

Comprendre l'autisme : l'apport des neurosciences

Nada Kojovic,

Marie Schaer; Université de Genève

L'autisme se caractérise par une manière différente de regarder le monde dès le plus jeune âge, de sorte que le cerveau d'un enfant atteint d'autisme se développe différemment. Un diagnostic très précoce de ce trouble est donc primordial, afin d'intervenir pendant une période de plasticité cérébrale accrue.

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA¹) représentent un ensemble complexe de troubles neuro-développementaux, qui touchent jusqu'à 1 enfant sur 59 (Baio 2018). Les symptômes d'autisme se manifestent par des difficultés dans la communication et dans les interactions sociales, et par la présence de comportements répétitifs et d'intérêts restreints. Les symptômes de l'autisme sont toujours présents depuis la petite enfance, même si dans certains cas ces symptômes ne sont pas très prononcés jusqu'à la préadolescence ou l'adolescence, période où les exigences sociales deviennent de plus

en plus complexes. On parle de plus en plus de spectre de l'autisme, car on retrouve une grande hétérogénéité dans les manifestations symptomatiques. Ainsi, autant une personne avec un retard intellectuel qui présente de grandes difficultés à communiquer et des comportements répétitifs, qu'une personne avec d'excellentes compétences cognitives, mais qui ne comprend pas la subtilité des interactions sociales et présente des intérêts restreints très spécifiques, recevront le même diagnostic d'autisme. Les classifications diagnostiques ont d'ailleurs passablement évolué au cours des dernières années. Des troubles auparavant connus comme des entités différentes, comme le syndrome d'Asperger ou le trouble envahissant du développement (TED), ont tous été regrou-

¹ Ci-après les termes autisme et trouble du spectre autistique seront utilisés de manière interchangeable.

pès sous le terme unique de trouble du spectre de l'autisme dans la dernière classification diagnostique sortie en 2013, le DSM-5 (American Psychiatric Association 2013).

Les causes du TSA ne sont pas encore connues de manière précise. Cependant, on sait que ces troubles ont une forte composante génétique. En effet, les frères ou sœurs d'un enfant qui a reçu un diagnostic d'autisme présentent un risque accru (env. 20%) de recevoir le même diagnostic (Ozonoff et al. 2011).

Le dépistage précoce des TSA est d'une importance primordiale afin de débiter le plus rapidement possible un traitement adapté. En effet, les premières années de vie représentent une période de plasticité cérébrale maximale où le cerveau est particulièrement sensible à ces interventions (Dawson 2008). Dans cet article, nous résumons brièvement quelques avancées récentes dans le domaine des neurosciences qui nous permettent de mieux comprendre l'origine de l'autisme et ouvrent de nouvelles pistes pour améliorer les prises en charge thérapeutiques. En particulier, nous nous intéressons ici à comment les outils provenant des neurosciences (tels que l'eye-tracking et l'imagerie cérébrale) pourraient nous permettre de détecter plus précocement les troubles du spectre de l'autisme, et de comprendre les mécanismes associés à une bonne évolution.

DANS LE REGARD D'UNE PERSONNE AVEC L'AUTISME

La technique de l'eye-tracking (oculométrie en français) utilise la réflexion de la lumière infrarouge sur la cornée pour mesurer précisément ce que la personne regarde. En 2002, cette technique a été utilisée pour la première fois avec des adultes atteints de TSA et a permis de mettre en évidence la manière très différente avec laquelle ces personnes regardent les visages par rapport à une population ne présentant pas de symptômes de ce trouble (Pelphrey et al. 2002). L'étude a ainsi révélé que, quand on montrait des photos de visages exprimant une émotion, les adultes avec autisme regardaient moins les yeux comparés à des personnes qu'on dit « neurotypiques » (sans symptômes d'autisme).

Dans une autre étude originale, Ami Klin et ses collaborateurs ont utilisé des vidéos montrant des interactions sociales et confirmé que les personnes avec autisme portent leur regard sur des éléments radicalement différents par rapport à des personnes avec un développement typique. Par

exemple, Ami Klin et ses collègues ont utilisé l'eye-tracking pour mesurer ce qui attirait le regard de jeunes adultes regardant une séquence du film « Qui a peur de Virginia Woolf? ». Ils ont observé que les personnes « neurotypiques » focalisent clairement leur attention sur les yeux, en faisant de nombreux allers-retours entre les différents acteurs. En contraste, les adultes avec un trouble du spectre de l'autisme s'intéressent nettement moins aux yeux et ont tendance à regarder plutôt les régions de la bouche, des détails du corps des personnages ou encore des éléments de l'environnement non pertinents pour la compréhension de la scène (Klin et al. 2002a, 2002b). Comme c'est en regardant dans les yeux qu'on peut le mieux se représenter l'intention d'une personne, le fait de privilégier le mouvement de la bouche ou encore les parties inanimées de la scène peut limiter la compréhension des interactions sociales et la navigation dans le monde social.

Suite à ces premiers résultats d'études d'eye-tracking avec des adultes, beaucoup de groupes de recherche se sont demandé à quel moment exactement, les personnes qui présentent un TSA commencent à regarder le monde différemment. Afin de répondre à cette question, la technique d'eye-tracking a semblé être un moyen idéal, car il s'agit d'un outil non invasif et ne nécessitant pas de réponse active de la part du participant. C'est une technique qui peut donc être utilisée auprès de très jeunes enfants ayant déjà un diagnostic ou encore chez des bébés à haut risque de développer un TSA. Par exemple, en suivant des frères et sœurs d'un enfant avec TSA entre l'âge de 2 et 36 mois, Klin et ses collaborateurs ont mis en évidence que la manière d'explorer les visages changeait déjà de façon marquée entre l'âge de 2 et 6 mois chez les enfants qui développeront un TSA par la suite (Jones and Klin 2013). Alors que les deux groupes d'enfants regardent les yeux de manière comparable à l'âge de 2 mois, ceux qui présentent plus tard un TSA s'en désintéressent progressivement en favorisant la région de la bouche. Pendant cette même période, les enfants avec un développement typique montrent au contraire un intérêt croissant pour la région des yeux. La différence entre les deux groupes semble apparaître au moment où s'atténue le réflexe qu'ont tous les nouveau-nés de regarder préférentiellement les yeux. C'est vers l'âge de 4 mois que l'orientation du regard commence à être contrôlée par des mécanismes attentionnels volontaires, et il

est possible que la transition vers ces mécanismes plus complexes soit altérée chez les enfants qui développent un TSA. La découverte que l'intérêt pour les yeux est initialement préservé pendant les premiers mois de vie chez les enfants qui présenteront un autisme par la suite a été inattendue. Ce résultat ouvre potentiellement des pistes prometteuses pour une intervention ultraprécoce qui pourrait s'appuyer sur les mécanismes d'orientation sociale qui semblent intacts durant les premiers mois de vie.

Les résultats des études d'eye-tracking exposés ci-dessus ont contribué à renforcer une hypothèse de l'origine de l'autisme connue sous le nom de « théorie de la motivation sociale ». Cette théorie postule que, dès le plus jeune âge, les personnes qui vont développer un TSA montrent moins d'intérêt pour le monde social (Dawson 2008). En effet, les bébés avec un développement typique passent une partie substantielle de leur temps à observer les interactions sociales, se spécialisant dans la compréhension du monde social plusieurs heures par jour, jour après jour. Ces mécanismes qui déterminent l'orientation préférentielle vers le monde social seraient altérés dans la première année de vie chez les enfants qui développeront un TSA plus tard, de sorte que ces enfants ratent un certain nombre d'opportunités d'apprentissage de la complexité du monde social (Chevallier et al. 2012). Ce cadre théorique a permis d'affiner les interventions thérapeutiques pour les rendre plus efficaces, p. ex. avec le développement du « Early Start Denver Model » (Rogers and Dawson 2013) qui vise à restaurer un engagement adéquat avec le monde social chez les très jeunes enfants. Cette intervention cible le développement des compétences chez l'enfant âgé de 1 à 4 ans, en utilisant une série d'objectifs très structurés, insérés dans des routines ludiques et motivantes pour l'enfant. Ce type d'intervention intensive permettrait aux jeunes enfants qui en bénéficient de gagner jusqu'à 20 points de quotient intellectuel (QI) en deux ans, et pour la majorité d'entre eux d'intégrer un cursus scolaire ordinaire (Dawson et al. 2010).

En conclusion, les études d'eye-tracking publiées à ce jour appuient toutes la nécessité d'intervenir de plus en plus tôt, afin d'empêcher que la trajectoire de développement de l'enfant avec un TSA ne diverge trop et de maximiser l'effet des interventions thérapeutiques. Comme intervenir tôt nécessite aussi de pouvoir diagnostiquer de manière fiable dès le

plus jeune âge, l'eye-tracking représente un moyen très prometteur de pouvoir identifier dans les deux premières années de vie les enfants qui présentent une exploration visuelle atypique et qui devraient bénéficier d'une intervention ultraprécoce.

LE DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL DANS L'AUTISME

Toutes les données des études d'eye-tracking résumées plus haut soulignent que, dès leur plus jeune âge, les personnes avec autisme s'intéressent moins au contact visuel et aux interactions sociales. Comme le cerveau est façonné par l'expérience et que les individus avec autisme regardent le monde différemment jour après jour, leur cerveau se développe différemment. De manière générale, la plupart des études d'imagerie cérébrale démontrent en effet que le cerveau des enfants avec autisme traite l'information sociale de manière atypique.

Dans le but de mieux comprendre l'émergence de cette divergence dans le traitement de l'information sociale, de plus en plus de scientifiques s'intéressent aux jeunes enfants à risque d'autisme. Sur le plan du comportement, on sait par des études chez les bébés à haut risque que les déficits sociaux caractéristiques du TSA apparaissent entre l'âge de 6 à 12 mois, et deviennent plus évidents durant la deuxième année de la vie. En parallèle avec ces études qui mesurent le développement psychomoteur et social de bébés à risque, de plus en plus d'études d'imagerie cérébrale cherchent à identifier des modifications cérébrales précoces qui se produisent avant l'apparition claire des symptômes comportementaux de TSA. Certains groupes ont commencé à acquérir des IRM cérébrales de bébés dès l'âge de six mois, pendant le sommeil naturel. Une étude récente a p. ex. montré que, dès l'âge de 6 mois, il est possible de prédire le développement d'un TSA près de deux ans plus tard chez la majorité des enfants sur la base de l'évolution de leur cortex (Hazlett et al. 2017). Une autre étude a montré que la matière blanche, contenant la masse des axones connectant les neurones entre eux, diffère aussi déjà à l'âge de 6 mois chez les enfants qui présenteront un TSA par la suite (Wolff et al. 2012). Les chercheurs du MIND Institute de l'Université UC Davis en Californie ont mis en évidence une augmentation de la quantité de liquide céphalo-rachidien dans l'espace sous-arachnoïdien déjà à l'âge de 6 à 9 mois chez les bébés qui développeront un TSA

plus tard. Cette quantité augmentée de liquide restait élevée jusqu'à l'âge de 2 ans chez ces enfants (Shen et al. 2013, 2017). Au total, autant les études d'imagerie cérébrale que celles d'eye-tracking démontrent que les trajectoires de développement divergent très tôt chez les enfants concernés, suggérant qu'il faut intervenir le plus tôt possible pour espérer les restaurer, au moins partiellement.

La question de savoir si l'intervention thérapeutique précoce permet de changer les trajectoires de développement cérébral reste ouverte, car elle a été encore peu étudiée à ce jour. Les quelques études à ce sujet suggèrent que l'intervention précoce et intensive a un effet très bénéfique chez les jeunes enfants avec TSA. Ainsi, l'intervention « Early Start Denver Model » pendant une durée de deux ans à raison de 20 heures par semaine permet non seulement d'augmenter le quotient intellectuel et l'autonomie au quotidien (Dawson et al. 2010), mais aussi de normaliser l'activation cérébrale lorsque l'enfant regarde des stimuli sociaux (Dawson et al. 2012). Cela laisse supposer que l'intervention précoce peut aider à façonner les circuits neuronaux responsables du traitement de l'information sociale chez les enfants atteints d'autisme.

À Genève, nous étudions précisément cette question de l'effet des interventions thérapeutiques sur le développement des enfants avec un TSA depuis quelques années, grâce à des subventions du NCCR Synapsy (<https://nccr-synapsy.ch>) et du Fonds national suisse de la recherche scientifique. Notre projet vise à mieux comprendre les trajectoires de développement de très jeunes enfants atteints de trouble du spectre autistique en utilisant des outils cliniques standards, mais également l'eye-tracking, et des outils de neuroimagerie comme l'électroencéphalogramme (EEG) et l'IRM. Les enfants sont en général âgés de moins de 4 ans lorsque nous les rencontrons pour la première fois suite à un diagnostic évoqué par un professionnel, et notre protocole de recherche prévoit des évaluations tous les six mois, sur une durée de 2 ans. Ces évaluations ont pour but de mesurer précisément la trajectoire du développement cognitif, social et cérébral chez ces jeunes enfants. En suivant la technique utilisée à UC Davis, nous commençons aussi à proposer des acquisitions d'une IRM cérébrale pendant le sommeil naturel chez les bébés présentant un risque familial élevé d'autisme dès l'âge de 3 mois, et chez

des enfants avec un TSA. Afin de mesurer l'effet de l'intervention sur l'évolution de ces enfants, nous collaborons étroitement avec les Centres d'Intervention Précoce en Autisme (CIPA), dirigés par M^{me} Hilary Wood de Wilde, ainsi que le Centre de Consultation Spécialisé en Autisme (CCSA). Nous sommes par ailleurs très heureux d'avoir pu contribuer aux efforts du consortium suisse en intervention précoce, qui a permis une reconnaissance auprès de l'assurance-invalidité de la nécessité de proposer des interventions précoces aux enfants avec un TSA.

CONCLUSION La recherche en neurosciences dans le domaine de l'autisme est un domaine très dynamique. Les avancées de cette recherche ouvrent de nombreuses pistes de compréhension des mécanismes à l'origine de ce trouble. L'hypothèse d'un défaut d'orientation sociale dès les premiers mois de vie représente une piste prometteuse pour mieux comprendre ces troubles, soutenir le diagnostic et affiner les pistes d'intervention. Autant les études d'eye-tracking que celles de neuroimagerie semblent situer vers l'âge de 6 mois les premiers signes distinctifs chez les enfants qui développeront plus tard un TSA. Ces premiers signes sont les témoins d'une trajectoire de développement qui va diverger de plus en plus entre l'âge de 6-12 mois et l'âge auquel les signes de TSA deviennent plus évidents, entre 2 et 4 ans. Jour après jour, le bébé qui présentera un TSA regarde le monde différemment, ce qui façonne son cerveau de sorte qu'il est moins axé sur la compréhension des interactions sociales qu'un enfant avec un développement typique. Et cela déjà bien avant qu'un spécialiste ne puisse évoquer des signes clairs de l'autisme. Nous sommes convaincues que l'avancée de la recherche améliorera la compréhension des mécanismes qui mènent à l'expression des symptômes autistiques et, de ce fait, permettra de développer des interventions thérapeutiques de plus en plus ciblées et efficaces. ■

BIBLIOGRAPHIE

- American Psychiatric Association (2013): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*, American Psychiatric Pub.
- Baio, Jon et al. (2018): « Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014 », in *Morbidity and Mortality Weekly Report, Surveillance Summaries 67* / April 27, 2018 / No. 6, pp. 1-23: <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1>.
- Chevallier, Coralie et al. (2012): « The Social Motivation Theory of Autism », in *Trends in Cognitive Sciences 16*, n° 4, pp. 231-239: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.02.007>.
- Dawson, Geraldine (2008): « Early Behavioral Intervention, Brain Plasticity, and the Prevention of Autism Spectrum Disorder », in *Development and Psychopathology 20*, n° 3, pp. 775-803: <https://doi.org/10.1017/S0954579408000370>.
- Dawson, Geraldine et al. (2012): « Early Behavioral Intervention Is Associated with Normalized Brain Activity in Young Children with Autism », in *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 51*, n° 11, pp. 1150-1159: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.018>.
- Dawson, Geraldine et al. (2010): « Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers with Autism: The Early Start Denver Model », in *Pediatrics 125*, n° 1: e17-23: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0958>.
- Hazlett, Heather Cody et al. (2017): « Early Brain Development in Infants at High Risk for Autism Spectrum Disorder », in *Nature 542*, n° 7641, pp. 348-351: <https://doi.org/10.1038/nature21369>.
- Jones, Warren; Klin, Ami (2013): « Attention to Eyes Is Present but in Decline in 2-6-Month-Old Infants Later Diagnosed with Autism », in *Nature 504*, n° 7480, pp. 427-431: <https://doi.org/10.1038/nature12715>.
- Klin, Ami et al. (2002a): « Defining and Quantifying the Social Phenotype in Autism », in *American Journal of Psychiatry 159*, n° 6, pp. 895-908. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.6.895>.
- Klin, Ami et al. (2002b): « Visual Fixation Patterns during Viewing of Naturalistic Social Situations as Predictors of Social Competence in Individuals with Autism », in *Archives of General Psychiatry 59*, n° 9, pp. 809-816.
- Ozonoff, Sally et al. (2011): « Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study », in *Pediatrics 128*, n° 3, e488-495: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2825>.
- Pelphrey, Kevin A. et al. (2002): « Visual Scanning of Faces in Autism », in *Journal of Autism and Developmental Disorders 32*, n° 4, pp. 249-261.
- Rogers, Sally J.; Dawson, Geraldine (2013): « L'intervention précoce en autisme: le modèle de Denver pour jeunes enfants », in *DUNOD*: <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/intervention-precoce-en-autisme-modele-denver-pour-jeunes-enfants>.
- Shen, Mark D. et al. (2017): « Increased Extra-Axial Cerebrospinal Fluid in High-Risk Infants Who Later Develop Autism », in *Biological Psychiatry 82*, n° 3, pp. 186-193: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.1095>.
- Shen, Mark D. et al. 2013: « Early Brain Enlargement and Elevated Extra-Axial Fluid in Infants Who Develop Autism Spectrum Disorder », in *Brain: A Journal of Neurology 136*, n° 9, pp. 2825-235: <https://doi.org/10.1093/brain/awt166>.
- Wolff, Jason J. et al. (2012): « Differences in White Matter Fiber Tract Development Present from 6 to 24 Months in Infants with Autism », in *The American Journal of Psychiatry 169*, n° 6, pp. 589-600. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11091447>.

**Marie Schaer**

Prof. MD-PhD, Unité de recherche de l'Office médico-pédagogique, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de Genève.
marie.schaer@unige.ch

**Nada Kojovic**

Doctorante en neurosciences, Unité de recherche de l'Office médico-pédagogique, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de Genève
nada.kojovic@unige.ch