie
 Encéphalopathie épileptique TDAH

Autre, préciser :

.....

- Cancer, préciser :

.....

- Pathologie cardiovasculaire, préciser :

.....

Autres antécédents familiaux :

détailler =.....

.....

	MÈRE	PÈRE
Année de naissance :	_ _ _ _	_ _ _ _
Taille :	_ _ _ , _ cm	_ _ _ , _ cm
Poids :	_ _ _ , _ kg	_ _ _ , _ kg
PC :	_ _ , _ cm	_ _ , _ cm

EXISTENCE D'UNE CONSANGUINITE

Oui Non

Si oui, facteur de consanguinité :.....
.....

DONNEES OBSTETRIQUES

Pathologie développée au cours de la grossesse : Oui Non

Si oui :

- Au cours du 1^{er} trimestre : Oui Non
 - Si oui, détailler.....
.....
.....
- Au cours du 2^e trimestre : Oui Non
 - Si oui, détailler.....
.....
.....
- Au cours du 3^e trimestre : Oui Non
 - Si oui, détailler.....
.....
.....

Examen génétique prénatal : Oui Non

Si oui,

- caryotype sur Biopsie de trophoblaste
Détailler gènes étudiés
.....
.....
- caryotype sur liquide amniotique
Détailler gènes étudiés
.....
.....
- ACPA sur Biopsie de trophoblaste

Détailler gènes étudiés

.....
.....

- ACPA sur liquide amniotique

Détailler gènes étudiés

.....
.....

- Séquençage ciblé (un ou plusieurs gènes) sur Biopsie de trophoblaste

Détailler gènes étudiés

.....

- Séquençage ciblé (un ou plusieurs gènes) sur liquide amniotique

Détailler gènes étudiés

.....
.....

- Autre

Détailler gènes étudiés

.....
.....

Accouchement

Terme : |_|_| SA |_| jours

voie basse

césarienne

extraction instrumentale

ADAPTATION A LA VIE EXTRA-UTERINE

Score d'APGAR : |_|_| à 1 minute

|_|_| à 5 minutes

|_|_| à 10 minutes

Souffrance néonatale : Oui Non

Si

oui,

détailler.....

.....

PARAMETRES DE NAISSANCE

Taille : |_|_|, |_| cm

Poids : |_|_|_|_| g

PC : |_|_|, |_| cm

(DS)

(DS)

(DS)

AGE DES PREMIERES INQUIETUDES PARENTALES

Age : |_|_| ans |_|_| mois

Détailler =

.....
.....

EXAMEN CLINIQUE DU PATIENT

Age : |_|_| ans

Taille : |_|_|_|, |_| cm Poids : |_|_|, |_| Kg PC : |_|_|, |_|cm
(DS) (DS) (DS)

Age d'acquisition :

- Tenue de tête : |_|_| mois
- Tenue assise sans appui : |_|_| mois
- Marche bipède sans appui : |_|_| mois / non acquis
- Premiers mots : |_|_| mois / non acquis
- Premières phrases : |_|_| mois / non acquis

Trouble du sommeil	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Trouble de l'alimentation	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Troubles gastro-intestinaux	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

EXAMENS PARACLINIQUES

	Date	Lieu (Hôpital/clinique, ville)	Résultats
<u>IRM</u> Cérébrale	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
Spectroscopie	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
<u>EEG</u>	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
<u>Échographie cardiaque</u>	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
<u>ECG</u>	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
<u>Échographie abdominale</u>	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
/ <u>Échographie rénale</u>	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
<u>ORL</u> Audiométrie	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
PEA	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
<u>Ophtalmologie</u> Acuité visuelle	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
FO	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
Lampe à fente	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
PEV	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____
ERG	_ _ / _ _ /20	_____	_____
	_ _	_____	_____

EXAMENS GENETIQUES

CARYOTYPE Fait Non fait

Date |__|_|_|/|__|_|_|/20|__|_|

Lieu :

Résultats :

PUCE ADN Fait Non fait

Lieu (laboratoire): CHU Montpellier

Type de puces : Agilent Affymetrix Illumina

VOUS (variant de signification indéterminé) Oui Non

Détailler :

.....
.....

BIOLOGIE MOLECULAIRE

Gènes :

X Fragile : Normal Anormal Non fait

Autres gènes :

- Nom du gène _____ Normal Anormal ;

Si anomalie, préciser :

.....
.....

- Nom du gène _____ Normal Anormal

Si anomalie,

préciser :

.....

- Nom du gène _____ Normal Anormal

Si anomalie,

préciser :

.....

Lieu d'analyse (laboratoire) :

.....
.....

Panel de gènes: oui non

Si oui, résultat :

.....
.....

Lieu d'analyse (laboratoire) :

.....

Exome : oui non

Si oui, résultat :

.....
.....

Lieu d'analyse (laboratoire) :

.....
.....

Génome : oui non

Si oui, résultat :

.....
.....

Lieu d'analyse (laboratoire) :

.....
.....

Conservation de sang : Fait Non fait

Si oui, lieu :

.....
.....

Diagnostic génétique de précision posé:

Oui Non

Détailler :

.....
.....

SYMPTOMES LEADERS

Description avec termes

HPO:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Annexe 3 : Plaquette d'information adressée par voie postale aux parents pour les inclusions des patients en génétique durant le semestre d'été 2019

La consultation de génétique clinique au centre de référence anomalies du développement à l'Hôpital Arnaud de Villeneuve

Comment venir ?

*Voiture/taxi : Une entente préalable de transport peut être établie si nécessaire

*Tram

Tram ligne 1 Arrêt Lapeyronie.



Dans l'hôpital Arnaud de Villeneuve :

Prendre l'entrée principale. Faire les étiquettes (UF4270 – consultations de génétique)

Suivre les flèches bleues (consultations de génétique)



Investigations génétiques nécessaires à la prise en charge de votre enfant dans le cadre de la cohorte ELENA



centre de référence
maladies rares



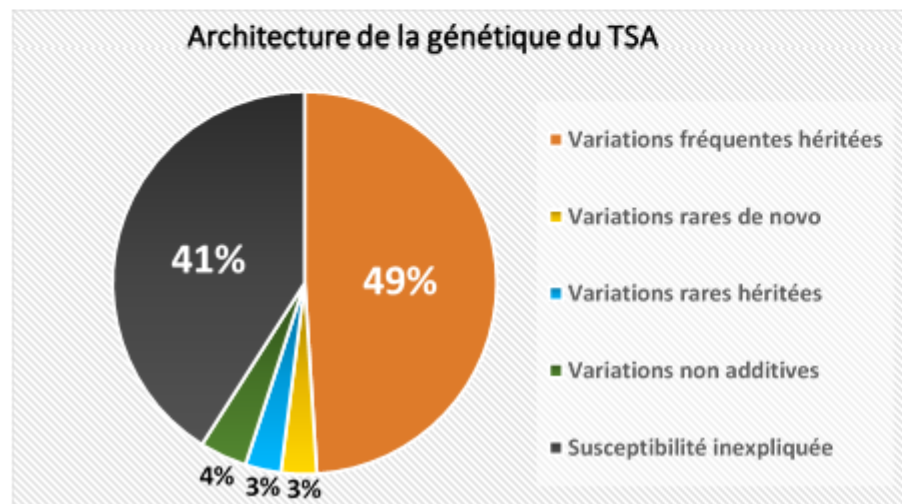
Chers Parents,

Votre enfant est pris en charge dans votre structure de soins.

Votre médecin vous propose de reprendre les investigations génétiques à la recherche de la cause des difficultés de votre enfant

Pourquoi (re)faire des examens génétiques alors que ma priorité est l'autonomie et la prise en charge de mon enfant ?

L'héritabilité du TSA, c'est-à-dire le poids des facteurs génétiques influençant sur le développement du trouble, est actuellement estimée à 83%. Nous savons maintenant que ce sont des associations de mutations génétiques qui sont le plus souvent à rechercher car les mutations génétiques uniques ne représentent que 3 à 12% des causes de TSA. A l'heure actuelle en France, la HAS recommande une batterie de tests génétiques pour chaque enfant avec TSA. Cependant, les tests diagnostiques se limitent pour la plupart des patients à une analyse de mutations génétiques uniques. La majorité des cas de TSA restent donc génétiquement non diagnostiqués. Pourtant, l'identification d'un événement causal (diagnostic de précision) est importante pour votre famille car elle fournit une première explication aux problèmes de votre enfant, permet la juste prescription des examens et la mise en place d'une rééducation adaptée qui évite des examens et soins inutiles, coûteux et délétères pour votre enfant.



Ces avancées sont dues à une nouvelle technique, le séquençage haut débit (ou séquençage nouvelle génération).

L'état Français a mis en place des structures pour que votre enfant bénéficie de ces examens dans le cadre du plan France médecine génomique 2025 (Projet DEFIDIAG).

Plus d'informations sur le séquençage nouvelle génération et DEFIDIAG

<http://anddi-rares.org/bibliothèque-anddi-rare/s/la-cinematheque/diagnostic-des-maladies-rares-apport-du-sequençage-de-nouvelle-génération.html>

<https://www.avie.san.fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/plan-france-medicine-génomique-2025>

Quel(s) avantage(s) de faire des analyses génétique ?

L'identification de la cause précise génétique des difficultés de votre enfant permet de :

- Expliquer avec précision les difficultés de l'enfant
- Mieux faire reconnaître les difficultés auprès de la MDPH et de la CPAM
- Réaliser le juste soin (pas d'examen inutile)
- Mieux préciser pour les autres membres de la famille (dont les frères et sœurs) leur risque d'avoir un enfant avec les mêmes difficultés.
- Parfois proposer un dépistage de complications et/ou une prise en charge plus spécifique et adaptée aux besoins de votre enfant

Quel(s) inconvénients de faire des analyses génétique ?

Cet examen nécessite une consultation sur un autre lieu de vie et une prise de sang chez votre enfant et ses 2 parents.

Comment se déroule la visite pour les examens génétique ?

La visite se déroule en 2 étapes :

Après avoir fait les étiquettes à l'accueil de l'hôpital Arnaud de Villeneuve (prévoir 45 minutes)

- une consultation avec le médecin généticien qui dure entre 1h00 et 1h30 à l'hôpital Arnaud de Villeneuve, service de génétique clinique, centre de référence Anomalies du développement, syndromes malformatifs. Le médecin vous fera remplir une autorisation de réalisation des analyses génétique (si tutelle ou curatelle, prévoir les documents d'autorisation nécessaire)

puis

- une prise de sang de votre enfant et de vous-même (2 parents biologiques).

A la fin de la prise de sang vous pourrez rentrer chez vous.

Où se situe la visite pour les examens génétique ?

La consultation et les prélèvements se dérouleront dans le service de génétique clinique à l'hôpital Arnaud de Villeneuve. Les locaux sont calmes. L'attente est en général peu importante quand il y en a. Le prélèvement est fait par des infirmières ayant l'habitude des enfants avec difficultés d'apprentissage. Plusieurs solutions antalgiques sont possibles.

Quels délais pour mes résultats ?

Il faudra attendre environ 1 an avant d'avoir les résultats.

Ces résultats seront rendus lors d'une consultation de génétique dédiée.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RÉSUMÉ

Titre : ETUDE DES FACTEURS PERINATAUX EN LIEN AVEC LA SEVERITE DU TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE AU SEIN DES PATIENTS DE LA COHORTE ELENA

Auteur : **Lucile MAZIERES**

Contexte : Le trouble du spectre autistique (TSA) concerne en France 1 enfant sur 100. Ce trouble se manifeste par une grande variabilité de l'expression clinique et de l'intensité des symptômes, dont l'étiologie reste mal caractérisée car complexe et multifactorielle. Les facteurs périnataux ont déjà été largement étudiés en tant que facteurs de risque du TSA, mais très peu en tant que facteurs de sévérité du trouble.

Objectif : L'objectif principal est d'étudier s'il existe une association entre des facteurs périnataux et la sévérité de l'autisme, évaluée par le score ADOS-CSS. Les objectifs secondaires sont d'étudier les facteurs périnataux en association avec le niveau intellectuel (Best Estimate QI) et avec le fonctionnement adaptatif (Vineland II), ainsi que d'étudier les âges développementaux en association avec la sévérité, le niveau intellectuel et le fonctionnement adaptatif.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude multicentrique (impliquant deux centres), observationnelle rétrospective, transversale et analytique. Les patients inclus devaient faire partie de la cohorte ELENA, être rattachés aux centres de Montpellier ou Nîmes et avoir eu une consultation de génétique.

Résultats : 169 patients ont été inclus dans l'étude. La menace d'accouchement prématurée est associée à une augmentation du score de sévérité ADOS-CSS. Les complications obstétricales et pathologies placentaires sont associées à une péjoration du fonctionnement adaptatif évalué par le sous-score « Communication » de la Vineland II. Un âge de la marche plus tardif est associé à une diminution du niveau intellectuel du patient et à une péjoration de son fonctionnement adaptatif.

Conclusion : Ces résultats suggèrent qu'il serait possible d'identifier des marqueurs précoces de sévérité d'un TSA. Avec ce travail, nous espérons apporter des arguments supplémentaires pour le repérage précoce et la prise en charge de la sévérité du TSA chez les enfants porteurs de ce diagnostic. De plus, ces résultats pourraient permettre d'identifier des sous-groupes de patients plus homogènes partageant les mêmes facteurs de sévérité et probablement des mécanismes physiopathologiques communs.

MOTS CLES : trouble du spectre autistique, facteurs périnataux, âges développementaux, sévérité, fonctionnement adaptatif, niveau intellectuel.