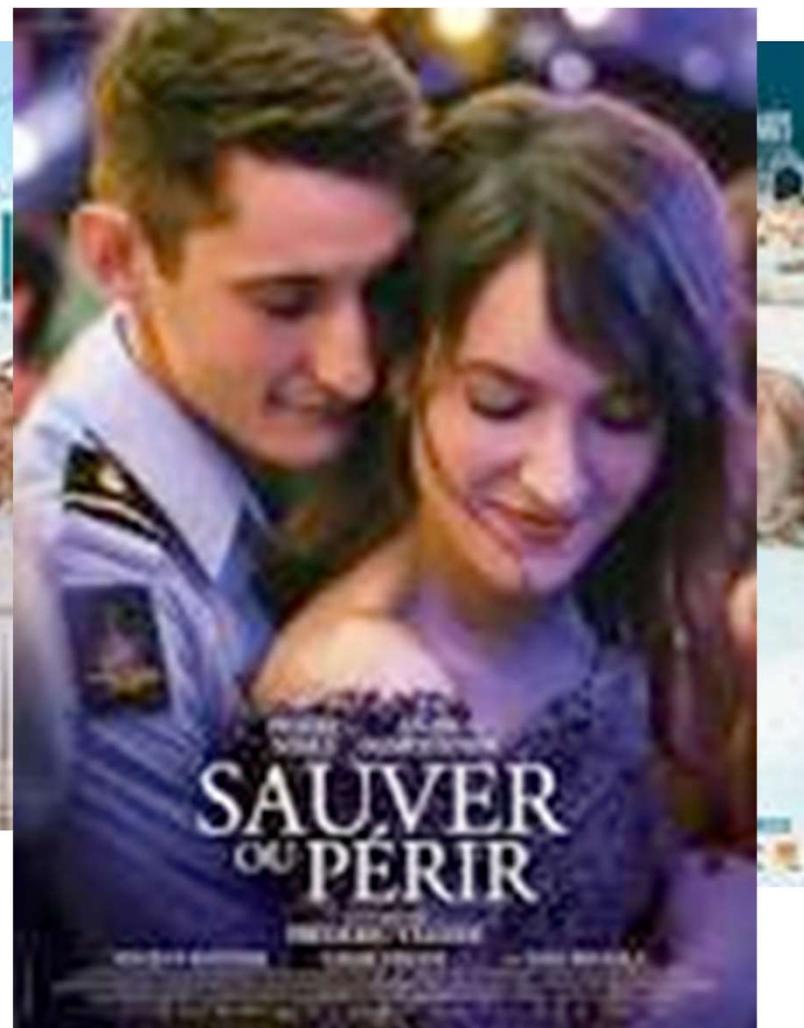


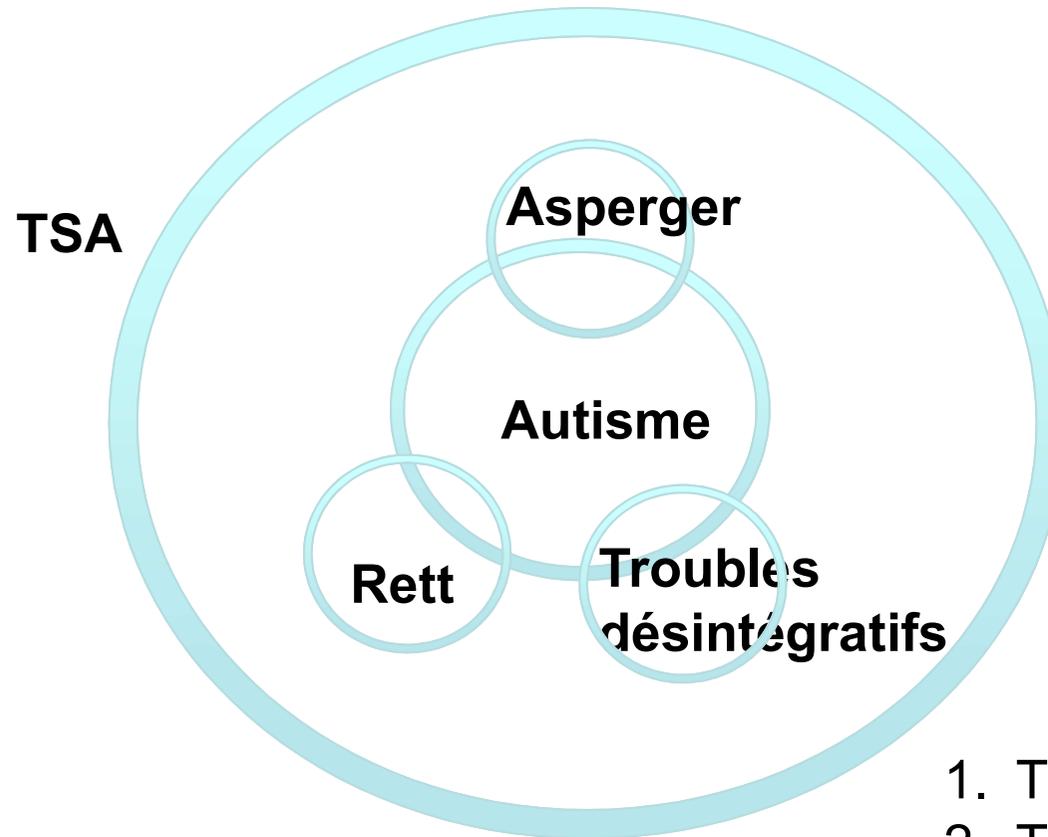
# Autisme et prématurité: état des lieux de la question

Lisa Ouss (Necker)

# Un programme: au choix...



# Des TED aux TSA: DSM IV

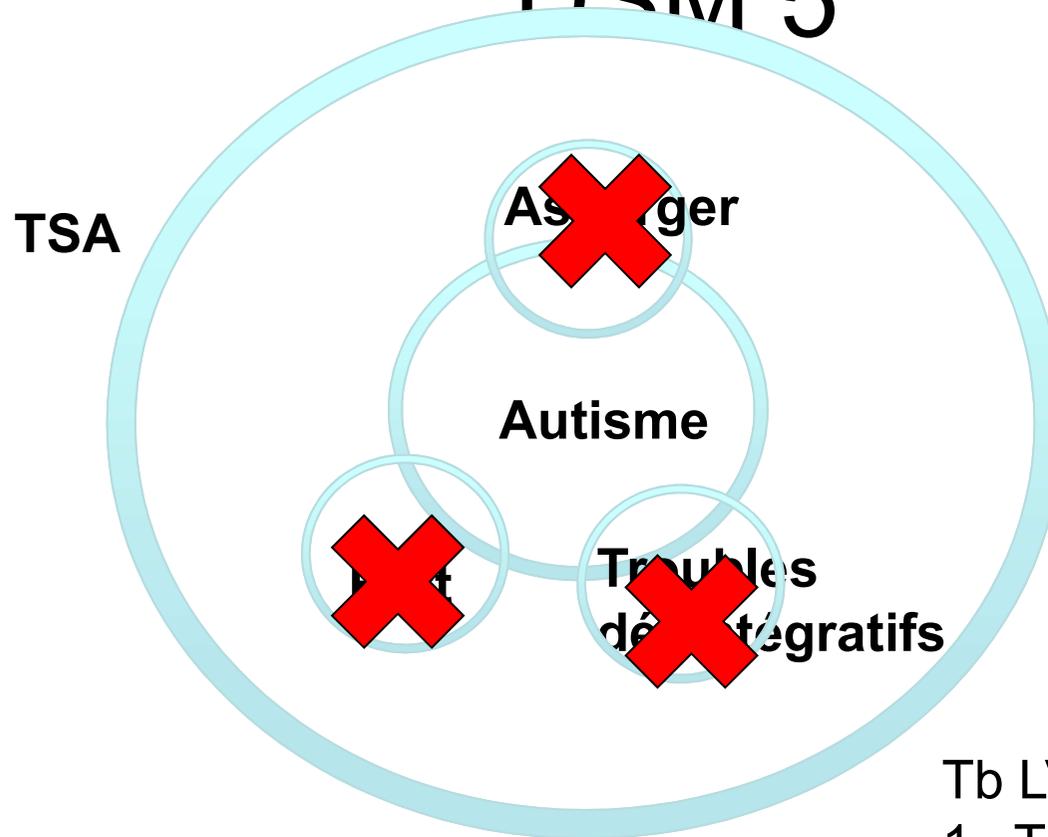


## **3 critères:**

1. Tb LV et LNV
2. Tb communication Sociale
3. Intérêts restreints, comportements stéréotypés

# Des TED aux TSA: changements

DSM 5

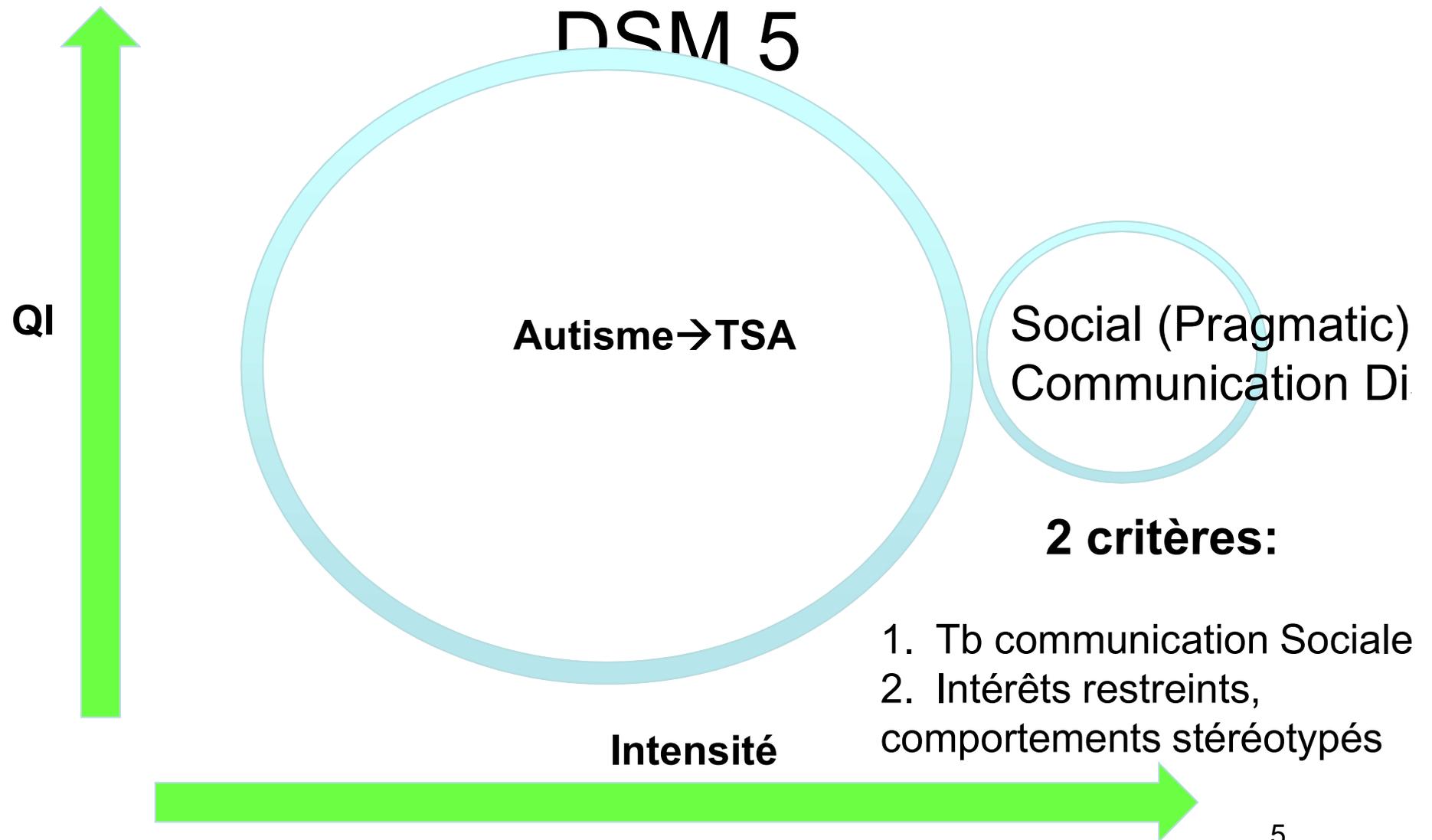


**2 critères:**

Tb LV ~~et~~ NV

1. Tb communication Sociale
2. Intérêts restreints, comportements stéréotypés

# Des TED aux TSA: changements



# Identification relativement récente

- Meilleure identification générale des TSA
- Requiert des équipes formées, identification longue
- Symptomatologie particulière des TSA syndromiques et/ou troubles associés

# Quel enjeu d'une identification précoce?

- Interaction plus difficile à établir et entretenir avec enfants avec troubles précoces de l'instrumentation des fonctions communicatives et émotionnelles
- Troubles instrumentaux et autisme ne requièrent pas les mêmes prises en charge
- le devenir des troubles autistiques dépend de la précocité de la prise en charge
- Importance des interventions avec les parents

# Revue de la littérature

Deux générations de recherches

- Rétrospectives: taux élevé de TSA
- Prospectives: confirment, en relativisent ce risque

# Enquêtes rétrospectives

# Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth

Dag Moster, M.D., Ph.D., Rolv Terje Lie, Ph.D.,  
and Trond Markestad, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2008;359:262-73.

- adultes
- Entre 28 et 30 SA : **risque TSA x 7,3 // témoins à terme**
- X 10 entre la 23 et 27 SA
- Mais
  - Taux de prévalence 0,6%
  - Chez TSA avec handicap > 50%

## Can Association Between Preterm Birth and Autism be Explained by Maternal or Neonatal Morbidity?

Susanne Buchmayer, Stefan Johansson, Anna Johansson, Christina M. Hultman, Pär Sparén and Sven Cnattingius

*Pediatrics* 2009;124:e817; originally published online October 19, 2009;

- 1216 enfants soins hospitaliers pour TSA + Témoins
- Prématurés  $\leq 31$  SA: **OR 2,05**; **32-36 SA: OR 1,55**
- morbidité maternelle : risque de TSA augmente avec
  - âge de la mère
  - majoré de 50% si ATCD prééclampsie.
- morbidité infantile,
  - RCIU et hypoglycémie : x 2
  - hémorragie intracrânienne, œdème cérébral, convulsions : x 3
  - malformations cardiaques : OR 2,2 et des organes génitaux: OR 2,6

# Enquêtes prospectives

Deux paramètres

- Outils
  - de dépistage
  - de diagnostic
- Age de l'évaluation

Outils de dépistage:  
entre 19 et 46% TSA,  
mais plus autour de 20%

**Pervasive Behavior Problems at 6 Years of Age in a Total-Population Sample of  
Children Born at  $\leq 25$  Weeks of Gestation**  
Muthanna Samara, Neil Marlow and Dieter Wolke  
*Pediatrics* 2008;122:562

- EPICURE
- $\leq 26$  SA; 76 mois, SDQ:
- **19.4% prématurés** (23.2% des garçons et 15.6% des filles) et 3.4% contrôles

**Positive Screening for Autism in Ex-preterm Infants: Prevalence and Risk Factors**

Catherine Limperopoulos, Haim Bassan, Nancy R. Sullivan, Janet S. Soul, Richard L. Robertson, Jr, Marianne Moore, Steven A. Ringer, Joseph J. Volpe and Adré J. du Plessis

*Pediatrics* 2008;121:758-765

- < 1500g: **26%** positifs M CHAT à 2 ans
- Scores corrélés à
  - poids de naissance
  - âge gestationnel
  - sexe masculin
  - différents événements médicaux prénatals
  - anomalies à l'IRM.

# Positive Screening on the Modified-Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in Extremely Low Gestational Age Newborns

Karl C. K. Kuban, M.D., S.M. Epi.<sup>1</sup>, T. Michael O'Shea, M.D., M.P.H.<sup>2</sup>, Elizabeth N. Allred, M.S.<sup>3,4</sup>, Helen Tager-Flusberg<sup>5</sup>, Donald J. Goldstein<sup>2</sup>, and Alan Leviton, M.D.<sup>3</sup> All authors are members of the ELGAN Study Group.

- < 28 SA
- M-CHAT positif **21%** à 2 ans
- Lié à
  - troubles neuromoteurs
    - incapacité de marcher: 23 x
    - quadriparésie : 13 x
    - marche avec appareillage : 7 x
  - Neurosensoriels: sourds et malvoyants : 8,4 x
  - Neurocognitifs: QD < 70 : 13 x
- Si lésions écartés, **10%** M CHAT +

Screening for autism spectrum disorder in very preterm infants during early childhood

Early Human Development 91 (2015) 271–276

Peter H. Gray<sup>a,b,\*</sup>, Dawn M. Edwards<sup>a,c</sup>, Michael J. O'Callaghan<sup>a,d</sup>, Kristen Gibbons<sup>b</sup>

- 97 enfants  $\leq$  30 SA, 77 enfants à terme
- **13.4%** M CHAT +, 3.9% contrôles
- FDR:
  - SGA
  - Problèmes internalisés
  - Dépression maternelle (EPDS)

# Screening for autism in preterm children with extremely low and very low birth weight

Neuropsychiatric Disease and Treatment 2014;10:277–282

Iva Dudova<sup>1</sup>  
Martina Kasparova<sup>2</sup>  
Daniela Markova<sup>3</sup>  
Jana Zemankova<sup>4</sup>  
Stepanka Beranova<sup>1</sup>  
Tomas Urbanek<sup>5</sup>  
Michal Hrdlicka<sup>1</sup>

- 75 VLBW and ELBW
- 3 instruments de dépistage:
  - M-CHAT: 26
  - CSBS-DP: 19
  - Infant/Toddler Sensory Profile (ITSP) : 11
- **42.7%** positifs à un instrument,
- **12.9%** TSA (ADOS)

# Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation

Developmental Medicine & Child Neurology © 2012 |

TAMANNA MOORE<sup>1</sup> | SAMANTHA JOHNSON<sup>2</sup> | ENID HENNESSY<sup>3</sup> | NEIL MARLOW<sup>1</sup>

- 1031 enfants < 26 SA
- 62% troubles développementaux associés
- **41%** positif M CHAT
  - **16,5%** si pas de trouble associé
  - 95,5% si troubles moteurs sévères, OR 42
  - 55.9% si trouble cognitif, OR 5.3
  - 100% si trouble visuel ou auditif
- **FDR:**
  - Dysplasie bronchopulmonaire
  - Stéroïdes postnataux
  - bacteraemia,
  - Sexe masculin

## Predictive Validity of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) Born Very Preterm

So Hyun Kim, PhD<sup>a</sup>, Robert M. Joseph, PhD<sup>b</sup>, Jean A. Frazier, MD<sup>c</sup>, Thomas M. O'Shea, MD, MPH<sup>d</sup>, Katarzyna Chawarska, PhD<sup>e</sup>, Elizabeth N Allred, MS<sup>f,g</sup>, Alan Leviton, MD<sup>f,g</sup>, and Karl K. Kuban, MD, SMEpi<sup>h</sup> on behalf of the Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Study Investigators<sup>\*</sup>

- M-CHAT :
  - sensitivity 52%,
  - specificity 84%,
  - positive predictive value (PPV) 20%,
  - negative predictive value (NPV) 96%.
- Faux positifs et négatifs → élevés si troubles vision et audition
- Faux positifs élevés → bas SES, troubles moteurs et cognitifs, dysrégulation émotionnelle et comportementale à 2 ans
- extremely preterm et TSA: **50% non correctement screenés à 2 ans**

# Outils de diagnostic

- Métaanalyse (Agrawal 2018):
  - 18 études → **7% TSA**
- 4 grandes études

# Autism Spectrum Disorders in Extremely Preterm Children

Samantha Johnson, PhD, Chris Hollis, PhD, MRCPsych, Puja Kochhar, BSc, Erid Hennessy, MSc, Dieter Wolke, PhD,  
and Neil Marlow, DM, FMedSci

THE JOURNAL OF PEDIATRICS 2010

- EPICURE
- 219 enfants < 26 SA: DAWBA, SCQ
- **8% TSA** à 11 ans; corrélé
  - Au sexe masculin
  - Age de gestation bas
  - Anomalies des échographies cérébrales précoces
  - Absence d'allaitement maternel

## Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Adolescents Born Weighing <2000 Grams

Jennifer A. Pinto-Martin, Susan E. Levy, Judith F. Feldman, John M. Lorenz, Nigel Paneth and Agnes H. Whitaker

*Pediatrics*; originally published online October 17, 2011;

DOI: 10.1542/peds.2010.2016

- 1105 enfants < 2000g, 21 ans
- À 16 ans: SCQ, ASQ
- 60% des adolescents positifs, 24% des négatifs évalués par ADI R et ADOS
- TSA: 5% de la cohorte

# Autism in Toddlers Born Very Preterm

Margo Anne Pritchard, PhD,<sup>a</sup> Therese de Dassel, MPsych(Clin),<sup>b,c</sup> Elaine Beller, PhD,<sup>d</sup> Fiona Bogossian, PhD,<sup>e</sup> Linda Johnston, PhD,<sup>a</sup> Jessica Paynter, PhD,<sup>f</sup> Santo Russo, PhD,<sup>g</sup> James Scott, MD<sup>a,c</sup>

PEDIATRICS Volume 137, number 2, February 2016:e20151949

- 169/192 < 29 SA
- 13% positifs M CHAT FI
- **1.8% TSA** confirmés ADOS G
- 11/12 avec scores élevés ADOS G mais sous le seuil → **difficultés communication sociale**
- Augmentation risque NDDs chez 21/22

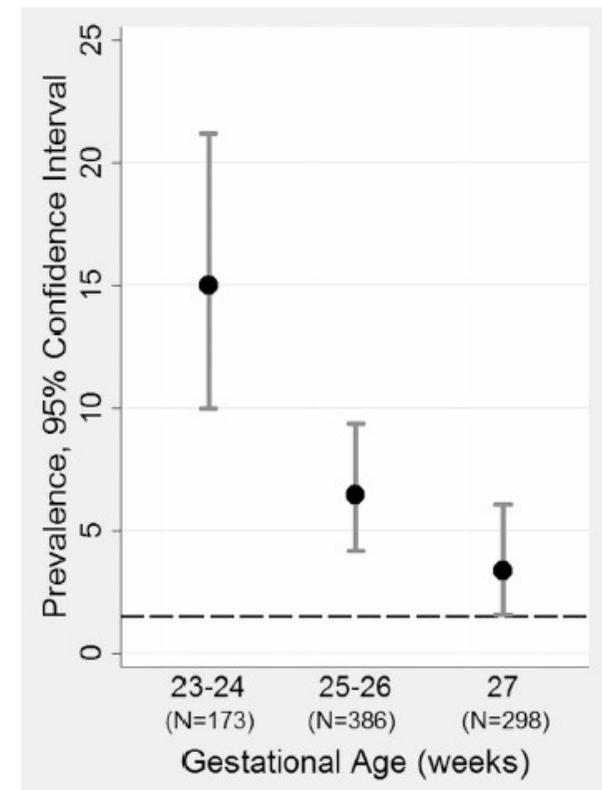
# Elgan Cohort (Joseph 2017)

*Autism Res.* 2017 February ; 10(2): 224–232. doi:10.1002/aur.1644.

## Prevalence and Associated Features of Autism Spectrum Disorder In Extremely Low Gestational Age Newborns at Age 10 Years

Robert M. Joseph, PhD<sup>a</sup>, Thomas M. O'Shea, MD<sup>b</sup>, Elizabeth N. Allred, MS<sup>a,d</sup>, Tim Heeren, PhD<sup>a</sup>, Deborah Hirtz, MD<sup>f</sup>, Nigel Paneth, MD<sup>g</sup>, Alan Leviton, MD<sup>a,d</sup>, Karl C. K. Kuban, MD, and for the ELGAN Study Investigators

- 889 enfants évalués à 10 ans: ADI R, ADOS, Wechsler
- 23-27 sem
- **7,1% TSA** = x4 // pop générale
- Lié à GA, indépendamment du QI
- 40% DI
- Sex ratio: 2/1



# Elgan Cohort (Joseph 2017)

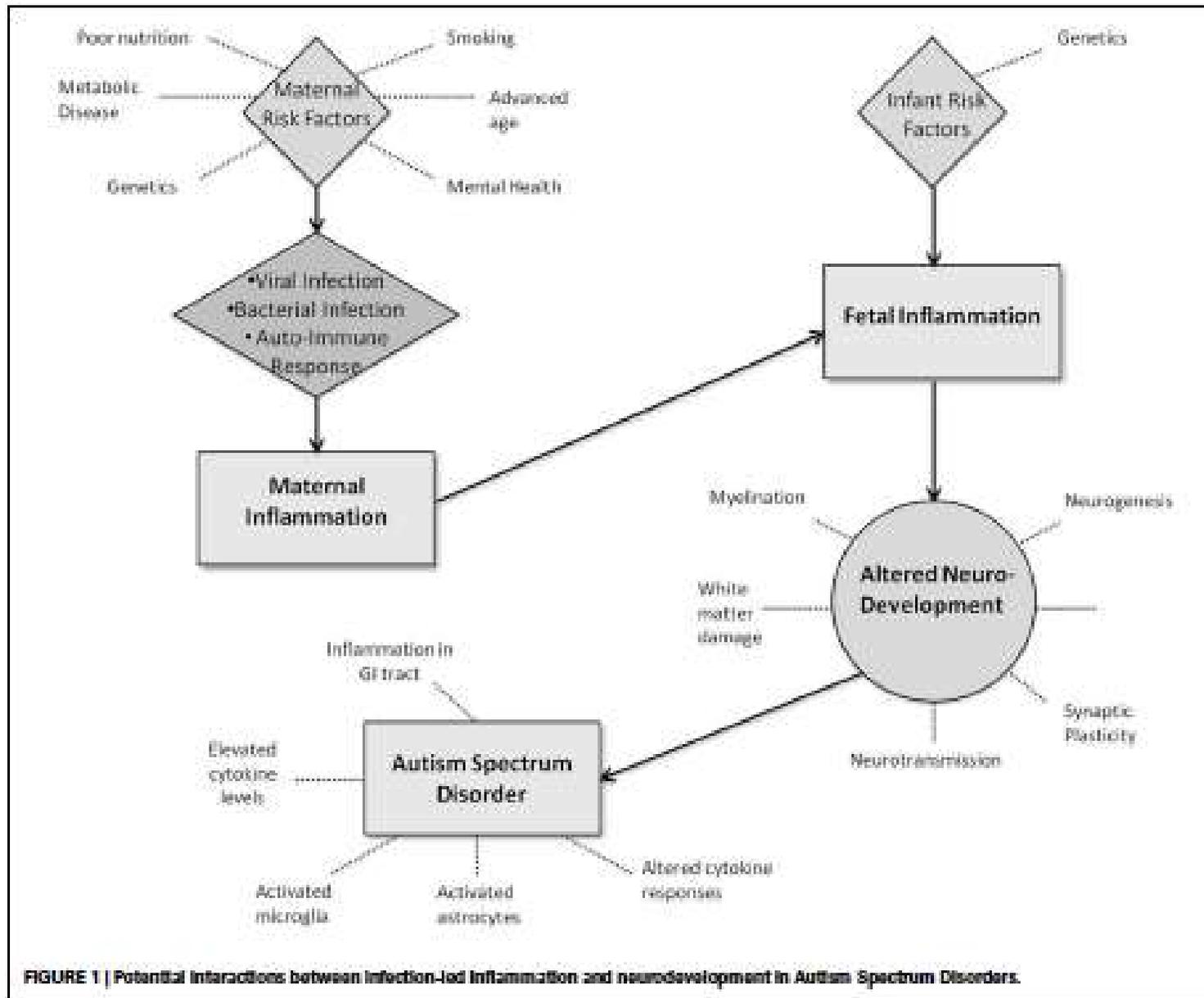
*Am J Obstet Gynecol.* 2017 March ; 216(3): 304.e1–304.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.11.1009.

**Extremely low gestational age and very low birth weight for gestational age are risk factors for ASD in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks gestation**

Robert M. Joseph, PhD<sup>#a</sup>, Steven J. Korzeniewski, PhD<sup>#b,c</sup>, Elizabeth N. Allred, MS<sup>d,e</sup>, T. Michael O'Shea, MD<sup>f</sup>, Tim Heeren, PhD<sup>g</sup>, Jean A. Frazier, MD<sup>h</sup>, Janice Ware, PhD<sup>d,e</sup>, Deborah Hirtz, MD<sup>i,k</sup>, Alan Leviton, MD<sup>d,e</sup>, Karl Kuban, MD<sup>l</sup>, and for the ELGAN Study Investigators

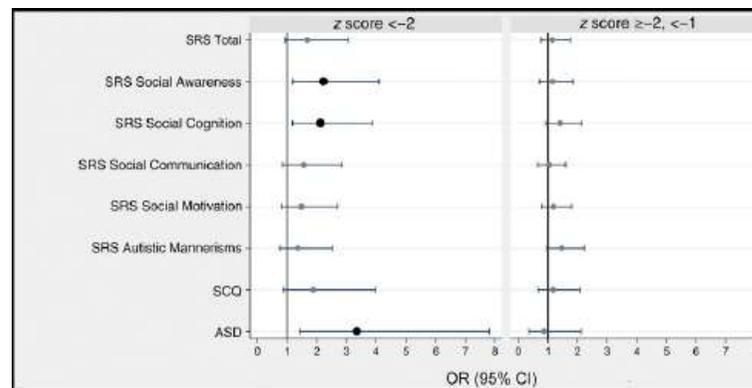
- ASD: **7%**, dont 3.2% sans DI, et 3.8% avec DI
- DI sans ASD : 8.5%
- FDR:
  - « infection » cervicale vaginale pdt grossesse: OR 2,7
  - 23-24 sem: OR, 2.9
  - RCIU sevère et TSA sans DI: OR, 9.9
  - Fièvre péripartum et DI :2.9

# Mécanismes? Meldrum 2013



# Mécanismes

- Phénomènes d'inflammation systémique (Leviton 2015)
- Facteurs neurotrophiques protègent du TSA (Korzeniewski 2018)
- Ure 2016 → structure cérébrale différente dans la période néonatale
- RCIU (Korzeniewski 2017) : OR 3,2 si <-2DS



**FIGURE 3**  
Forest plots of ORs and 95% CIs of a T score  $\geq 60$  on the SRS subtests, of a positive screening result on the SCQ, and of documented characteristics of ASD on the basis of the ADOS-2 at age 10 years associated with birth weight z score category <-2 (on left) and  $\geq -2, <-1$  (on right). ORs are adjusted for racial identity and sex. BW, birth weight.

# « Phénotype », ou trouble associé?

- Déficits socio communicatifs seraient une part du phénotype des grands prématurés? (Johnson 2009)
- Difficultés de langage et apprentissage: caractéristiques cognitives générales de cette population
- Symptomatologie autistique causée par certaines dysfonctions cognitives?

# EPICURE

- QI rend compte des comportements répétitifs et stéréotypés des grands prématurés
- Interaction sociale et communication, réduits après ajustement sur le QI, en lien avec déficit attention et FE (comorbidités)

# Développement à l'entrecroisement du patrimoine biologique, de l'environnement: EPIGENETIQUE

# Implications de la prématurité sur les compétences relationnelles

- Bébés grands prématurés: plus irritables, moins actifs, éveil calme plus court et de moindre qualité, plus de retrait relationnel et éviction du regard (Patteson 1990)
- Moins d'échanges interactifs à 3 ans, décalage acquisition compétences relationnelles (Landry 1997)
- Mères regardent, sourient, parlent et touchent moins leur bébé prémas, moins de coordination des attitudes maternelles avec éveil calme (Feldman 2007)

# Pour une approche complexe?

- De Ajuriaguerra: considérer niveaux
  - Équipement
  - Fonction
  - Fonctionnement de la fonction
- Permet d'inclure, et non exclure différentes approches
- Des recherches combinant ces différentes approches
- Sensibles à la dimension épigénétique <sup>33</sup>

**Merci de votre attention**