



Eric Fombonne

L'autisme, une épidémie ?

Ces dernières années, on a assisté à une augmentation considérable de la prévalence de l'autisme, et ce partout dans le monde. D'aucuns y voient un signe d'une dégradation environnementale qui augmenterait la fréquence des troubles envahissants du développement (TED), et sortent carrément les grands mots de "catastrophe sanitaire" et d'"épidémie". Mais qu'en est-il vraiment ? La question est posée à Eric Fombonne, ex-chercheur Inserm et actuel titulaire de la Chaire de recherche du Canada en psychiatrie de l'enfance et de l'adolescence à l'université McGill à Montréal, après un passage au King's College de Londres. L'homme est reconnu au plan international pour son expertise en psychiatrie épidémiologique de l'enfance, particulièrement dans le domaine de l'autisme.

Devant la flambée des chiffres annoncés pour l'autisme, certains avancent le terme d'épidémie. Mais peut-on vraiment parler d'épidémie ?

Pas du tout ! Tout ce qu'on sait est basé sur des études de prévalence, qui ont effectivement rendu des chiffres croissants au fil du temps. Ainsi dans les années 1970, on estimait le nombre de cas de 4 à 5 pour 10 000 personnes. Mais alors, on ne tenait pas compte de l'ensemble des troubles envahissants du développement de type autistique, notamment les formes atypiques ou les tableaux incomplets. Les années 1980 ont vu une véritable révolution dans les concepts, dans la manière d'envisager ces TED. Si bien qu'entre 1992 et 1994, on a considérablement élargi le spectre de l'autisme au syndrome d'Asperger, aux formes atypiques et aux TED non spécifiques. D'une définition restreinte, on a élargi les frontières du diagnostic, ce qui a abouti à des chiffres de l'ordre de 20/10 000 dès 1994.

Mais comment en est-on arrivé à un chiffre 3 fois plus élevé aujourd'hui ?

En fait, tout est parti de nos travaux au King's College de Londres. En 1998–1999, Suniti Chakrabarti et moi-même avons conduit une enquête dans la province du Staffordshire (*JAMA. 2001 Jun 27;285(24):3093–9*), qui différait de tout ce qui avait été fait auparavant en ce que sa démarche était nettement plus proactive. Avant cela, on se contentait d'études passives où seulement les cas déjà diagnostiqués ou en traitement étaient compilés.

Cette fois-ci, nous avons ratissé plus large, en nous adressant à tous les professionnels en première ligne dans la détection de cas suspects. Infirmières, orthophonistes et même les médecins généralistes ont reçu une formation et des outils de repérage des signes évocateurs de TED, et étaient invités à orienter les enfants, dès la présence d'un seul item diagnostique, vers un centre d'expertise où le diagnostic final et la caractérisation du profil des patients étaient effectués par de vrais spécialistes de l'autisme. Ce qui nous a donné une prévalence globale des TED de 62–63/10 000, 16,8/10 000 pour l'autisme à proprement parler, et 45,8/10 000 pour les autres TED.

Cette prévalence n'a-t-elle pas tendance à augmenter avec le temps ?

Pas que l'on sache. Dans un article qui sera publié en juillet 2006 par le journal *Pediatrics*, nous montrons d'une manière similaire qu'en 2006, à Montréal, la prévalence atteint 65/10 000. Soit 0,6 % de la population, ou pour être plus parlant encore, 1 enfant sur 165. Mais on ne peut pas comparer ce taux à ceux du passé. Pour dire qu'il y a épidémie, ou augmentation sensible de la prévalence, il faudrait des études d'incidence, toujours les mêmes, année après année, mais ces données ne sont disponibles dans aucun pays. Alors, bien sûr, on ne peut pas totalement éliminer la possibilité qu'il y ait une augmentation de l'incidence. Il n'y a absolument aucune hypothèse fermée, mais en l'instance il n'y a aucune raison de paniquer.

Quelles raisons pourrait-on trouver à une éventuelle augmentation de l'incidence, s'il y en avait une ? L'environnement ?

En effet, c'est l'argument principal émis par certains auteurs. Deux hypothèses environnementales ont été proposées.

La première concerne l'immunisation ROR (rougeole–oreillons–rubéole), un vaccin vivant atténué, qui ne contient pas de thiomersal, donc pas de mercure. Le gastroentérologue londonien Andrew Wakefield a semé le trouble en affirmant avoir retrouvé une infection virale persistante par la souche vaccinale contre la rougeole dans le tube digestif de jeunes patients (15–24 mois) présentant un tableau de symptômes gastro–intestinaux avec syndrome neurologique régressif. Selon lui, les troubles digestifs modifieraient la perméabilité intestinale, permettant à des substances neurotoxiques de passer de la lumière intestinale jusque dans le sang, un passage suffisant à provoquer des lésions neuronales et un arrêt du

développement neurologique des sujets. CQFD. Or aucune équipe n'a pu reproduire ces observations, et tous les indices épidémiologiques s'accordent à écarter cette hypothèse.

Mais il reste au Royaume–Uni de nombreux fidèles de Wakefield, et c'est regrettable. Car avec sa théorie, la couverture vaccinale contre la rougeole est passée de 94 % en 1998 à 82 % en 2004, un taux insuffisant pour assurer la protection de la population. Or le danger de rougeole existe, pas seulement dans les pays en voie de développement : en 1999–2000, des épidémies en Hollande et en Irlande ont tué cinq enfants, et plusieurs dizaines ont été hospitalisés dans un état grave. En 1990–1991, une épidémie de rougeole a frappé les Etats–Unis et 150 personnes en sont mortes. A chaque fois, le taux de couverture vaccinale était tombé bien en–dessous du seuil critique de 90 %.

La seconde piste touche elle aussi à la vaccination...

Oui, l'autre hypothèse, celle du mercure sous forme d'éthylmercure contenu dans le thiomersal des vaccins non vivants – un stabilisateur employé pour prévenir les infections bactériennes – semblait bien plus plausible biologiquement. Le mercure est connu pour sa toxicité cérébrale, et l'intoxication au mercure mime certains aspects des troubles autistiques. L'alerte a été sonnée par une étude qui a tout simplement additionné les doses d'éthylmercure reçues entre 0 et 2 ans si le calendrier vaccinal est strictement respecté. Les auteurs de cette étude s'alarment que le chiffre obtenu dépasse de beaucoup les seuils fixés par l'OMS ou l'EPA (l'*Environmental Protection Agency* américaine, nldr).

Mais tout d'abord, il faut savoir que ces normes sont faites pour protéger l'ensemble de la population, et qu'elles correspondent non à un seuil de toxicité mais à un seuil de protection maximale. Ensuite les auteurs n'ont pas tenu compte de l'excrétion urinaire et fécale : la durée de vie de l'éthylmercure chez le jeune enfant ne dépasse pas 14 jours. Leur calcul est donc absurde, car à coups de petites expositions épisodiques comme cela arrive avec les vaccinations, le seuil n'est jamais dépassé. Enfin, on n'a constaté aucune corrélation ni dans l'apparition des TED et la teneur en mercure mesurée dans les cheveux et le sang, ni dans l'évolution de l'incidence des TED avec la variation d'exposition au mercure, lorsque le thiomersal a été retiré des vaccins (Fombonne *et al. Pediatrics*, juillet 2006, sous presse).

Une nouvelle piste qui ne tient pas la route, donc, mais comme on ne peut exclure que certains facteurs environnementaux puissent jouer un rôle dans la survenue de l'autisme, nul doute que de nouvelles hypothèses germeront à l'avenir...

Propos recueillis par Sébastien Le Jeune

- L'autisme, une épidémie ?
- Des images plein la tête
- La psychiatrie génétique en action
- Développement de tests de diagnostic et autisme
- Une prise en charge encore difficile
- Le défi de l'enfant autiste : une histoire de l'autisme

L'autisme et les TED

Décrit en 1943 par Léo Kanner, l'autisme est un trouble sévère du développement de l'enfant apparaissant avant l'âge de trois ans. Il est caractérisé par un isolement, une perturbation des interactions sociales, des troubles du langage, de la communication non verbale et des activités stéréotypées avec restriction des intérêts. Avec les troubles qui lui sont apparentés, il forme un ensemble de syndromes regroupés dans la classification internationale des maladies (CIM10) sous le terme de "troubles envahissants du développement" (TED), qui comporte essentiellement :

- l'autisme dans ses diverses formes (infantile et atypique),
- d'autres troubles désintégratifs de l'enfance,
- le syndrome d'Asperger,
- le syndrome de Rett.

L'autisme est plus fréquent chez les garçons que chez les filles (4 pour 1). Il s'associe à un retard mental dans environ 75 % des cas. De plus, près de la moitié des sujets autistes ne développent pas un langage verbal. Ainsi à l'âge adulte, seules 5 à 15 % des personnes atteintes d'autisme deviennent autonomes. L'autisme est défini actuellement sur des critères clinico-comportementaux, avec de grandes variations tant sur les manifestations cliniques, les pathologies et déficiences associées, l'âge du début des troubles que l'évolution. Les mécanismes cérébraux, génétiques et cognitifs qui sous-tendent cette pathologie n'ont pas encore été identifiés.



Zones activées par la vision d'une expression corporelle dynamique de peur, vue à l'IRMf

Crédit: Julies Grèzes,
CNRS-Collège de France,
Paris

Des images plein la tête

Les anomalies du développement en jeu dans l'autisme ont en toute logique des conséquences importantes sur le fonctionnement cérébral tel qu'il est observé grâce à l'imagerie médicale. Il aura fallu attendre les années 1980 pour que les premiers résultats voient le jour, et désormais, avec le perfectionnement des machines, les avancées sont de plus en plus significatives. A l'heure actuelle, les équipes Inserm qui investissent ce domaine sont à la pointe de la recherche. Voyage au cœur du cerveau en action...

« Historiquement, cette recherche a débuté dans les années 1980, en particulier dans l'unité Inserm de Gilbert Lelord à Tours qui était déjà alors très en avance par rapport à l'époque, raconte Monica Zilbovicius de l'U797 "Unité de recherche méthodologique Inserm-CEA : neuroimagerie en psychiatrie" à Orsay. A mon arrivée en France en 1998, j'ai donc commencé à collaborer avec eux, un travail qui se poursuit avec Catherine Barthélémy notamment. C'est important, ce lien avec des chercheurs qui sont également cliniciens, car nos résultats dépendent beaucoup sur une parfaite caractérisation clinique des patients. » L'intéressée est en effet non seulement chef d'équipe à l'U619 "Dynamique et pathologie du développement cérébral", elle est aussi pédopsychiatre, professeur de neurophysiologie et chef du service Troubles du développement au CHU de Tours. « C'est une originalité de l'équipe de Tours, explique-t-elle : dès le départ, toute l'équipe des chercheurs s'est installée dans les salles de l'hôpital. »

Cette synergie clinique-neuroimagerie n'a pas tardé à porter ses fruits. Dès

2000, la chercheuse d'origine brésilienne Monica Zilbovicius obtenait ses premiers résultats, en montrant que les patients autistes présentaient d'une part une diminution du débit sanguin au repos du lobe temporal – gyrus et sillon temporal supérieur – (grâce à la TEP, tomographie par émission de positons), et d'autre part une diminution de la concentration de substance grise aux mêmes endroits (avec l'IRM, imagerie par résonance magnétique). « *En plus d'anomalies fonctionnelles, nous avons donc également retrouvé des anomalies anatomiques. Ces régions jouent un rôle essentiel dans le traitement des informations auditives et dans l'intégration de plusieurs modalités sensorielles. Ils interviennent aussi dans la "perception sociale" (du regard, de l'expression faciale par exemple). Le dysfonctionnement de ces régions cérébrales pourrait donc expliquer une partie des traits cliniques de l'autisme, notamment en raison de leur connections avec le système limbique et le cortex frontal et pariétal.* »

Une multiplication des collaborations

La chercheuse a étendu ses collaborations à l'équipe de Marion Leboyer, de l'U513 "Neurobiologie et psychiatrie" à Créteil, et à Nadia Chabane et Marie–Christine Mouren–Simeoni de l'hôpital Robert Debré (Paris). Avec Marion Leboyer, Monica Zilbovicius est allée plus avant dans la caractérisation des anomalies fonctionnelles dans l'autisme. En juillet 2004, les 3 équipes réunies publiaient dans *Nature Neuroscience* une étude démontrant que les sujets souffrant d'autisme n'activaient pas les régions spécifiques à la voix du sillon temporal supérieur en réponse à la voix humaine, alors que le schéma d'activation était normal pour les sons non–vocaux. Ce qui suggère que dans l'autisme, il pourrait y avoir une anomalie du traitement cortical des informations auditives importantes dans les interactions sociales.

Parallèlement, avec Nadia Chabane et Marie–Christine Mouren–Simeoni, elle a montré récemment que plus le syndrome autistique était sévère – mesuré par le score à l'ADI–R (*Autism Diagnostic Interview–Revised*) – et plus le flux sanguin cérébral était bas dans le gyrus temporal supérieur gauche. Ainsi l'hypoperfusion de cette zone serait liée à la sévérité du comportement autistique. « *Nous avons pour projet désormais d'implémenter l'imagerie dans les essais thérapeutiques.* »

Par ailleurs, elle a un nouveau projet : celui de mettre en commun les fruits de la recherche en neuroimagerie et ceux de la recherche en génétique, en collaborant avec Arnold Munnich de l'U781 "Génétique et épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement" (hôpital Necker, Paris) et Thomas Bourgeron (Institut Pasteur, Paris). « *Avec ces travaux, nous espérons pouvoir définir des sous–groupes de troubles autistiques, ce qui pourrait à terme permettre d'affiner le diagnostic et la prise en charge des patients* », indique–t–elle.

D'autres pistes en perspective

Il y a bien entendu d'autres équipes et chercheurs Inserm dans cette discipline. Ainsi Julie Grèzes, chercheuse Inserm au sein du laboratoire de Physiologie de la perception et de l'action (UMR CNRS–Collège de France, Paris), s'intéresse-t-elle à un autre aspect des perturbations des interactions sociales dans l'autisme, celui ayant trait à la communication non-verbale.

Nicole Bruneau et Joëlle Martineau, chercheuses Inserm à Tours (U619) s'intéressent aux particularités sensorielles et sensori-motrices associées à l'autisme. Nicole Bruneau utilise les méthodes d'imagerie électrique à partir des réponses recueillies dans l'électroencéphalogramme. Elle montre que les réponses cérébrales ne sont pas modulées en fonction de l'intensité de la stimulation sonore. Cette difficulté à "mettre au point" sur les sons est d'autant plus marquée que les enfants autistes présentent des perturbations importantes de la communication et du langage. Les travaux de Joëlle Martineau et de son groupe portent sur la relation entre perception visuelle du mouvement et interaction socio-émotionnelle. Elle a ainsi mis en évidence un déficit des mécanismes cérébraux impliqués dans les ajustements posturo-moteurs chez les enfants avec autisme.

Marie Gomot, dans la même équipe, se penche quant à elle sur un phénomène encore peu étudié : l'intolérance au changement chez les patients autistes. *« C'est le troisième critère diagnostique de l'autisme, détaille-t-elle. Les patients montrent des comportements répétitifs, avec un attachement à la routine et une véritable peur du changement. Même chez les sujets avec un bon niveau de langage, on retrouve des habitudes de vie figées – toujours le même type de vêtements par exemple – et un manque de souplesse dans la relation à l'autre, et on observe des réactions vives si on tente d'empêcher le déroulement d'un rituel. Nous nous sommes donc demandés s'il existait des anomalies dans la perception du changement et quelles fonctions étaient perturbées. »*

Ses travaux allient l'IRM fonctionnelle et l'électrophysiologie, c'est-à-dire l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau à l'aide d'électrodes. *« Il s'agit de la méthode d'exploration non invasive la plus fine en termes de définition temporelle, avec une précision de l'ordre de la milliseconde. Par contre, il a fallu pallier le manque de précision dans la localisation cérébrale en ayant recours à des algorithmes de traitement du signal très complexes, développés par l'équipe d'Olivier Bertrand et Marie-Hélène Giard, de l'U280 "Processus mentaux et activation cérébrale" à Lyon. »*

En soumettant les patients à des séquences de stimulation auditive particulières, les chercheurs ont observé que, lors de l'émission d'une stimulation déviante – différente du schéma habituel, la réaction cérébrale était très spéciale, avec une activation atypique au niveau frontal. La réponse était en outre plus précoce et plus rapide que chez les sujets normaux. *« De plus, ces anomalies cérébrales apparaissent liées à l'indice comportemental : plus l'anomalie est marquée et plus grande est l'intolérance au changement.*

En lien avec Simon Baron–Cohen à Cambridge, nous avons montré par la suite grâce à l'IRM fonctionnelle que ces anomalies provenaient d'une région spécifique du lobe frontal gauche impliquée dans les processus d'attention. »

Vers des pôles d'excellence sur l'autisme

L'intérêt de ces recherches ne s'arrête pas à la pure définition des mécanismes cérébraux qui sous-tendent la maladie. *« Tout cela nous aide à mieux comprendre la pathologie, ce qui contribuera certainement à mettre au point des stratégies thérapeutiques adaptées. Il faut cependant prendre garde à l'excès de "localisationnisme", et mettre progressivement en place les pièces du puzzle. En attendant, les partenaires éducatifs ont été vivement intéressés d'apprendre qu'il y a un vrai substrat biologique derrière cette intolérance au changement : l'individu autiste a d'énormes difficultés à contrôler ses réactions. Cela permet d'envisager des aménagements de l'environnement et de générer des stratégies de gestion des changements »*, explique Marie Gomot.

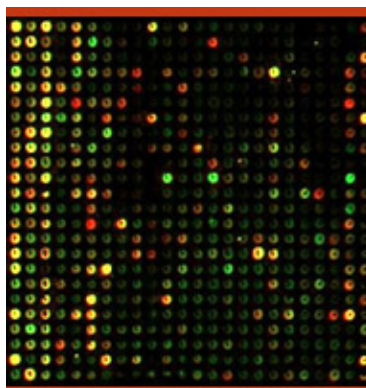
« En France en général, et à l'Inserm en particulier, nous avons des équipes de haut niveau, que ce soit en recherche clinique, en génétique ou en imagerie médicale, souligne Monica Zilbovicius. Mais elles sont peu nombreuses, pas toujours intégrées à des centres de diagnostic et de prise en charge de l'autisme, et les recherches se font souvent de façon non coordonnée. C'est pourquoi ma collègue Nathalie Boddaert et moi-même prônons la création de pôles d'excellence dans le diagnostic, la recherche et la prise en charge de l'autisme. Cela faciliterait la mise en relation des données scientifiques et cliniques, et favoriserait la mise en place de réseau. Ces pôles pourraient être créés au sein des centres hospitalo–universitaires possédant déjà une expertise dans le domaine de l'autisme... »

- [L'autisme, une épidémie ?](#)
- [Des images plein la tête](#)
- [La psychiatrie génétique en action](#)
- [Développement de tests de diagnostic et autisme](#)
- [Une prise en charge encore difficile](#)
- [Le défi de l'enfant autiste : une histoire de l'autisme](#)

Evénement

Dans le cadre du programme de l'Ecole de l'Inserm, Catherine Barthélémy organise les 19 et 20 octobre 2006 à Paris **un atelier Inserm sur l'autisme**, coordonné par elle-même, Charles Aussilloux et Jacqueline Nadel. Centré sur l'articulation entre la clinique et la recherche fondamentale, cet atelier s'adresse à tous les chercheurs, jeunes et moins jeunes, déjà engagés dans

la recherche sur l'autisme ou qui veulent se lancer dans ce domaine. « *C'est un événement pour en apprendre plus bien sûr, mais aussi pour se rencontrer. Dans le monde de la recherche, se connaître est essentiel* », estime Catherine Barthélémy.



Puce à ADN. Chaque point représente un gène, et la couleur indique si le gène est sur- ou sous-exprimé par rapport au contrôle
Crédit: Karine Clément, U755, Hôtel-Dieu, Paris

La psychiatrie génétique en action

Syndromes complexes et hétérogènes par excellence, les troubles envahissants du développement (TED) posent un véritable défi aux chercheurs, et tout particulièrement dans le domaine de la génétique. L'autisme est pourtant un trouble fortement héréditaire : le risque de récurrence dans les familles d'autistes est 45 fois plus élevé que dans la population générale, et lorsqu'un jumeau monozygote est atteint d'autisme, son frère ou sa sœur a un risque de 60 % d'être également autiste. Mais malgré cette très forte implication génétique, la recherche s'est longtemps heurtée à un mur, ne réussissant pas à mettre la main sur le moindre gène impliqué.

Comment expliquer ce long tâtonnement ? « *Les facteurs environnementaux et épigénétiques, c'est-à-dire les changements dans la cellule de l'accès à la séquence d'un gène sans modification de cette séquence, interagissent vraisemblablement avec une prédisposition génétique qui implique plusieurs gènes à risque* », explique Nicolas Ramoz, de l'U675 "Analyse phénotypique, développementale et génétique des comportements addictifs" (Bichat, Paris). Mais combien de gènes ? On ne le sait pas vraiment, même si, comme le précise Eric Fombonne, ex-chercheur Inserm et actuellement à l'université McGill de Montréal, « *certaines modèles prédictifs tablent sur 3 à 20 gènes majeurs* ».

Une autre difficulté provient du fait que les études ont longtemps porté sur des échantillons trop petits, trop hétérogènes, et souvent mal caractérisés cliniquement. Marion Leboyer, responsable de l'équipe de Psychiatrie génétique de l'U513 "Neurobiologie et psychiatrie" à Créteil, confirme qu'il lui

a fallu développer de nouvelles approches méthodologiques : « *Nous avons mis en place une collaboration européenne dès 1992, réunissant des équipes spécialisées dans l'autisme infantile dont l'équipe du Pr Christopher Gillberg de Göteborg, en Suède. Cette étude que je coordonne, dénommée Paris Autism Research International Sib–Pair Study (PARIS), nous a permis de réunir un grand échantillon de familles et de patients – et à l'heure actuelle nous avons dépassé les 500 familles avec un ou deux enfants atteints. En 1999, nous avons réalisé l'un des premiers criblages du génome dans un échantillon de 50 familles avec deux enfants atteints, identifié des régions candidates et cherché dans ces régions des gènes candidats.* »

Un aboutissement

L'année 2003 a vu le couronnement de cette méthode, avec enfin la découverte publiée dans *Nature Genetics* de deux mutations génétiques dans deux familles où deux garçons sont atteints, l'un d'autisme et l'autre du syndrome d'Asperger : celles de NLGN3 et NLGN4, qui empêchent la formation des neuroligines, des protéines d'adhésion cellulaire localisées au niveau des synapses – ce qui suggère qu'un défaut dans la formation des synapses prédisposerait à l'autisme. « *Ces gènes ont été retrouvés justement sur le bras court du chromosome X, l'une des régions candidates repérée lors du criblage du génome dans l'étude PARIS. Cette réussite a été rendue possible par la collaboration avec Thomas Bourgeron, de l'Institut Pasteur à Paris.* »

« *Dans la mesure où cette mutation a été retrouvée à la fois chez des patients atteints d'autisme et de syndrome d'Asperger, nous allons étendre nos travaux à ce syndrome, poursuit Marion Leboyer. Cette pathologie est encore mal connue, et peu ou pas diagnostiquée en France. Nous allons donc ouvrir une consultation spécialisée pour ces patients afin de leur proposer une évaluation clinique, cognitive et somatique et des prises en charges spécialisées. Là encore, nous espérons avoir des résultats avec cette démarche qui va du phénotype vers le génotype. Et en ce qui concerne les neuroligines, leur découverte nous incite maintenant à faire le "trajet retour", c'est-à-dire à repartir du génotype des NLGN pour revenir vers le phénotype...* »

De plus en plus de candidats

Et comme toujours, le plus important est que ces résultats ont été répliqués par d'autres équipes. C'est le cas notamment de celle de Christian Andres, de l'U619 "Dynamique et pathologie du développement cérébral" à Tours, qui a montré que le gène NLGN4 n'est pas seulement impliqué dans l'autisme, mais aussi dans certaines formes de retard mental – suggérant que dans certains cas, les deux pathologies pourraient avoir des origines génétiques communes. Le chercheur tourangeau explique comment on envisage de tester tel ou tel candidat : « *Il y a bien sûr eu des screenings systématiques, "genome-wide", mais ceux-ci sont chers, et souvent assez peu*

convaincants. Le recoupement de cinq d'entre eux a cependant permis l'identification de régions d'intérêt sur le chromosome 7, sur lequel nous travaillons donc. Mais sur l'autre chromosome qui nous intéresse, le 17, les gènes candidats ont été retenus sur d'autres critères. Par exemple, 5 à 10 % des enfants avec troubles autistiques présentent des anomalies chromosomiques, des cassures, duplications, translocations. Ainsi 3 gènes semblent déjà impliqués dans des déficiences mentales associées à l'autisme. On peut aussi partir d'anomalies biochimiques rencontrées chez les autistes, qui touchent souvent des récepteurs ou des transporteurs, notamment pour les neurotransmetteurs (sérotonine, glutamate...). C'est de cette manière que l'on a repéré un locus d'intérêt sur le chromosome 17. A l'heure actuelle, ce sont en tout une cinquantaine de gènes candidats que nous évaluons. »

On peut également se baser sur le fait que les garçons sont 4 fois plus touchés que les filles, ce qui amène à privilégier le chromosome X. Autre approche, passer par le biais de syndromes connexes, comme la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse, le syndrome de l'X fragile, qui sont dans 10 à 50 % des cas, selon les pathologies, associés à des troubles autistiques. L'X fragile, la forme la plus répandue de retard mental héréditaire et d'autisme, est justement le thème de prédilection de Barbara Bardoni, CR1 Inserm au sein de l'UMR 6543 à l'université de Nice–Sophia–Antipolis. Avec son équipe, elle s'est longtemps intéressée à la protéine FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*) qui est absente chez les patients atteints du syndrome de l'X fragile. Elle a mis en évidence que son partenaire cytoplasmique CYFIP1 interagit avec la voie RAC, connue pour son implication dans le retard mental. D'une façon intéressante, le knockout de CYFIP chez la drosophile pose des problèmes d'organisation des axones et des synapses. Chez l'humain, CYFIP1 est localisé sur le chromosome 15q11–13, une région dont les remaniements sont associés à des syndromes caractérisés par un retard mental et/ou un autisme.

« Puisque CYFIP1 apparaît comme l'un des potentiels gènes candidats pour l'autisme, notre équipe cherche à comprendre le mécanisme moléculaire qui serait à la base des voies de régulation : Rac–Cyfip1–FMRP et mGluR5–FMRP–CYFIP1. Nous cherchons aussi une éventuelle variation de l'expression de CYFIP1 chez des patients qui sont atteints d'autisme et qui sont sélectionnés en collaboration avec le CRA de Nice, le service de Génétique de l'hôpital Archet 2 (avec le Dr Houda Karmous–Benailly) à Nice également, ainsi que le Consortium qui est en train d'être créé par Nicolas Ramoz et Michel Simonneau (U675). »

Encore des efforts en vue

Le but n'est bien entendu pas de simplement trouver des gènes. Il s'agit à terme d'allier les observations génétiques et d'imagerie pour affiner le diagnostic et mieux caractériser les patients, plus facilement, pour les orienter vers de meilleures prises en charges et stratégies thérapeutiques. Tous ces exemples montrent la nécessaire cohésion qui doit exister entre les

chercheurs de disciplines fondamentales, les cliniciens... et les familles. Marion Leboyer : « *Cela a toujours été une préoccupation pour moi de maintenir cette intrication entre clinique, recherche clinique et recherche fondamentale. Mais mettre en place de cohortes, de réseaux ou des consultations spécialisées, cela demande énormément de moyens et de temps. Sans moyens supplémentaires pour les mettre en place, et sans le soutien des patients et de leurs familles, nous n'y arriverons pas.* »

« *Les parents sont très demandeurs, mais aussi très dynamisants et très actifs pour soutenir et orienter la recherche* », renchérit Catherine Barthélémy (U619, Tours). Sans les diverses associations de familles, mais aussi les fondations telles la Fondation France Télécom et la Fondation de France, la recherche en psychiatrie génétique en France ne serait pas où elle en est. « *Nous nous classons troisième au niveau international en termes de publications, derrière les Etats-Unis et le Royaume-Uni, se réjouit Christian Andres. On ne se débrouille donc pas si mal avec nos faibles moyens. Mais lorsque l'on regarde la formidable dynamique américaine, il devient clair qu'il faut faire un effort très important de financement et de recrutement si l'on ne veut pas devenir tout petit...* »

- L'autisme, une épidémie ?
- Des images plein la tête
- La psychiatrie génétique en action
- Développement de tests de diagnostic et autisme
- Une prise en charge encore difficile
- Le défi de l'enfant autiste : une histoire de l'autisme

ANR Neuro 2006

Pour la deuxième année consécutive, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) a lancé un appel à projets (AAP) intitulé "Neurosciences, neurologie et psychiatrie" (Neuro). Il s'agit en effet d'un domaine majeur de la recherche, car les maladies neurologiques et psychiatriques, ainsi que les déficiences sensorielles et motrices, sont fréquentes, souvent chroniques et handicapantes, et en Europe, ces affections sont à l'origine d'un tiers des dépenses de santé et d'un nombre considérable d'années de vie perdues ou vécues avec un handicap physique, intellectuel et social.

Le but de cet AAP est de promouvoir les recherches en neurosciences au plus haut niveau, d'encourager l'étude des bases biologiques des maladies neurologiques et psychiatriques et de favoriser ainsi la mise au point de traitements efficaces. Cette année, le champ de l'appel à projets s'articulait autour de cinq grands axes :

1 Embryologie et formation du système nerveux, établissement des

connexions

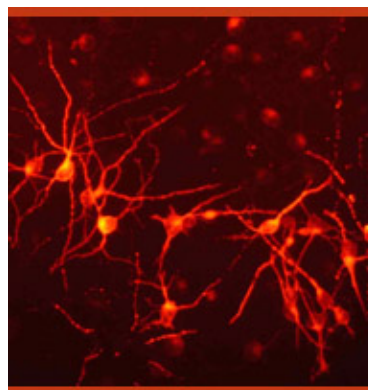
2 Biologie des cellules nerveuses et neurotransmission

3 Perception et action

4 Bases cérébrales de la cognition et du comportement chez l'homme et chez l'animal

5 Maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens

Les demandes de financement pouvaient atteindre jusqu'à 600 000 euros par projet, d'une durée maximale de 4 ans. L'ANR a confié la gestion opérationnelle de cet AAP à l'Inserm. En 2005, ce sont en tout 45 projets qui ont été financés (jusqu'à 200 000 euros).



Cellules neuronales différenciées depuis 7 j à partir de cellules souches neurales de rats (anticorps anti bêta III tubuline). Ces cellules servent à explorer les fonctions des gènes candidats au cours du développement du SNC.
Crédit: Christian Andres, U619, Tours

Développement de tests de diagnostic et autisme

par Georges Dagher

Inserm, Département de la Recherche Clinique et Thérapeutique

Dans un article publié dans *Molecular Psychiatry* (juillet 2005), Philippi *et al* de la société Integragen faisaient état d'un polymorphisme d'un gène codant pour une kinase, associé à l'autisme. Dans leur conclusion, les auteurs suggèrent que la dérégulation de l'activité de cette kinase pourrait être impliquée dans l'étiologie de l'autisme. Reprenant ces informations, la société Integragen annonçait sur son site Internet le développement d'un test de diagnostic de l'autisme. Aucune précision ou information n'est donnée sur les bases scientifiques sur lesquelles repose ce test. Cette information a été reprise par la presse.

Les tests génétiques ont un réel potentiel dans la mesure où ils informent, pour chaque individu, de la prédisposition à développer une pathologie donnée. Toutefois, la réalisation de tests génétiques dans le contexte des soins de santé humains nécessite au préalable une évaluation scientifique indépendante. Cette appréciation porterait notamment sur la validité analytique et clinique du test, ainsi que son utilité dans le diagnostic de la pathologie concernée.

L'annonce d'un test de diagnostic génétique par la société Integragen par

voie de presse soulève plusieurs problèmes d'ordres scientifique et éthique. Sur le plan médical, l'autisme est un trouble neuro-développemental avec une présentation clinique extrêmement hétérogène. L'autisme est associé, dans 10 à 25 % des cas à des maladies génétiques connues, comme la sclérose tubéreuse, le syndrome de l'X fragile, le syndrome d'Angelman ou certaines maladies métaboliques, à des anomalies chromosomiques ou encore à des infections comme la rubéole congénitale. Cependant, dans la majorité des cas, l'étiologie de l'autisme demeure inconnue et son diagnostic difficile à établir dans les premières années de la vie.

L'agrégation familiale et l'excès important de jumeaux monozygotes concordants par rapport aux jumeaux dizygotes démontrent la forte participation de facteurs génétiques dans l'autisme. De fait, parmi toutes les maladies psychiatriques, l'autisme est le syndrome à plus forte connotation génétique : l'héritabilité est supérieure à 90 % et le risque de récurrence pour un frère d'un sujet atteint est estimé à 45. Ainsi la possibilité de développer un test de diagnostic de l'autisme sur une base des caractéristiques génétiques a soulevé beaucoup d'espoir.

Un diagnostic de l'autisme permettrait une prise en charge et une stratégie thérapeutique adaptées. Les nombreuses recherches en génétique épidémiologique ont permis d'exclure une transmission mendélienne monogénique à pénétrance complète et suggèrent la participation de plusieurs gènes en interaction. En outre, l'autisme est considéré comme une pathologie génétiquement hétérogène, dans laquelle les gènes de susceptibilité peuvent varier d'un individu à l'autre.

Plusieurs études systématiques du génome dans des échantillons de familles à cas multiples, ont permis d'identifier plusieurs régions chromosomiques contenant des gènes de susceptibilité à l'autisme. Néanmoins, l'absence de mise en évidence de régions fortement liées à l'autisme dans ces divers criblages du génome suggère l'existence de loci multiples (peut-être e15) interagissant entre eux, sans qu'aucun n'ait un rôle majeur dans la prédisposition à l'autisme. Ainsi plusieurs spécialistes estiment que la poursuite de la recherche dans ce domaine permettrait une meilleure définition nosographique de la maladie.

La publication par Integragen d'un polymorphisme d'un gène du chromosome 16 associé à l'autisme est une information supplémentaire dans la connaissance de l'étiologie de la maladie, mais ne constitue pas pour autant une avancée spectaculaire dans son diagnostic. L'annonce par Integragen d'un test de diagnostic de l'autisme, alors que les fondements scientifiques de ce test n'ont pas été publiés dans des revues scientifiques spécialisées, ne permet pas une appréciation objective de sa validité et de son utilité.

Cette annonce, par voie de presse, souligne la nécessité d'une procédure d'évaluation d'un test génétique avant sa commercialisation. Aux Etats-Unis, le CDC a créé une commission scientifique indépendante chargée de vérifier la validité des tests génétiques. Avec le développement des informations génétiques dans différentes pathologies, la création d'une instance similaire

au niveau national ou européen s'avère indispensable. Cette instance serait chargée de vérifier que des critères préalablement définis ont été respectés avant l'usage en pratique clinique ou la commercialisation d'un test génétique.

Par ailleurs, le CCNE, dans son avis sur la commercialisation d'autotest permettant le dépistage de l'infection VIH et le diagnostic des maladies génétiques (N° 86), mettait en garde contre « *la simplification et parfois l'exagération médiatique des découvertes en génétique se traduisant par exemple par la découverte "du gène de..."*. Or, on sait le caractère le plus souvent multifactoriel et complexe des maladies à composante génétique. Les associations mises en évidence entre une pathologie et des marqueurs génétiques permettent certes de mieux comprendre les mécanismes en jeu dans ces maladies ainsi que les modes d'interaction des gènes avec des facteurs environnementaux, mais elles ont une application clinique bien modeste, même au niveau diagnostique. » Cette remarque d'ordre général s'applique particulièrement dans l'autisme, où l'angoisse des familles à avoir une fratrie autiste, doit impérativement être accompagnée par un conseil génétique approprié.

La progression des connaissances en génétique et la multiplication des données dans différentes pathologies, notamment dans les troubles mentaux, pose la question de la "normalité". Canguilhem, dans "Le Normal et le pathologique" (Paris, Presses Universitaires de France, 1966), considérait l'individu comme le sujet de ses normes. Cette affirmation signifie qu'il n'y a pas de normalité vitale et sociale en soi. Ce qui signifie, dans le domaine vital, qu'il n'y a pas de normes des normes, un étalon supérieur produit par la science, et capable de dire au-delà des individus, quel est leur rapport à la normalité. Ce qui ne veut pas dire pour autant que le normal et le pathologique se confondent, mais leur distinction ne vaut que pour un individu dans un état singulier avec un milieu de vie. L'état pathologique est d'abord défini par l'individu lui-même.

L'analyse produite par Canguilhem et reprise par Ricoeur dans "Le Juste 2" (Paris, Éditions Esprit, 2001) est remarquable par le fait qu'elle permet de relativiser le pouvoir de la science, en rapportant les événements de vie aux histoires des vivants – à leur biographie – en qualifiant les normes de la vie par les perspectives singulières que les sujets portent sur elles en fonction de leur propre histoire ; en prenant en considération la représentation sociale que l'on se fait de la maladie. La médecine, doit puiser dans les nouveaux savoirs – la génétique – des éléments de son efficacité sans pour autant se réduire à ces savoirs qu'elle convoque.

- L'autisme, une épidémie ?
- Des images plein la tête
- La psychiatrie génétique en action

- Développement de tests de diagnostic et autisme
- Une prise en charge encore difficile
- Le défi de l'enfant autiste : une histoire de l'autisme

A lire

Dans ce numéro, rubrique Ethique, le projet de réponse du Comité ERMES à une saisine de la Direction de la Recherche Clinique de l'Inserm



Zone sous-activée chez l'enfant autiste lors de l'audition d'un son nouveau, vue à l'IRMf
Crédit: Marie Gomot, U619, Tours

Une prise en charge encore difficile

Les pratiques de prises en charge des sujets autistes ont considérablement évolué au cours de ces trente dernières années. On est passé d'une approche à forte connotation psychanalytique, où la mère était considérée comme responsable des troubles de son enfant, à une stratégie qui mobilise à la fois les professionnels et les familles. En outre, cette évolution s'est basée sur l'idée qu'il est nécessaire d'offrir aux enfants autistes une prise en charge précoce et individualisée. « *Il est impératif d'ajuster les soins et modalités éducatives aux particularités de chaque enfant* », souligne Charles Aussilloux, du service de Médecine psychologique pour enfants et adolescents du CHU de Montpellier, et par ailleurs fondateur en 1999 du Centre de Ressources Autisme Languedoc-Roussillon, l'une des toutes premières structures de ce genre en France (voir ci-contre).

Mais en l'absence de connaissances suffisantes sur les facteurs qui pourraient expliquer la survenue d'un syndrome autistique, la prise en charge s'appuie sur des observations et des hypothèses sur le fonctionnement psychologique particulier des personnes autistes, sur l'aménagement de l'environnement et sur la lutte contre les conséquences des troubles en terme d'incapacités et de désavantages. Pour autant, l'évaluation des diverses pratiques reste un véritable casse-tête. « *On manque cruellement de descripteurs fiables et précis des modes de prises en charge. De plus, les prises en charge ne sont pas toujours celles que l'on croit que l'on fait, et dans la pratique il peut y avoir un écart entre ce qui est prescrit et ce qui est effectivement réalisé. Enfin, comme ces programmes sont le plus souvent composites, mêlant une approche globale et des éléments ponctuels centrés sur tel ou tel trait autistique, il est très difficile de déterminer ce qui est spécifique à une intervention précise dans les changements observés.* »

Il existe cependant un consensus autour de trois points majeurs : la précocité, l'éducation et la participation de la famille. Tout le monde s'accorde sur le fait qu'on a tout intérêt à s'occuper des enfants le plus tôt possible, dès l'apparition des premiers troubles du développement, car tout retard peut être préjudiciable, pour l'enfant comme pour sa famille. La composante éducative est devenue en une vingtaine d'années un élément de premier plan : « *On avait auparavant tendance à attendre que l'enfant soit assez mûr pour bénéficier de l'apprentissage. Mais désormais, on sait que l'éducation doit commencer de manière précoce, en parallèle avec les soins.* » Celle-ci peut comprendre des éléments qui vont à tout enfant, mais doit en plus comporter des actions spécifiques, qui tiennent compte notamment des difficultés de ces enfants à accepter la nouveauté, et de se repérer dans l'espace comme dans le temps. Enfin, il est une dernière certitude : la prise en charge ne peut se faire qu'avec les partenaires ordinaires de l'enfant. Et tout particulièrement les parents, dont le rôle est primordial pour aider les enfants. « *Les parents sont les experts de l'autisme de leur enfant*, insiste Catherine Barthélémy, de l'U619 "Dynamique et pathologie du développement cérébral" à Tours. *On a besoin d'eux à toutes les étapes de la prise en charge.* »

Hélas, en dehors de ces trois critères, il n'y a guère de consensus sur le choix des méthodes à utiliser. Les études à l'appui des différentes techniques sont certes parfois solides, mais ne permettent guère de généraliser, surtout en l'absence d'études comparatives. Ainsi toute prise en charge doit être guidée par les repères que sont l'âge du patient, ses caractéristiques individuelles et celle de son environnement. Mais « *l'hétérogénéité de l'autisme infantile est telle que sa prise en charge ne peut se concevoir à l'intérieur d'une méthode ou d'une technique isolée* », indique Charles Aussilloux. Et Catherine Barthélémy acquiesce : « *L'évaluation des pratiques de prises en charge est un axe indispensable de la recherche. Mais à l'heure actuelle, il ne faut pas céder aux effets de mode. Il convient d'adopter des stratégies multidisciplinaires, à moduler en fonction des caractéristiques des troubles autistiques et des troubles associés.* »

« *En tout état de cause, les différentes stratégies ne sont pas radicalement opposées, poursuit-elle, elles peuvent être complémentaires, et combinées de manière optimisée pour chaque enfant.* » Un avis partagé par Charles Aussilloux : « *Le fait que tous ces enfants soient très différents les uns des autres rend notre tâche plus ardue encore. On ne réfléchit plus sur ce qui est nécessaire à un enfant autiste en général, mais à ce qui est nécessaire à CET enfant, car ce qui est bon pour l'un pourrait être mauvais pour l'autre. J'aimerais être capable de pouvoir dire que tel enfant a besoin de ça ou ça, mais pour l'heure c'est virtuellement impossible. Devant l'éventail des possibilités, le souhait des familles est donc un point très important.* »

Les principales techniques de prises en charge

**Prises en charge éducatives spécifiques : le programme TEACCH
(*Treatment and Education of Autistic and related Communication
Handicapped Children*)**

Ce programme s'est développé à partir des années 1960, grâce aux recherches d'Eric Schopler et de Robert Jay–Reichler effectuées dans le cadre de l'Université de Caroline du Nord. Les auteurs de ce programme considèrent l'autisme comme une déficience organique des fonctions cognitives. Dans leur approche, l'accent est mis sur l'incompétence sociale considérée comme caractéristique du handicap. En 1972, l'État de Caroline du Nord créa la division TEACCH, le premier programme de Santé Publique à l'échelle d'un État des États–Unis, ayant pour but le diagnostic, le traitement et l'éducation des enfants autistes ainsi que la formation et la recherche dans ce domaine. Ce programme s'est répandu par la suite avec la même structuration dans d'autres États.

Dès qu'un enfant présente les caractéristiques de l'autisme, il est adressé vers un des centres régionaux. Une fois le diagnostic posé, les parents sont reçus au centre en consultations régulières. Des classes affiliées au programme TEACCH existent dans les écoles et les collèges où interviennent les "thérapeutes". Ce programme repose sur une prise en charge cognitive et comportementale dans laquelle parents et professionnels cherchent à développer les compétences de l'enfant autiste et à lui donner des stratégies de compensation. L'objectif est d'aider l'enfant dans son adaptation dans tous ses milieux de vie : la maison, la communauté et l'école.

L'accent est mis sur plusieurs points : la collaboration parents/professionnels (les parents doivent pouvoir comprendre et participer aux choix des buts pédagogiques), l'évaluation à l'aide d'outils standardisés tels que la CARS ou l'AAPEP pour élaborer un programme individuel adapté au profil particulier d'aptitudes et de déficits, l'aménagement de l'environnement quand un apprentissage n'est pas possible, la structuration de l'espace où l'enfant effectue toujours la même activité (minimisation des distracteurs, et enfin la structuration du temps qui favorisent la prévisibilité des événements, grâce à l'utilisation d'un agenda, de pictogrammes.

« Malgré des résultats plutôt encourageants, les conditions méthodologiques de réalisation de la plupart des études concernant TEACCH sont discutables (absence de groupe contrôle non traité, choix des paramètres pour analyser l'évolution et l'efficacité thérapeutique), indique Charles Aussilloux. Par ailleurs, l'absence d'étude comparant les résultats du programme TEACCH avec ceux obtenus par d'autres méthodes de prise en charge ne permet pas de conclure sur ses effets et une évaluation comparative s'avère nécessaire ».

Prises en charge comportementales intensives

Des stratégies et techniques comportementales destinées à réduire certains comportements indésirables et à promouvoir des comportements "souhaitables" chez les sujets autistes sont largement utilisées. Elles ont été

développées dès les années 1960 aux États–Unis au travers des travaux de recherche de Ivar Lovaas notamment, pour optimiser initialement les comportements des enfants porteurs d'un diagnostic de schizophrénie ou de psychose infantile. Elles s'appuient sur deux principes importants : la précocité et l'intensité de la prise en charge. Une analyse fonctionnelle des compétences est réalisée avant la mise en place d'un programme comportemental.

Ce programme, plus connu sous le nom d'ABA (*Applied Behavior Analysis*, analyse appliquée du comportement) vise à des apprentissages "conditionnés" de compétences élémentaires (s'asseoir, regarder) et à diminuer les comportements d'autostimulation et de d'automutilation. Le traitement se base sur des techniques de modification du comportement telles l'indication, l'estompage, le façonnement, les renforcements négatifs (punition, réprimande verbale) ou positifs (récompense), l'extinction, la généralisation et le maintien des comportements adéquats.

Ces prises en charge sont proposées de façon structurée, intensive (durée pouvant aller jusqu'à plus de quarante heures par semaine) et échelonnée sur plusieurs années). Généralement la première année de traitement consiste à réduire l'automutilation, à apprendre à l'enfant à faire des demandes élémentaires, à enseigner l'imitation, à établir des jeux appropriés avec les jouets et promouvoir l'extension du traitement dans la famille. La deuxième année de traitement met l'accent sur l'enseignement du langage expressif et abstrait. Le traitement s'étend jusque dans la communauté de l'enfant en vue de l'intégrer dans un groupe préscolaire. Dans la troisième année on enseigne à l'enfant l'expression émotive et les tâches pré–académiques comme la lecture, l'écriture, les mathématiques et l'apprentissage par observation en vue de l'intégrer dans une classe ordinaire de première année.

« De nombreuses études concluent à l'efficacité des méthodes comportementales intensives à partir de l'observation d'une amélioration de l'intelligence, du langage et de la sévérité symptomatique des enfants autistes pris en charge selon ces méthodes, précise Charles Aussilloux. Certains auteurs citent même des cas de "guérison", ce qui a favorisé l'engouement pour cette approche de nombreuses familles et de nombreux professionnels. Trois paramètres pronostiques de l'efficacité de ces méthodes apparaissent importants et sont discutés : leur intensité, leur précocité et le niveau de développement de l'enfant au début de sa prise en charge. Concernant l'intensité notamment, il existe une grande hétérogénéité méthodologique dans la littérature, qui rend difficile toute comparaison, notamment avec les autres méthodes. Il faut donc être prudent dans l'analyse des résultats : c'est d'autant plus nécessaire que le coût de cette méthode et l'investissement nécessaire de la part des familles sont importants et que des dérives sont observées dans son utilisation, venant pervertir le champ thérapeutique. »

Prises en charge intégrées

La prise en charge intégrée des enfants autistes suppose leur maintien dans leurs milieux habituels utilisés comme supports aux projets éducatifs et de soins. Les moyens spécialisés sont ajoutés aux moyens ordinaires en fonction des besoins de l'enfant et de sa famille. Cette approche a été développée et utilisée par Charles Aussilloux et Marie Françoise Livoir–Petersen à Montpellier depuis 1998. Ses principes reposent sur le respect des repères permettant à l'enfant de se développer et la mise à sa portée de ceux qui lui ont manqué, le soutien de l'entourage familial et social, l'addition de moyens spécialisés et de moyens normaux, la précocité de l'intervention modulée dans son intensité au fur et à mesure de l'évolution de l'enfant et formulée en projet individualisé, la cohérence et la continuité des soins assurés par une personne référente, et l'évaluation initiale des ressources de l'enfant et de son entourage.

En pratique, cette technique implique des moyens spécifiques pour faciliter le repérage de l'enfant dans ses confrontations au milieu et pour l'aider à s'appuyer sur la composante émotionnelle de ses relations (stabilité du milieu, désignation d'une personne référente, accompagnement proche lors des moments de transition), et des moyens non spécifiques pour soutenir le développement de l'enfant malgré ses troubles (abord corporel et rééducatif, appoint médicamenteux, adaptation des conditions d'acquisition des compétences, psychothérapie). Cela se fait par un travail indirect auprès des partenaires de l'enfant (informations, échanges pour améliorer la compréhension des symptômes), et par un travail direct auprès de l'enfant avec deux objectifs : lui permettre de découvrir et d'augmenter ses capacités dans les différents domaines de son développement, et par ailleurs faire connaître ces facettes aux personnes qui s'occupent de lui.

« Selon moi, note Charles Aussilloux, certains enfants ont de fortes capacités d'évolution, même intégrés dans un milieu normal, et j'estime que pour ceux-là la dose d'intégration doit être forte. Ce n'est pas l'avis de tous le monde, car certains jugent au contraire que pour ces enfants, il est préférable d'avoir recours à des programmes spéciaux, très encadrés comme l'ABA (voir plus bas) par exemple. En tous les cas, l'application de modalités très différentes selon les projets individuels de chaque enfant et les ressources familiales rend difficile l'appréciation de l'efficacité de cette approche intégrée sur l'ensemble de la population qui en bénéficie. »

La thérapie d'échange et de développement – TED

Cette méthode, mise au point par l'équipe Inserm de Gilbert Lelord en 1985 à Tours, est basée sur des conceptions physiologiques et s'articule autour de deux objectifs principaux : tout d'abord l'amélioration de la qualité de vie de l'enfant et de sa famille, ensuite le développement des "fonctions déficientes", ce qui suppose leur évaluation préalable. Après une analyse fonctionnelle des comportements et après avoir regroupé les données psychologiques et neurophysiologiques propres à chaque enfant, les objectifs sont déterminés avec précision.

Les principes généraux de cette méthode sont la nécessité de limiter les influx environnementaux pour favoriser la sélection des informations et des actions par l'enfant, l'aménagement des séquences mettant en jeu des stimulations sensorielles et des mouvements pour favoriser la réalisation de gestes orientés, la mise en situation d'échanges avec l'enfant, et l'information des familles. En pratique, une séance quotidienne est pratiquée sur une durée totale de un à trois ans, puis relayée par d'autres prises en charge. Une enquête longitudinale rétrospective effectuée chez 40 enfants autistes âgés de 2 à 8 ans montre l'amélioration plus importante de ceux qui ont bénéficié de la TED. Cette étude ne fournit pas d'indication sur l'évolution à long terme.

« Il s'agit d'une thérapie précoce de communication, qui vise à activer, stimuler ce fameux "cerveau social", explique Catherine Barthélémy, qui a participé à son développement. On cherche par là à améliorer la capacité d'échange de l'enfant, à obtenir une mise en réciprocité. Mais ce n'est qu'une technique au sein de toute une palette de stratégies. Il ne faut pas en privilégier une au détriment des autres, et surtout y aller en douceur, en fonction des capacités de l'enfant. »

Prises en charge d'inspiration psychodynamique

En pratique, la démarche psychothérapique a très tôt en France été associée dans les institutions à une démarche plus globale incluant des aspects variés, éducatifs et pédagogiques. Si la cure analytique reste rare dans l'autisme pour des raisons d'indication, la psychothérapie est plus souvent utilisée selon des pratiques variables. Malgré les différences de méthodes, les thérapeutes visent à ouvrir l'enfant autiste à la relation à autrui et à lui-même.

Pour Charles Aussilloux, *« les indications de cure individuelle découlent de la perception chez l'enfant d'une angoisse exprimée par son comportement ou par le morcellement de son vécu fantasmatique ; chez l'enfant plus grand ou l'adolescent, d'un sentiment douloureux et dépressif de sa différence, de ses limites. Dans tous les cas, la famille est partie prenante, les échanges d'informations dans les deux sens sont à organiser avec elle et les autres intervenants »*.

Les autres techniques "ponctuelles"

En sus de ces techniques assez globales de prises en charge, certaines thérapies visent à traiter un domaine particulier de perturbation. Cela peut s'appliquer au langage et à la communication d'une part, avec des techniques comme la Communication facilitée, le Langage gestuel (LSF), le PECS (*Picture exchange communication system*), ou le système Makaton. D'autre part, certaines consistent en des rééducations neurosensorielles, telles l'*Auditory integration training* (AIT), le *Sensorimotor effect of deep pressure and tactile input* (l'effet sensorimoteur), la *Daily life therapy*, la méthode Doman Delacato ou la *Holding therapy*.

« Toutes sont diversement efficaces et évaluées, conclut Charles Aussilloux.

Il y a une importante différence entre les techniques favorisant la communication qui sont utilisées avec des résultats mesurés sur certains groupes d'enfants autistes (LSF, PECS, Makaton) et d'autres comme la Communication facilitée pour laquelle les évaluations ne sont pas probantes. Pour l'ensemble des autres méthodes, il n'existe pas d'évaluation... »

- L'autisme, une épidémie ?
- Des images plein la tête
- La psychiatrie génétique en action
- Développement de tests de diagnostic et autisme
- Une prise en charge encore difficile
- Le défi de l'enfant autiste : une histoire de l'autisme

Les Centres de Ressources Autisme (CRA)

La prise en charge des personnes autistes nécessite une étroite articulation entre les actions sanitaires, médico–sociales et éducatives. Les familles doivent pouvoir trouver dans un même lieu l'ensemble des informations et des conseils relatifs à la pathologie et à la prise en charge de leur enfant.

Les CRA se sont ainsi mis en place de façon expérimentale en 1999. Ils ont pour vocation l'accueil, l'orientation, l'information des personnes et de leur famille, l'aide à la réalisation de bilans et d'évaluations approfondies, la participation à la formation, le conseil auprès de l'ensemble des acteurs impliqués dans le diagnostic et la prise en charge de l'autisme et des troubles apparentés, et enfin le développement de la recherche, sur un territoire donné.

Les CRA, dont la mission s'exerce à l'égard des enfants, adolescents ou adultes concernés, n'assurent pas directement de soins, mais interviennent en articulation avec les dispositifs de soins, comme avec les dispositifs médico–sociaux concernés. Les centres de ressources autisme doivent comporter ou associer au moins une équipe de diagnostic et d'évaluation des troubles envahissants du développement.

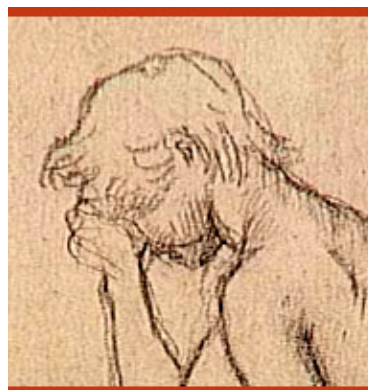
En juin 2006, ce sont 19 centres qui auront ouvert leurs portes (contre 3 en 1999), pour être 26 (soit les 22 régions plus les DOM/TOM) à la fin de 2007.

Expertises collectives

L'Inserm a consacré deux expertises collectives évoquant, entre autres thématiques, l'autisme :

Psychothérapie : Trois approches évaluées (2004)

Troubles Mentaux : Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent (2002)



Extrait du dessin "Figure d'adolescent" de Puvis de Chavannes Pierre (1824-1898)

Crédit photographique : (C)
Photo RMN – ©Jacques Quecq d'Henripret
Lille, musée des Beaux-Arts

Le défi de l'enfant autiste : une histoire de l'autisme

par Jean-Christophe Coffin

Chargé de recherche CNRS et Maître de conférences à l'Université de Paris V-René Descartes

Il est d'usage de remonter au début du XXe siècle pour dater l'emploi du terme "autisme" dans la langue psychiatrique. C'est le médecin suisse Eugen Bleuler (1857-1939) qui est considéré comme le premier à utiliser ce terme. Ce spécialiste de la schizophrénie l'utilisa en effet avant la Première guerre mondiale pour décrire le comportement du patient schizophrène notamment son "besoin" de s'affranchir de la réalité et pour faire comprendre les mécanismes de repli sur soi à l'œuvre. L'autre figure historique est l'américain Léo Kanner (1894-1981) qui quelque trente ans plus tard publia un article intitulé « *Autistic disturbances of affective contact* » dans "The Nervous Child" (1943).

Kanner était, comme Bleuler, issu du contexte culturel de langue allemande dans lequel la psychiatrie s'était fortement développée au début du XXe siècle. Le dynamisme intellectuel qui régnait alors avait permis à plusieurs de ses représentants d'entreprendre des reformulations aux effets durables des concepts en vigueur au sein de la psychiatrie européenne. C'était le cas de Bleuler dont les nombreux travaux sur la schizophrénie contribuèrent fortement à s'affranchir de la nosographie héritée du XIXe siècle. Après avoir été formé en Autriche, son pays natal, puis à Berlin, Kanner émigra aux

Etats–Unis.

C'est là qu'il commença à développer la psychiatrie de l'enfant qui était encore à cette époque un savoir rudimentaire. Kanner prit un poste à l'hôpital John Hopkins de Baltimore, puis quelques temps plus tard un poste d'enseignant à l'université du même nom. Ses orientations étaient soutenues par une institution médicale et universitaire qui commençait à acquérir les premiers éléments d'une réputation prestigieuse et par le développement concomitant de l'émergence d'un nouveau cadre institutionnel, les *Child guidance clinics*, élément essentiel de l'organisation de la psychiatrie de l'enfant.

Parce qu'il est commun de superposer l'histoire d'un terme avec l'histoire de ses significations, Bleuler et Kanner ont leurs noms placés dans toute histoire de l'autisme. Toutefois, les raisons pour lesquelles ils utilisent le terme d'autisme sont différentes et ce qui les unit avant tout c'est le nouveau rapport au malade que chacun fonde. En effet, Bleuler cherche dans un premier temps à éviter l'utilisation d'un autre terme (en l'occurrence celui d'auto–érotisme) tandis que Kanner a pour ferme intention de démontrer la spécificité des comportements qu'il a observés chez certains enfants.

Et s'il choisit une appellation nouvelle, c'est pour faire comprendre que nous sommes face à une configuration très particulière et, en conséquence, ces enfants ne peuvent être intégrés aux catégories déjà existantes de la clinique psychiatrique infantile. Le terme d'autisme qu'il emploie plus volontiers comme adjectif que comme substantif lui apparaît singulièrement adéquat. Mais il lui donne un contenu et une orientation qui tranchent avec celle de Bleuler. Kanner pointe la présence de troubles de la communication, de troubles des comportements et des troubles cognitifs qu'il distingue des états de perturbation mentale et de l'altération de l'intelligence.

Le déplacement du regard clinique, qu'ils effectuent l'un et l'autre, eut des répercussions durables, aussi bien du côté de la grande classe des schizophrénies à laquelle le nom de Bleuler est désormais légitimement associé, que de celui des enfants présentant des troubles jusque là assimilés à la déficience ou à un avatar des maladies d'adultes. Deux populations composites et sans trait commun systématique dont le statut se retrouve modifié grâce aux travaux de ces deux médecins, et de bien d'autres qui vont par la suite prolonger, améliorer, reformuler leurs résultats.

L'article de Kanner n'eut pas le retentissement que l'on pourrait imaginer aujourd'hui tant il est devenu un élément du patrimoine psychiatrique. Il s'inscrivait incontestablement dans une nouvelle attention aux troubles infantiles, manifestée toutefois par d'autres psychiatres tel Sancti de Sanctis (1862–1935) en Italie ou, plus tard, par Pierre Mâle (1900–1976) en France. La première caractéristique de ces travaux était de postuler que l'enfant peut être atteint de maladies qui lui sont plus propres et qu'en conséquence le cadre de la défectologie héritée du XIXe siècle était largement insuffisant pour rendre compte de tous les états pathologiques survenant dans les premiers moments de la vie. Cette proposition a été lentement admise et si

l'accompagnement thérapeutique des nourrissons aux adolescents en passant par tous les stades du développement de l'enfant est désormais accepté, il n'est pas certain que tout le monde tombe d'accord pour autant sur la manière dont l'enfant ou le nourrisson s'intègre au dispositif psychiatrique.

Cette évolution reflète un profond effort conceptuel de la part des sciences du psychisme (psychiatrie, psychologie, psychanalyse) afin d'interpréter les troubles de l'enfant sans se contenter de labelliser celui-ci comme "cerveau infirme" ou "individu inamendable". Lorsque Kanner publie son article, l'idée d'un "enfant plat" psychiquement est largement acceptée par la communauté des psychiatres. Il précise, à plusieurs reprises, que les enfants sur lesquels il mène son enquête ne sont pas des arriérés mentaux ou des idiots car il sait précisément la tendance de ses confrères à se diriger vers un tel diagnostic. Il amorce ainsi le démantèlement de cette vaste catégorie des enfants idiots au profit d'une expertise clinique moins "paresseuse".

On pourrait voir dans cette évolution une psychiatriation de l'enfant et l'entrée de la psychiatrie sur le terrain de l'enfance comme un mouvement sans précédent de "pathologisation" d'un âge traditionnellement considéré à l'abri des tourments de la psyché. Si l'idéologie du dépistage et de l'encadrement des conduites infantiles n'est pas absente dans la psychiatrie d'hier comme celle d'aujourd'hui, on ne peut réduire l'apport de ce savoir à cette seule perspective. Il apparaît plus probant d'interpréter cette prise en compte des troubles de l'enfant comme une manifestation de sollicitude et de compréhension à l'égard de situations psychiques inexplicables et délicates à comprendre et à admettre. De la même manière que l'approche de Bleuler reposait sur l'idée qu'il fallait pénétrer le monde intime du schizophrène pour pouvoir l'appréhender, un nombre croissant de psychiatres considéra que l'enfant pouvait produire des situations psychiques complexes dans lesquelles les affects, les émotions et la souffrance n'étaient pas absentes. On n'était donc pas en présence de personnes marquées par le manque mais plutôt face à un profond trouble de la communication.

En France, l'intérêt pour l'enfant passait avant tout par la doctrine de la prévention et de l'hygiène mentale sous l'impulsion vigoureuse de Georges Heuyer (1884–1977), premier détenteur d'une chaire de neuropsychiatrie infantile. Toutefois, dans les années 1950, plusieurs psychiatres et psychanalystes, souvent anciens élèves d'Heuyer, entreprirent de se lancer dans l'étude des psychoses infantiles. La psychiatrie de l'enfant entra alors dans une nouvelle étape de son développement en reconnaissant à l'enfant d'être un sujet de la psyché, ce qui ne signifiait pas être un adulte en modèle réduit.

L'autisme en tant que tel restait toutefois quelque peu marginal car les psychiatres français, dans leur majorité, ne manifestaient pas de volonté particulière pour détacher l'enfant autiste des psychoses infantiles ou de ce qui sera progressivement nommé psychoses infantiles précoces. Ce fut, pour la France et pour bien d'autres pays, une période au cours de laquelle les psychiatres qui s'occupaient d'enfants – une toute petite minorité alors – étaient dans leur très grande majorité largement influencés par la

psychanalyse quand ils n'étaient pas eux-mêmes analystes.

Les travaux cliniques sur l'autisme et la prise en compte de cette affection par la psychiatrie illustrent le passage d'une psychiatrie axée sur le repérage des déficiences et des manques à une psychiatrie orientée vers la maîtrise de l'incommunicabilité et du drame intime de l'enfant. C'est parce que certains psychiatres ont considéré que leur discipline sondait avant toute chose un rapport conflictuel à l'existence qu'ils ont tenté de donner à l'autisme le sens d'une pathologie de la relation particulièrement aiguë.

Le tableau clinique de l'autisme a été constamment remanié, affiné mais aussi vivement discuté. Depuis une vingtaine d'années, l'autisme a acquis dans l'espace public une visibilité qu'il n'avait pas auparavant. Mais c'est paradoxalement au même moment que le terme a commencé à perdre de son autonomie ; un phénomène qui s'est développé d'abord aux Etats-Unis, pays où s'était précédemment constaté un intérêt très soutenu pour ce syndrome. Au sein de la psychiatrie, l'expression "psychose infantile" est désormais délaissée dans les classifications au profit de "troubles du développement" ou du terme général de "handicap".

C'est là un retournement profond puisque Kanner militait pour la création de termes précis et compréhensifs par tous pour décrire des situations et des comportements très particuliers adoptés par les enfants. Il partait du principe que le passage de notions génériques à des catégories spécifiques illustrait le progrès des connaissances. Si plusieurs médecins et psychanalystes avaient noté le danger au cours des années 60 de données trop parcellaires ne permettant pas de consolider conceptuellement le travail clinique, ils n'étaient pas dans leurs intentions de renoncer à la spécificité de certains syndromes tel que l'autisme infantile. L'intention de départ, qui avait consisté à mieux identifier cette pathologie au nom de la construction d'un tableau clinique précis qui faisait alors défaut, s'est révélée source de nouvelles difficultés.

Le découpage des diverses situations cliniques a engendré le risque de stabiliser le sujet dans une forme clinique particulière. Alors que le médecin cherchait à se rapprocher du monde intérieur de l'enfant autiste, il risquait de se couper de toute compréhension en faisant un pronostic instable. Si les travaux sur l'autisme émanaient d'une volonté d'expertises cliniques plus sophistiquées, ils exposaient l'enfant à une labellisation définitive alors même que la genèse de l'autisme est restée toujours très incertaine. C'est pourquoi, dans une certaine mesure, la discussion sur l'étiologie de l'autisme a pris une telle ampleur. Il devenait fondamental de savoir si l'on faisait face à une nouvelle organisation de type déficitaire ou au contraire à une forme de type psychotique ou schizophrénique dont l'évolution restait possible, bien que dans une direction difficile à prévoir.

La tonalité de l'article de Kanner symbolise d'une certaine manière les interrogations que n'ont pas manqué, depuis les années 1940, de révéler les travaux sur l'autisme. Sa précision clinique a permis de lire l'enfant d'une manière jusqu'ici insoupçonnée et de mettre ainsi l'accent sur certains

comportements jamais identifiés auparavant ; en même temps la question des causes et des perspectives d'évolution est laissée ouverte. En 1943, Kanner ne se cachait pas tout ce qui restait à faire pour avoir une conception plus sûre et plus précise. Seul le croisement des expériences et des concepts ainsi qu'un travail clinique sans cesse renouvelé pouvaient permettre d'éviter les multiples écueils rencontrés par le psychiatre d'enfant.

Kanner postulait dans son travail que cette forme clinique résultait d'un dispositif de départ qui empêchait ces enfants d'établir des contacts normaux avec le monde extérieur de la même manière que d'autres naissaient avec d'autres types de handicaps. Mais il ne s'interdisait pas pour autant de s'intéresser très activement aux configurations familiales et aux trajectoires de vie des cas retenus dans son article fondateur. Par la suite, c'est un peu la position inverse qui a été privilégiée. Les Français qui s'en sont occupés ne croyaient pas véritablement à un dispositif donné dès le départ de la vie ; ils préféraient voir dans l'autisme le résultat d'une configuration relationnelle très particulière. Pour autant, ils n'excluaient nullement des causes d'ordre biologique qui seraient venues renforcer, en quelque sorte, le tableau clinique. La linéarité des causes et des explications n'était plus l'hypothèse privilégiée par la psychiatrie de l'enfant en France ; on peut, pour s'en convaincre, relire l'éditorial de Psychiatrie de l'enfant, qui devait ouvrir dans les années 60 ses pages à de multiples courants et interprétations dans le champ de la psychiatrie et de la psychanalyse.

Cette approche semble désormais contestée au prétexte d'un manque de données épidémiologiques et par l'insuffisance de la prise en compte de l'apport des sciences cognitives. L'étiologie de l'autisme reste cependant inexplicée en dépit d'éclairages très suggestifs et de pistes nouvelles. Cette incertitude a paradoxalement provoqué ces dernières années des débats parfois polémiques pour tenter de convaincre que telle ou telle conception générale est plus vraie qu'une autre. Si la controverse demeure un élément classique de l'activité scientifique, il est assez curieux que dans un domaine marqué par une grande incertitude sur la genèse d'un phénomène humain, on puisse lire des propos péremptoirs. L'autisme ne peut rien gagner si les acteurs de la recherche se transforment en prophètes.

On peut suggérer que l'intensité du débat tient au caractère paradigmatique de l'autisme. Une situation largement traditionnelle en psychiatrie de l'enfant, puisque celle-ci a régulièrement été tributaire des représentations collectives de l'enfance. L'autisme désormais cristallise à la fois ce type de représentations et demeure tributaire d'une vision mécaniste ou des interprétations dynamistes du développement de l'enfant. Enfin l'antagonisme entre une dimension génétique et une lecture psychiatrique de l'autisme puisant dans la psychanalyse de l'enfant est une représentation largement schématique de la question pour plusieurs raisons. Premièrement parce que l'histoire des débats sur l'autisme ne se polarise pas sur cette ligne de partages, au moins dans le cadre français. Deuxièmement parce qu'il n'est nullement incompatible que des données issues de différentes disciplines contribuent à éclairer le développement humain et en l'occurrence un développement complexe. Le projet de connaissances de l'homme n'a jamais

reposé, au-delà des différentes vicissitudes qu'il a pu connaître dans son histoire, sur une seule discipline. Enfin, de la même manière qu'il ne suffit pas de brandir la psychanalyse pour comprendre les étapes de la vie psychique de l'enfant, la génétique ne peut révéler l'autisme en tant que tel. La relation médecin-patient et la prise en charge de l'enfant ont-elles à ce point besoin, pour construire et développer une éthique du soin, de savoir la cause exacte ? D'autant qu'on sait qu'en psychiatrie, il vaut mieux parier sur la multifactorialité que de se lancer à la chasse à l'origine.

L'implication de certaines figures dans l'histoire de l'autisme et de la psychiatrie de l'enfant reste d'une grande actualité, au-delà des données épidémiologiques ou de l'apport des sciences cognitives. Par leurs investissements et leurs hautes conceptions de la fonction de psychiatre, elles ont permis de rompre avec ce qui apparaissait comme une double fatalité : le refus de considérer l'enfant comme une personne sous prétexte qu'il n'était pas un adulte et le désintérêt pour l'élaboration d'une prise en charge de l'enfant qui propose des alternatives à la maison de correction et à l'indifférence thérapeutique.

La volonté de construire un véritable regard clinique en dehors de tout adultomorphisme et de vouloir constamment le préciser et l'améliorer a entraîné l'élaboration de nouveaux accompagnements thérapeutiques. Il a fallu de véritables combats menés, à partir des années 60 en France, pour créer des institutions pour enfants et il a fallu bien souvent l'ardeur des militants pour y parvenir. L'enfant autiste est sûrement un défi et on ne peut guère prétendre atteindre des vérités définitives en ce domaine. Mais il est souhaitable qu'il continue de bénéficier de l'attention de chercheurs et de médecins engagés.

- L'autisme, une épidémie ?
- Des images plein la tête
- La psychiatrie génétique en action
- Développement de tests de diagnostic et autisme
- Une prise en charge encore difficile
- Le défi de l'enfant autiste : une histoire de l'autisme