

Mise au point

Approche neuropédiatrique de l'autisme

Neuropediatric approach to autism

J.-M. Cuisset ^{a,*}, S. Joriot ^a, S. Auvin ^a, O. Gozé ^a, F. Medjkane ^b, A. Salloum ^a,
P. Delion ^b, L. Vallée ^a

^a Service de neuropédiatrie, hôpital Roger-Salengro, CHRU, 59037 Lille cedex, France

^b Service de psychiatrie infantile, hôpital Fontan, CHRU, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 4 février 2005 ; accepté le 9 septembre 2005

Disponible sur internet le 10 octobre 2005

Résumé

L'autisme se définit par l'association, débutant avant 3 ans, d'une déficience qualitative des interactions sociales réciproques, d'une déficience de la communication verbale et non verbale, et d'une déficience des activités imaginatives. L'exploration neuropédiatrique de l'autisme est centrée sur la recherche d'une cause organique sous-jacente, notamment s'il existe des arguments en faveur d'une encéphalopathie associée : antécédents anté- ou périnataux, signes dysmorphiques, tâches cutanées, anomalies neurologiques, anomalies de l'examen somatique compatibles avec une maladie neurométabolique. Les principales causes d'un autisme déficitaire sont : les aberrations chromosomiques, les syndromes monogéniques dont le syndrome de l'X fragile, les syndromes neurocutanés, les encéphalopathies épileptiques, les maladies neurométaboliques, les dystrophinopathies. L'identification d'une affection organique sous-jacente à l'autisme est essentielle dans l'éventualité d'un conseil génétique ; de plus, cette démarche concourt à la modification de la perception de l'autisme dans le milieu familial.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Autism is defined by 3 main criteria: disturbance of reciprocal social interaction, disturbance of communication (including language comprehension and spoken language) and disturbance of normal variation in behaviour and imaginative activities; an onset before age 36 months is also required. The neuropediatric contribution to autism is dominated by the search for an underlying organic etiology, especially if there are arguments for an associated encephalopathy: ante- or perinatal medical history, dysmorphic signs, skin spots, neurological abnormalities, somatic abnormalities compatible with a neurometabolic disorder. The main associated conditions with autism are: chromosome anomalies, monogenic syndrome (including fragile X syndrome), neurocutaneous syndromes, epileptic encephalopathies, neurometabolic diseases, and dystrophinopathies. The identification of an associated medical condition to autism is primordial in prospect of genetic counselling, and by the change induced in familial perception of autism.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Autisme ; Encéphalopathie

Keywords: Autistic disorders; Brain pathology; Child development disorders, pervasive

1. Introduction

L'autisme, considéré comme un trouble sévère et global du développement psychique d'origine plurifactorielle [1],

se définit par un ensemble de troubles du comportement qui manifestent des altérations qualitatives du développement des interactions sociales réciproques et de la communication verbale et non verbale avec un répertoire restreint d'activités ; ces troubles du comportement sont précoces et doivent apparaître avant trois ans. L'approche de l'autisme doit être multidisciplinaire. Le pédiatre est particulièrement impliqué

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jm-cuisset@chru-lille.fr (J.-M. Cuisset).

à deux niveaux : le dépistage précoce de l'autisme, justifié par le caractère mobilisable des troubles autistiques à leur phase de début ; la recherche d'une cause organique sous-jacente, notamment s'il existe des arguments en faveur d'une encéphalopathie associée. Le pédopsychiatre devra confirmer le diagnostic d'autisme et assurer la prise en charge thérapeutique.

2. Définitions

Le noyau séméiologique de l'autisme est ainsi représenté par une « triade de déficiences sociales » apparaissant avant l'âge de trois ans :

- déficience qualitative des interactions sociales réciproques ;
- déficience de la communication verbale et non verbale ;
- déficience des activités imaginatives (notamment jeux de « faire semblant ») à laquelle s'ajoute la restriction d'activités et de centres d'intérêt, d'où découle le « désir de permanence » décrit par Kanner, dans sa description princeps de l'autisme [2].
- La déficience qualitative des interactions sociales réciproques se manifeste par :
 - une absence ou des anomalies majeures de toute modalité de communication non verbale : expressivité du regard ou du visage, mimique gestuelle, postures corporelles ;
 - un repli sur soi, une indifférence apparente ;
 - un manque d'empathie, une méconnaissance des codes émotionnels.
- La déficience de la communication verbale et non verbale s'exprime par :
 - une déficience de langage oral, tant sur le versant expressif que réceptif ;
 - une utilisation apragmatique, en cas de langage oral élaboré, empêchant sa fonction sociale intégrative : stéréotypies verbales, écholalie.
- La déficience des activités imaginatives et la restriction d'activités et de centres d'intérêt rendent compte :
 - d'une recherche d'immuabilité, d'une résistance aux changements ;
 - d'activités stéréotypées particulières : stéréotypies gestuelles, sonores, verbales (écholalie), voire automutilation ;
 - de préoccupations persistantes pour certains éléments, du léchage et flairage de certains objets (comportement rhinencéphalique) ;
 - de troubles majeurs de l'organisation cognitive : organisation des perceptions, apprentissage du langage, psychomotricité, compétences intellectuelles, actes courants de la vie journalière.

Selon le DSM-IV [3], le trouble autistique se définit par un total d'au moins six items parmi les éléments du **Tableau 1**, dont au moins deux de (1), un de (2), et un de (3), avant l'âge de trois ans.

La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA) situe l'autisme dans la catégorie générale des psychoses de l'enfant, à laquelle sont également rattachées les psychoses précoces déficitaires (déficience mentale sévère avec traits autistiques existant d'emblée) et les dysharmonies psychotiques (signes fonctionnels et comportementaux divers indiquant une « menace de rupture avec le réel » sans empêcher une relation duelle) [4]. Ces trois groupes syndromiques, et les variantes de l'autisme sont rassemblés dans le DSM-IV sous l'appellation de troubles envahissants du développement (« pervasive developmental disorders »). Les troubles envahissants du développement auraient une prévalence de 4 à 10 pour 10 000, avec un ratio de trois garçons pour une fille [5]. Deux formes clini-

Tableau 1

Définition de l'autisme selon le DSM-IV (*diagnostic and statistical manual of mental disorders*)

-
- (1) altération qualitative des interactions sociales, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants :
- altération marquée dans l'utilisation, pour la régulation des interactions sociales, de comportements non verbaux multiples, tels que le contact oculaire, la mimique faciale, les postures corporelles, les gestes ;
 - incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement ;
 - le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs, ses intérêts ou ses réussites avec d'autres personnes (par exemple ne cherche pas à montrer, à désigner du doigt ou à apporter les objets qui l'intéressent) ;
 - manque de réciprocité sociale ou émotionnelle.
- (2) altération qualitative de la communication, comme en témoigne au moins 1 des éléments suivants :
- retard ou absence totale de développement du langage parlé (sans tentative de compensation par d'autres modes de communication, comme le geste ou la mimique) ;
 - chez les sujets maîtrisant suffisamment le langage, incapacité marquée à engager ou soutenir une conversation avec autrui ;
 - usage stéréotypé et répétitif du langage, ou langage idiosyncrasique ;
 - absence de jeu de « faire semblant » varié et spontané, ou d'un jeu d'imitation sociale correspondant au niveau de développement.
- (3) caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités, comme en témoigne au moins un des éléments suivants :
- préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêts stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation ;
 - adhésion apparemment inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels ;
 - manérismes moteurs stéréotypés et répétitifs (par exemple battement ou torsion des mains ou des doigts, mouvements complexes de tout le corps) ;
 - préoccupations persistantes pour certaines parties des objets.
-

ques particulières de l'autisme méritent d'être individualisées : le syndrome d'Asperger et l'autisme « de haut niveau ». Le syndrome d'Asperger se caractérise par un sex-ratio de neuf garçons pour une fille, un quotient intellectuel au moins subnormal, un langage oral préservé mais d'expression maladroite (style pédant, prosodie inadaptée, hermétisme vis-à-vis des jeux de mots et figures de style), une appétence extrême pour des sujets très techniques, des troubles des conduites sociales au premier plan (bizarrerie, psychorigidité, attitude solitaire). L'autisme dit « de haut niveau » s'individualise par les éléments suivants : sex-ratio de six garçons pour une fille, quotient intellectuel supérieur à 40, performances remarquables voire supranormales pour des fonctions faisant intervenir la mémoire : calcul mental, praxies centrées sur la vision ou l'audition (par exemple reproduire des dessins complexes, ou rejouer avec exactitude des morceaux de musique classique), praxies concernant d'autres sens (odorat, toucher), ou un « sixième sens » (par exemple appréciation très précise du temps écoulé) [6].

3. Manifestations précoces de l'autisme [1]

Un diagnostic précoce des troubles autistiques est fondamental afin d'initier la prise en charge thérapeutique au plus tôt, compte tenu du caractère mobilisable des troubles autistiques à leur début. Les symptômes inauguraux doivent donc être connus du pédiatre et du neuropédiatre :

- symptômes évocateurs d'un déficit sensoriel ou d'un retard du développement psychomoteur : contact visuel labile, indifférence à la voix maternelle, hypotonie, adaptation posturale défaillante ;
- absence de gestes anticipateurs (par exemple, l'enfant ne tend pas les bras lorsqu'on le prend) ;
- déviances, c'est-à-dire anomalies qualitatives portant sur le développement de plusieurs fonctions (réponses anormales aux stimuli sensoriels : regard fuyant, fixation prolongée d'objets qui tournent ou d'objets brillants, indifférence à la voix, panique sélective pour certains bruits, autostimulations) ; manipulation répétitive et apragmatique d'objets.

Schématiquement, on peut insister sur les signes d'alerte suivants : absence de comportement d'attention conjointe (attraction du regard d'autrui, pointage du doigt pour montrer un objet) à 14 mois ; absence de jeu de « faire semblant » à 15 mois, absence de jeu social avec échanges interactifs à 18 mois.

4. Exploration neuropédiatrique d'un autisme

Le diagnostic de syndrome autistique établi, il importe de rechercher une affection organique sous-jacente. Ce bilan neuropédiatrique de l'autisme est à proposer systématiquement, et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un enfant ayant une atteinte globale évocatrice d'encéphalopathie (existence d'un retard

mental ou de signes neurologiques) à laquelle des traits autistiques sont associés. En cas d'autisme pur, ce bilan s'avérera normal dans plus de 95 % des cas. Mais les autismes purs sont rares et ne représenteraient que 8 % de l'ensemble des troubles envahissants du développement [7]. En cas de syndrome autistique associé à une encéphalopathie, habituellement dénommé autisme secondaire, une cause organique est retrouvée dans 25 % des cas [8].

4.1. Interrogatoire

- On recherche des antécédents familiaux évoquant certaines affections génétiques : anomalies chromosomiques, syndrome de l'X fragile, sclérose tubéreuse de Bourneville, maladies neurométaboliques...
- Dans les antécédents personnels, on étudie particulièrement :
 - la grossesse : on recherche l'existence de maladies maternelles, de métrorragies, de contractions utérines anormales (« menace d'accouchement prématuré »), d'une toxémie gravidique, d'arguments en faveur d'une embryofœtopathie (maladies infectieuses, intoxications chroniques), retard de croissance intra-utérin : microcéphalie, calcifications intracrâniennes, anomalies de l'organogenèse ;
 - l'accouchement : on note particulièrement l'existence de signes de souffrance fœtale aiguë, de dystocie, d'une prématurité. L'existence de tels événements anté- ou périnataux serait retrouvée dans 40 % des troubles envahissants du développement [9].

3.2. Examen clinique

- Des signes neurologiques sont recherchés en priorité : troubles du tonus, troubles posturaux, atteinte des voies pyramidales, signes de focalisation, anomalies de croissance du périmètre crânien (cinétique de la courbe).

Les courbes de croissance staturopondérale sont systématiquement réalisées.

- Les signes dysmorphiques (face, extrémités) sont décrits exhaustivement et doivent faire l'objet de documents photographiques.
- On recherche systématiquement des taches cutanées, notamment des taches achromiques évocatrices de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), l'inspection simple étant toujours complétée par un examen en lumière de Wood (lampe à ultraviolets). La STB serait responsable de 0,4 à 3 % des syndromes autistiques. Inversement, un syndrome autistique est noté dans 17 à 58 % des STB, le risque d'autisme déficitaire étant majoré en cas d'antécédent de spasmes infantiles, de sexe masculin, ou de l'existence de plus de dix tubers corticaux à l'imagerie cérébrale [10].
- L'audition et le comportement visuel sont évalués cliniquement avant la réalisation de potentiels évoqués auditifs au moindre doute, et d'un fond d'œil.

4.3. Explorations paracliniques

4.3.1. Électroencéphalogramme (EEG) de veille et de sommeil

Les crises épileptiques existent chez un tiers des enfants autistes, apparaissant le plus souvent à l'adolescence. Des anomalies électroencéphalographiques, en l'absence de crise épileptique cliniquement patente, existent chez la moitié des enfants autistes. Certains syndromes épileptiques peuvent être à l'origine d'un autisme secondaire cliniquement au premier plan, alors que les crises épileptiques, indiscutables sur un enregistrement vidéo-EEG, peuvent passer inaperçues aux yeux des parents, voire des médecins. Il s'agit essentiellement d'encéphalopathies épileptiques (à rechercher systématiquement dans les antécédents personnels) : syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut, syndrome de Doose, épilepsie myoclonique sévère du nourrisson.

- Le syndrome de West est défini par la triade spasmes axiaux en salves, régression psychomotrice, tracé EEG hypsarythmique. Il survient habituellement entre six et 12 mois. Si un syndrome de West avec autisme secondaire est également associé à d'autres types de crises que les spasmes, à des mouvements dystoniques des mains, une mutation du gène *ARX* (*aristaless-related homeobox gene*) devra être recherchée, a fortiori si le syndrome de West paraît avoir une origine génétique (antécédent identique dans la fratrie), compatible avec une transmission liée à l'X [11].
- Le syndrome de Lennox-Gastaut est défini par l'existence de crises de différents types (crises toniques axiales, crises atoniques, absences atypiques), de bouffées de pointes lentes (2–2,5 Hz) et de rythmes rapides généralisés à 10 Hz durant le sommeil à l'EEG, et d'une régression intellectuelle associée à des troubles de la personnalité. Dans ce syndrome épileptique, les états de mal non convulsifs (« états de mal d'absences ») peuvent faire conclure, faute d'un enregistrement vidéo-EEG, à un repli autistique. Dix pour cent des syndromes de Lennox-Gastaut sont associés à un syndrome autistique [12]. Le risque d'autisme déficitaire est majoré si le syndrome de Lennox-Gastaut succède rapidement à un syndrome de West [13].
- Le syndrome de Doose est un syndrome épileptique généralisé avec crises épileptiques variées incluant des crises myoclonostatiques (myoclonies symétriques des bras suivies d'une perte brutale du tonus musculaire entraînant une chute), des absences, des crises tonico-cloniques et éventuellement des crises toniques, débutant entre 18 mois et cinq ans chez un enfant antérieurement normal. Les formes avec crises toniques et/ou états de mal myocloniques prolongés seraient de mauvais pronostic, avec notamment involution autistique [14].
- Le syndrome de Dravet ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson est un syndrome épileptique caractérisé par des crises inconstamment fébriles généralisées et unilatérales de type clonique ou tonico-clonique, survenant durant la première année de vie chez un nourrisson par ailleurs normal, et qui sont plus tard (deuxième année de vie) asso-

ciées à d'autres crises dont des crises myocloniques, à un retard psychomoteur et une marche ataxique. Ces crises sont résistantes aux traitements. L'évolution à terme révèle des troubles cognitifs, des troubles de la personnalité avec traits autistiques. Le syndrome de Dravet peut être aggravé par la prescription d'antiépileptiques qui lui sont contre-indiqués (carbamazépine, lamotrigine) [15].

- Les épilepsies du lobe temporal peuvent se compliquer de troubles du comportement à type de crises clastiques, agressivité, inadaptation sociale, d'autant plus que l'épilepsie est précoce, que le foyer épileptique est actif à l'EEG, et que l'épilepsie est d'origine tumorale [16].

4.3.2. Investigations génétiques

- Le caryotype standard, voire le caryotype haute résolution, seront indiqués s'il existe des signes dysmorphiques. De nombreuses chromosomopathies, au premier rang desquelles la trisomie 21, peuvent être responsables d'un autisme déficitaire.
- Syndrome de l'X fragile : seulement 2,5 à 5 % des syndromes autistiques purs sont attribués à un syndrome de l'X fragile. Néanmoins, tout diagnostic d'autisme entraînera la recherche des signes dysmorphiques évocateurs du syndrome de l'X fragile : grandes oreilles décollées, visage allongé, front haut, palais ogival, macrocrairie, macroorchidie (n'apparaît qu'en période péripubertaire), hyperlaxité articulaire des doigts, pli palmaire transverse unique, mains calleuses, peau « souple comme du velours ». Des traits comportementaux particuliers sont aussi classiquement décrits chez ces enfants, certains étant évocateurs d'un trouble autistique : timidité majeure, évitement du regard, battement des mains stéréotypé, morsure des mains, langage avec persévérations. D'autres traits sont beaucoup plus évocateurs en soi du syndrome de l'X fragile, et contribuent à définir un phénotype comportemental spécifique de ce syndrome : mâchonnement excessif des vêtements, réactions défensives au toucher, anxiété relationnelle majeure n'empêchant pas un intérêt social et affectif [17].
- Syndrome d'Angelman : il se définit par l'apparition après un intervalle libre de six à neuf mois, d'accès de rires à la moindre stimulation (et donc sans signification sociale), d'une déficience mentale sévère, d'une ataxie cérébelleuse, d'une microcéphalie progressive et modérée, puis d'une absence de langage expressif (compréhension du langage courant relativement préservée), et d'une épilepsie dans 60 % des cas. Ce syndrome résulte de différents types de lésions génétiques intéressant une région de trois à quatre mégabases du chromosome 15 (en 15q11-13). Steffenburg et al. ont souligné l'existence d'un syndrome autistique dans 30 % des syndromes d'Angelman avec une épilepsie sévère [18].
- Affections liées au gène *MeCP2* : Le syndrome de Rett est une affection génétique liée à une anomalie du gène *MeCP2* (*Methyl-CpG-binding protein 2*), situé sur le chromosome X, touchant exclusivement les filles. Le diagnos-

tic est évoqué sur le respect des « critères nécessaires » suivants [19] : période pré- et périnatale normale, développement psychomoteur normal jusqu'à six mois, périmètre crânien (PC) normal à la naissance, ralentissement de la vitesse de croissance du PC entre six mois et quatre ans, perte de l'utilisation volontaire des mains (entre six et 30 mois) associée à des troubles de la communication et à un retrait social, absence de développement du langage (expressif et réceptif) ou développement d'un langage rudimentaire avec retard psychomoteur sévère, stéréotypies manuelles de torsion - pression, battement - tapotement, frottement - mouvement de lavage, apparition d'une apraxie de la marche et d'une apraxie-ataxie du tronc entre un et quatre ans, diagnostic ferme en attente entre deux et cinq ans.

Même si le syndrome de Rett a longtemps été rattaché aux troubles autistiques, il s'en distingue cliniquement par un contact visuel remarquablement préservé tout au long de son évolution. Dans une démarche de clinique inverse, des mutations du gène *MeCP2* ont été mises en évidence chez des filles présentant un syndrome autistique pur [20]. Kerr et al. recommandent devant tout trouble autistique, indépendamment du sexe et en l'absence d'étiologie évidente, une étude de principe du gène *MeCP2* [21].

- Anomalies du gène de la neuroligine 4 ? Les neuroligines représentent une famille de protéines transmembranaires postsynaptiques jouant un rôle crucial dans la mise en place de la synaptogenèse. Récemment, des mutations du gène de la neuroligine 4 (*NLGN4*) ont été mises en évidence chez 13 patients de sexe masculin d'une grande famille française : dix présentaient un retard mental « non spécifique lié à l'X », deux un syndrome autistique pur, et un des troubles envahissants du développement [22]. Ces données, récemment établies, ne permettent pas de prédire avec précision la fréquence des mutations du gène *NLGN4* parmi les patients présentant un trouble envahissant du développement.

4.3.3. CPK plasmatiques

Les dystrophinopathies, affections en rapport avec une lésion du gène de la dystrophine (dont les phénotypes Duchenne et Becker sont les plus fréquents) peuvent être associées à des troubles cognitifs. Ces formes cliniques avec atteinte intellectuelle sont le plus souvent en rapport avec une

délétion de la partie distale du gène, à l'origine d'une altération des isoformes cérébrales de la dystrophine Dp71 et Dp140. Au sein de ces dystrophinopathies avec atteinte centrale, plusieurs observations ont été rapportées avec un syndrome autistique au premier plan [23]. L'atteinte musculaire associée est évoquée devant un déficit des ceintures, une pseudohypertrophie des mollets et des CPK très augmentées (> 1000 UI/l).

4.3.4. Investigations à visée métabolique

Certaines maladies neurométaboliques peuvent se révéler par des troubles autistiques prédominants [24], mais rarement isolés. Le syndrome autistique est en effet le plus souvent associé à des signes neurologiques : symptômes témoignant d'une intoxication aiguë (épisodes récurrents d'ataxie, de vomissements, de comas...) ou chronique (retard de croissance staturopondérale, microcéphalie progressive), ou exprimant une surcharge tissulaire (viscéromégalie, cataracte, dépôts cornéens, surdité, faciès « grossier »...). L'anamnèse recherche systématiquement les arguments classiquement évocateurs d'une maladie métabolique : consanguinité parentale, survenue des premiers symptômes après un intervalle libre (a fortiori si celui-ci est supérieur à trois ans), déclenchement des épisodes évoquant une intoxication aiguë par un stress intercurrent (virose, jeûne prolongé...). Les principales affections métaboliques responsables sont (cf. Tableau 2) :

- les aminoaciduries : toutes peuvent se manifester par des troubles cognitifs ou comportementaux initialement au premier plan, notamment la phénylcétonurie, l'histidinémie. La phénylcétonurie peut s'exprimer, chez un enfant ayant échappé au dépistage néonatal, par un syndrome autistique associé à des éléments dysmorphiques (fente vélopalatine, syndactylie, cataracte) et à des anomalies de l'organogenèse (cardiopathie congénitale, malrotation intestinale, méningocèle). Une pigmentation claire (cheveux blonds, yeux bleus) est habituelle. Dans l'histidinémie, le syndrome autistique peut être associé à une ataxie cérébelleuse et/ou une épilepsie ;
- certaines formes de galactosémie peuvent se révéler après la période néonatale par des troubles envahissants du développement, toujours associés à une hépatomégalie, une cataracte, des vomissements déclenchés par l'ingestion de lait ;
- les aciduries organiques : certaines ont une présentation neurologique et une évolution chronique progressive, et

Tableau 2

Investigations métaboliques en cas de troubles envahissants du développement associés à des signes cliniques évocateurs

-
- chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires (aminoaciduries)
 - chromatographie des acides organiques urinaires (aciduries organiques)
 - recherche de lymphocytes vacuolés et mucopolysaccharides urinaires (maladie de San Filippo)
 - recherche de lymphocytes vacuolés et d'oligosaccharides urinaires (oligosaccharidoses)
 - isoélectrophorèse de la transferrine sérique (syndromes d'hypoglycosylation)
 - uricémie (syndrome de Lesch-Nyhan)
 - cycle d'ammonémie, acide orotique urinaire (déficit en ornithine transcarbamylase ; autres anomalies du cycle de l'urée)
 - SAICAR (succinylamino-imidazole carboxamide riboside) urinaire (déficit en adénylosuccinate lyase)
-

peuvent comporter des troubles envahissants du développement comme manifestation principale. Y sont habituellement associés des myoclonies, une ataxie cérébelleuse, des symptômes extrapyramidaux (dystonies), voire une macrocéphalie progressive. L'IRM cérébrale peut mettre en évidence des anomalies du signal de la myéline ou des hypersignaux en T2 des noyaux gris centraux ;

- la maladie de San Filippo ou mucopolysaccharidose de type III : contrairement aux autres mucopolysaccharidoses, les signes dysmorphiques sont discrets voire absents, et les troubles autistiques au premier plan. Cela justifie une prescription large de recherche de mucopolysaccharides urinaires en cas de diagnostic d'autisme ;
- certaines oligosaccharidoses : en particulier l'aspartylglucosaminurie, l' α -mannosidose, la β -mannosidose. L'association au syndrome autistique d'une rhinite chronique, d'une surdité, d'opacités cornéennes est habituelle ;
- les syndromes d'hypoglycosylation ou CDG (*carbohydrate deficient glycoprotein*) syndromes : on recherche les anomalies évocatrices de ces syndromes, en particulier des zones de lipodystrophie, des mamelons ombiliqués, et à l'IRM cérébrale une possible atrophie cérébelleuse voire une hypoplasie du pont. Le diagnostic est confirmé par une anomalie de l'isoelectrophor se de la transferrine sérique ;
- le syndrome de Lesch-Nyhan : l'association au syndrome autistique d'une automutilation marquée, de mouvements dystoniques, et d'une hyperuricémie font évoquer ce diagnostic ;
- les anomalies du cycle de l'urée : elles se traduisent biologiquement par une hyperammoniémie. Un syndrome autistique peut être le symptôme principal, mais pratiquement toujours associé à des signes digestifs (anorexie sélective sur les protéines, vomissements chroniques, cytolyse hépatique). Le déficit en ornithine transcarbamylase (OTC), la plus fréquente des anomalies du cycle de l'urée, est habituellement associé à une augmentation de l'acide orotique urinaire ;
- le déficit en adénylosuccinate lyase est une anomalie du métabolisme des purines se manifestant précocement par un retard psychomoteur sévère, voire un syndrome autistique, le plus souvent associé à une épilepsie et un syndrome pyramidal des membres inférieurs. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'un taux élevé de SAICAR (succinylamino-imidazole carboxamide riboside) urinaire [25].

4.3.5. Examens neuroradiologiques

Courchesne et al. ont mis en évidence à l'IRM cérébrale chez des enfants autistes une anomalie de taille (hypoplasie ou hyperplasie) des lobules VI et VII du vermis cérébelleux [26]. Le fait que cette anomalie n'ait pas été retrouvée dans d'autres séries d'enfants autistes, et qu'elle ait été décrite, en dehors de l'autisme, chez des enfants leucémiques traités par radiothérapie et méthotrexate intrathécal, plaide en faveur de sa non-spécificité [27]. L'imagerie cérébrale est à réaliser dans

la démarche étiologique des syndromes autistiques secondaires. Elle peut en effet objectiver des anomalies évocatrices d'une étiologie particulière d'autisme : lésions clastiques d'une encéphalopathie fixée anté- ou périnatale, hypersignaux en séquence T2 de la myéline ou des noyaux gris centraux d'une acidurie organique, nodules sous-épendymaires et tubers corticaux d'une STB.

5. Neuro-imagerie fonctionnelle

Les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle permettent une étude des réseaux neuronaux impliqués dans les troubles cognitifs de l'autisme. Elles sont utilisées lors de travaux de recherche sur l'autisme. Elles sont représentées essentiellement par la tomographie d'émission de positons (PET : *positon emission tomography*), la tomographie d'émission monophotonique (SPECT : *single photon emission computerized tomography*) et l'IRM fonctionnelle. Si les appareils de première génération se sont souvent avérés trop peu sensibles, des études plus récentes, utilisant des paradigmes perceptifs et cognitifs, ont suggéré des anomalies de connexions entre différentes aires corticales chez les enfants autistes [28]. Une étude, chez six adultes autistes, d'IRM cérébrale fonctionnelle au cours de performances d'attention visuospatiale a mis en évidence une moindre activation du cortex occipital ventral gauche, une activation trop importante du sulcus pariétal gauche, et une activation anormalement variable du cortex pariétal supérieur. Ces données évoquent fortement un défaut persistant du développement neuronal et synaptique, à l'origine de réseaux neuronaux à connexions synaptiques excessives, ce qui rend les enfants autistes anormalement réceptifs au « vacarme ambiant » et aux divers « bruits de fond ». Il en résulterait un état d'hyperexcitation basale et des performances attentionnelles réduites [29]. D'autres données récentes d'IRM fonctionnelle ont montré chez l'autiste un défaut d'activation du cortex du sulcus temporal supérieur lors de stimulations par des sons vocaux, les réponses aux sons non vocaux étant normales. Ces constatations indiqueraient chez l'enfant autiste l'existence d'une anomalie du fonctionnement cortical vis-à-vis des stimuli auditifs impliqués dans le développement social [30]. Ces études d'imagerie fonctionnelle, sans application clinique immédiate, permettent une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'autisme et pourraient donc à terme avoir des implications sur la prise en charge thérapeutique. Par leur démarche très « localisationniste » proposant un défaut de perception sensorielle comme *primum movens* de l'autisme, les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle vont à l'encontre de concepts plus anciens comme la théorie de l'esprit (« Theory of mind »). La théorie de l'esprit stipule que les autistes sont incapables de « mentaliser », c'est-à-dire de pouvoir se représenter les pensées, les croyances et les intuitions d'autrui. Pour ses auteurs, ce déficit cognitif global et primaire expliquerait l'absence d'empathie, les troubles affectifs et les difficultés relationnelles de l'enfant autiste [31].

6. En pratique

Tout diagnostic d'autisme impose la réalisation d'un examen du revêtement cutané en lumière de Wood (à la recherche de taches achromiques évocatrices d'une STB), un EEG de veille et de sommeil (afin de ne pas méconnaître une encéphalopathie épileptique), une étude du gène *FMR1* (dans l'hypothèse d'un syndrome de l'X fragile) et du gène *MeCP2*. L'existence d'arguments en faveur d'une encéphalopathie associée (retard mental, anomalies de l'examen neurologique notamment) entraîne la réalisation d'une exploration ophtalmologique (fond d'œil, lampe à fente), et d'une IRM cérébrale. L'existence de signes dysmorphiques amène à demander un caryotype haute résolution, sauf s'ils évoquent un des syndromes monogéniques décrits. Les autres examens paracliniques, notamment ceux à visée métabolique, ne doivent être prescrits qu'en cas de contexte clinique évocateur, à l'exception de la recherche de mucopolysaccharides urinaires (dans l'hypothèse d'une maladie de San Filippo) qui peut être demandée en première intention.

7. Conclusion

La prise en charge du syndrome autistique relève de la pédopsychiatrie. L'apport neuropédiatrique est très complémentaire dans la démarche diagnostique par la recherche d'une affection organique à l'origine de l'autisme. L'élément déterminant de la démarche étiologique demeure l'analyse clinique, qui peut trouver des arguments en faveur d'un autisme secondaire : antécédents anté- ou périnataux, signes dysmorphiques, taches cutanées, anomalies de l'examen neuropédiatrique compatibles avec une affection du système nerveux central sous-jacent. Dans ce cas, le bilan paraclinique à orientation neuropédiatrique est pleinement justifié. En revanche, son rendement est très faible (inférieur à 5 %) dans les autismes purs (dénommés « idiopathiques » par certains auteurs), dont l'origine polygénique est fortement suspectée [32]. Une telle démarche pourra avoir des conséquences précises, liées à la cause de l'autisme : indication éventuelle d'un conseil génétique, optimisation de la prise en charge de l'enfant (si la cause de l'autisme entraîne une mesure thérapeutique spécifique), et in fine, sur le vécu familial de la maladie de l'enfant (l'identification d'une cause sous-jacente à l'autisme a très souvent un effet déculpabilisant vis-à-vis des parents).

Références

- [1] Livet MO. Autisme. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G, Dulac O, Mancini J, editors. Neurologie pédiatrique. Paris: Flammarion; 1998. p. 953–60.
- [2] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943;2:217–50.
- [3] American Psychiatric Association. In: Mini DSM-IV. Critères diagnostiques (Washington DC, 1994). Paris: Masson; 1996. p. 58–9 (Traduction française par J-D Guelfi et al.).
- [4] Mises R, Fortineau J, Jeammet P, Lang JL, Mazet P, Plantade A, et al. Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. *Psychiatr Infant* 1988;31:67–134.
- [5] Messerschmitt P. Les syndromes autistiques et les psychoses de l'enfant. In: Canoui P, Messerschmitt P, Ramos O, editors. Révisions accélérées en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Paris: Maloine; 1994. p. 269–76.
- [6] Lelord G, Sauvage D. In: L'autisme de l'enfant. Paris: Masson; 1991. p. 37–40.
- [7] Steffenburg S. Neuropsychiatric assessment of children with autism: a population based study. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:495–511.
- [8] Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:191–202.
- [9] Dardenne P, Mazet P, Duché DJ. Discussion de la place des épisodes somatiques précoces au cours des psychoses infantiles. À propos de 144 cas. *Rev Neuropsychiatr Infant* 1975;23:139–60.
- [10] Smallay SL, Tanguay PE, Smith M, Guttierrez G. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1992;22:339–55.
- [11] Partington MW, Turner G, Boyle J, Géz J. Three new families with X-linked mental retardation caused by the 428-451 dup (24bp) mutation in *ARX*. *Clin Genet* 2004;66:39–45.
- [12] Viani F. Le syndrome de Lennox-Gastaut. Problèmes actuels et perspectives de recherche. *Épilepsies* 1991;3:179–90.
- [13] Kieffer-Renaud V, Jambaqué I, Kaminska A, Dulac O. Évolution neuropsychologique des enfants avec syndromes de Lennox-Gastaut et de Doose. *ANAE* 1997;42:84–8.
- [14] Guerrini R, Parmeggiani L, Kaminska A, Dulac O. L'épilepsie myoclonico-astatique. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. Eastleigh: John Libbey and Co Ltd; 2002. p. 105–12.
- [15] Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. Eastleigh: John Libbey and Co Ltd; 2002. p. 81–104.
- [16] Elger CE, Lendt M, Helmstaedter C, Kowalik A. Pre- and postoperative neuropsychological assessment of children with pharmacoresistant epilepsy. In: Bureau M, Kahane P, Munari C, editors. Épilepsies partielles graves pharmacorésistantes de l'enfant : stratégies diagnostiques et traitements chirurgicaux. London: John Libbey Eurotext; 1998. p. 173–80.
- [17] Goldson E, Hagerman RJ. The fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:826–32.
- [18] Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M. Autism in Angelman syndrome: a population-based study. *Pediatr Neurol* 1996; 14:131–6.
- [19] The Rett syndrome diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:425–8.
- [20] Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA, Shahbazian M, Ashley-Koch A, Cuccaro ML, et al. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol* 2003;28:205–11.
- [21] Kerr AM, Nomura Y, Armstrong D, Anvret M, Belichenko PV, Buden S, et al. Guidelines for reporting clinical features in cases with MECP2 mutations. *Brain Dev* 2001;23:208–11.
- [22] Laumonier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard MP, et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the *NLGN4* gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004;74:552–7.
- [23] Komoto J, Usui S, Otsuki S, Terao A. Infantile autism and Duchenne muscular dystrophy. *J Autism Dev Disord* 1984;14(2):191–5.
- [24] Lyon G. Distinction between hereditary metabolic diseases and other diseases of the child's nervous system. In: Lyon G, Adams RD, Kolodny EH, editors. Neurology of hereditary metabolic diseases in children. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 292–3.
- [25] Valik D, Miner PT, Jones JD. First U.S. case of adenylosuccinate lyase deficiency with severe hypotonia. *Pediatr Neurol* 1997;16:252–5.

- [26] Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincoln AJ, Haas RH, et al. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic sub groups with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1994; 162:123–30.
- [27] Cieselski K, Knight JE. Cerebellar abnormality in autism: a non-specific effect of early brain damage? *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 1994;54:151–4.
- [28] Boddaert N, Zilbovicius M. Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol* 2002;32(1):1–7.
- [29] Belmonte MK, Yurgelun-Todd DA. Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. *Brain Res Cog Brain Res* 2003;17:651–64.
- [30] Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, et al. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci* 2004;7: 801–2.
- [31] Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child has a “theory of mind”? *Cognition* 1985;21:37–46.
- [32] Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004;113(5):e472–e486.