
GRAND ANGLE

AUTISME

Un trouble aux multiples facettes

Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury**

L'autisme toucherait 700 000 personnes en France. Ce trouble du développement entraîne, dès la petite enfance, un spectre de manifestations variées qui lui donnent son nom : « trouble du spectre de l'autisme », ou TSA. Destinés à évoluer tout au long de la vie selon une « trajectoire développementale » qui diffère d'un individu à l'autre, les signes du TSA, quand ils sont gênants, sont susceptibles d'être influencés positivement par des programmes d'éducation et de rééducation, ou des thérapies innovantes. L'enjeu, aujourd'hui, est multiple. Avant toute chose, il faut diagnostiquer précocement un terrain caractéristique d'un TSA. Ensuite, pour orienter son évolution, il est nécessaire de connaître finement ses multiples manifestations, leur intrication, les mécanismes biologiques qui les sous-tendent, et d'anticiper le mal-être qu'elles peuvent engendrer pour les personnes autistes et leur entourage. Enfin, il s'agit de réfléchir sur l'épanouissement de celles-ci dans la société et plus largement sur la qualité de vie, notamment pour les adultes...
car le TSA ne prend pas fin à 18 ans.

Depuis 2013, c'est officiel : le trouble du spectre de l'autisme (TSA) fait partie des troubles du neurodéveloppement. Selon la dernière édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5)*, ses deux « symptômes » principaux sont des déficits persistants de la communication et des interactions sociales, et le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités. « *L'autisme d'aujourd'hui est donc bien celui que décrivaient Leo Kanner en 1943 et Hans Asperger en 1944, [respectivement pédopsychiatre allemand expatrié aux États-Unis et psychiatre autrichien, ndlr.]* », souligne **Catherine Barthélémy**, pédopsychiatre et professeure émérite. On observe donc un retour aux sources dans la conception de l'autisme – une démarche critique qui aura pris plusieurs décennies en France.

En 1943, Leo Kanner décrit chez de jeunes enfants, des « *troubles autistiques du contact affectif* ». En outre, « *il avait bien identifié une incapacité biologique à communiquer* », précisait dans un entretien **Gilbert Lelord**, chef du service de pédopsychiatrie de l'hôpital de Tours de 1970 à 1995 et précurseur de l'approche

Catherine Barthélémy : directrice du groupement d'intérêt scientifique (Gis) Autisme et troubles du neurodéveloppement (TND) ; ancienne directrice de l'équipe Autisme au sein de l'unité Inserm 930 (auj. 1253) Imagerie et cerveau, au CHRU de Tours

Gilbert Lelord †, Léandre Pourcelot, Jean-Pierre Müh †, Josiane Héroult : unité 316 Inserm/Université de Tours

Monica Zilbovicius : unité 1000 Inserm/Université Paris-Sud 11, Neuroimagerie et psychiatrie

📖 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, 2013 ; traduction française *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5)*, Elsevier Masson, 2015 ; doi : 10.1176/appi.books.9780890425596

📖 L. Kanner. *Nervous Child*, 1943 ; 2 : 217-50

📖 H. Asperger. *Arch Psychiatr Nervenkr.*, juin 1944 ; doi : 10.1007/BF01837709

📖 « *L'autisme à Tours. Entretien avec le professeur Gilbert Lelord, chef du service de pédopsychiatrie du CHRU de Tours de 1970 à 1995* », 2011 ; www.youtube.com/watch?v=YRmcWwya8mc

📖 B. Rimland, *Infantile Autism: The Syndrome and Its Implications for a Neural Theory of Behavior*, Appleton-Century-Crofts, 1964

📖 G. Heuyer et al. *Zeitschrift für Kinderpsychiatrie. Revue de psychiatrie infantile*, 1^{er} octobre 1958 ; 25 (5) : 232-4

📖 G. Lelord et al. *Psychophysiology*, juillet 1973 ; doi : 10.1111/j.1469-8986.1973.tb00799.x

📖 J. Héroult et al. *J Autism Dev Disord.*, avril 1994 ; doi : 10.1007/bf02172100



© John Hopkins University

👉 Le pédopsychiatre américain Leo Kanner (1894-1981) est le premier à avoir défini le tableau clinique de l'autisme infantile précoce.

neurodéveloppementale de l'autisme en France. Toutefois, le terme « autistique » étant issu de la schizophrénie – une psychose de l'adulte – pour qualifier la perte de contact avec la réalité, l'autisme s'est trouvé classé dans les psychoses de l'enfant. De plus, au terme de sa description, Leo Kanner note que « *dans tout le groupe [qu'il étudie, ndlr.], il y a très peu de pères et de mères vraiment chaleureux* ». Bilan, les psychanalystes se sont accaparés l'autisme avec une coupable toute trouvée : « la mère réfrigérateur » dont la promotion est attribuée au psychologue américain Bruno Bettelheim. Aux États-Unis, des parents vont rapidement remettre en cause le dogme du déficit affectif des mères d'enfants autistes. L'un d'entre eux, Bernard Rimland, chercheur en psychologie, publie *Infantile Autism: The Syndrome and Its Implications for a Neural Theory of Behavior* (« Autisme infantile : le syndrome et ses implications pour une théorie neuronale du comportement ») en 1964. Dans la foulée, il fonde la Société américaine pour l'autisme (ASA pour *Autism Society of America*) afin d'informer les parents, puis en 1967, l'Institut de recherche sur l'autisme pour inciter les scientifiques à s'intéresser au sujet. Grâce à la mobilisation des parents, l'approche biologique de l'autisme reprend donc ses droits.

« L'activité électrique du cerveau est modifiée chez les enfants autistes »

La France résistera encore très longtemps à cette révolution, même si des scientifiques français ont été des pionniers de l'approche neurodéveloppementale de l'autisme. « *Dès 1957, Georges Heuyer, Catherine Popov et moi-même avons montré, grâce à l'électro-encéphalogramme, que le cerveau des jeunes schizophrènes réagissait de façon incohérente*, indiquait Gilbert Lelord, *précisant que le terme "autisme" ne s'est diffusé en France qu'autour de 1970.* » Persistant dans cette voie, en 1973, le médecin confirme que l'activité électrique du cerveau est modifiée chez les enfants autistes.

En parallèle, « *tout de suite, nous avons cherché des solutions pour les enfants* », complète Catherine Barthélémy qui met au point, dès 1978, les premières « *thérapies d'échange et de développement* » (TED) dans lesquelles les parents sont partenaires des soignants. Comme le souligne Dominique Donnet-Kamel, membre du conseil scientifique de l'Association pour la recherche sur l'autisme et la prévention des inadaptations (Arap),

« *il y a eu une vraie alliance entre les associations de parents et les scientifiques* », tous convaincus, preuves à l'appui, que l'autisme est un trouble neurologique et pas affectif, et que les enfants peuvent progresser. Mais au congrès national de pédopsychiatrie qui se tient à Tours en 1985, lorsque Catherine Barthélémy présente ses travaux, elle se fait copieusement huer.

La voie du neurodéveloppement

Les études françaises trouvent néanmoins un écho favorable dans les pays anglo-saxons et scandinaves, et surtout « *l'Inserm nous a tout de suite soutenus et accompagnés. Sans ça, en France, nous n'en serions pas là aujourd'hui* », souligne Catherine Barthélémy. En 1988, l'Institut crée à Tours l'unité Système nerveux du fœtus à l'enfant : développement, circulation et métabolisme dirigée par le pionnier de l'échographie, **Léandre Pourcelot**. Grâce à ce soutien, les chercheurs tourangeaux sont à l'origine de plusieurs avancées. En 1994, **Jean-Pierre Müh** et **Josiane Héroult** identifient des marqueurs génétiques de l'autisme sur le chromosome 11. L'année suivante, **Monica Zilbovicius** montre, grâce à l'imagerie,

que la maturation du cortex frontal est retardée chez les enfants autistes.

« Pendant longtemps, l'unité de Tours a été une sorte de village gaulois, se souvient Catherine Barthélémy. Mais vers la fin des années 1990, grâce aux familles qui ont mis en lumière nos travaux et au soutien de l'Inserm, d'autres équipes ont vu le jour en France. Et les initiatives nées à Tours ont pu se renforcer et s'enrichir. » Par exemple, en 2003, **Marion Leboyer** et **Stéphane Jamain** de l'institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB) à Créteil, ainsi que **Thomas Bourgeron** de l'institut Pasteur publient les premières mutations observées chez des enfants autistes. Elles touchent les gènes *NLGN3* et *NLGN4* (neuroligines 3 et 4) situés sur le chromosome X. Les protéines qui en sont issues sont impliquées dans la formation des synapses, c'est-à-dire la zone de contact grâce à laquelle deux neurones communiquent.

Malgré ces avancées, en France, la psychanalyse fera encore de la résistance. Et ce n'est qu'en 2012 que la Haute autorité de santé (HAS) et l'Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ANESM) officialisent que « l'absence de données sur leur efficacité [...] ne permettent pas de conclure à la per-

tinence des interventions [...] psychanalytiques ». Un désaveu en creux, loin d'être franc et massif. Toutefois, aujourd'hui, après plus de 75 ans de querelles, « nous avons gagné comme en témoigne la mise en place du Gis Autisme et troubles du neurodéveloppement (cf. encadré p.34) », souligne Catherine Barthélémy. Tout le monde s'accorde donc sur le fait que l'autisme est lié à des anomalies du développement du cerveau, sans doute dès la grossesse, d'origine multifactorielle, avec une forte composante génétique et environnementale. Ce tableau dédouane définitivement la « mère réfrigérateur », mais il ne simplifie pas la compréhension du TSA. L'enjeu pourtant est de le diagnostiquer puis d'établir les profils cliniques, neurophysiologiques et fonctionnels qui permettront de proposer des soutiens personnalisés aux autistes et à l'entourage, tout au long de la vie.

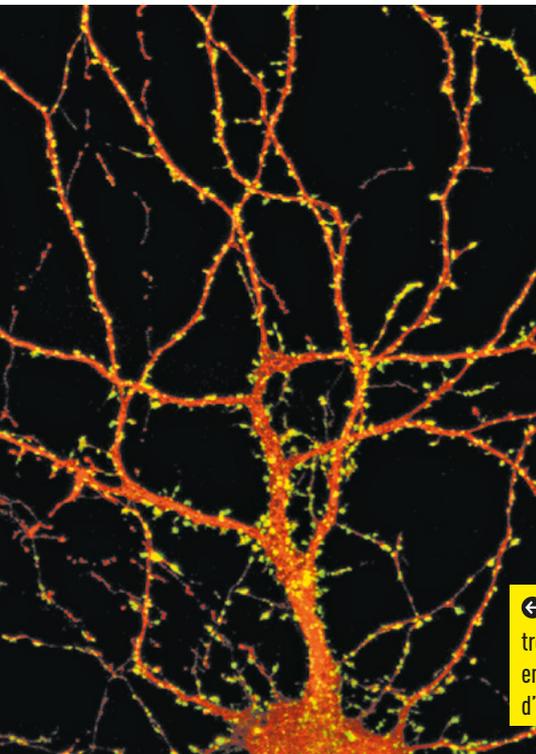
Objectif diagnostic précoce

Le premier défi est donc le diagnostic. En la matière, « ce sont souvent les parents qui identifient très tôt un problème », souligne une étude de **Vincent Guinchat** de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris ; une parole qui est de mieux en mieux écoutée par les professionnels. Le médecin va quant à lui identifier les « symptômes » qui se manifestent chez l'individu. Il évalue la coordination, le langage, la socialisation, les difficultés sensorimotrices... par rapport à une norme et en fonction de l'âge. « L'objectif est d'établir un profil clinique précis et individualisé », explique **Frédérique Bonnet-Brilhaut**, responsable de l'équipe Psychiatrie neurofonctionnelle et du groupe Autisme de l'unité historique de Tours, appelée

aujourd'hui iBrain. C'est dans cet esprit que l'équipe tourangelle vient justement de mettre au point une nouvelle échelle clinique qui cible les signes sensoriels et psychomoteurs de l'autisme. « En plus des sens "classiques" [ouïe, vue, toucher..., ndlr], elle évalue la représentation du temps, la perception de l'espace, le schéma corporel, l'utilisation du corps en relation avec les objets, avec les autres... », décrit la psychiatre. Elle est à la fois très fine et simple à utiliser lors d'une consultation. Elle permet d'établir pour chaque enfant un profil qualitatif et quantitatif de ces dimensions au cours du temps, afin d'intervenir au bon moment dans son développement. »

D'autres indices peuvent aussi aider au diagnostic, notamment l'histoire pré- et périnatale, c'est-à-dire ce qui s'est passé pendant la grossesse et juste après. En effet, un accouchement avant terme multiplie par dix le risque de TSA et par seize s'il s'accompagne d'une infection maternelle. **Pierre Gressens** de l'hôpital Robert-Debré à Paris a montré que cette infection active la microglie, une population de

« Grâce aux familles qui ont mis en lumière nos travaux et au soutien de l'Inserm, d'autres équipes ont vu le jour en France. Et les initiatives nées à Tours ont pu se renforcer et s'enrichir »



© Institut Pasteur/Christèle Durand

↳ Étude de l'influence des gènes synaptiques dans les troubles du spectre autistique (en rouge, les neurones ; en jaune, les synapses, points de contacts établis avec d'autres neurones)

Marion Leboyer, Stéphane Jamain :

unité 955 Inserm/Université Paris Est Créteil-Val de Marne - CNRS - ENS - ENV - EFS.

Thomas Bourgeron : UMR 3571 CNRS/Université Paris 7, Institut Pasteur, Génétique humaine et fonctions cognitives

Vincent Guinchat : UMR 7222 CNRS/Université Pierre et Marie Curie, Institut des systèmes intelligents et robotiques

Frédérique Bonnet-Brilhaut : unité 1253 Inserm/Université François Rabelais, Imagerie et cerveau (iBrain)

Pierre Gressens : unité 1141 Inserm/Université Paris Diderot, NeuroDiderot

↳ M. Zilbovicius et al. *Am J Psychiatry*, février 1995 ; doi : 10.1176/ajp.152.2.248

↳ S. Jamain et al. *Nature Genetics*, 31 mars 2003 ; doi : 10.1038/ng1136

↳ HAS et ANESM. *Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent*, mars 2012

↳ V. Guinchat et al. *Res Autism Spectrum Disord*, 11 novembre 2011 ; doi : 10.1016/j.rasd.2011.10.005

↳ C. Le Menn-Tripi et al. *Encephale*, 26 mars 2019 ; doi : 10.1016/j.encep.2018.12.003

↳ C. Limperopoulos et al. *Pediatrics*, avril 2008 ; doi : 10.1542/peds.2007-2158

cellules qui défendent le système nerveux central[❖], dans le cerveau du fœtus. Ces cellules luttent alors contre une infection qui est absente, et semblent être détournées de leur second rôle majeur : réguler la formation des synapses. Conséquence : les connexions entre les neurones ne se feraient pas correctement au cours du développement du cerveau. En outre, chez des modèles murins, l'effet délétère perdure après la naissance. Ce n'est pas tout ! La survenue d'infections post-natales pourrait également constituer un facteur de risque. Comme l'indique Marion Leboyer, « avec **Ryad Tamouza** et l'équipe de **Richard Delorme** à l'institut Pasteur, nous venons de découvrir chez des artistes de haut niveau la présence des cellules immunitaires NK (pour Natural Killer) très activées malgré l'absence d'infection ». Il existe donc chez certaines personnes avec autisme une inflammation permanente, sans que l'on sache encore pourquoi. Toujours dans l'esprit d'étudier des facteurs exogènes[❖] du TSA, une nouvelle voie qui pourrait contribuer au diagnostic commence à être explorée : l'exposome. Ce

« Pour chaque autiste, il existe sans doute un cocktail de facteurs qui déterminent la forme spécifique de son TSA »

terme, entré dans la loi de santé publique en 2016, regroupe « l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine ». C'est l'un des déterminants qu'étudie **Amaria Baghdadi**, pédopsychiatre à l'hôpital de Montpellier, grâce à la cohorte Elena qui inclut plus de 850 enfants, âgés de 2 à 16 ans. Chacun est suivi pendant six ans. Lors de l'inclusion, il est notamment demandé à la mère de mentionner l'adresse du logement qu'elle a occupé pendant la grossesse. « Les géographes de l'équipe peuvent ainsi identifier les zones agricoles, les épandages de pesticides correspondant aux cultures, les polluants de l'air... , auxquels la mère a été exposée. Par ailleurs, nous étudions aussi son alimentation pendant la grossesse, ainsi que les médicaments qu'elle a éventuellement pris, explique la pédopsychiatre.

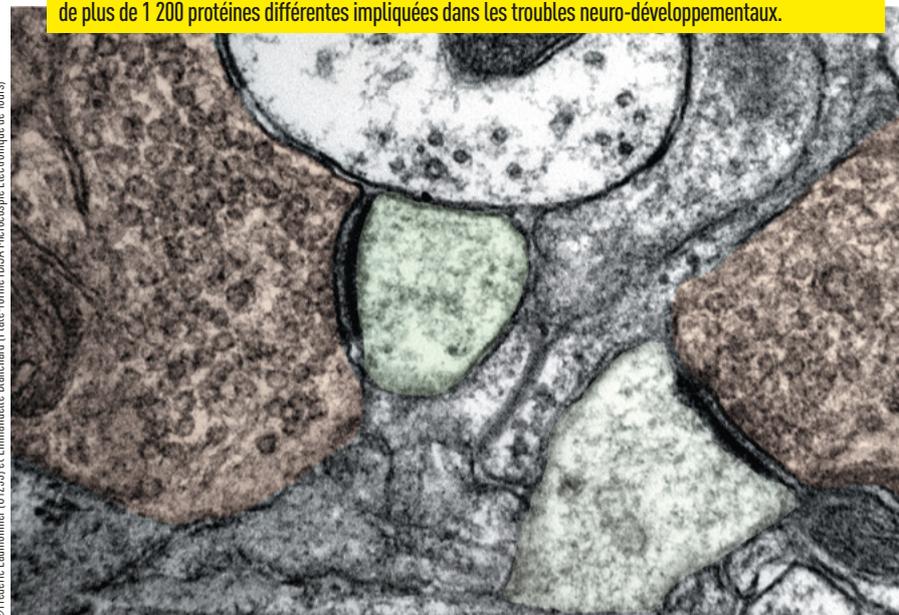
« Quand nous aurons terminé les inclusions, sans doute fin 2020, nous pourrions établir l'impact de l'exposome sur la survenue du TSA, mais aussi sur la trajectoire développementale des enfants par rapport aux autres déterminants que nous étudions : les facteurs médicaux, la prise en charge,

la génétique, les maladies associées, l'environnement socioéconomique. En effet, pour chaque autiste, il existe sans doute un cocktail de facteurs qui déterminent la forme spécifique de son TSA. »

Une composante génétique forte

Certaines caractéristiques génétiques des personnes avec autisme pourraient aider au diagnostic, même s'il n'existe pas un « gène de l'autisme », et que les gènes ne constituent qu'un facteur de risque qui s'exprime dans un contexte plus global. Aujourd'hui, « au moins 800 gènes candidats du TSA sont identifiés et leur nombre ne cesse d'augmenter ; une grande partie d'entre eux est aussi impliquée dans d'autres troubles du neurodéveloppement », explique **Frédéric Laumonier**, généticien de l'unité iBrain. « Certaines mutations rares ont un effet majeur sur le risque de développer un TSA, tandis que d'autres, plus fréquentes, ont un effet additif, c'est-à-dire qu'elles contribuent à l'autisme quand elles sont associées à d'autres facteurs », précise Marion Leboyer. Par exemple, en 2004, Frédéric Laumonier a constaté au sein de deux familles que les hommes qui présentaient un TSA et ceux ayant une déficience intellectuelle isolée montraient tous une mutation identique du gène *NLGN4* qui venait d'être associé à l'autisme. Puis, en 2016, des analyses de l'activité cérébrale en électroencéphalographie

⬇ Observation *in situ* en microscopie électronique de synapses glutamatergiques dans l'hippocampe de souris adulte. En vert clair apparaît la partie postsynaptique, une zone particulièrement dense constituée de plus de 1 200 protéines différentes impliquées dans les troubles neuro-développementaux.



©Frédéric Laumonier (U1753) et Emmanuelle Blanchard (Plate-forme IBSA Microscopie Electronique de Tours)

❖ **Système nerveux central.** Il comprend le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière

❖ **Facteur exogène.** Facteur de risque lié à l'environnement de l'individu (pollution, activité professionnelle...), par opposition à un facteur endogène (hérédité, âge, sexe...)

Ryad Tamouza : unité 955 Inserm/Université Paris Est Créteil-Val de Marne - CNRS - ENS - ENV - EFS, Institut Mondor de recherche biomédicale

Richard Delorme : institut Pasteur ; département de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent à l'hôpital Robert-Debré

Amaria Baghdadi : unité 1178 Inserm/Université Paris-Sud 11/Université Paris Descartes, Santé mentale et santé publique ; Centre Ressources Autisme au CHU de Montpellier

Frédéric Laumonier : unité 1253 Inserm/Université François Rabelais

📄 C. Verney *et al. J Neuropathol Exp Neurol.*, mars 2012 ; doi : 10.1097/NEN.0b013e3182496429

📄 Y. Zhan *et al. Nat. Neurosci.*, 2 février 2014 ; doi : 10.1038/nn.3641

📄 M. Bennabi *et al. Mol Autism.*, 15 mai 2019 ; doi : 10.1186/s13229-019-0269-1

📄 A. Baghdadi *et al. BMJ Open.*, 19 juin 2019 ; doi : 10.1136/bmjopen-2018-026286

(EEG) ont montré que les autistes ne réagissaient pas de la même façon aux changements dans la stimulation auditive que les autres membres de leur famille. Des analyses génétiques complémentaires ont révélé qu'en plus de la mutation de *NLGN4*, ils possédaient des anomalies au niveau d'autres gènes synaptiques, *GLRB* (pour *Glycine Receptor Beta*) ou *ANK3* (pour *Ankyrin 3*).

Autre exemple de l'intrication du substrat génétique et de l'environnement : Ryad Tamouza, en collaboration avec l'équipe de l'institut Pasteur, a découvert que des personnes avec TSA présentent un haplotype – une combinaison des gènes – particulier du système HLA (pour *Human Leukocyte Antigen*). Ces protéines, situées à la surface de nos cellules, assurent la reconnaissance du soi et du non-soi. Dans ce dernier cas, elles présentent l'antigène aux globules blancs, les lymphocytes T, qui s'activent et déclenchent la réponse immunitaire. Or « *ce facteur immunogénique associé à des facteurs environnementaux comme les infections prénatales, l'obésité maternelle ou les maladies auto-immunes, déclenche une inflammation de bas niveau potentiellement délétère* », indique l'immunologiste. En outre, ces chercheurs viennent d'identifier un autre haplotype HLA susceptible d'identifier les enfants présentant un autisme régressif, c'est-à-dire qui perdent des compétences linguistiques et sociales entre 18 et 30 mois.

❖ **Épigénétique.** Ensemble des mécanismes par lesquels l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes

❖ **Syndrome de l'X fragile.** Maladie génétique rare associée à un déficit intellectuel qui peut être sévère

Marie-Odile Krebs : unité 1266 Inserm/Université Paris Descartes

Andreas Frick : unité 1215 Inserm/Université de Bordeaux

↳ F. Laumonnier *et al.* *Am J Human Genet*, mars 2004 ; doi : 10.1086/382137

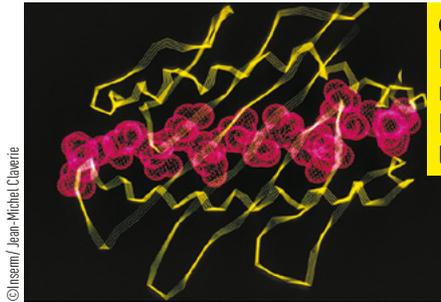
↳ F. Bonnet-Brihault *et al.* *Mol Psychiatry*, 9 juin 2015 ; doi : 10.1038/mp.2015.75

↳ M. Bennabi *et al.* *Sci Rep.*, 16 mai 2018 ; doi : 10.1038/s41598-018-25974-9

↳ R. Tamouza *et al.* *Autism Res.*, 8 octobre 2019 ; doi : 10.1002/aur.2217

↳ G. Martínez *et al.* *Schizophr Res.*, 11 janvier 2017 ; doi : 10.1016/j.schres.2017.01.012

↳ V. Zerbi *et al.* *Cerebral Cortex*, 18 avril 2018 ; doi : 10.1093/cercor/bhy046



©Inserm/Jean-Michel Claverie

↳ Structure en trois dimensions d'une molécule HLA. Ici, un peptide (en violet) est logé dans la poche de la molécule HLA (en jaune). L'ensemble peptide-molécule HLA est reconnu par le système immunitaire qui joue un rôle clé dans les troubles du spectre autistique.

Plus largement, dans le cadre du projet européen European Autism Interventions - A Multicentre Study for Developing New Medications (EU-AIMS), l'équipe de Richard Delorme suit, de la naissance à 36 mois, des enfants qui ont des frères et/ou des sœurs avec un TSA. L'objectif : identifier au plus tôt l'émergence des symptômes et comprendre pourquoi certaines compétences régressent ou au contraire s'améliorent quand l'enfant grandit, alors que certains gènes associés à l'autisme s'expriment très tôt dans le développement.

Cette complexité dans l'expression des gènes et sa modulation ne se limite d'ailleurs pas à l'enfance. En effet, **Marie-Odile Krebs** de l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris a montré que pour certains jeunes autistes la survenue de la schizophrénie à l'adolescence est associée à des modifications de l'expression des gènes sous l'influence de facteurs dits épigénétiques❖. De même, l'équipe d'**Andreas Frick** du Neurocentre Magendie de Bordeaux vient de déterminer chez des souris modèles de TSA que, selon les gènes mutés, divers circuits cérébraux dysfonctionnent à différents moments du développement. Chez les souris modèles du TSA lié au syndrome de l'X fragile❖, les anomalies du gène *FMR1* (pour *Fragile X Mental Retardation 1*) touchent certains circuits corticaux dès le plus jeune âge et perdurent dans le temps. Tandis que chez celles qui ont des anomalies du gène *CNTNAP2* (pour *Contactin Associated Protein Like 2*), au début, les dysfonctionnements affectent les zones de l'hippocampe et du striatum,

puis à l'adolescence et à l'âge adulte, ce sont les voies limbiques et préfrontales qui sont touchées.

Parce que ces pistes génétiques sont prometteuses, et à l'heure où l'analyse de l'exome, c'est-à-dire de tous les bouts codants de l'ADN, est de plus en plus facile et rapide, l'unité de Médecine génomique et personnalisée dans le cancer et les troubles neurologiques de Rouen va en évaluer l'intérêt chez 300 enfants et adultes qui présentent un TSA. « *D'une part, nous allons analyser 217 gènes associés à un fort risque de développer un TSA. D'autre part, les personnes concernées ou les parents rempliront un questionnaire sur leurs motivations, leurs attentes, leurs*



©Inserm/Patrick Delapierre

↳ Par ses travaux sur les mécanismes cérébraux de l'autisme, la pédopsychiatre et neuroscientifique Catherine Barthélémy a contribué à déculpabiliser les mères et favoriser les progrès des enfants autistes.



← Mesure du degré d'expression des particularités sensori-psychomotrices chez un sujet autiste par une psychomotricienne

©Valérie Lefebvre/CRA Centre-Val de Loire

craintes, puis sur leur ressenti après l'analyse, explique **Gaël Nicolas**, le généticien responsable de l'étude. Notre objectif est double : vérifier si ce type de diagnostic a un intérêt scientifique, et surtout évaluer s'il apporte quelque chose de positif aux patients ou à leur entourage. » En effet, comme l'assure Frédéric Laumonier, « avec la génétique, nous capturons le fil de la pelote de laine, mais ensuite, il faut la dérouler pour trouver l'ensemble des autres éléments, génétiques et non génétiques, qui permettront de proposer une prise en charge adaptée ».

En quête des mécanismes neurophysiologiques

Une fois le diagnostic établi et le profil clinique dessiné, il s'agit d'explorer ce qui

se passe dans l'organisme pour trouver les mécanismes qui seront des cibles potentielles de prise en charge. Or les caractéristiques neurophysiologiques de l'autisme sont nombreuses et loin d'être toutes identifiées. Bien sûr, le cerveau est en première ligne. Là encore, rien de simple car, comme le soulignent tous les spécialistes, il n'existe pas une aire du cerveau associée au TSA, mais une multitude de zones plus ou moins affectées, avec des conséquences diverses. Par exemple, « grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), nous avons noté qu'une petite partie du cervelet, une structure située sous les hémisphères cérébraux à l'arrière de la tête, était plus fine chez les autistes par rapport aux témoins, explique **Josselin Houenou** de l'institut Mondor de recherche biomédicale. Et plus le volume de cette zone est petit, plus les troubles sociaux sont importants. » En outre,

l'équipe de **Mohamed Jaber**, du Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques de Poitiers, vient de montrer chez des souris modèles du TSA qui présentent un déficit social et moteur, qu'il existe une perte neuronale au niveau du cervelet, qui contribue à gérer ces deux fonctions. Or ce constat suggérerait que les dysfonctionnements

« De nombreux gènes associés à l'autisme sont impliqués dans le dysfonctionnement des synapses »

moteurs pourraient contribuer aux déficits sociaux et de communication.

Autre aspect remarquable chez nombre de personnes présentant un TSA : la communication entre les différentes régions du cerveau, habituellement synchronisées, est défaillante. Là encore, tout n'est pas gravé dans le marbre. « Une théorie indiquait que, dans l'autisme, les connexions entre les régions éloignées étaient diminuées, et que celles entre régions proches étaient augmentées, indique Josselin Houenou. Il s'avère qu'avec **Marc-Antoine d'Albis** nous venons d'observer l'inverse chez 27 autistes adultes par rapport à 31 témoins. Peut-être que cette différence est due à l'hétérogénéité des formes d'autisme. » En matière de problème de connexion, « de nombreux gènes associés à l'autisme sont impliqués dans le dysfonctionnement des synapses. On pourrait même suggérer que l'autisme est une "synaptopathie" », assure Frédéric Laumonier. « Nous travaillons depuis un certain temps sur les synapses glutamatergiques, notamment parce que la communication entre les neurones se fait grâce au glutamate, un neurotransmetteur,

Gaël Nicolas : unité 1245 Inserm/Université de Rouen/Centre François Baclesse, Génétique et médecine personnalisée du cancer et des maladies neuropsychiatriques

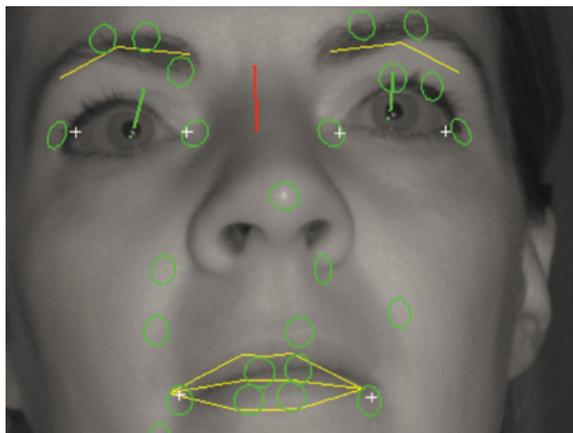
Josselin Houenou, Marc-Antoine d'Albis : unité 955 Inserm/Université Paris Est Créteil-Val de Marne - CNRS - ENS - ENV - EFS

Mohamed Jaber : unité 1084 Inserm/Université de Poitiers

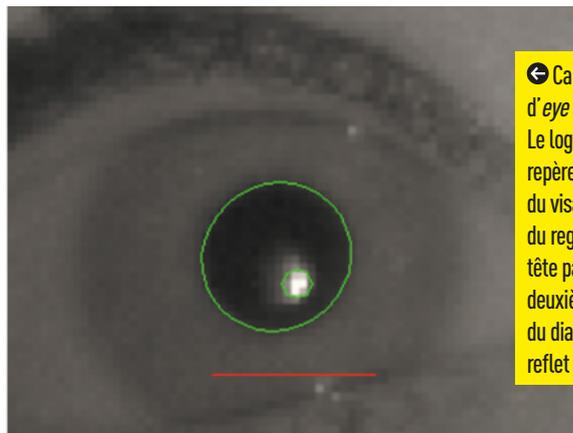
↗ C. Laidi et al. *J Autism Dev Disord.*, avril 2019 ; doi : 10.1007/s10803-018-3807-3

↗ T. Al Sagheer et al. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 1^{er} septembre 2018 ; doi : 10.1093/ijnp/pyy043

↗ M.-A. d'Albis et al. *Brain*, 13 novembre 2018 ; doi : 10.1093/brain/awy275



©Claire Warlack



← Captures d'écran du logiciel d'eye tracking FaceLab®.

Le logiciel utilise des signes repères pour modéliser les traits du visage, indiquer la direction du regard et la direction de la tête par rapport à l'écran. La deuxième image est la capture du diamètre pupillaire et du reflet cornéen.

complète Frédérique Bonnet-Brilhault. *Nos derniers travaux semblent confirmer qu'elle est un des acteurs majeurs du problème.* »

Au-delà du cerveau

Le cerveau ne serait pas le seul à pâtir d'un mauvais neurodéveloppement. Le système digestif, lui aussi, pourrait bien en subir les conséquences. Et pour cause. « *Le système nerveux entérique (SNE) qui le contrôle est composé de 200 millions de neurones, rappelle Michel Neunlist, responsable de l'unité Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau à Nantes. De plus, le SNE et le système nerveux central ont la même origine embryonnaire. Donc si un facteur modifie le développement de l'un, il peut probablement impacter l'autre. Ce sont en quelque sorte deux organes miroirs.* »

De récentes recherches portent donc sur cet « axe cerveau/intestin ». Ainsi, Michel Neunlist et Marion Leboyer explorent ce lien et, pour mener à bien ses travaux, le chercheur nantais a extrait des selles d'autistes les métabolites bactériens – de toutes petites molécules produites par les bactéries de l'intestin – et les a injectés à des souris “normales”. « *Nos résultats ne sont pas*

➔ Logiral™ est un logiciel gratuit qui permet de ralentir les séquences filmées, par palier de 5 %, de façon synchrone, sans déformation ni du son ni de l'image. Ce ralentissement permet aux personnes autistes de stabiliser leur regard sur les zones du visage, de la bouche et des yeux.



©Tardif & Gagnier, 2014

encore publiés, mais nous avons constaté que ces métabolites modifient le SNE et la fonction digestive, relate-t-il. Il nous reste à vérifier s'ils agissent aussi sur le cerveau et le comportement des souris. » Par ailleurs, ce lien pourrait expliquer certaines manifestations gastro-intestinales chez les autistes. « *Les sémaphorines, qui sont des gènes de susceptibilité au TSA, entraînent un problème de connectivité des neurones du SNE ce qui provoquerait des troubles digestifs* », explique le chercheur.

D'autres métabolites pourraient être modifiés dans le TSA ; une thématique à laquelle se consacre Patrick Emond de l'unité iBrain. « *À partir de l'analyse de tous les fluides accessibles – urine, sang, selles, muscles et cerveau pour les animaux –, nous constituons des cartes métabolomiques, explique-t-il. L'objectif est de comparer le métabolome, l'ensemble des petites molécules formées au cours du métabolisme, de chaque autiste à un métabolome “typique” pour identifier les différences éventuelles.* » Ainsi, les chercheurs ont noté des spécificités dans les métabolomes urinaires d'enfants atteints de TSA, et en particulier ceux issus du métabolisme du tryptophane. Cet acide aminé \ddagger alimente les voies métaboliques de la sérotonine, un neurotransmetteur \ddagger , et d'autres composés impliqués dans les processus inflammatoires. « *Il faut rester très prudent concernant ces potentiels biomarqueurs \ddagger , car nous ne savons pas encore si ces caractéristiques métabolomiques sont*

une cause ou une conséquence du TSA, stipule Patrick Emond. À terme, la métabolomique pourrait ouvrir des voies nouvelles d'identification de marqueurs de l'autisme et, pour une même personne, permettre de suivre la trajectoire développementale grâce à l'évolution du métabolome. »

Ces caractéristiques ont des conséquences fonctionnelles sur lesquelles se concentre la prise en charge. D'où, l'intérêt de les identifier précisément. Les plus connues sont les troubles de la cognition sociale – les perceptions et émotions qui permettent la socialisation – ainsi que les comportements répétitifs et les intérêts restreints. Pourtant, de nombreuses personnes avec autisme ont aussi une perception atypique des stimuli sensoriels : vue, ouïe, toucher, goût, odorat. « *Cette dimension est tellement importante qu'elle a été ajoutée aux symptômes complémentaires de l'autisme dans le DSM-5, souligne Florine Dellapiazza, doctorante dans l'équipe d'Amara Baghdadli. Or, lors d'une revue de la littérature scientifique, j'ai constaté que seules onze études évaluaient les liens entre le traitement sensoriel, les comportements d'adaptation et*

\ddagger **Acide aminé.** Élément de base constituant les protéines

\ddagger **Neurotransmetteur.** Petite molécule qui assure la transmission des messages d'un neurone à l'autre, au niveau des synapses

\ddagger **Biomarqueur.** Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution in vivo d'une maladie ou d'un processus

Michel Neunlist : unité 1235 Inserm/Université de Nantes, Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau

Patrick Emond : unité 1253 Inserm/Université François Rabelais

Florine Dellapiazza : unité 1178 Inserm/Université Paris-Sud 11/Université Paris Descartes, Santé mentale et santé publique

✎ T. Bitar et al. *J Pharm Biomed Anal.*, 15 avril 2018 ; doi : 10.1016/j.jpba.2018.01.007



©Valérie Lefebvre/GRA, Centre-Vie de Loire

➔ Une psychomotricienne évalue les fonctions sensori-psychomotrices d'un enfant dans ses déplacements dans l'espace, à l'aide d'un système de marquage au sol.

les capacités d'attention chez les jeunes autistes. » Elle a donc décidé d'évaluer ces liens grâce aux questionnaires remplis par les parents lors de l'inclusion de leur enfant dans la cohorte Elena. Résultats : 86 % d'entre eux possèdent un traitement sensoriel atypique quel que soit le stimulus auditif, tactile ou multisensoriel, indépendamment de l'âge, du niveau cognitif et de la sévérité de l'autisme. Ces enfants montrent davantage de difficultés de communication, de socialisation et d'adaptation dans la vie quotidienne que leurs pairs. De plus, la présence de ce traitement atypique participe à expliquer une part importante de leur agressivité, irritabilité, agitation... ; des manifestations appelées « comportements-problèmes ». « Enfin, il existe des différences au sein des modalités elles-mêmes. Un même enfant peut ne réagir qu'à certains sons, certaines textures, complète la doctorante. C'est pourquoi, en cas de comportements-problèmes, il faut peut-être évaluer le traitement sensoriel. Et si ce trouble est présent, des aménagements peuvent être envisagés comme par exemple, équiper l'enfant d'un casque atténuateur de bruits. »

Autres fonctions, autres mœurs

L'unité iBrain mène justement différentes études pour mesurer de manière fine et objective les réactions aux stimuli visuels, tactiles et auditifs. Elle s'appuie sur l'électroencéphalographie et sur la mesure de la dilatation de la pupille, de la fréquence cardiaque ou de la sudation qui sont commandées par le système nerveux autonome.

« Plus une stimulation sensorielle éveille physiologiquement l'organisme, plus la pupille se dilate, précise Claire Wardak qui travaille sur les sens de l'ouïe et du toucher

Claire Wardak, Nadia Aguillon-Hernandez, Marianne Latinus : unité 1253 Inserm/Université François Rabelais

Carole Tardif : EA3273 Aix-Marseille Université, Centre de recherche en psychologie de la connaissance, du langage et de l'émotion

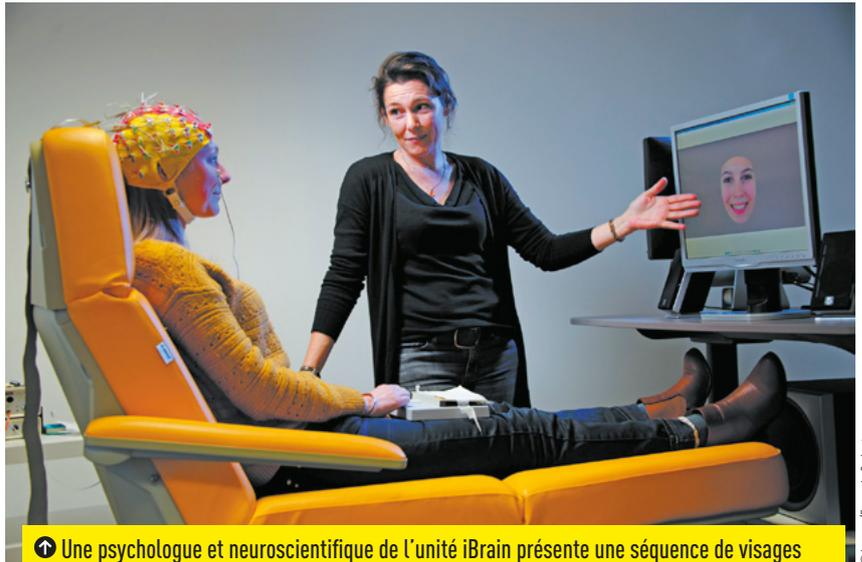
Bruno Gepner : UMR 7259 CNRS/ Aix-Marseille Université, Neurobiologie des interactions cellulaires et neurophysiopathologie

↳ F. Dellapiazza et al. *Psychiatry Res.*, 13 septembre 2018 ; doi : 10.1016/j.psychres.2018.09.023

↳ N. Aguillon-Hernandez et al. *J Child Psychol Psychiatr.*, sous presse

↳ A. Bidet-Caulet et al. *J Neurodev Disord.*, 5 avril 2017 ; doi : 10.1186/s11689-017-9194-9

↳ M. Latinus et al. *Front Psychol.*, 4 juin 2019 ; doi : 10.3389/fpsyg.2019.01177



↳ Une psychologue et neuroscientifique de l'unité iBrain présente une séquence de visages neutres et d'expressions à un sujet afin d'extraire sa réponse au changement, et plus précisément aux variations émotionnelles d'autrui.

© Inserm/François Guénet

avec Nadia Aguillon-Hernandez. La pupillométrie leur a permis d'évaluer comment le système nerveux des personnes autistes et des sujets témoins réagit face à des objets ou des visages. « Pour les deux groupes, la dilatation de la pupille est la même face aux objets. En revanche, alors qu'elle augmente quand les témoins regardent les visages, il n'y a pas de changement chez les autistes, constate la chercheuse. Il nous faut maintenant identifier pourquoi : un problème du système nerveux autonome, une influence du cortex ? » Le programme sur le toucher, lui, vient de débiter.

Leur collègue, Marianne Latinus, s'intéresse quant à elle à la perception de sons vocaux (paroles, toux) et non vocaux. Elle utilise aussi la pupillométrie et l'EEG. « Les autistes traitent la voix comme les témoins, mais les sons non vocaux sont traités différemment, relate-t-elle. C'est un peu comme si les sons de l'environnement n'étaient pas filtrés. » Une deuxième étude indique que certains

autistes, comme les témoins, traitent les sons d'une même famille de la même façon, alors que d'autres les traitent de manière aléatoire.

« Les membres du premier groupe ont l'autisme le moins sévère et maîtrisent le langage, tandis que le deuxième groupe a l'autisme le plus sévère et le plus de difficultés pour le langage, souligne la chercheuse. Il serait intéressant de suivre l'évolution de ce phénomène avec la prise en charge. Mais je me demande aussi s'il ne faudrait pas apprendre à ces enfants à écouter, "à remettre un filtre", avant de leur apprendre à parler. »

Carole Tardif et Bruno Gepner de l'université d'Aix-Marseille ont également montré que les enfants autistes ont des difficultés de traitement de l'information sensorielle car

le monde qui les entoure change de manière trop rapide pour eux. Ils ont donc conçu un logiciel, Logiral™ (pour LOGiciel de RALentissement), qui permet de ralentir le son, sans le déformer, et l'image de séquences vidéo. Évalué auprès d'enfants plus ou moins sévèrement atteints, ils ont noté une amélioration de l'imitation, de la cognition verbale et des comportements-problèmes. Parmi les difficultés rencontrées par les

« La dilatation de la pupille est la même face aux objets. En revanche, alors qu'elle augmente quand les témoins regardent les visages, il n'y a pas de changement chez les autistes »

autistes, le langage tient une bonne place. Sa composante pragmatique, c'est-à-dire l'utilisation du langage dans son contexte – par

exemple l'humour – est très étudiée, contrairement au langage structurel. « *Celui-ci comprend la phonologie (la structure sonore), la morphologie (la structure des mots) et la syntaxe (la structure la phrase)* », précise **Philippe Prévost**, linguiste rattaché à iBrain. Un déficit de recherche auquel les linguistes de l'unité ont décidé de palier en développant un outil d'évaluation propre au langage structurel. Ce protocole consiste à faire répéter aux enfants des phrases entières ou des mots qui n'ont pas de sens, comme « bukif », afin de limiter les biais induits par les aspects pragmatiques du langage dans l'analyse. Les résultats

montrent que certains enfants autistes ont des difficultés avec le langage structurel, d'autres non. En outre, ces compétences ne sont pas directement prédites par le niveau intellectuel. « *Affiner ainsi les profils langagiers servira de base à une prise en charge plus adaptée*, indique le linguiste. *Dans le même esprit, nous souhaitons développer un outil similaire, fondé sur la compréhension, afin d'évaluer les capacités langagières réelles des enfants qui présentent un langage rudimentaire constitué de quelques mots et phrases seulement ; c'est encore très peu étudié.* »

Enfin, les difficultés à gérer les émotions et à s'adapter au changement sont étudiées depuis longtemps chez les personnes avec autisme, mais de façon dissociée. Pourtant, elles sont intimement liées. C'est pourquoi **Marie Gomot** d'iBrain a mis au point un protocole qui permet de les évaluer ensemble. Celui-ci propose d'étudier la flexibilité cognitive, c'est-à-dire la capacité à passer d'une tâche cognitive à une autre

face à des changements qui impliquent une information sensorielle, sociale ou socio-émotionnelle. « *Nos résultats montrent que dans ce contexte les autistes connaissent des difficultés, qu'ils surmontent volontiers quand ils sont rassurés sur leurs choix et leurs comportements. D'autre part, face à un changement, c'est plutôt la perspective de devoir gérer les émotions qui prime sur le manque relatif de flexibilité*, conclut Marie Gomot. *C'est un peu comme si les personnes autistes évitaient de se confronter aux situations socio-émotionnelles afin de limiter l'in-*

confort. » La prochaine étape consistera à étudier la perception du son émotionnel grâce à des « voix souriantes » mises au point par l'Institut de recherche et coordination acoustique/musique (Ircam) à Paris.

Sortir de l'isolement

C'est à partir de ces connaissances de plus en plus fines de la clinique et des méca-

nismes physiologiques et fonctionnels que peut être mis en place un projet thérapeutique personnalisé. Plusieurs programmes de rééducation destinés aux enfants sont validés par la HAS. ABA (pour *Applied Behavioral Analysis*) se concentre sur la modification de certains comportements dans le cadre d'un renforcement positif. La thérapie d'échange et de développement (TED), élaborée par Catherine Barthélémy, vise au développement des compétences de base liées à la communication sociale. Denver combine les deux approches. Le programme TEACCH (pour *Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children*) structure le temps et l'espace à l'aide de pictogrammes. À eux tous, ces programmes couvrent une large partie du spectre de l'autisme sur les dimensions sociales et comportementales.

Malgré tout, la situation des adultes avec autisme est plus complexe. En effet, « *si les comportements répétitifs et les intérêts restreints présents dans l'enfance peuvent s'amender, les difficultés dans les interactions sociales restent. Et elles ont un impact majeur sur la qualité de vie des adolescents et des adultes car elles prennent de plus en plus de place*, souligne **Isabelle Amado**, du Centre de psychiatrie et neurosciences à

« C'est comme si les personnes autistes évitaient de se confronter aux situations socio-émotionnelles afin de limiter l'inconfort »

↓ Un psychomotricien utilise la méthode ABA, qui consiste à montrer des gestes simples à l'enfant pour l'aider à progresser dans la parole, le jeu, le contact avec les autres, et à favoriser ses comportements d'imitation.



Philippe Prévost, Marie Gomot : unité 1253

Inserm/Université François Rabelais, iBrain

Isabelle Amado : unité 1266 Inserm/Université Paris Descartes,

Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris

↳ B. Gepner. *Revue francophone d'orthoptie*, juillet 2018 ; doi : 10.1016/j.rfo.2018.08.003

↳ P. Prévost et al. *Autism Dev Lang Impair.*, 10 septembre 2018 ; doi : 10.1177/2396941518799643

↳ S. Silleresi et al. *On the Acquisition of the Syntax of Romance*, Amsterdam, John Benjamins, 12 décembre 2018 ; doi : 10.1075/altd.62.11sil

↳ M. Latinus et al. *Brain Cogn.*, 16 septembre 2019 ; doi : 10.1016/j.bandc.2019.103599

Paris. Or, il existe des méthodes qui tentent d'améliorer les différentes dimensions de la cognition sociale, notamment pour la théorie de l'esprit – la capacité à inférer ce que l'autre attend de vous et à décrire ses propres émotions et sentiments – qui est la plus souvent touchée. Le problème est que de trop nombreux adultes, surtout ceux qui sont devenus autonomes, ne consultent pas. Du fait de leurs difficultés dans les interactions sociales, quand ils quittent le cadre familial ou l'école, ils se replient sur eux-mêmes. Il manque clairement un continuum de prise en charge enfant-adulte. »

Dans l'avenir, ces programmes pourraient aussi bénéficier de traitements complémentaires innovants. La plus médiatique est un spray nasal d'ocytocine. En 2010, **Angela Sirigu** de l'Institut des sciences cognitives Marc-Jeanerod à Bron et Marion Leboyer avaient montré l'effet positif de l'inhalation de cette hormone, considérée comme « l'hormone de l'attachement », sur les interactions sociales chez 13 adultes. « Toutefois, l'effet était de courte durée car l'ocytocine est vite métabolisée », précise Marion Leboyer. Actuellement, presque 40 essais cliniques sont en cours, mais pas en France. Toutefois, il est encore prématuré pour trancher sur son efficacité et surtout sa sécurité.

En 2012, puis en 2017, **Yehezkel Ben-Ari** de la société marseillaise Neurochlore et **Éric Lemonnier** du CHU de Limoges ont quant à eux montré chez plus de 120 enfants autistes l'effet positif la bumétanide, un diurétique qui permet de diminuer la concentration de chlore dans les neurones

– anormalement élevée dans les modèles animaux de l'autisme. Un bénéfice mesuré notamment grâce à l'échelle d'évaluation de l'autisme chez l'enfant, appelée CARS (pour *Childhood Autistic Rating Scale*). Forts de ces résultats, depuis octobre 2018, en collaboration avec le laboratoire Servier, ils mènent deux essais internationaux chez des autistes âgés de 2 à 18 ans qui recevront pendant six mois la bumétanide ou un placebo, puis le traitement pendant six mois supplémentaires.

Il existe aussi différents projets s'appuyant sur la stimulation transcrânienne. Elle consiste, grâce à des électrodes placées sur le crâne, à stimuler de manière répétée des neurones ciblés afin qu'ils rétablissent les connexions perdues. Ce principe se fonde sur la plasticité cérébrale, c'est-à-dire la capacité naturelle du cerveau à modifier ses connexions. C'est grâce à ce phénomène, présent très longtemps au cours de notre vie, que nous apprenons à parler, à marcher... Monica Zilbovicius souhaite évaluer l'effet de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) sur une région située en périphérie du cortex. Cette zone est impliquée dans la cognition sociale. Elle contribue notamment au fait que, face à une scène sociale, le regard est normalement attiré par les yeux des participants. Or chez les personnes autistes, des anomalies de cette zone perturbent la perception sociale. Grâce à la SMT, la psychiatre a réussi à

inhiber cette zone chez des témoins, puis l'a stimulée avec succès chez des autistes. Dans les deux cas, la stimulation était très courte et unique, l'effet a donc été temporaire. « L'essai clinique à venir s'adresse à des jeunes âgés de 18 à 20 ans, car la plasticité neuronale est encore importante. Certains auront dix séances de stimulation, d'autres un "placebo".

Enfin, si les résultats sont positifs, je souhaite passer rapidement aux enfants », explique-t-elle. Josselin Houenou prépare un essai clinique, chez 40 autistes, avec un autre type de stimulation transcrânienne à courant continu (STCC), ici au niveau du cervelet, une autre

zone associée aux déficits sociaux dans le TSA. La STCC sera aussi évaluée chez 90 autistes, âgés de 10 à 20 ans, dans le cadre du projet européen STIPED (pour *Stimulation in pediatrics*) auquel participe

« Il manque clairement un continuum de prise en charge enfant-adulte »

Angela Sirigu : UMR 5229 CNRS/Université de Lyon

Yehezkel Ben-Ari : unité 901 (auj. 1249) Inserm/Aix-Marseille Université, Institut de neurobiologie de la méditerranée ; président de la société Neurochlore

Éric Lemonnier : Centre Ressources Autisme au CHU de Limoges

↳ E. Andari *et al.* *PNAS*, 2 mars 2010 ; doi : 10.1073/pnas.0910249107

↳ E. Lemonnier *et al.* *Translational Psychiatry*, 14 mars 2017 ; doi : 10.1038/tp.2017.10

↳ A. Saitovitch *et al.* *Cerebral Cortex*, 5 mars 2016 ; doi : 10.1093/cercor/bhw045

Remettre la science au cœur de la politique publique de l'autisme

Lancée en avril 2018, la Stratégie nationale pour l'autisme au sein des troubles du neuro-développement 2018-2022 s'engage à renforcer la recherche et les formations, à mettre en place les interventions précoces prescrites par les recommandations de bonnes pratiques, à garantir la scolarisation effective des enfants et des jeunes, à favoriser l'inclusion des adultes et à soutenir les familles. C'est dans ce cadre qu'a été créé, le 1^{er} octobre dernier, le

groupement d'intérêt scientifique (Gis) Autisme et troubles du neurodéveloppement présidé par Catherine Barthélémy. Son but est de coordonner et de réunir l'ensemble des acteurs majeurs du domaine de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement – Inserm, CEA, Inra, CNRS... – pour favoriser les projets pluridisciplinaires et en développer de nouveaux. Il s'appuiera notamment sur les trois centres d'excellence désignés en juillet, à savoir les CHU de Tours et Montpellier et l'hôpital Robert-Debré à Paris qui assurent un continuum entre le diagnostic et les thérapeutiques, la formation universitaire, la recherche appliquée et la recherche fondamentale.





Enregistrement de l'activité cerveau d'un enfant par IRM, tandis que l'on diffuse à celui-ci une série de sons puis d'enregistrements de voix humaines, dont la perception serait altérée chez les personnes autistes

©Patrick Allard/REA

vieillesse. En effet, on parle beaucoup de vieillir en meilleure santé possible, mais ça devrait être valable aussi pour les personnes en situation de handicap. » Cette problématique du vieillissement fait écho « à la nécessité d'un accompagnement renforcé, pérenne et assuré par des professionnels pluridisciplinaires des personnes autistes avec troubles sévères », soulignée par Comité d'entente des associations représentatives de personnes handicapées et de parents d'enfants handicapés.

Enfin, si la Stratégie nationale pour l'autisme 2018-2022 s'engage à garantir la scolarisation effective des enfants et des jeunes, et à favoriser l'inclusion des adultes, ce n'est pas non plus un hasard. En effet, selon Isabelle Amado, « il faut pourvoir mener les personnes, avec les programmes adaptés pour eux, d'un point A à un point B et peut-être d'un point B à un point C, jusqu'à l'objectif final : trouver la meilleure insertion pour elles et avec elles. Aujourd'hui, il existe des parcours accompagnés pour l'accès au travail. Cependant, pour se maintenir dans le monde du travail, la cognition sociale est fondamentale parce qu'il faut être en harmonie avec une équipe, trouver un *modus vivendi*... Et là, les personnes autistes ont besoin d'aide. La chaîne qui les a menés jusque-là doit se prolonger de l'école à l'entreprise, mais aussi dans les domaines du sport, de la culture... L'aménagement, l'ouverture à l'autre, dans sa singularité, doit se faire aussi dans ces mondes-là. L'enjeu est que l'autiste trouve un équilibre affectif et social dans lequel il ne se sent pas mal. Et au-delà de l'autisme, dans l'idéal, il faudrait une mission interministérielle qui se pencherait sur le handicap pour lui permettre une véritable inclusion dans la société. » En outre, l'autisme n'induit pas nécessairement un handicap. En effet, celui-ci se définit par rapport à une norme. Donc si la norme bouge, le handicap peut disparaître : un changement de regard porté de longue date par les associations de parents de personnes autistes. ■

www.stiped.eu

S. Miot et al. *Front Psychiatry*, 19 septembre 2019 ; doi : 10.3389/fpsy.2019.00617

Communiqué de presse du 7 novembre 2019 ; www.unapei.org/presse/urgence-pour-la-prise-en-compte-des-personnes-autistes-oublies-des-politiques-nationales

Frédérique Bonnet-Brilhaut. La zone du cerveau ciblée sera la jonction temporo-pariétale qui se situe à peu près au-dessus et en arrière de chaque oreille. Les médecins espèrent ainsi moduler les altérations neurocognitives (mémoire de travail, contrôle du comportement et cognition sociale) et comportementales (attention, impulsivité, hyperactivité, retrait social). Enfin, tous ces troubles liés à des dysfonctionnements cérébraux pourraient bien ne pas être les seules cibles d'approches nouvelles. « Si la corrélation entre le microbiote et le TSA se confirme, nous pourrions envisager de rétablir l'équilibre du microbiote en jouant sur l'alimentation ou avec des traitements innovants, suggère Michel Neunlist. Mais surtout, s'il y a un lien entre des facteurs environnementaux et les troubles neuro-développementaux, il serait possible de prévenir la survenue de ces deniers. »

Une mission de société

Ces dernières années, le diagnostic précoce et la prise en charge du TSA se sont améliorés. « Mais il reste des inégalités sur le territoire. Ce n'est d'ailleurs pas un hasard si la formation est le premier point dans la Stratégie nationale pour l'autisme au sein des troubles du neurodéveloppement 2018-2022 », reconnaît Frédérique Bonnet-Brilhaut. Autre amélioration nécessaire : la prise en charge des adultes. « Dans les huit Centres experts troubles du spectre

de l'autisme sans déficience intellectuelle de la fondation FondaMental, dédiés aux adultes, les demandes de consultation ne cessent d'augmenter et ils sont nombreux à n'avoir jamais été diagnostiqués, ni pris en charge », tient à souligner Marion Leboyer, directrice de la fondation. « Les centres de l'Unapei (Union nationale des associations de parents et amis de personnes handicapées mentales) et de la Fédération française Sesame Autisme affichent aussi des listes d'attente démesurées », complète Dominique Donnet-Kamel. En outre, « pour les plus âgés, certains ont encore le diagnostic psychose infantile. Ils sont dans des centres ou des institutions, mélangés avec des personnes qui ont des troubles mentaux ou des déficiences intellectuelles. Au fil des ans, leur potentiel s'est émoussé », regrette Catherine Barthélémy. Un constat qui recoupe ce qu'a mis en lumière l'Évaluation de la fragilité chez des adultes avec TSA et retard mental (EFAAR) menée par Amaria Baghdadli. « Dans notre étude, les personnes avaient entre 40 et 60 ans, mais un âge biologique de 80 ans. Leur santé est très fragile avec notamment des problèmes de transit et un déclin cognitif dus surtout aux psychotropes donnés à visée sédatrice, relate la psychiatre. Plus largement, nous pensons qu'il faudrait que les autistes bénéficient d'un suivi en médecine interne dès l'âge de 40 ans pour surveiller cette vulnérabilité au