

Diagnostic des troubles du spectre autistique, un enjeu pour un meilleur accompagnement des personnes

Pr NADIA CHABANE^a et Dr SABINE MANIFICAT^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 1566-71

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont des troubles neurodéveloppementaux à l'origine d'un handicap le plus souvent sévère. L'expression clinique de ces troubles est très variable en fonction de l'existence d'une déficience intellectuelle ou d'un trouble organique et/ou psychiatrique associé. Les professionnels de santé doivent être sensibilisés aux signes cliniques évocateurs de TSA chez l'enfant et l'adulte afin d'orienter au mieux les familles. Le bilan diagnostique complet, réalisé par une équipe pluridisciplinaire formée, permet de définir les stratégies d'accompagnement adaptées en accord avec les bonnes pratiques cliniques, en partenariat avec les familles. Un programme individualisé, spécifique à la personne, repose sur l'identification des compétences et besoins. Ces caractéristiques doivent être réévaluées régulièrement au cours du temps.

Autism spectrum disorder: a diagnosis for a better support

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders at the origin of severe handicap. The clinical expression of these disorders is strongly variable according to the presence of an intellectual deficiency or an associated organic and/or psychiatric disorder. Getting a correct diagnosis of ASD as a child or an adult can help a person and the professionals understand past difficulties, identify his or her strengths, and adapt the right kind of help. A complete diagnosis, realized by a trained multidisciplinary team, allows to define the necessary strategies of global support, in partnership with families. Treatments and services can improve a person's symptoms and ability to function. These characteristics must be regularly assessed in time.

TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont des troubles graves du développement de l'enfant. Débutant avant l'âge de 30 mois, ils sont caractérisés par une incapacité à établir des relations sociales normales, un manque d'intérêt et de réactivité pour autrui; une absence ou de graves anomalies de la communication verbale et non verbale; des comportements stéréotypés et une diminution des activités spontanées et imaginatives.

Les deux dernières décennies ont permis une réelle évolution dans notre compréhension de ce que sont les TSA. Le consensus scientifique international les considère comme l'expression d'un

dysfonctionnement cérébral d'origine multifactorielle, sous la dépendance d'une hérédité polygénique et de facteurs environnementaux (infections, toxiques, souffrance fœtale...). Cependant, l'ensemble des causes de ce dysfonctionnement, les structures cérébrales, les mécanismes neurobiologiques et les perturbations neurobiochimiques impliqués restent encore à préciser.

La prévalence des TSA relevée dans les études épidémiologiques est élevée: 1/100 sujets.¹ Toutefois, l'interprétation de ce taux est à considérer avec précaution. En effet, il est largement reconnu que l'augmentation apparente de la prévalence de l'autisme dans les études actuelles serait liée à l'évolution des définitions, à l'utilisation de critères diagnostiques plus larges et à une meilleure détection des cas en population générale. La prévalence des TSA semble indépendante du milieu social, de l'origine ethnique ou du statut de migrant.

Sur le plan interindividuel, la symptomatologie du trouble autistique est largement hétérogène. Ainsi, l'intensité de chacun des symptômes autistiques peut varier de légère à sévère d'un sujet à l'autre. Cette hétérogénéité des phénotypes est à l'origine du concept de TSA, aujourd'hui reconnu dans la dernière classification internationale diagnostique des troubles mentaux DSM-5² (**annexe 1**).

L'hétérogénéité clinique se manifeste aussi en termes d'évolution. En effet, l'ensemble de la symptomatologie autistique varie selon l'âge de développement et certains symptômes peuvent n'être que transitoires.³ La diversité des tableaux de TSA s'illustre par l'existence possible de troubles organiques associés. Ces pathologies clairement identifiées sont nombreuses: il s'agit principalement de maladies neurologiques, métaboliques ou génétiques, ayant le plus souvent des conséquences délétères dans le fonctionnement du système nerveux central. La symptomatologie autistique s'intègre alors dans le tableau clinique global de ces maladies: on parle dès lors d'autisme «syndromique».

Le sexe ratio est classiquement estimé à 3-4 garçons pour 1 fille.⁴ Des études récentes basées sur des grands échantillons tendent à montrer une légère diminution de la proportion garçon/fille dans l'autisme, avec des chiffres indiquant une proportion de 2-3/1.⁵ Ces données soulignent la moindre reconnaissance des TSA chez les filles jusqu'à présent. En effet, les filles avec autisme de haut niveau sont diagnostiquées plus tardivement que les garçons⁵ et le diagnostic d'autisme chez elles est davantage corrélé à la présence de troubles associés ou à un retard cognitif plus important.⁶

^a Centre cantonal autisme, Département de psychiatrie, CHUV, Allières, av. de Beaumont 23, 1011 Lausanne
nadia.chabane@chuv.ch | sabine.manificat@chuv.ch

La déficience intellectuelle est présente dans 45 et 70% des cas.⁷ La difficulté d'évaluer l'intelligence chez des personnes avec autisme, notamment par le manque d'outils adaptés, contribue à la grande variabilité dans ces chiffres.

Il apparaît que le niveau du quotient intellectuel et l'existence d'un langage communicatif à l'âge de 6 ans sont corrélés au pronostic d'évolution du trouble. Les études de suivi à long terme montrent que seulement 5 à 10% des personnes autistes deviennent indépendantes à l'âge adulte, 25% progressent en termes d'autonomie et de socialisation mais ont toujours besoin d'un accompagnement spécialisé et la majorité reste sévèrement handicapée avec le besoin de soins spécialisés. De ce fait, l'autisme représente un problème majeur en santé publique, avec des coûts humains et financiers substantiels pour l'individu, la famille et la société.

NÉCESSITÉ D'UN DIAGNOSTIC COMPLET

Le diagnostic complet oriente les directions du programme d'intervention individualisé, spécifique à la personne, et permet d'identifier les soutiens qui lui sont nécessaires ainsi qu'à ses proches aidants. Il ne s'agit plus dès lors de le considérer comme une étiquette stigmatisante posée chez un enfant mais d'identifier la démarche diagnostique comme la première étape indispensable à l'évaluation des compétences et besoins particuliers de chaque personne. Il est donc essentiel que la procédure de diagnostic s'articule le plus étroitement possible avec la prise en charge et cette «photographie» du développement de l'enfant est un point de départ incontournable pour définir les programmes de rééducation et d'apprentissages.

Par ailleurs, la réalisation d'un diagnostic complet permet aux personnes et à leurs familles d'obtenir des réponses claires aux interrogations qu'elles se posent depuis longtemps et de diminuer ainsi l'anxiété inhérente à la méconnaissance de la problématique de la personne atteinte. Elle facilite une meilleure compréhension des difficultés comportementales et des limites de la personne et évite des interprétations inadéquates pouvant perturber la qualité des interactions familiales. La procédure diagnostique doit intégrer de façon claire les parents et la politique de transparence mise en place par les équipes facilite grandement la relation de confiance entre la famille et les cliniciens ainsi que l'adhésion aux propositions d'accompagnement de l'enfant ou de l'adulte concerné. L'annonce du diagnostic reste, malgré tout, toujours un moment difficile et nécessite un accompagnement des familles et une disponibilité des professionnels pour répondre aux interrogations émergeant à distance. La connaissance du diagnostic évite l'errance des familles, diminue leur sentiment d'être impuissantes face au handicap de leur enfant et permet de rompre leur isolement (contact avec des associations de parents par exemple). Elle facilite également la mise en place de prises en charge spécifiques auprès de professionnels formés.

PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES

Les principales réunions de consensus internationales, dont les réunions européennes, ont aujourd'hui clairement défini

des recommandations de bonnes pratiques cliniques en termes de procédures diagnostiques⁸ (HAS, 2012, NICE, 2013, KCE, 2014) dans les TSA. Si ces bonnes pratiques sont aujourd'hui clairement connues, leur application sur le terrain reste encore insuffisante ou incomplète, notamment chez les jeunes enfants de moins de 4 ans et chez les adultes.

Il reste ainsi encore difficile pour les familles en Suisse d'obtenir un diagnostic précoce pour leur enfant même si les premières inquiétudes parentales sont rapportées autour de l'âge de 18 mois. En parallèle, nombreux sont les adultes n'ayant jamais bénéficié de procédure diagnostique complète, tant chez les personnes ayant un handicap lourd lié à une déficience intellectuelle sévère que chez les adultes ayant un profil évocateur de syndrome d'Asperger selon le DSM-IV.⁹

La démarche diagnostique repose sur une approche pluridisciplinaire où la formation et l'expérience des cliniciens impliqués sont indispensables. En effet, le diagnostic de TSA est essentiellement clinique puisqu'il n'existe pas encore de marqueur biologique identifié servant de marqueur de validité externe. Les bonnes pratiques cliniques décrivent trois domaines d'exploration dans la procédure diagnostique.

Identification de critères diagnostiques selon la nosographie internationale

La Classification internationale des maladies (CIM-10),¹⁰ éditée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est la classification catégorielle de référence en Suisse pour les TSA. Depuis 2013, Le DSM-5 issu des travaux de l'Association américaine de psychiatrie intègre la notion de spectre dans les troubles autistiques et est au niveau international, tant sur les champs clinique que de recherche, l'outil privilégié de la majorité des équipes expertes. La définition du TSA selon le DSM-5 est présentée dans l'annexe 1. La CFTMEA-R,¹¹ Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent reposant sur des concepts psychodynamiques n'est pas reconnue au niveau international et son utilisation actuelle est limitée essentiellement à la France et la Suisse romande.

Le diagnostic s'appuie sur des évaluations directe et indirecte de la personne. L'évaluation indirecte est menée avec les parents. Une histoire détaillée du développement précoce et de l'anamnèse personnelle et familiale, la description des particularités comportementales de l'enfant, de ses difficultés spécifiques sont recherchées. En plus des critères décrits dans les classifications, des outils standardisés et validés dans les TSA tels que l'Autism Diagnostic Interview (ADI-R)¹² sont utilisés. L'observation directe repose également sur une procédure standardisée et validée comme celle de l'Autism Diagnosis Observation Schedule (ADOS)¹³ considérée comme un «gold standard» pour l'évaluation diagnostique.

Bilan fonctionnel

Le bilan fonctionnel a pour objectif d'évaluer les domaines de compétences et les difficultés de la personne dans son fonctionnement global. La réalisation de ce bilan implique plusieurs professionnels travaillant en équipe. Les évaluations se déroulent le plus souvent sur une période continue déterminée

(généralement sur 1 à 2 semaines). Ce bilan inclut des mesures issues des observations directe et indirecte de la personne: situations de tests, auto et hétéroquestionnaires.

Les procédures reconnues intègrent une évaluation sociocognitive, une évaluation de la communication, un examen du développement psychomoteur et sensorimoteur, une évaluation de l'autonomie. Une évaluation comportementale ainsi qu'une du fonctionnement familial au regard du handicap de la personne sont également réalisées.

L'évaluation sociocognitive détermine le niveau intellectuel et socio-adaptatif de la personne. Le QI peut être évalué à l'aide de tests non spécifiques de l'autisme (par exemple, échelles de Weschler, K-ABC...). Certains tests, plus adaptés aux personnes TSA déficientes sans langage, définissent des âges de développement de l'enfant comme le Profil psycho-éducatif, PEP-3.¹⁴ Lors de la passation, l'examineur observe autant la réussite aux tâches que la façon dont elles sont réussies ou non. Les émergences correspondent aux compétences qui ne sont pas encore bien établies, mais qui ne sont pas en échec. Ce sont donc des compétences qu'il va falloir fortifier afin de donner à l'enfant les bases nécessaires pour la suite de son développement.

Le Profil psycho-éducatif pour adolescent et adulte, l'AAPEP,¹⁵ prend la suite du PEP-R mais dans une perspective fonctionnelle. Il évalue les adolescents et adultes autistes et s'appuie sur une évaluation de leurs compétences et de leurs capacités émergentes. Les capacités adaptatives sont quant à elles mesurées avec les échelles de VINELAND qui ne sont pas spécifiques aux TSA. Des tests neuropsychologiques peuvent s'avérer également nécessaires dans le cadre de difficultés spécifiques (capacités attentionnelles, fonctions exécutives, théorie de l'esprit, etc.).

L'évaluation de la communication est indispensable. Elle permet de déterminer les capacités de communication globales de la personne, verbale et non verbale (gestes, expressions, posture...), sur les versants expressif et réceptif. L'évaluation s'intéresse également au langage écrit. Elle est réalisée par un logopédiste et est adaptée à l'âge et au niveau développemental. Les tests pratiqués dépendent donc du profil spécifique de la personne. Les communications verbale et non verbale sont examinées sur la base de leur usage fonctionnel et sur leurs aspects structuraux. Le bilan comporte ainsi un examen de la communication sous son angle pragmatique: la capacité à adapter son langage au contexte communicatif et l'étude des règles qui gouvernent l'usage du langage dans un contexte donné.

L'examen du développement psychomoteur et sensorimoteur a pour but d'examiner la motricité globale et fine, les praxies et l'intégration sensorielle. Il est en général pratiqué par un psychomotricien.

Recherche de pathologies associées

Formes syndromiques

Les TSA sont fréquemment associés à un trouble somatique d'origines génétique, neurologique ou métabolique. Ainsi, l'autisme peut être dénommé autisme syndromique ou non

syndromique, en fonction de son association à un syndrome neurologique ou génétique connu (environ 10 à 25% des cas). La sclérose tubéreuse de Bourneville,¹⁶ la neurofibromatose de von Recklinhausen, le syndrome de l'X fragile, le syndrome d'Angelman sont fréquemment cités. Des syndromes autistiques associés à des anomalies bitemporales lors d'encéphalopathie herpétique et d'épilepsie ont aussi été rapportés.¹⁷ L'épilepsie dans ses formes diverses est présente chez 30% des personnes avec TSA.¹⁸

Il est donc clairement recommandé dans la procédure diagnostique de rechercher ces formes syndromiques et à cette fin, des examens cliniques et paracliniques doivent être proposés. A titre systématique doivent être pratiqués:

- un examen de la vision et de l'audition (audiogramme et PEA (potentiels évoqués auditifs));
- une consultation neuropédiatrique ou neurologique;
- une consultation génétique avec recherche des principaux syndromes associés (les maladies monogéniques constituent 15% des cas d'autisme)¹⁹ et la recherche d'anomalies spécifiques d'un gène (**annexe 2**);
- la réalisation d'un EEG avec sieste et d'une IRM cérébrale avec spectrographie (éventuellement sous anesthésie générale).

En fonction des consultations neuropédiatriques et/ou génétiques, d'autres d'examens pourront compléter le bilan (par exemple, bilans métaboliques). Ces examens et consultations ne doivent pas retarder le reste de la procédure diagnostique ni la prise en charge. La découverte d'une pathologie associée ne remet pas en cause le diagnostic d'autisme mais l'intègre comme forme syndromique.

Comorbidités psychiatriques

Les personnes présentant un TSA ont significativement plus de troubles psychiatriques que la population en général.²⁶ Celles ayant un TSA et une déficience intellectuelle seraient significativement plus à risque de présenter des troubles psychiatriques associés.²⁷ Environ 70% des enfants ayant un TSA présentent au moins un trouble associé et 30% d'entre eux en ont plus d'un. Les troubles comorbides les plus fréquents sont les troubles anxieux (41%), dont le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) (37%), associé ou non au syndrome de Gilles de la Tourette, et le trouble du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) (31%).²⁸ Une fois identifiés, une approche thérapeutique adaptée à ces troubles peut ainsi être proposée et améliorer considérablement l'état clinique des personnes.

UN ENJEU CRUCIAL, LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE CHEZ L'ENFANT

Actuellement, le diagnostic de TSA est posé entre 4 et 5 ans en moyenne chez l'enfant. La littérature internationale s'entend sur le fait que le diagnostic de TSA peut être clairement posé entre 18 et 24 mois par des cliniciens expérimentés²⁹ en utilisant une batterie d'outils validés et standardisés. Les études de suivi de cohortes d'enfants entre 18 et 36 mois montrent une remarquable stabilité du diagnostic dans cet intervalle, environ 89%.³⁰ Il existe donc un décalage important entre les connaissances actuelles sur les manifestations précoces de

L'autisme et leur mise en application au niveau des pratiques diagnostiques. De plus, parmi les connaissances acquises en neurosciences au cours de ces dernières années, la notion de plasticité cérébrale au cours du développement (maximale dans les toutes premières années du développement) souligne tout l'intérêt de la mise en place de stratégies de détection précoce et de dispositifs de diagnostic et d'intervention adaptés et validés permettant de limiter le handicap chez les enfants. La démarche diagnostique précoce impose que ces très jeunes enfants aient été préalablement détectés et adressés auprès de professionnels formés. La détection précoce des TSA représente donc un enjeu crucial aujourd'hui. Les études récentes portant sur la recherche des signes précoces montrent que les TSA n'affectent pas de façon objective le développement de la socialisation dans les premiers mois de la vie (entre 0 et 6 mois). Ils ont un début graduel, modifiant le cours du développement et les patterns comportementaux entre 12 et 36 mois.

L'existence de signes d'alerte de TSA impose une sensibilisation et une formation des professionnels de santé et de la petite enfance pour faciliter l'orientation de ces enfants vers des centres diagnostiques experts. Plusieurs instruments de détection ont été développés cette dernière décennie. Le M-CHAT (Modified Checklist For Autism in Toddlers)³¹ est l'instrument de détection le plus généralement utilisé dans la communauté clinique et scientifique internationale. D'une manière générale, les enfants à haut risque présentent des difficultés à initier et à maintenir des relations interpersonnelles (l'absence ou le peu de contact oculaire, sourire réponse, d'attention conjointe, réponse à l'appel du prénom, capacités d'imitation et de jeux symboliques, pointage, communication verbale). Les petits frères et sœurs d'enfants ayant un TSA doivent être particulièrement suivis au cours de leur développement précoce puisque le risque de TSA est plus élevé chez ces enfants qu'en population générale (18 à 20% versus 1%).

Du fait de la plasticité cérébrale majeure entre 2 et 4 ans, une «intervention intensive, coordonnée et globale» chez des enfants de moins de 4 ans peut modifier de façon significative la trajectoire développementale spontanée. Elle est aujourd'hui préconisée par les recommandations internationales. Le modèle de Denver (Early Start Denver Model)³² est reconnu aujourd'hui comme modèle d'accompagnement de référence des très jeunes enfants avec TSA. L'attente des professionnels et des familles d'une généralisation de ces pratiques validées est aujourd'hui très importante.

UN RETARD MAJEUR DANS LE DIAGNOSTIC CHEZ L'ADULTE

On note aujourd'hui, en Europe, un retard considérable dans la reconnaissance du TSA chez les personnes adultes et dans l'adéquation des interventions qui leur sont proposées. La question du diagnostic concerne des adultes, connus ou non pour avoir un TSA, accueillis en structures spécialisées, en hôpital psychiatrique ou vivant à domicile qui n'ont jamais bénéficié d'une procédure diagnostique. Elle concerne également les personnes qui se posent pour elles-mêmes la question d'un TSA sans déficit intellectuel (syndrome d'Asperger selon le DSM-IV).

L'inadéquation dans les conduites habituelles, les troubles du comportement, les difficultés d'adaptation et de compréhension des consignes sont souvent les motifs de demandes d'aide des structures d'accueil spécialisées pour la réalisation de l'évaluation plus précise de ces résidents adultes. Le fréquent désarroi, l'anxiété et l'incompréhension des équipes face aux comportements d'un résident doit faire évoquer un diagnostic de TSA. Bien souvent, les troubles des comportements seront des réactions à une inadéquation de l'environnement, des imprévus ou changements dans la vie ritualisée de la personne, des stimuli sensoriels insupportables pour elle et souvent une perception douloureuse que la personne ne peut décrire. Ces difficultés sont d'autant plus aiguës chez la personne adulte non verbale qui ne dispose pas d'un outil de communication adapté (système augmentatif ou alternatif).

Une même incompréhension de l'environnement professionnel ou universitaire de la personne autiste de haut niveau peut également survenir. Le rejet fréquent inhérent à la bizarrerie ou l'inaptitude sociale de la personne interfère considérablement avec sa capacité d'adaptation. Parfois, c'est au travers des pathologies associées (troubles de l'humeur, troubles anxieux) que se fait la porte d'entrée vers la démarche diagnostique.

Un diagnostic, même tardif, permet une meilleure compréhension de la personne, remet en question les pratiques et permet de les adapter, participe à une nouvelle motivation dans l'accompagnement réalisé par les professionnels.

La démarche diagnostique chez l'adulte nécessite d'être très pragmatique et requiert une bonne connaissance de la personne dans son milieu naturel. Elle doit également être menée par une équipe pluridisciplinaire et implique les regards croisés de l'ensemble des professionnels qui s'occupent de la personne et de ses proches.

La formation des équipes est aujourd'hui une priorité pour le repérage et le diagnostic des personnes adultes. L'évaluation diagnostique doit être perçue par les équipes qui travaillent auprès d'adultes avec TSA comme une stratégie nécessaire à l'optimisation de l'accompagnement de la personne. L'évaluation du fonctionnement permettra de situer au mieux le profil de compétences et les émergences. Outre la recherche auprès des parents – lorsqu'ils sont disponibles – d'une histoire développementale en accord avec le TSA, c'est essentiellement avec des outils d'observation directe de la personne que se fera l'évaluation (ADOS, AAPEP...).

CONCLUSION

Il est aujourd'hui nécessaire que plusieurs équipes suisses développent des compétences particulières dans le domaine du diagnostic complet et de l'évaluation standardisée pour assurer une démarche diagnostique de qualité dans le domaine des TSA. Les professionnels des services de psychiatrie infanto-juvénile et de psychiatrie adulte sont au premier plan concernés par ces troubles neurodéveloppementaux dont la fréquente comorbidité avec des troubles psychopathologiques est décrite et dont l'impact sur la qualité de vie familiale

nécessite une vigilance accrue. Les médecins de famille, les pédiatres, neuropédiatres, neurologues et généticiens sont également concernés par cette population et participent également à la détection et l'accompagnement des personnes avec TSA.

Par ailleurs, il est important pour l'ensemble des professionnels accompagnant les personnes d'être conscients que chacune d'entre elles est unique dans son fonctionnement, ses besoins, ses goûts; un accompagnement adapté prenant en compte ces particularités, en accord avec les bonnes pratiques cliniques, intégrant la famille dans les décisions et directions à prendre, permettra de diminuer considérablement les troubles comportementaux et les difficultés d'adaptation. La mise en place d'un environnement qui permette aux personnes avec TSA d'exprimer au maximum leur potentiel afin d'améliorer la qualité et le confort de leur vie repose essentiellement sur une connaissance plus approfondie de leur fonctionnement. Ainsi, l'évaluation de la personne doit être reconduite régulièrement

au cours de son accompagnement afin de répondre au mieux à ses particularités de fonctionnement au cours du temps. Un bilan fonctionnel est ainsi recommandé tous les 12 à 18 mois chez l'enfant et chez l'adulte.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La suspicion de troubles du spectre autistique (TSA) chez l'enfant ou l'adulte nécessite une orientation vers une équipe spécialisée pouvant réaliser un diagnostic complet
- Le diagnostic fonctionnel permet d'élaborer un programme d'accompagnement individualisé, en accord avec les bonnes pratiques cliniques, intégrant les besoins spécifiques de la personne. L'évaluation des compétences et des difficultés doit être renouvelée régulièrement

- 1 Wingate M, Mulvihill B, Kirby RS, et al. Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Surveill Summ 2012;61:1-19.
- 2 APA. American Psychiatric Association: Diagnostic 5e édition révisée (DSM-5). Washington D. C.: APA, 2013.
- 3 Pellicano E. Testing the predictive power of cognitive atypicalities in autistic children: Evidence from a 3-year follow-up study. *Autism Res* 2013;6:258-67.
- 4 Fombonne E. The epidemiology of autism: A review. *Psychol Med* 1999;29:769-86.
- 5 Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014;383:896-910.
- 6 Giarelli E, Wiggins LD, Rice CE, et al. Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disabil Health J* 2010;3:107-16.
- 7 Matson JL, Dempsey T, LoVullo SV, et al. The moderating effects of intellectual development on core symptoms of autism and PDD-NOS in toddlers and infants. *Res Dev Disabil* 2013;34:573-8.
- 8 ** NICE: www2.ulg.ac.be/apepa/document/nice_guide_clinique_sur_autisme_2015_10.pdf; HAS: http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/recommandations_autisme_ted_enfant_adolescent_interventions.pdf; KCE: <https://kce.fgov.be/fr/publication/report/prise-en-charge-de-l%E2%80%99autisme-chez-les-enfants-et-les-adolescents-un-guide-de-prat#>.
- 9 APA. American Psychiatric Association: Diagnostic 4^e édition révisée (DSM-IV-R). Washington D. C.: APA, 2000.
- 10 Organisation mondiale de la santé (OMS). CIM-10 / ICD-10 Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement: critères diagnostiques pour la recherche. Paris: Masson, 2000;305.
- 11 Misès R, et al. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent R2010. Paris: Ehesp, 2012.
- 12 Lord C, Rutter M, Le Couteur A. «Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders». *J Autism Dev Disord* 1994;24:659-85
- 13 Lord C, Rutter M, Goode S, et al. Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord* 1989;19:185-212.
- 14 Schopler E, Lansing MD, Reichler RJ, Marcus LM. PEP-3 Profil psycho-éducatif -- Louvain-la-Neuve: De Boeck Ed., 2010;272 pages.
- 15 Mesibov G, Schopler E, Schaffer B, Landrus R. Profil psycho-éducatif pour ados et adultes AAPEP. Louvain-la-Neuve: De Boeck Ed., 1997;167 pages.
- 16 Bolton PF, Griffiths PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997; 349:392-5.
- 17 Bachevalier J. Medial temporal lobe structures and autism: A review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia* 1994;32:627-48.
- 18 Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002;1:352-8.
- 19 Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature. *Mol Psychiatry* 2007;12:2-22.
- 20 Amir R, Dahle EJ, Toriolo D, Zoghbi HY. Candidate gene analysis in Rett syndrome and the identification of 21 SNPs in Xq. *Am J Med Genet* 2000;90:69-71.
- 21 Vorstman JA, Staal WG, van Daalen E, et al. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Mol Psychiatry* 2006;11:1-28.
- 22 Sudhof TC. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 2008;455:903-11.
- 23 Pinto D, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 2010;466:368-72.
- 24 O'Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nature Genet* 2011;43:585-9.
- 25 Sanders SJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012;485:237-41.
- 26 * Simonoff E, Pickles A, Charman T, et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:921-9.
- 27 Gillott A, Standen PJ. Levels of anxiety and sources of stress in adults with autism. *J Intellect Disabil* 2007;11:359-70.
- 28 Gjevick E, Eldevik S, Fjæran-Granum T, Sponheim E. Kiddie-SADS reveals high rates of DSM-IV disorders in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2011;41:761-9.
- 29 Guthrie W, Swineford LB, Nottke C, Wetherby AM. Early diagnosis of autism spectrum disorder: Stability and change in clinical diagnosis and symptom presentation. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:582-90.
- 30 * Ozonoff S, Young GS, Landa RJ, et al. Diagnostic stability in young children at risk for autism spectrum disorder: A baby siblings research consortium study. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:988-98.
- 31 Robins DL, Dumont-Mathieu TM. Early screening for autism spectrum disorders: Update on the modified checklist for autism in toddlers and other measures. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27(Suppl. 2):S111-9.
- 32 * Dawson G, Rogers S, Munson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010;125:e17-23.

* à lire
** à lire absolutement

ANNEXE 1**Trouble du spectre de l'autisme²**

299.00 (F84.0)

- A. Déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés. Ceux-ci peuvent se manifester par les éléments suivants, soit au cours de la période actuelle, soit dans les antécédents (les exemples sont illustratifs et non exhaustifs):
- 1 Déficits de la réciprocité sociale ou émotionnelle allant, par exemple, d'anomalies de l'approche sociale et d'une incapacité à la conversation bidirectionnelle normale, à des difficultés à partager les intérêts, les émotions et les affects, jusqu'à une incapacité d'initier des interactions sociales ou d'y répondre.
 - 2 Déficits des comportements de communication non verbaux utilisés au cours des interactions sociales, allant, par exemple, d'une intégration défectueuse entre la communication verbale et non verbale, à des anomalies du contact visuel et du langage du corps, à des déficits dans la compréhension et l'utilisation des gestions, jusqu'à une absence totale d'expressions faciales et de communication non verbale.
 - 3 Déficits du développement, du maintien et de la compréhension des relations, allant, par exemple, de difficultés à ajuster le comportement à des contextes sociaux variés, à des difficultés à partager des jeux imaginatifs ou à se faire des amis, jusqu'à l'absence d'intérêt pour les pairs.

Spécifier la sévérité actuelle:

La sévérité repose sur l'importance des déficits de la communication sociale et des modes comportementaux restreints et répétitifs.

- B. Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants, soit au cours de la période actuelle, soit dans les antécédents (les exemples sont illustratifs et non exhaustifs):
- 1 Caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage (par exemple, stéréotypies motrices simples, activités d'alignement des jouets ou de rotation des objets, écholalie, phrases idiosyncrasiques).
 - 2 Intolérance au changement, adhésion inflexible à des routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non verbaux ritualisés (par exemple, détresse extrême provoquée par des changements mineurs, difficulté à gérer les transitions, modes de pensée rigides, ritualisation des formules de salutation, nécessité de prendre le même chemin ou de manger les mêmes aliments tous les jours).
 - 3 Intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité, soit dans leur but (par exemple, attachement à des objets insolites ou préoccupations à propos de ce type d'objets, intérêts excessivement circonscrits ou persévérants).
 - 4 Hyper ou hyporéactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement (par exemple, indifférence apparente à la douleur ou à la température, réactions négatives à des sons ou à des textures spécifiques, actions de flairer ou de toucher excessivement les objets, fascination visuelle pour les lumières ou les mouvements).

Spécifier la sévérité actuelle:

La sévérité repose sur l'importance des déficits de la communication sociale et des modes comportementaux restreints et répétitifs.

- C. Les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement (mais ils ne sont pas nécessairement pleinement manifestes avant que les demandes sociales n'excèdent les capacités limitées de la personne, ou ils peuvent être masqués plus tard dans la vie par des stratégies apprises).
- D. Les symptômes occasionnent un retentissement cliniquement significatif en termes de fonctionnement actuel social, scolaire, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- E. Ces troubles ne sont pas mieux expliqués par un handicap intellectuel (trouble du développement intellectuel) ou un retard global du développement. La déficience intellectuelle et le trouble du spectre de l'autisme sont fréquemment associés. Pour permettre un diagnostic de comorbidité entre un TSA et un handicap intellectuel, l'altération de la communication sociale doit être supérieure à ce qui serait attendu pour le niveau de développement général.

N.B.: Les sujets ayant, selon le DSM-IV, un diagnostic bien établi de trouble autistique, de syndrome d'Asperger ou de trouble envahissant du développement non spécifié doivent recevoir un diagnostic marqué de la communication sociale mais qui ne répondent pas aux autres critères du trouble autistique, l'existence d'un trouble de la communication sociale (pragmatique) doit être considérée.

Spécifier si:

Avec ou sans déficit intellectuel associé.**Avec ou sans altération du langage associée.****Associé à une pathologie médicale ou génétique connue ou à un facteur environnemental.****Associé à un autre trouble développemental, mental ou comportemental.****Avec catatonie** (se référer aux critères de la catatonie associée à un autre trouble mental).**ANNEXE 2****Un point particulier: la génétique**

Les premières identifications de facteurs génétiques ont été faites dans les formes syndromiques de l'autisme, comme l'X fragile et le syndrome de Rett,²⁰ ainsi que chez des familles porteuses d'anomalies chromosomiques, plus fréquemment situées dans les régions chromosomiques 2q37, 7q11, 15q11-13, 16p11, 22q11.2 et 22q13.3.²¹ Ensuite, l'étude de gènes candidats a permis l'identification de mutations délétères chez des personnes avec autisme, telles que celles associées aux neurologines (NLGN), les neurexines (NRXN) et les SHANK (SH3 and multiple ankyrin repeat domains), ces molécules ayant un rôle majeur dans les processus synaptiques.²²

Par la suite, des études sur le génome entier ont révélé des délétions et des duplications submicroscopiques (les CNV - copy-number variants) qui affectent de nombreux loci, chez 5 à 15% des personnes avec autisme.²³ Ces mutations comprennent également les mutations de novo, c'est-à-dire des mutations apparaissant chez un individu alors qu'aucun des parents ne les possède dans son patrimoine génétique. Plus récemment, des études basées sur le séquençage d'exome ont pu détecter des mutations délétères de novo chez 3 à 8% de personnes avec autisme.²⁴

Au cours des dernières années, les technologies de séquençage de nouvelle génération, tel le séquençage de l'exome entier et du génome entier, ont permis d'estimer la part des mutations et des CNV de novo dans l'autisme. Le séquençage de plus de 1000 personnes avec autisme, ainsi que 790 frères et sœurs non atteints a déjà été réalisé.²⁵ Dans ces études, le taux moyen de variantes de novo des séquences codantes observées a été de 0,86% chez les femmes avec autisme, 0,73% chez les hommes avec autisme et 0,6% chez les frères et sœurs non atteints.