

Mémoire de Maîtrise en médecine

Impact des facteurs de risques périnataux sur les enfants pris en charge par le Centre Psychothérapeutique de Lausanne.

Etudiant

Houriet Victoria

Tuteur

Stephan Philippe
Département de Psychiatrie

Co-tuteur

Urban Sébastien
Département de Psychiatrie

Expert

Halfon Olivier
Département de Psychiatrie

Lausanne, le 10.01. 2018

Un grand merci à Sébastien Urben et à France Vauthey Brun qui m'ont aidée et accompagnée durant la rédaction de ce travail.

Table des matières :

- Introduction p.4
- Méthodologie p. 8
- Résultats p. 10
- Discussion p. 19
- Conclusion..... p. 22
- Bibliographie p.23

Dans ce travail, je me suis intéressée aux enfants qui présentent un trouble envahissant du développement, et, plus particulièrement, à l'impact d'une naissance difficile ou prématurée sur ces troubles. Pour ce faire, j'ai recueilli des données dans les dossiers de patients ayant fréquenté le Centre Psychothérapeutique (CPT) de Lausanne entre 2005 et 2015. Il s'agit d'évaluer le nombre d'enfant avec une ou plusieurs complications périnatales et d'analyser l'impact que cela pourrait avoir sur la sévérité du trouble, en fonction des différents types de symptômes dont souffrent les patients. Il s'agit aussi de faire un récapitulatif des traitements dont ils ont bénéficié pendant leur séjour au CPT.

Introduction :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence globale des troubles mentaux et du comportement chez l'enfant se situe entre 10 et 20%. De plus, un grand nombre de troubles psychiatriques que l'on retrouve chez l'adulte a pris racine dans l'enfance.ⁱ Les troubles envahissants du développement (TED) font partis d'une catégorie de ces troubles pédopsychiatriques.

Les TEDs sont des troubles neurodéveloppementaux qui apparaissent dans l'enfance, entravent le développement normal de l'enfant et persistent généralement à l'âge adulte.

Plus précisément, selon la quatrième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-4), un manuel de référence classifiant les troubles mentaux publié par l'Association Américaine de Psychiatrie, les TEDs sont caractérisées par « des déficits sévères et une altération envahissante de plusieurs secteurs du développement (capacités d'interactions sociales réciproques, capacité de communication) ou par la présence de comportements d'intérêts et d'activités stéréotypés. »ⁱⁱ Les TEDs sont sous divisés en cinq catégories : le trouble autistique, le syndrome de Rett, le trouble désintégréatif de l'enfance, le syndrome d'Asperger et les troubles envahissants du développement non spécifiés.

En 2013, une cinquième édition du DSM (DSM-5) est publiée et remplace alors le DSM-4. Dans le DSM-5, le terme de troubles envahissant du développement n'apparaît plus, il est remplacé par le Trouble du Spectre Autistique (TSA). Les critères diagnostiques ne sont plus exactement les mêmes. En effet, dans le DSM-4, il y a trois critères diagnostiques distincts : l'altération des interactions sociales, les difficultés de communication et la présence de comportements stéréotypés et d'intérêts restreints. Dans le DSM-5, le premier critère diagnostique est la présence de « déficits persistants de la communication sociale réciproque et des interactions sociales observés dans des contextes variés ». ⁱⁱⁱ Le deuxième critère est la présence de « caractère restreint et répétitif des comportements, des activités ou des intérêts. » Les deux premiers critères du DSM-4 ont donc été regroupés en un seul critère diagnostique dans le DSM-5. Il faut ensuite spécifier le niveau de sévérité du TSA en fonction des deux critères diagnostiques. (Tableau n°1 ci-dessous) Les symptômes de l'enfant doivent « être présent depuis la petite enfance et doivent avoir un impact sur la vie quotidienne et le fonctionnement de l'enfant. » De plus, dans le DSM-4, les TEDs étaient alors sous-divisés en 5 catégories, ce qui n'est plus le cas dans le DSM-5. En effet, le trouble autistique, le trouble désintégréatif de l'enfance, le syndrome d'Asperger et les troubles envahissants du développement non spécifiés sont maintenant tous regroupés sous le même diagnostic de TSA. Le syndrome de Rett, quant à lui, n'est plus considéré comme un TSA et ne fait donc plus partie de ce diagnostic.

Actuellement, la prévalence des TSA dans la population générale est d'environ 1%. Selon le Center for Disease Control and Prevention, un enfant sur 68 aux Etats-Unis serait diagnostiqué avec un TSA.^{iv}

Niveau de sévérité	Communication sociale	Comportements restreints, répétitifs
Niveau 3 : nécessitant une aide très importante	Déficit grave de compétences de communication verbale et non-verbale responsables d'un retentissement sévère sur le fonctionnement ; limitation très sévère de la capacité d'initier des relations, et réponse minimale aux initiatives sociales émanant d'autrui. Par exemple, un sujet n'utilisant que quelques mots intelligibles, et qui initie rarement ou de façon inhabituelle les interactions, surtout pour répondre à des besoins, et qui ne répond qu'à des approches sociales très directes.	Comportement inflexible, difficulté extrême à faire face au changement, ou autres comportements restreints ou répétitifs interférant de façon marquée avec le fonctionnement dans l'ensemble des domaines. Détresse importante/difficulté à faire varier l'objet de l'attention ou de l'action.
Niveau 2 : nécessitant une aide importante	Déficits marqués des compétences de communication verbale et non-verbale ; retentissement social apparent en dépit des aides apportées ; capacité limitée à initier des relations et réponse réduite ou anormale aux initiatives sociales émanant d'autrui. Par exemple, un sujet utilisant des phrases simples, dont les interactions sont limitées des intérêts spécifiques et restreints et qui a une communication non-verbale nettement bizarre.	Le manque de flexibilité du comportement, la difficulté à tolérer le changement ou d'autres comportements restreints/répétitifs sont assez fréquents pour être évidents pour l'observateur non averti et retentir sur le fonctionnement dans une variété de contextes. Détresse importante/difficulté à faire varier l'objet de l'attention ou de l'action.
Niveau 1 : nécessitant de l'aide.	Sans aide, les déficits de la communication sociale sont source d'un retentissement fonctionnel observable. Difficulté à initier les relations sociales, et exemples manifestes de réponses atypiques ou inefficaces en réponses aux initiatives sociales émanant d'autrui. Peut sembler avoir peu d'intérêts pour les interactions sociales. Par exemple, un sujet capable de s'exprimer par des phrases complètes, qui engage la conversation mais qui ne parvient pas à avoir des échanges sociaux réciproques et dont les tentatives pour se faire des amis sont généralement étranges et inefficaces.	Le manque de flexibilité du comportement a un retentissement significatif sur le fonctionnement dans un ou plusieurs contextes. Difficulté à passer d'une activité à l'autre. Des problèmes d'organisation ou de planification gênent le développement de l'autonomie.

Tableau n°1 : Niveau de sévérité du trouble du spectre autistique (issu du DSM-5)ⁱⁱⁱ

La majorité des patients de l'étude ont été diagnostiqués avant la parution du DSM-5, j'utiliserai donc dans ce travail le terme de trouble envahissant du développement comme il était défini dans le DSM-4 afin de pouvoir différencier les sous-types diagnostiques des TEDs.

Selon la Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision, (CIM-10), un autre ouvrage de référence publié par l'Organisation Mondiale de la Santé, les sous-divisions des TEDs sont légèrement différentes. (Tableau 2) et l'apparition des symptômes devraient s'être manifesté avant l'âge de trois ans.^v

F84.0	Autisme infantile
F84.1	Autisme atypique
F84.2	Syndrome de Rett
F84.3	Autre trouble désintégratif de l'enfance
F84.4	Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
F84.5	Syndrome d'Asperger
F84.8	Autre trouble envahissant du développement
F84.9	Trouble envahissant du développement, sans précisions

Tableau n°2 : Catégories de TEDs dans la Classification Internationale des Maladies (CIM-10)

Depuis plusieurs années, la prévalence des TEDs est en augmentation. En effet, elle est passée d'environ 4 à 5 pour mille dans les années soixante à environ 1% actuellement.^{vi} Néanmoins, la prévalence des TEDs varie de manière importante selon les pays, selon les études et selon les méthodes et les critères diagnostiques utilisés. Les raisons de cette augmentation sont peu claires mais seraient a priori d'origine plurifactorielles. Il est possible que l'élargissement des critères diagnostiques entre le DSM-3 et le DSM-4 ait permis de poser le diagnostic chez un plus grand nombre d'enfants.^{vii}

Une meilleure connaissance de ces types de troubles a sûrement permis aux professionnels de la santé ainsi qu'aux proches de l'enfant de mieux reconnaître la pathologie et de favoriser le diagnostic précoce de TED.^{viii} Cependant, il est quand même probable qu'il y ait une réelle augmentation de la prévalence de ces troubles, sans pour autant qu'une ou plusieurs causes aient été mises en évidence pour le moment.

L'étiologie des TEDs n'est pas encore totalement établie. Il semble y avoir une part importante de modifications génétiques. L'héritabilité des TEDs varie entre 37% et 90%ⁱⁱⁱ. Selon une méta-analyse^{ix}, les jumeaux monozygotes ont un taux de concordance estimée entre 60 et 92% alors qu'il se situe entre 0 et 10% chez les jumeaux dizygotes. Cela démontre l'importance des influences génétiques dans l'apparition d'un TED. Néanmoins, le fait qu'il n'y ait pas une concordance complète chez les jumeaux monozygotes démontre que des facteurs environnementaux jouent également un rôle dans l'apparition de ces troubles.

De nombreux facteurs de risques environnementaux ont été relevés dans diverses études et certains ont pu être liés à l'apparition d'un TED. Cependant, aucun facteur de risque unique n'a pu être mis en évidence et ils sont encore souvent débattus dans la littérature. Voici des exemples non exhaustifs de ces facteurs de risques : environnement sociodémographique de l'enfant, âge avancé des deux parents, événements de vie stressants pendant la petite enfance, problèmes lors de la grossesse ou lors de l'accouchements, ...

Il n'existe pas de traitement défini pour les TEDs. Cependant il existe de nombreux types de prise en charge différentes en fonction de la symptomatologie de l'enfant et de la sévérité des troubles. De toute évidence, le diagnostic et la prise en charge précoces favorisent souvent la diminution de la sévérité des symptômes.

La prise en charge idéale est multidisciplinaire ; si l'aide à l'enfant s'avère primordiale, celle à l'égard des parents et le reste de la famille l'est tout autant afin de les soulager et de les aider à accepter et à gérer la pathologie de leur enfant, voire de se déculpabiliser.

Les traitements principaux sont généralement non-médicamenteux. L'analyse du comportement appliqué est souvent utilisée dans la prise en charge des TEDs. Il s'agit d'une technique qui permet l'acquisition de nouvelles compétences dans le but d'améliorer les comportements sociaux.^x La plupart du temps, les enfants suivent une psychothérapie. Parfois, selon leurs symptômes, la logopédie peut leur être proposée. Ils ont aussi la possibilité de rencontrer des ergothérapeutes. Les thérapies sensori-moteurs ou d'intégration sensorielles font partie des techniques utilisées pour le traitement en vue de diminuer les symptômes d'un enfant souffrant d'un TED.^{xi}

Le traitement médicamenteux est alors surtout utile comme thérapie complémentaire. Les médicaments ne sont pas efficaces pour traiter les symptômes principaux de TEDs. Le traitement pharmacologique est principalement utilisé pour traiter les comorbidités associés aux TEDs, comme par exemple la difficulté de concentration, l'hyperactivité, l'agressivité, les angoisses, les troubles du sommeil ou de l'alimentation. Malheureusement, il n'existe pas un unique médicament en faveur de l'amélioration de la multiplicité des symptômes. Les médicaments les plus utilisés et officiellement reconnus pour leur efficacité dans les traitements de ces symptômes associés sont des antipsychotiques atypiques, tel que l'Aripiprazole (Abilify) et la Risperidone (Risperdone). L'Haloperidol (Haldol), un neuroleptique typique, était aussi utilisé comme traitement mais ses effets secondaires importants ont obligé une remise en question de son utilité ce qui conduit, progressivement, à son abandon. Le Methylphenidate (Ritaline) est parfois efficace pour les symptômes d'hyperactivité ou d'impulsivité. En ce qui concerne les troubles du sommeil et de l'endormissement, la mélatonine est de plus en plus utilisée.^{xii xiii}

Dans ce travail, je souhaite me concentrer plus particulièrement sur les facteurs de risques péri- et postnataux en recherchant leur impact sur l'incidence des TEDs et sur la sévérité des symptômes de l'enfant.

De nombreux articles ont été publiés à ce sujet. Malheureusement, les résultats sont souvent hétérogènes et discordants. La taille des échantillons de patients, les méthodologies et les facteurs de risques analysés sont souvent largement différents, il est difficile de comparer ces articles et d'essayer de comprendre pourquoi les résultats ont une telle variabilité.^{xiv} De plus, la majorité de ces études ont été menées dans des pays à hauts revenus, ce qui rend donc l'estimation de la prévalence et l'impact global des TEDs dans le monde plus difficile.

La grande majorité des articles démontre une plus forte prévalence de TEDs chez les enfants avec des complications post-natales, ou suite à une grossesse ou un accouchement difficile pour la mère. Cependant, il est impossible de mettre en cause un seul facteur de risque, c'est plutôt l'ensemble de ces facteurs de risques pré-, péri- et postnataux qui semble jouer un rôle dans le développement d'un TED. Selon une étude publiée en 2012, c'est les complications générales de la grossesse qui ont une association significative avec l'incidence d'un TSA plutôt qu'un facteur de risque obstétrical isolé.^{xv}

Les facteurs de risques les plus souvent analysés sont la prématurité, le poids inférieur à la normal à la naissance, l'âge avancé des parents, la souffrance fœtale, l'hypertension maternelle durant la grossesse, le diabète gestationnel et l'hospitalisation aux soins intensifs du nouveau-né.

Par exemple, une étude danoise faite sur trente ans avec trois cohortes différentes d'individus, démontre une augmentation globale de la prévalence des TEDs ainsi que de la prévalence des naissances prématurées. Elle décrit aussi que plus la prématurité est sévère plus le risque de développer un TED est élevé. Cependant, malgré l'augmentation de la prévalence des TEDs dans la population et l'augmentation des naissances prématurées, le risque relatif de développer un TED suite à une naissance prématurée est en diminution. La prématurité deviendrait donc un facteur de risque moins important pour l'apparition d'un TED.^{vii}

Une méta analyse publiée en 2010, démontre la difficulté d'impliquer un seul facteur de risque dans l'étiologie d'un TED. Cette étude conclut que l'exposition à plusieurs facteurs de risques périnataux compromettent l'état de santé du nouveau-né et peuvent augmenter le risque de TED. De plus, contrairement à d'autres articles, elle ne met pas en évidence d'association entre l'augmentation du risque d'autisme avec une naissance prématurée, bien que les résultats des différentes études soient très hétérogènes. Mais une association entre la prévalence d'autisme et un bas poids de naissance a été démontré.^{ix}

De plus, plusieurs articles mettent en évidence une différence d'impact de ces facteurs de risques sur les différents sous-types de TEDs. En effet, le syndrome d'Asperger semble être moins sensible aux facteurs de risques de la natalité. Par exemple, une étude finlandaise a évalué l'impact de plusieurs facteurs de risques périnataux sur trois sous-catégories de TEDs. La prévalence de l'autisme infantile a une association significative avec l'hypertension (HTA) maternelle lors de la grossesse, un score d'Apgar bas à une minute de vie, ainsi qu'une hospitalisation du nouveau-né aux soins intensifs. Les TEDs sans précision sont associés à une provocation de l'accouchement, aux césariennes, à un bas score d'Apgar à une minute de vie ainsi qu'à une hospitalisation aux soins intensifs. Le syndrome d'Asperger, quant à lui, est uniquement associé à un bas score d'Apgar à une minute de vie, le reste des facteurs de risques périnataux n'ont pas d'impact significatif sur cette sous-catégorie de TED. Cependant, l'étude démontre que ces facteurs de risques, comme un bas score d'Apgar ou l'hospitalisation aux soins intensifs sont souvent la conséquence d'une détresse fœtale, donc sûrement le véritable facteur de risque pour un TED. Il est donc difficile de prouver si ces facteurs de risques ont un réel impact sur l'apparition d'un TED ou s'ils sont la conséquence d'un autre facteur de risque périnatal. Il en va de même pour l'HTA maternelle, souvent à l'origine d'une naissance prématurée.^{xvi}

Le but de ce travail est d'analyser un échantillon de patients qui souffrent d'un TED et de repérer les différents facteurs de risques auxquels ils ont été exposés, particulièrement les facteurs de risques périnataux. Ensuite, les types de symptômes et les différents traitements feront l'objet d'études plus détaillées chez ces enfants en fonction des différents facteurs de risques périnataux, permettant d'analyser s'il y a une corrélation entre ces facteurs de risque et la sévérité du TED.

Méthodologie :

Ce travail est une étude rétrospective, basée sur les dossiers de patients ayant fréquentés le Centre Psychothérapeutique de Lausanne (CPT) de la Fondation de l'Hôpital de l'Enfance entre 2005 et 2015.

Le CPT est un centre d'enseignement spécialisé pour des enfants, âgés généralement de 4 à 12 ans, manifestant des troubles psychiques qui entravent leur développement ainsi que leur intégration scolaire et sociale. La prise en charge des enfants est de type multidisciplinaire et les patients rencontrent de nombreux intervenants pendant leur séjour au CPT (éducateurs

spécialisés, psychologues, logopédiste, pédopsychiatres, pédiatres, assistants social...). Les enfants assistent à des cours en petits groupes donnés par des enseignants spécialisés en fonction de leur aptitude scolaire. Ils ont aussi la possibilité de suivre une psychothérapie, d'avoir des ateliers de logopédie et d'ergothérapie, seul ou en petit groupe, si cela est nécessaire. Les enfants ont l'occasion de passer un bilan psychologique afin de mieux évaluer leurs symptômes, leurs angoisses, leurs capacités scolaires etc.... De plus, plusieurs rencontres entre l'enfant, la famille et les différents intervenants sont organisés pendant la prise en charge et cela permet d'avoir une anamnèse plus ou moins complète de l'enfant et de son évolution dans son environnement familial et habituel. La prise en charge des enfants au CPT peut se faire sous la forme d'un accueil de jour (ce qui est le cas pour la majorité des enfants) ou parfois en internat en fonction de l'environnement familial et de la sévérité des symptômes de l'enfant. Généralement, la durée moyenne de la prise en charge au CPT est entre 2 et 4 ans. L'admission au CPT se fait via une double demande : la première doit émaner d'un pédopsychiatre et la seconde de l'école (il est nécessaire d'avoir une autorisation du Service de l'Enseignement Spécialisé et de l'Appui à la Formation (SESAP)). Le CPT prend en charge entre 50 et 60 enfants par an, en moyenne, dont une vingtaine en internat.

Les dossiers des patients comprennent le formulaire d'admission, la lettre de demande d'admission, le rapport médical, le bilan psychologique, l'anamnèse personnelle et familiale du patient, les comptes rendus de synthèse et la lettre de sortie.

Tous les patients admis au CPT entre le 01.01.2005 et le 31.12.2015 et dont le suivi est terminé ont été inclus dans cette étude. Le seul critère d'exclusion est le refus des patients ou de leur famille quant à la réutilisation des données mentionnées dans les dossiers. Ces critères ont permis l'utilisation des données de 112 patients pour cette étude.

De nombreuses informations ont été recherchées dans les dossiers dont la liste se trouve dans le tableau ci-dessous.

Informations recherchées dans la base de données :
- Genre
- Date de naissance
- Date d'entrée et date de sortie
- Antécédents traumatiques (adoption, séparation des parents, discorde familiale, abus sexuels ou maltraitance, décès d'un proche, trouble mental dans la famille, migration, ...)
- Diagnostic(s) posé(s) à l'entrée et à la sortie (selon la CIM.10)
- Périnatalité (Complications à la naissance, âge gestationnel, poids de naissance, nombre de jours d'hospitalisation)
- Traitement (médication, psychothérapie, logopédie, ergothérapie)
- Trouble du développement (communication, socialisation, autonomisation)
- Trouble de l'attention et de la mémoire
- Trouble de la pensée (pensée ralentie, inhibée, désorganisée, bloquée, incohérente, rumination, fuite des idées)
- Présence de symptômes anxieux
- Trouble de la thymie
- Trouble du sommeil (trouble de l'endormissement, cauchemars)
- Trouble de l'alimentation (refus de manger, surpoids, sélection de la nourriture)
- Comportement auto-agressif

Tableau n°3 : Informations de la base de données

Les données les plus pertinentes pour ce travail sont évidemment les informations à propos de la périnatalité et de la grossesse. Cependant, il est intéressant de corréliser ces difficultés périnatales avec les types et la sévérité des symptômes que l'enfant a développé par la suite ainsi qu'au type et aux nombres de traitements dont il a bénéficié pendant sa prise en charge au CPT. Les antécédents traumatiques sont aussi des facteurs de risques étiologiques pour les TEDs est peuvent donc fausser le réel impact des complications périnatales sur l'apparition d'un TED, raison pour laquelle j'ai recherché l'indication de ces différents traumatismes dans la petite enfance des patients.

Les données des enfants avec une complication périnatale, telle que la prématurité ou un petit poids de naissance, ont été analysées. Pour chacun, les différents types de symptômes ont été recherchés, ainsi que les différents traitements qu'ils ont reçu lors de leurs années au CPT. Le nombre de symptômes et le nombre de traitement ont été calculés pour chaque enfants avec une prématurité ou un faible poids de naissance. Les enfants ont été répartis en plusieurs catégories en fonction du degré de sévérité de prématurité ou de faibles poids. Pour chaque catégorie, la moyenne du nombre de symptômes et du nombre de traitements a été calculée avec l'aide du logiciel Excel. Il en a été de même pour les catégories d'enfants nés à terme ou avec un poids de naissance dans les normes. Ensuite, la corrélation linéaire entre la sévérité de la prématurité et le nombre de symptômes a été recherchée, toujours via le logiciel Excel. Ensuite les mêmes démarches ont été faites pour corréliser la prématurité avec le nombre de traitement, puis un petit poids de naissance avec le nombre de symptômes puis le nombre de traitement.

Résultats :

L'analyse porte sur un total de 112 dossiers d'enfants ayant fréquenté le CPT entre janvier 2005 et décembre 2015 ont été analysés. A noter que seuls les suivis terminés ont été pris en compte dans cette étude.

Pendant ces dix ans étudiés, l'âge des patients accueillis au CPT va de 3 à 12 ans, avec une moyenne d'âge à l'arrivée de 8 ans. Nous pouvons voir dans le tableau ci-dessous que la grande majorité des patients sont de sexe masculin, (plus de 4 patients sur 5).

	N	%	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Min	Max
Filles	18	16.07	7.00	2.08	7.00	4.00	11.00
Garçons	94	83.93	8.00	2.37	8.00	3.00	12.00
Total	112	100	8.00	2.32	7.00	3.00	12.00

Tableau n°4 : Nombre de patients et leur âge (en années) selon le genre

Dans les deux tiers des cas, les patients présentent des symptômes compatibles avec un TED avant l'âge de deux ans et demi. Cependant, ces résultats restent peu significatifs en l'absence de données dans un nombre importants de dossiers.

La majorité des patients ont vécu un ou plusieurs événements stressants au cours de leur vie. Ainsi, 45% de ces enfants ont vécu la séparation de leurs parents, tandis 36% ont vécu dans un environnement familial avec des discordes importantes. Pour 59% des cas, il y a une histoire de migration dans la famille. Certains patients ont aussi vécu de la maltraitance physique ou sexuelle, d'autres ont vécu avec une personne qui a un trouble mental, soit parmi les parents ou dans la fratrie. La plupart du temps, ces enfants n'ont pas été confronté à un unique événement de vie stressant, mais à plusieurs événement traumatique pendant l'enfance. (Tableau). Il est intéressant de noter que seul 9 patients sur les 103 n'ont pas vécu d'événements traumatiques durant leur enfance.

Nombre d'événements de vie aversifs/stressants	N	%
0	9	8.74
1	35	33.98
2	21	20.39
3	24	23.30
4	12	11.65
5	1	0.97
6	1	0.97
Total	103	100
Données manquantes	9	

Tableau n°5 : Nombres d'événements traumatiques vécu par les patients.

Au niveau des traitements, la majorité des patients du CPT ont suivi une psychothérapie et/ou de la logopédie. Environ un tiers des patients ont reçu une médication. A noter que la grande majorité des enfants a bénéficié de traitements combinés.

Traitements	N	%
Médicaments	38	33.93
Psychothérapie	87	77.68
Ergothérapie	22	19.64
Logopédie	71	63.39
N total = 112		

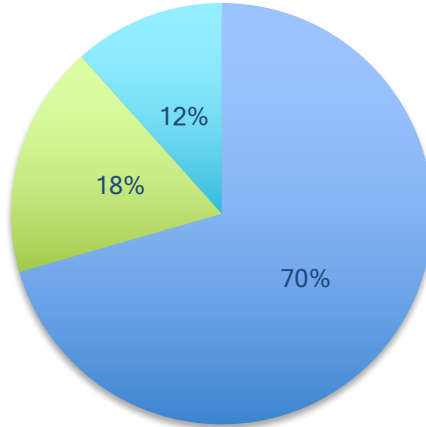
Tableau n°6 : Traitements proposés au CPT

Nombre de traitements	N	%
0	7	6.25
1	25	22.32
2	49	43.75
3	29	25.89
4	2	1.79
Total	112	100

Tableau n° 7 : Nombre de traitements par patient

Sur les 112 patients de l'étude, 20 enfants (17.86%) ont eu des problèmes lors de la période périnatale. Il manque l'anamnèse néonatale et familiale chez 13 patients (11.6%) et 79 des enfants (70.54%) auraient eu une naissance à terme et sans complications.

Périnatalité

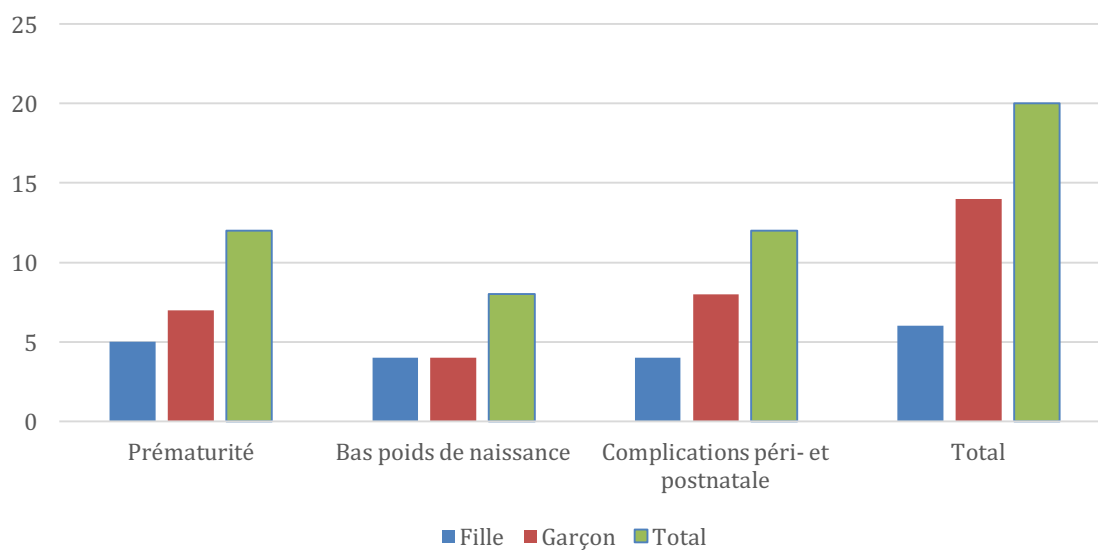


■ Sans complication ■ Avec complication(s) périnatale(s) ■ Sans information

Graphique n°1 : Informations générales sur la périnatalité

Pour les facteurs de risques liés à la périnatalité, 4 informations différentes ont été recherchées dans la base de données : les complications à la naissance, l'âge gestationnel, le poids de naissance et le nombre de jours d'hospitalisation. Sur les 20 patients avec des problèmes périnataux, 12 sont nés prématurément, 8 sont nés avec un faible poids de naissance, au moins 11 ont dû être hospitalisés et 12 ont eu des complications néonatales. Sur les 20 enfants, 14 sont des garçons et 6 sont des filles, cependant, on ne note pas de différences majeures entre les sexes dans les différentes sous-catégories de complications. Par contre, au vu de la surreprésentation de patients de sexe masculin dans l'échantillon de patients recueilli, on remarque que le pourcentage de filles avec un ou plusieurs facteurs de risques périnataux est nettement plus élevé que celui des garçons. En effet, 6 filles sur les 18 ayant fréquenté le CPT ont des facteurs de risques périnataux, ce qui équivaut à 1 tiers des patientes. Tandis que du côté des garçons, seuls 14 patients sur 94, soit moins de 15%, ont ce type de facteurs de risques.

Facteurs de risques périnataux



Graphique n°2 : Facteurs de risques périnataux en fonction du genre

Néanmoins, la majorité des patients ont plusieurs facteurs de risques périnataux. En effet, la prématurité a souvent pour conséquence un faible poids de naissance et certaines complications néonatales, ce qui amène souvent à la nécessité d'hospitaliser l'enfant, soit pour des soins aigus, soit, dans certains cas, uniquement pour surveillance. Il y a donc qu'une minorité de patients qui n'ont qu'un seul facteur de risque défini. A noter aussi que dans les dossiers des patients, l'anamnèse périnatale est souvent peu précise. En ce qui concerne le poids de naissance et l'âge gestationnel, les chiffres sont dans la majorité des cas, très précis. Cependant, la description des complications périnatales est souvent vague et peu claire et la durée d'hospitalisation n'est que très rarement précisée. En effet, chez plusieurs enfants avec une prématurité importante, il n'est pas précisé que l'enfant a dû être hospitalisé, ce qui paraît peu probable. Voilà pourquoi ce facteur de risque ne fera pas l'objet de cette analyse.

Sur les 20 enfants avec des complications périnatales, la majorité font une psychothérapie et/ou de la logopédie. Les traitements médicamenteux et l'ergothérapie sont moins représentés. À noter, que la majorité des patients reçoivent plusieurs types de traitement. Les résultats sont superposables à la totalité de la cohorte.

	Nombre	%
Psychothérapie	16	80
Logopédie	12	60
Médication	6	30
Ergothérapie	4	20
Total	20	

Tableau n°8 : Type de traitement chez les enfants avec complication périnatale.

En ce qui concerne le terme de la grossesse, il existe plusieurs catégories différentes. Un enfant né à terme est né entre 37 et 41 semaines d'aménorrhée (SA), un enfant prématuré naît donc à moins de 37 semaines. Cependant, il existe aussi plusieurs catégories de prématurité en fonction

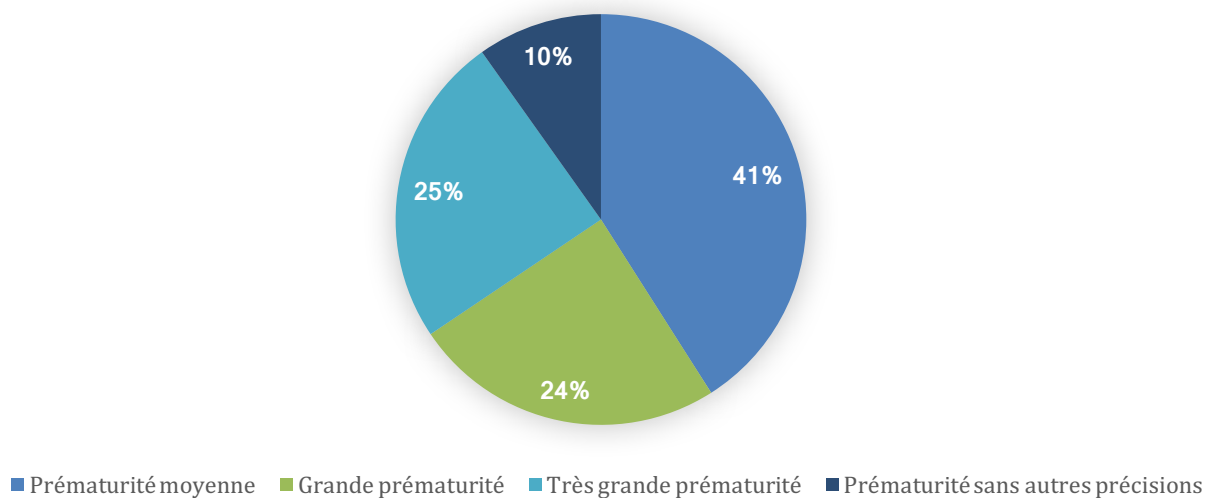
de l'âge gestationnel : la prématurité moyenne, la grande prématurité et la très grande prématurité.^{xvii}

Très grande prématurité	<28 semaines d'aménorrhée
Grande prématurité	Entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée
Prématurité moyenne	Entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée
Nouveau-né à terme	Entre 37 et 41 semaines d'aménorrhée
Nouveau-né post-terme	>41 semaines d'aménorrhée

Tableau n°9 : Catégories de terme en fonction du nombre de semaines d'aménorrhée.

Dans cette étude, cinq enfants sont des prématurés moyens, trois sont des grands prématurés, trois sont des très grands prématurés et un enfant est né prématurément, sans plus de précision.

Stade de prématurité



Graphique n°3 : Différent stade de la prématurité chez les enfants du CPT.

Dans les dossiers, différents types de symptômes ont été recherchés, comme cité dans le tableau numéro 3. Il est nécessaire de calculer combien de symptômes présente chaque enfant, en corrélation avec la sévérité de la prématurité étant donné que, selon la littérature, plus la prématurité est sévère, plus il y a un impact sur les TEDs. Une autre association intéressante à analyser est le lien entre les différents degrés de prématurité et le nombre de traitement dont le patient a dû bénéficier. Pour rappel, au CPT les enfants peuvent bénéficier de quatre types de traitements différents, en fonction de leurs symptômes : la psychothérapie, la logopédie, l'ergothérapie et des traitements médicamenteux.

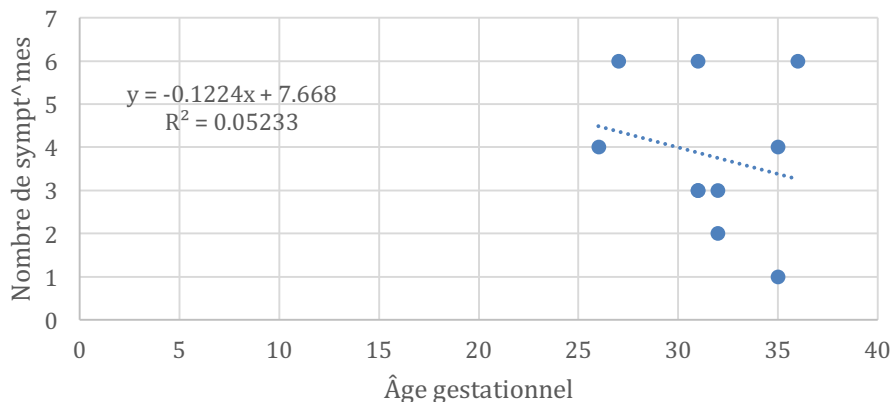
	Nombre	%	Moyenne du nombre de symptôme	Nombre moyen de traitement
Très grands prématurés	3	3%	5	1.67
Grands prématurés	3	3%	4	2.67
Prématurés moyens	5	5%	3.2	1.4
Prématurés totaux	12	12.1%	3.9	1.75
A terme	87	87.9%	4.7	2,07

Tableau n° 10 : Moyennes du nombre de symptômes et du nombre de traitement en fonction des catégories d'âge gestationnel.

Il est donc à remarquer que dans cette étude, les enfants très grands prématurés présentent en moyenne plus de symptômes que ceux avec une prématurité moyenne. Cependant, les enfants nés à terme ont en moyenne 4,7 symptômes, donc ils présentent plus de symptômes que les grands prématurés et que les prématurés moyens, mais surtout, ils ont généralement plus de symptômes que les enfants prématurés de l'étude (4,7 symptômes chez les enfants nés à terme, contre 3.9 symptômes pour les enfants nés prématurément. De plus, il ne semble pas y avoir de lien entre la sévérité de la prématurité et le nombre de traitements utilisés. Dans notre échantillon de patients, les enfants nés à terme ont bénéficié de plus de traitements que les enfants prématurés.

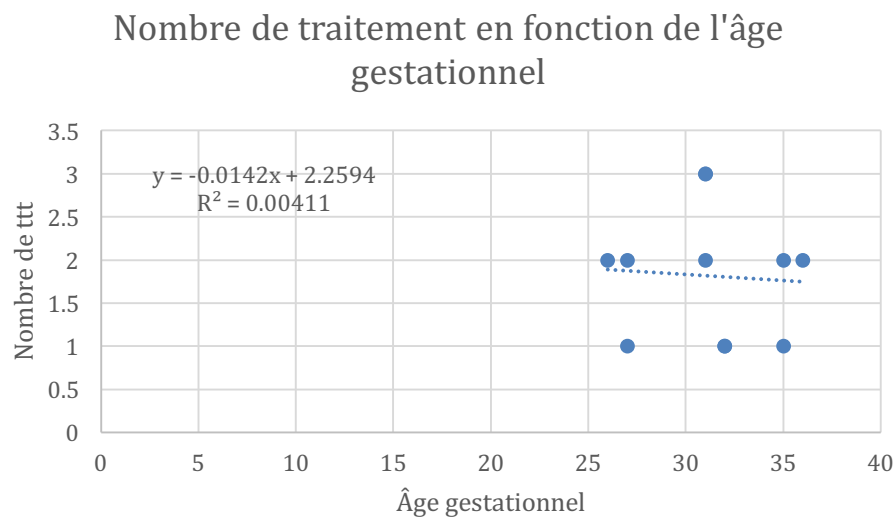
Dans le graphique ci-dessous, nous pouvons lire le nombre de symptômes par enfant en fonction de l'âge gestationnel. Celui-ci montre qu'il y a très peu de corrélation entre le degré de prématurité et le nombre de symptômes. En effet, le coefficient de corrélation est égal à -0.23 et la p-value est à 0.52, ce qui est peu significatif.

Nombre de symptômes en fonction de l'âge gestationnel



Graphique n°4 : Nombre de symptômes en fonction de l'âge gestationnel

Dans cet autre graphique, nous pouvons voir qu'il n'y existe pas non plus de corrélation significative entre la sévérité de la prématurité et le nombre de traitement dont l'enfant a bénéficié pendant son séjour au CPT, le coefficient de corrélation étant égal à -0.064 et la p-value à 0.85.



Graphique n°5 : Nombre de traitement en fonction de l'âge gestationnel.

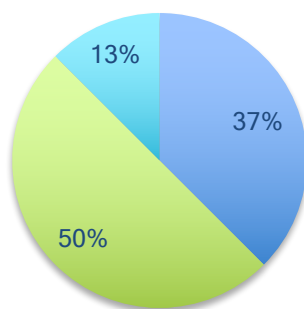
Concentrons-nous maintenant sur les enfants ayant eu un petit poids à la naissance. Comme pour la prématurité, il existe différentes catégories en fonction de la particularité du poids de naissance.^{xviii} Ces catégories sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Faible poids de naissance	<2500g
Très faible poids de naissance	<1500g
Extrêmement faible poids de naissance	<1000g

Tableau n°11 : Catégories de petit poids de naissance

Parmi les 112 enfants ayant fréquenté le CPT entre 2005 et 2015, huit sont nés avec un petit poids de naissance (donc environ 8%), 91 enfant auraient eu un poids de naissance supérieur à 2500g et il manque l'information chez 13 enfants. Trois des enfants avec un petit poids de naissance se trouvent dans la catégorie faible poids de naissance, quatre enfants ont un très faible poids de naissance et un enfant a un poids de naissance extrêmement faible.

Poids de naissance



- Fabile poids de naissance
- Extrêmement faible poids de naissance
- Très faible poids de naissance

Graphique n°5 : Catégories de petit poids de naissance chez les enfants du CPT.

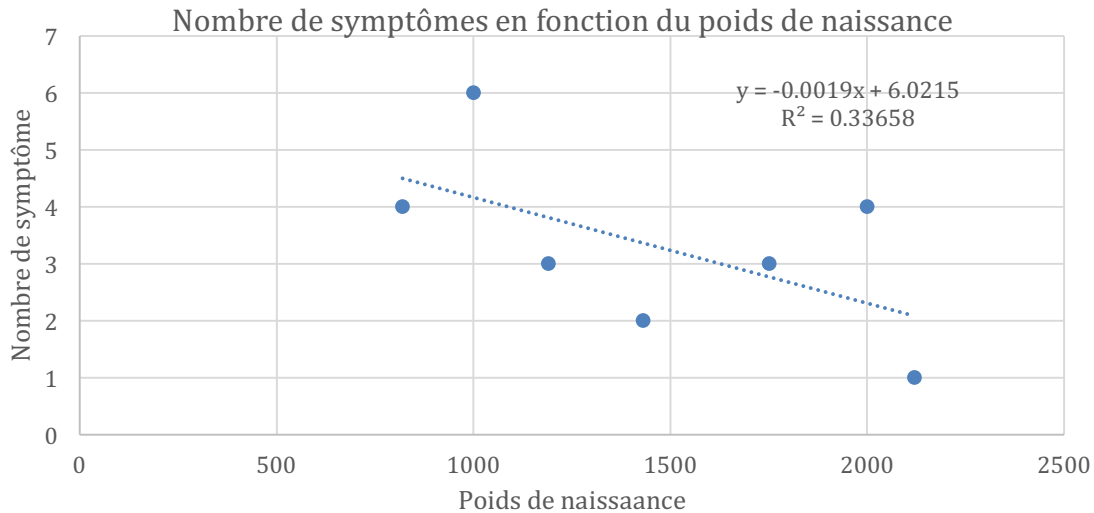
Dans le tableau ci-dessous, nous avons séparé les différentes catégories de poids de naissance et, comme dans le tableau précédent, nous avons calculé les moyennes de nombre de symptômes ainsi que de nombre de traitement.

	Nombre	Pourcentage	Moyenne du nombre de symptôme	Moyenne du nombre de traitement
Faible poids de naissance	3	3%	2.67	2
Très faible poids de naissance	4	4%	3.67	1.25
Extrêmement faible poids de naissance	1	1%	4	2
Petits poids de naissance totaux	8	8.1%	3.29	1.62
Poids de naissance dans les normes	91	91.9%	4.66	2.07

Tableau n°12 : Moyennes du nombre de symptômes et du nombre de traitement en fonction des catégories de petit poids de naissance.

Nous pouvons donc voir que les enfants avec un poids de naissance dans les normes ont en moyenne plus de symptômes que ceux avec un petit poids de naissance, peu importe dans quelles catégories ils se situent. Cependant, si l'on regarde uniquement les catégories avec un petit poids de naissance, plus le poids est petit, plus le nombre de symptômes augmente. Concernant le nombre de traitement, les enfants avec un poids de naissance dans les normes auraient plus de traitements que ceux avec un faible poids. On ne note pas une augmentation du nombre de traitements nécessaires avec la sévérité du poids faible, comme c'est le cas pour le nombre de symptômes.

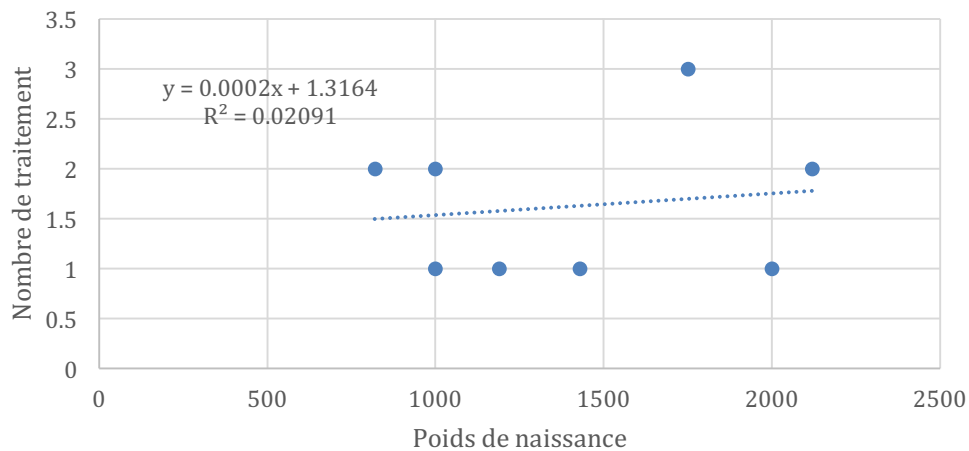
Dans le graphique ci-dessous, on calcule un coefficient de corrélation à -0.58 pour le nombre de symptômes en fonction du poids de naissance. Cela reste un coefficient de corrélation assez faible, mais c'est le coefficient le plus significatif qui a été calculé, sur les quatre graphiques avec une p-value de 0.17.



Graphique n°6 : Nombre de symptômes en fonction du poids de naissance.

Ce dernier graphique ne démontre pas de corrélation significative pour le nombre de traitement en fonction du poids de naissance. Il semble même y avoir moins de nécessité de traitements chez les enfants avec un très faible poids de naissance comparés à ceux avec un poids de naissance dans les norme, étant donné le coefficient de corrélation à 0.14 et une p-value à 0.73.

Nombre de traitement en fonction du poids de naissance



Graphique n°7 : Nombre de traitement en fonction du poids de naissance.

Discussion :

Dans ce travail, nous avons utilisés les données des enfants suivis par le CPT entre janvier 2005 et décembre 2015 et dont la fréquentation du CPT est terminée. Au total, les dossiers de 112 enfants ont été analysés. Parmi ces 112 enfants, 94 sont des garçons et 18 sont des filles, nous pouvons donc noter que le sexe masculin constitue la grande majorité des patients (plus de 3 enfants sur quatre). Pendant ces dix ans étudiés, l'âge des patients accueillis au CPT va de 3 à 12 ans, avec une moyenne d'âge de 8 ans à l'arrivée dans la structure.

Sur le plan des traitements, la plupart des enfants ont bénéficié d'une psychothérapie et/ou de logopédie. Environ un tiers des patients se sont vus administrer une médication et certains patients ont bénéficié d'ergothérapie. En règle générale, les enfants ont reçu plusieurs combinaisons de ces traitements, la majorité des enfants ont eu deux types de traitements différents.

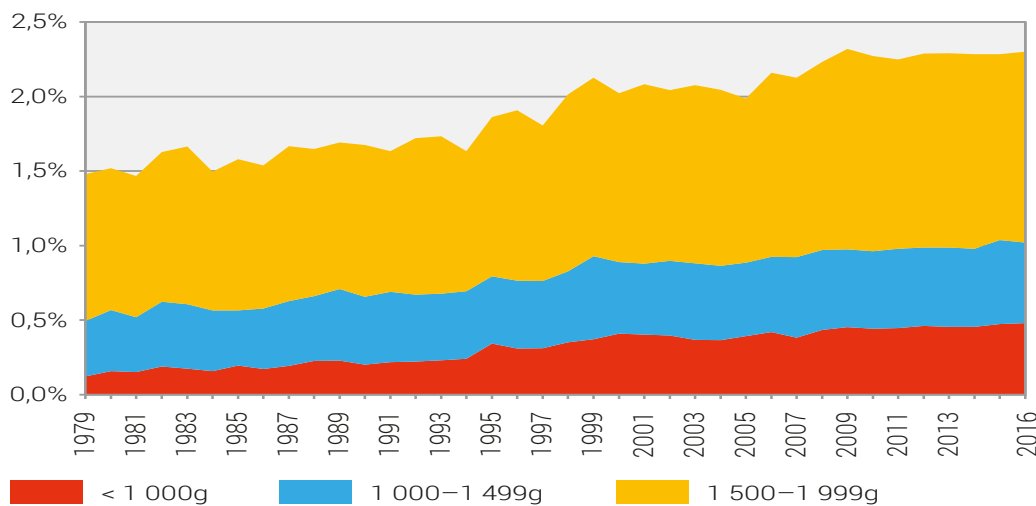
Sur les 112 patients de l'étude, 20 enfants (17.86%) ont eu des problèmes lors de la période périnatale. Il manque l'anamnèse néonatale et familiale chez 13 patients (11.6%) et 79 des enfants (70.54%) auraient eu une naissance à terme et sans complications. Les complications recherchées et analysées dans ce travail sont la prématurité, le petit poids de naissance, le nombre de jour d'hospitalisation et les diverses complications néonatales. Sur les 20 patients avec des problèmes périnataux, 12 sont nés prématurément, 8 sont nés avec un faible poids de naissance, au moins 11 ont dû être hospitalisés et 12 ont eu des complications néonatales. Selon différentes études, les enfants nés prématurément et/ou avec un petit poids à la naissance auraient plus de risques de développer un TED que les enfants nés à terme et pesant plus de 2500 grammes. Le lien entre les différents degrés de prématurité et le nombre de symptômes ainsi que le nombre de traitements par enfant a été étudié. Puis, indépendamment, le lien entre un petit poids à la naissance et le nombre de symptômes, puis le nombre de traitement a été analysé. Les résultats prouvent que les très grands prématurés semblent manifester plus de symptômes que les grands prématurés, qui eux-mêmes en manifestent plus que les prématurés moyens. Cependant, cette étude révèle que les enfants nés à terme ont généralement plus de symptômes que les enfants prématurés. (4,7 symptômes en moyenne pour les enfants nés à terme contre 3,9 symptômes pour les prématurés). Cependant, aucune corrélation entre la sévérité de la prématurité et le nombre de traitement nécessaire n'a pu être démontrée. Il en va de même pour le lien entre un petit poids à la naissance et le nombre de symptômes ainsi que le nombre de traitement. En effet, les enfants avec un poids supérieur à 2500 grammes semblent avoir plus de symptômes et semblent avoir bénéficié de plus de traitement, en moyenne, que les enfants avec un faible poids de naissance.

Pour rappel, 12,1 % des patients de l'études sont nés prématurément : 3% sont des très grands prématurés, 3% sont des grands prématurés et 5% sont des prématurés moyens. Selon l'Office Fédéral de la Statistique (OFS)^{xix}, en 2016 dans la population générale suisse, il y a eu 7% de naissances prématurés : la grande majorité (6,1%) sont des prématurés moyens, 0,6% sont des grands prématurés et 0,3% sont des très grands prématurés. En 2007, le pourcentage de naissances prématurées était de 7,3%, ce qui démontre une certaine stabilité des naissances prématurés ces dix dernières années. Nous pouvons donc noter une surreprésentation des naissances prématurés dans notre échantillon de patients, comparé au pourcentage moyen de naissances prématurées en Suisse. Ces résultats concordent avec les différentes études détaillées dans l'introduction puisqu'elles ont démontré que la prématurité est un facteur de risque pour

les TEDs et donc que la prévalence d'enfants prématurés est plus élevée parmi les enfants avec un TED que parmi les autres enfants.

Il en va de même pour les enfants avec un petit poids de naissance. En effet, dans l'étude, 8,1% des enfants sont nés avec un faible poids ; 3% pesant moins de 2500 grammes, 4% moins de 1500 grammes et 1% moins de 1000 grammes. Toujours selon l'OFS, en 2016, 3,8% des enfants nés en Suisse ont eu un petit poids de naissance. Cependant, l'OFS a uniquement pris en compte dans ses statistiques, les enfants avec un poids de naissance inférieur à 2000 grammes. Il est donc plus difficile de comparer les chiffres de l'étude avec ceux de la population générale suisse, en raison des différences de catégories de poids de naissances. Néanmoins, si on retire les deux enfants de l'étude qui sont nés avec un poids entre 2000 et 2500 grammes, le pourcentage d'enfants avec un faible poids de naissance est égal à 6,1%. Nous pouvons donc toujours remarquer qu'il y a aussi une surreprésentation d'enfants avec un faible poids de naissance dans l'échantillon de patients comparé avec la population générale suisse. Toujours selon l'OFS, les naissances avec un petit poids sont en augmentation ces dernières années en Suisse, particulièrement les extrêmement petits poids de naissance, c'est-à-dire celles inférieures à 1000 grammes, comme le démontre le graphique ci-dessous.

Naissances vivantes de faible poids



Source: OFS – Statistique du mouvement naturel de la population (BEVNAT)

© OFS 2017 xix

Dans ce travail, seule les informations sur la prématurité et le bas poids de naissance ont été analysées en détails. En effet, le nombre de jours d'hospitalisation étaient peu fiable (par exemple, des enfants avec une prématurité importantes n'auraient pas été hospitalisés selon le dossier). Concernant les complications péri- et post-natales, les informations étaient très variées et il était impossible de faire des corrélations au vu de l'hétérogénéité des complications et du petit nombre de patients avec ces types de complications. Chaque facteur de risque a été étudié indépendamment. Or, de nombreuses études ont conclu qu'un seul facteur de risque périnatal n'est pas suffisant pour développer un TED mais que c'est plutôt une accumulation de plusieurs facteurs qui augmente le risque de développer un TED dans le futur. De plus, seulement quatre facteurs de risque ont été recherchés dans la base de données. Il serait intéressant de rechercher d'autres facteurs de risques prénataux, comme l'hypertension maternelle, le diabète gestationnel, l'âge des parents au moment de la procréation ou un accouchement difficile, qui sont tous des

facteurs de risques potentiels, puis de les analyser avec les données sur la prématurité et sur le poids de naissance afin d'évaluer l'impact global de tous ces facteurs de risques sur l'incidence et sur la sévérité des TEDs.

Le faible échantillonnage des patients est la limitation principale de cette étude. En effet, seules les données de 112 patients ont été utilisées dans ce travail. Si l'on tient compte de l'absence d'informations périnatales de 13 patients, il ressort que 20 patients sur 99 ont eu une complication périnatale. Ce chiffre semble déjà important, mais si on divise chaque facteur de risque en plusieurs catégories, comme cela a été le cas pour la prématurité et le faible poids de naissance, il en résulte des catégories de facteurs de risques qui ne contiennent que 1 ou 2 patients et, dès lors, les résultats sont moins significatifs. Le fait que ce travail soit une étude rétrospective constitue la deuxième limitation importante. En effet, toutes les informations se trouvaient déjà dans le dossier de l'enfant. Il n'a pas été possible de demander directement aux parents des informations précises sur la grossesse, sur l'accouchement et sur le premier mois de vie de leur enfant. Par exemple, il est difficile de savoir pourquoi l'information sur le poids de naissance n'est pas présente, par exemple. Est-ce parce que le poids de naissance était dans la norme, parce que les parents ne savaient pas ou alors parce que la question n'a pas été posé directement ? Il est donc difficile de savoir précisément les complications péri- et post-natales que l'enfant a rencontrées. De plus, il faut ajouter que l'anamnèse obstétricale et néonatale ne proviennent pas du dossier médical de l'enfant ou de la maman. Les informations ont été données par les parents, et de ce fait ne sont pas fiables avec certitude.

Il pourrait être intéressant, pour les prochains enfants admis au CPT, d'avoir un questionnaire plus détaillé et de rechercher plus activement les différents facteurs de risques, afin d'évaluer leur véritable impact sur l'incidence des TEDs et sur la symptomatologie. Pour évaluer le véritable impact de ces facteurs de risques, il pourrait être utile de repérer plus précocement les enfants avec ces différents facteurs de risque à la naissance et de les suivre quelques années afin d'évaluer combien vont développer un TED comparé aux enfants sans facteurs de risques périnataux.

Dans cette étude, seuls les facteurs de risques périnataux ont été analysés. Or, il existe d'autres facteurs de risques environnementaux qui n'ont pas été étudiés ici. Prenons l'exemple, des événements de vie traumatiques lors de la petite enfance, qui seraient aussi un facteur de risque probable pour les TEDs. Sur les 112 patients de l'étude, la majorité ont vécu un ou plusieurs événements aversifs au cours de leur vie. Environ 45% ont vécu la séparation de leurs parents, plus de 35% ont vécu dans un environnement familial avec des discordes importantes. Dans plus de la moitié des cas, l'enfant ou un de ses parents a du changé de pays. Sans oublier les cas de maltraitances physiques ou sexuelles, ainsi que des troubles psychiatriques chez les parents ou dans la fratrie. Dans la majorité des cas, les enfants ont vécu plus événements traumatisant au cours de leur vie et seuls 9 patients n'ont pas vécus d'évènements aversifs durant leur enfance. Il est donc difficile d'évaluer si les facteurs de risques périnataux ont un impact sur les TEDs, si la cause a été générée par les événements traumatiques pendant l'enfance ou si ces deux différents types de facteurs augmente les risques de développer un TED de manière synergique.

Cette recherche démontre donc qu'il y a un pourcentage plus élevé d'enfants nés prématurément et/ou avec un faible poids de naissance parmi les patients de l'étude par rapport à la population générale. Cependant, aucun lien n'a pu être fait entre la prématurité et le nombre de symptômes ainsi que le nombre de traitements nécessaires. Il en va de même pour les enfants avec un faible poids de naissance. Il subsiste néanmoins une question importante. Pourquoi une naissance

compliquée ou prématurée augmente la prédisposition d'un enfant à développer un TED ? En effet, parmi les nombreuses études sur le sujet, aucune n'a réussi à mettre en évidence, de manière indiscutable, un seul facteur de risque. Cependant, plusieurs études ont démontré que plusieurs facteurs de risques additionnés augmentent le risque de développer un TED de manière significative. Selon une étude de 2009, ce ne sont pas la prématurité ou le petit poids de naissance qui sont directement responsable de l'augmentation du risque, mais ce sont plutôt les complications néonatales, plus présentes chez les enfants prématurés, qui sont les véritables risques.^{xx} Quels sont les mécanismes déclencheurs ? A quelles modifications mènent tous ces facteurs ? Il serait intéressant de comprendre quels sont les impacts sur le cerveau et donc sur le futur développement de l'enfant suite à des complications néonatales. En effet, cela permettrait peut-être d'identifier les vrais facteurs de risques.

Conclusion :

Actuellement, l'étiologie des TEDs reste encore peu claire, pour ne pas dire opaque. Il a été prouvé l'existence d'une forte prédisposition génétique, au vu de la forte concordance chez les jumeaux monozygotes. Bien que de nombreuses recherches aient été faites sur le sujet, il reste une part d'étiologie inconnue, probablement d'origine environnementale. La littérature met en évidence des facteurs de risques environnementaux probables comme des événements de vie difficiles pendant la petite enfance ou des traumatismes lors de la périnatalité. Dans ce travail, 112 dossiers de patients ont été analysés et la prématurité ainsi que le poids de naissance ont été recherchés. Le but de ce travail était de mettre en évidence une augmentation de la prévalence d'enfants prématurés ou avec un petit poids de naissance chez des patients présentant un TED. De plus, une corrélation entre une prématurité importante ou un petit poids de naissance et la sévérité du TED a été recherchée. Nous pouvons noter qu'en effet, il semble il y avoir plus d'enfants prématurés ou avec une insuffisance de poids à la naissance dans l'échantillon de patients avec un TED comparé à la population générale suisse. Cependant, aucune corrélation significative n'a pu être faite entre la sévérité du traumatisme à la périnatalité et la sévérité du TED. Les enfants avec un période néonatale difficile ne semblent pas avoir plus de symptômes que les autres enfants sans ce type de traumatisme, tout comme ils ne requièrent pas plus de traitements que les autres.

Bibliographie :

1. Atladóttir HÓ, Schendel DE, Henriksen TB, Hjort L, Parner ET. Gestational Age and Autism Spectrum Disorder: Trends in Risk Over Time. *Autism Res.* févr 2016;9(2):224-31. 1.
2. Brentani H, Paula CS de, Bordini D, Rolim D, Sato F, Portolese J, et al. Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35 Suppl 1:S62-72.
3. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics.* nov 2009;124(5):e817-825.
4. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 1 avr 2016;65(3):1-23.
5. Fezer GF, Matos MB de, Nau AL, Zeigelboim BS, Marques JM, Liberalesso PBN. PERINATAL FEATURES OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER. *Rev Paul Pediatr.* juin 2017;35(2):130-5.
6. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics.* août 2011;128(2):344-55.
7. Klauck SM. Genetics of autism spectrum disorder. *Eur J Hum Genet.* juin 2006;14(6):714-20.
8. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.* avr 2007;161(4):326-33.
9. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr.* janv 2014;164(1):20-5.
10. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of Autism Spectrum Disorders in Low Birth Weight and Small for Gestational Age Infants. *J Pediatr.* nov 2012;161(5):830-6.
11. Lee PF, Thomas RE, Lee PA. Approche de prise en charge du trouble du spectre de l'autisme. *Can Fam Physician.* mai 2015;61(5):425-9.
12. Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res.* févr 2012;5(1):21-30.
13. Mamidala MP, Polinedi A, P T V PK, Rajesh N, Vallamkonda OR, Udani V, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: a comprehensive epidemiological assessment from India. *Res Dev Disabil.* sept 2013;34(9):3004-13.
14. Nash K, Carter KJ. Treatment options for the management of pervasive developmental disorders. *Int J Psychiatry Med.* 2016;51(2):201-10.
15. Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, Whitaker AH. Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing <2000 grams. *Pediatrics.* nov 2011;128(5):883-91.
16. Polo-Kantola P, Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Gissler M, Brown AS, Sourander A. Obstetric Risk Factors and Autism Spectrum Disorders in Finland. *The Journal of Pediatrics.* 1 févr 2014;164(2):358-65.
17. Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician.* 15 déc 2016;94(12):972-9.
18. Smallwood M, Sareen A, Baker E, Hannusch R, Kwessi E, Williams T. Increased Risk of Autism Development in Children Whose Mothers Experienced Birth Complications or Received Labor and Delivery Drugs. *ASN Neuro.* août 2016;8(4).
19. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* mai 2017;96(18):e6696.

20. Winkler-Schwartz A, Garfinkle J, Shevell MI. Autism spectrum disorder in a term birth neonatal intensive care unit population. *Pediatr Neurol.* déc 2014;51(6):776-80.
- 21 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F80-F89>
22. <https://www.autisme.ch/attachments/article/37/ISC2.pdf>
- 23 <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16834.pdf>
24. <http://www.who.int/whr/2001/chapter2/fr/index4.html>
- 25 <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/sante-nouveau-nes.html>
- 26 American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC : American Psychiatric Association ; 1993
- 27 American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC : American Psychiatric Association ; 2013
- 26 Gehri M, Laubscher B, Di Paolo ER, Roth-Kleiner M, Joseph JM, Mazouni SM. *Vade-Mecum de Pédiatrie*. 4^e ed. Le Mont sur Lausanne (CH) : BabyGuide Sarl ; 2014.

-
- i <http://www.who.int/whr/2001/chapter2/fr/index4.html>
- ii American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC : American Psychiatric Association ; 1993
- iii American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC : American Psychiatric Association ; 2013
- iv Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 1 avr 2016;65(3):1-23.
- v <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F80-F89>
- vi Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr*. janv 2014;164(1):20-5.
- vii Atladóttir HÓ, Schendel DE, Henriksen TB, Hjort L, Parner ET. Gestational Age and Autism Spectrum Disorder: Trends in Risk Over Time. *Autism Res*. févr 2016;9(2):224-31.
- viii Smallwood M, Sareen A, Baker E, Hannusch R, Kwessi E, Williams T. Increased Risk of Autism Development in Children Whose Mothers Experienced Birth Complications or Received Labor and Delivery Drugs. *ASN Neuro*. août 2016;8(4).
- ix Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics*. août 2011;128(2):344-55
- x Brentani H, Paula CS de, Bordini D, Rolim D, Sato F, Portolese J, et al. Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35 Suppl 1:S62-72.
- xi <https://www.autisme.ch/attachments/article/37/ISC2.pdf>
- xii Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician*. 15 déc 2016;94(12):972-9.
- xiii Nash K, Carter KJ. Treatment options for the management of pervasive developmental disorders. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):201-10.
- xiv Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. mai 2017;96(18):e6696.
- xv Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res*. févr 2012;5(1):21-30.
- xvi Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of Autism Spectrum Disorders in Low Birth Weight and Small for Gestational Age Infants. *J Pediatr*. nov 2012;161(5):830-6.
- xvii <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16834.pdf>
- xviii Gehri M, Laubscher B, Di Paolo ER, Roth-Kleiner M, Joseph JM, Mazouni SM. *Vade-Mecum de Pédiatrie*. 4^e ed. Le mont sur Lausanne(CH) : BabyGuide Sarl ; 2014.
- xix <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/sante-nouveau-nes.html>
- xx Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics*. nov 2009;124(5):e817-825.