

## **“Getting answers from babies about autism” Obtenir des réponses sur l’autisme grâce aux bébés**

**Mayada ELSABBAGH et Mark H. JOHNSON.**

Centre pour le Développement Cérébral et Cognitif,  
Birkbeck, University of London, Henry Wellcome Building, London, WC1E 7HX, Royaume-Uni.  
Auteur correspondant: Elsabbagh, M. (m.elsabbagh@bbk.ac.uk)

Article publié dans « *Trends in Cognitive Sciences – Vol.14 – No.2* » (Cell Press)

Traduction : Jenny SIMPSON, Psychologue Clinicienne (Grenoble).

---

### **Résumé de l'article :**

**Du fait que l’autisme soit rarement diagnostiqué avant l’âge de deux ans, ses symptômes et causes précoces sont peu connus. Afin de déterminer les premières manifestations de cette condition, l’intérêt s’est récemment porté sur les nourrissons à risque génétique d’autisme. Des preuves actuelles indiquent que les symptômes comportementaux manifestes émergent autour de la fin de la première année. Cependant, des études utilisant des mesures de fonctions cérébrales qui sont effectuées en laboratoire ont fait part de différences entre groupes de nourrissons à risque et groupes de sujets contrôles à faible risque durant leur première année de vie. Certains des nourrissons qui affichent ces différences précoces ne reçoivent toutefois pas de diagnostic par la suite. Alors que la recherche de marqueurs précoces est toujours en cours, les nourrissons à risque présentent un modèle convaincant quant aux interactions de l’environnement sur les gènes conduisant à divers chemins de développement.**

---

### **Que peuvent nous dire les bébés concernant l’autisme ?**

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) touchent un enfant sur 100 à 150 [1]. Le coût annuel sociétal des TSA au Royaume-Uni dépasse £27milliards [2]. Notre connaissance actuelle du profil neuronal, comportemental et cognitif précoce est très pauvre, et peu d’éléments sont connus concernant les causes sous-jacentes aux TSA ou les processus à travers lesquels les symptômes émergent. Etant donné qu’un diagnostic confirmé de TSA ne peut être effectué qu’à partir de l’âge de deux ou trois ans environ (Box 1), les chercheurs se sont appuyés, jusqu’il y a peu de temps, sur des données rétrospectives limitées concernant les nourrissons ayant moins de deux ans avant d’être diagnostiqués [3,4]. C’est dans ce contexte de défis scientifiques et cliniques que des chercheurs se sont récemment tournés vers l’étude prospective des membres de la fratrie plus jeunes que les enfants ayant déjà un diagnostic de TSA (souvent évoqués en termes de ‘infant siblings’/ ‘fratrie en bas âge’). Bien que des études à base communautaire soient nécessaires pour déterminer le risque de récurrence chez ces enfants, certaines études indiquent qu’environ 20 pourcent des frères et sœurs évoluent vers un diagnostic. Les études relatives à ce groupe à risque n’ont démarré sérieusement que récemment, et ce en partie dû au grand nombre de nourrissons nécessaires à une étude de plusieurs années avant de pouvoir révéler la minorité qui recevra un diagnostic.

Un autre motif soutenant la recherche dans ce secteur est que les nourrissons à risque, de par leur parenté génétique avec les enfants atteints d’autisme, peuvent possiblement partager des caractéristiques avec les individus affectés, même s’ils ne reçoivent pas eux-mêmes un diagnostic par la suite. Chez les adultes, le Phénotype Elargit de l’Autisme (PEA) [en anglais : « Broader Autism Phenotype (BAP) »] fait référence à des caractéristiques comportementales et cérébrales qui sont

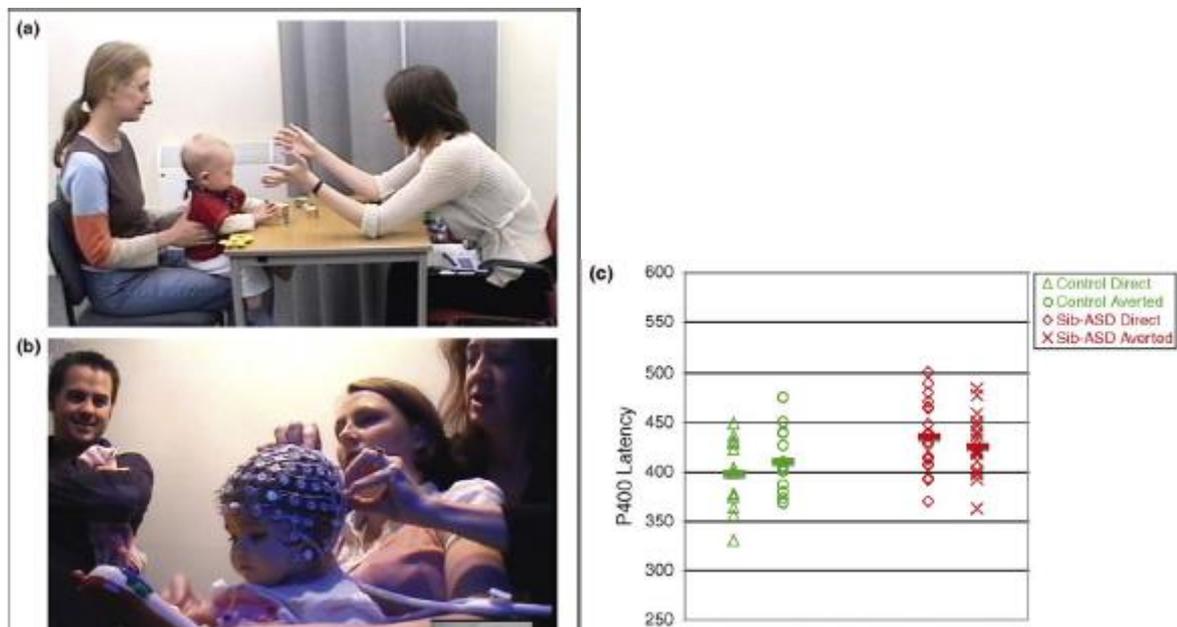
associées aux TSA présents non seulement chez les individus affectés, mais également chez leurs proches [5-7]. Ainsi, plusieurs caractéristiques des TSA ne sont peut-être pas atypiques, mais leur co-occurrence et leur gravité chez un individu déterminent si elles se manifestent en tant que différences normatives ou, de façon opposée, en tant que symptômes diagnostiquables. Le PEA comprend des caractéristiques cliniques qui se chevauchent [7], ainsi que des différences dans le traitement facial [6,8], la théorie de l'esprit [9], la fonction exécutive [10,11] et la cohérence centrale [12].

**Box 1. Diagnostic et caractéristiques de TSA chez les jeunes enfants.**

Le processus d'identification et de diagnostic des TSA est variable selon les cliniciens et les communautés. Trois éléments sont fréquemment considérés comme essentiels. Il s'agit de la surveillance, de la prévention et du diagnostic [56]. L'évaluation diagnostique nécessite un jugement clinique spécialisé et pluridisciplinaire reposant sur une variété de sources comprenant l'observation et l'évaluation directes ainsi que le compte-rendu des parents. Des instruments validés, comprenant le 'Autism Diagnostic Observation Schedule' (ADOS) [Planning d'Observation de Diagnostic de l'Autisme] et le 'Autism Diagnostic Interview' (ADI) [Entretien Diagnostique pour l'Autisme], sont utilisés dans le dispositif clinique de façon croissante. Ces instruments peuvent mener à des diagnostics provisoires dès l'âge de 18 mois, mais ont tendance à être plus fiables au fur et à mesure de l'avancée en âge de l'enfant.

Malgré le manque d'informations concernant les TSA relatifs aux toutes premières années, certaines recherches se sont centrées sur des enfants dont le diagnostic de TSA a été posé à l'âge de 2 ou 3 ans (voir [4] pour un compte-rendu détaillé). Les preuves indiquent qu'un TSA lors de la petite enfance est associé à des défaillances dans différentes compétences socio-communicationnelles comprenant l'orientation et l'analyse sociales, le traitement facial et des contacts visuels, l'imitation et la communication [57,58]. Les limites de l'attention conjointe sont particulièrement caractéristiques chez les jeunes enfants souffrant de TSA par rapport aux enfants ayant un retard développemental ou d'autres affections. De plus, des différences individuelles dans les compétences en attention conjointe chez les enfants autistes ont été associées à des difficultés dans d'autres compétences sociales et communicationnelles. Il a par conséquent été suggéré que des insuffisances précoces de l'attention conjointe sont susceptibles de mener à des difficultés dans d'autres secteurs de développement [57,58].

Après l'apparition de ces symptômes dans les premières années, différents ensembles de capacités montrent des trajectoires de développement variables. Par exemple, certaines capacités telles que le traitement facial peuvent débuter de façon significativement détériorée, mais au cours du temps des stratégies compensatoires ainsi que des systèmes neuraux atypiques peuvent rétablir la performance comportementale au sein de l'étendue typique. De façon contrastée, les difficultés dans l'attention conjointe restent caractéristiques des jeunes enfants souffrant de TSA.



**Figure 1.** Convergence de méthodes de recherches cliniques et expérimentales afin d'étudier l'autisme durant la petite enfance. **(a)** Le Planning d'Observation de l'Autisme pour les Nourrissons [AOSI – Autism Observation Schedule for Infants] est un outil semi-structuré utilisé pour évaluer l'expression comportementale précoce de risque d'autisme chez les nourrissons. **(b)** Un bébé avec ses parents se faisant poser un filet capteur d'EEG lors d'une préparation pour une étude. **(c)** Différences de niveaux inter groupes entre nourrissons à risque d'autisme ['Sib-ASD'] et un groupe contrôle ['Control'] concernant le traitement du regard fixe direct ['Direct'] en comparaison avec l'évitement du regard ['Averted'] révélées par PE [Potentiel Evoqué ou en anglais ERP : Event Related Potentials] [32].

Davantage d'intérêt à étudier les fratries en bas âge provient du champ de la neuroscience cognitive développementale, dans lequel il est considéré qu'étudier les trajectoires développementales atypiques éclaire les mécanismes basiques sous-jacents à l'émergence de compétences sociales et cognitives typiques ainsi que leurs fonctions cérébrales associées. Ceci aiderait à son tour à s'atteler aux questions qui font défi concernant le développement du 'cerveau social' [13]. Plusieurs nouvelles méthodes ont récemment été développées dans le but d'étudier le comportement, la cognition et le fonctionnement cérébral chez de très jeunes nourrissons (Figure 1 ; Box 2). Notre but, dans cet article, est de présenter une vue d'ensemble de la recherche actuelle sur les fratries en bas âge dans un contexte de neuroscience cognitive développementale plus large, et d'explorer les implications potentielles qu'ont les études de fratries en bas âge sur notre compréhension de base des interactions entre gènes et environnement ayant lieu durant le développement précoce des fonctions cérébrales.

## Le TSA apparait-il avec le temps ?

### *Signes précoces*

Malgré de récentes avancées dans notre compréhension des bases génétiques et neurobiologiques de l'autisme, cet état est actuellement diagnostiqué sur la base de caractéristiques comportementales pouvant prendre des formes qualitativement différentes pendant la petite enfance. Les outils utilisés pour le dépistage et le diagnostic, en lien avec les trois secteurs touchés dans les TSA (compétences sociales, communication et comportements répétitifs), ont été validés pour des enfants de 18 mois et plus mais non pour des enfants plus jeunes (Box 1). Ainsi, la plupart des approches visant à étudier des fratries en bas âge ont pour but d'identifier des marqueurs de risque à travers des *précurseurs* de symptômes se développant ultérieurement. Etant donné que le TSA est un état complexe englobant des caractéristiques qui sont extérieures au domaine social (ex : la coordination motrice et l'attention visuelle), certains chercheurs les perçoivent comme des marqueurs de risque potentiels aussi importants, et ce malgré le fait que de telles caractéristiques ne soient ni spécifiques ni universelles dans le TSA.

**Table 1. Caractéristiques de TSA émergeant entre l'âge de 12 et 24 mois. Les signes précoces sont variables et ont initialement une valeur prédictive faible qui accroît ensuite avec l'âge.**

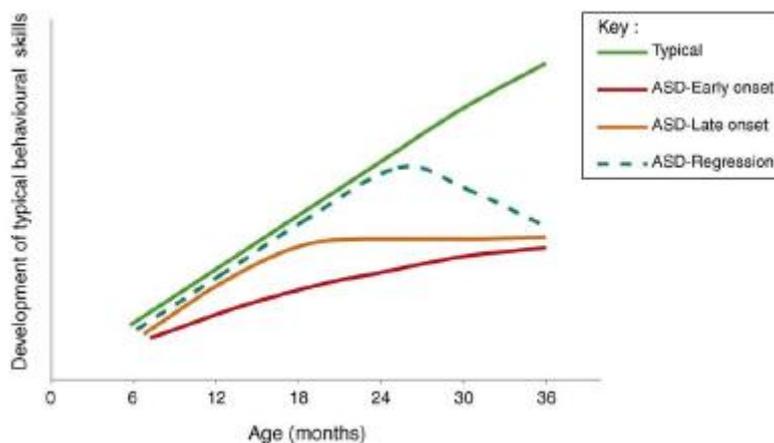
- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficits et délais dans l'émergence de l'attention conjointe [17,18]</li> <li>- Réponse au nom diminuée [19]</li> <li>- Imitation diminuée [15]</li> <li>- Délais dans la communication verbale et non-verbale [20]</li> <li>- Délai moteur [17]</li> <li>- Fréquence accrue des comportements répétitifs, par exemple l'agitation de la main [21]</li> <li>- Exploration visuo-motrice des objets atypique [22]</li> <li>- Tempéraments aux extrêmes [23]</li> <li>- Diminution de la flexibilité dans le désengagement de l'attention visuelle [15]</li> </ul> |
|---|

Des résultats émergents indiquent que durant leur première année de vie, de nombreux nourrissons ultérieurement diagnostiqués montrent, de façon surprenante, peu de signes patents d'atypicité comportementale. Ces nourrissons, en tant que groupe, peuvent potentiellement bien interagir avec leurs soignants et leur témoigner du niveau de réciprocité sociale attendu pour leur âge [15-17]. Cependant, ils commencent à montrer durant leur deuxième année des écarts dans l'étendue des mesures, résumées dans la Table 1. Ces signes précoces de TSA, qui peuvent apparaître pour la première fois aux alentours de 12 mois, comprennent plusieurs précurseurs relatifs à des symptômes se développant ultérieurement sur le plan des comportements sociaux et communicationnels. D'autres études indiquent que les signes précoces peuvent inclure des comportements non compris dans l'étendue utilisée pour le diagnostic de TSA chez les enfants,

comme par exemple des caractéristiques motrices ou de type caractérielles. La nature des signes comportementaux précoces semble varier d'un nourrisson à l'autre et peut également évoluer avec le temps. Même lorsque l'âge de 18 mois est atteint, le diagnostic est à sa meilleure expérimentation et pauvre en stabilité. Cependant, les différences existantes dans le groupe touché deviennent en effet de plus en plus évidentes après cet âge-là.

### Des chemins différents vers le diagnostic de TSA ?

Le manque d'uniformité dans la nature et les moments d'apparition des marqueurs précoces chez les nourrissons, ainsi que leur nature probable en termes de prédiction diagnostique, ont suscité un intérêt quant à la notion de cheminements multiples vers le TSA. Traditionnellement, deux sous-groupes ont été soumis à hypothèse concernant la trajectoire de leurs symptômes [24]. La première trajectoire caractérise les nourrissons dont les symptômes apparaissent tôt dans leur développement et deviennent plus visibles avec l'avancée en âge. La deuxième trajectoire implique des stades de développement initiaux auxquels succède une phase de « régression ». Des études projectives relatives aux jeunes frères et sœurs des nourrissons ont servi d'appui pour la première de ces deux trajectoires, dans laquelle des manifestations subtiles apparaissent tout d'abord autour de la fin de la première année, puis se développent en des symptômes plus clairs d'ici à la deuxième année. Nonobstant ce modèle, les preuves indiquent également une variation significative dans le taux de changement survenant avec le temps parmi les fratries en bas âge [25-27]. Dans certains cas de TSA les délais ou l'atypicité peuvent démarrer plus tardivement et apparaître plus graduellement, menant à un palier de compétences typiques. Le chemin de régression dont on peut faire l'hypothèse qu'il adviendra chez une minorité d'enfants diagnostiqués comme atteints de TSA doit encore être établi dans des recherches portant sur les fratries en bas âge. Ces trajectoires hypothétiques (Figure 2) sont basées sur des résultats issus d'études comportementales et il demeure possible que des trajectoires plus claires et plus consistantes voient le jour lorsque le développement du fonctionnement cérébral sous-jacent aura été compris.



**Figure 2.** Des études portant sur les frères et sœurs ont mis en évidence une variation dans la nature et le taux de changement comportemental chez les nourrissons à risque. Ceci a mené à des propositions de trajectoires hypothétiques variables, telles qu'illustrées ici. Les résultats disponibles soutiennent une variabilité dans l'apparition de symptômes comportementaux clairs, alors que la trajectoire de régression n'a pas été établie chez les frères et sœurs en bas âge. [Légende : 'ASD-early onset' = apparition précoce de TSA ; 'ASD-late onset' = apparition tardive de TSA].

## Aller au-delà des comportements

Alors que la majorité des études de fratries en bas âge ont à ce jour recherché les atypicités du comportement social, quelques laboratoires ont récemment utilisé avec ce groupe à risque des méthodes issues des neurosciences cognitives développementales. Le motif à cela est que des mesures plus directes du fonctionnement ou de la cognition du cerveau peuvent révéler des indicateurs de développement atypique avant que ceux-ci ne deviennent évidents dans le comportement social visible de l'enfant. Etant donné que le travail avec ce type de méthode est relativement récent, il existe peu de données quant à la valeur prédictive des mesures autour de l'issue diagnostique à trois ans ou plus. Cependant, en contraste avec les études comportementales décrites ci-dessus, de telles méthodes ont déjà fourni des informations montrant des différences, durant la première année, entre groupes de frères et sœurs en bas âge et groupes de contrôle à faible risque. Par exemple, les mesures du temps de réaction en saccades pour les tâches visant à développer les réseaux d'attention cérébrale ont montré une flexibilité moindre quant au fait de se dégager d'un stimulus central pour s'orienter vers un stimulus périphérique [28], résultat parallèle à ce qui a pu être observé chez des enfants plus âgés diagnostiqués avec un TSA [29]. Par ailleurs, l'étude de seuils de contraste chez des enfants à risque a mis en évidence des différences dans les systèmes neuraux médiatisant le traitement visuel précoce [30]. La mesure électro-physiologique plus directe de l'activité cérébrale, via l'utilisation des Potentiels Liés à l'Évènement [Event Related Potentials (ERP)], a montré des différences précoces dans les groupes concernant la réponse aux stimuli faciaux [31] ainsi que la sensibilité à la direction du regard fixe qui est un précurseur développemental de l'attention conjointe [32]. D'autres résultats émergents indiquent qu'il existe des différences dans le groupe à risque quant à la réaction à la fréquence gamma de l'activité spontanée d'EEG en état de repos [32].

### **Box 2. Méthodes pour étudier l'émergence d'un TSA.**

Plusieurs approches complémentaires ont été poursuivies pour examiner les symptômes ou les précurseurs précoces de TSA des premières années de vie. La 'Autism Observation Scale for Infants' (AOSI) [Echelle d'Observation de l'Autisme pour les Nourrissons], l'une des premières approches comportementales qui ait été innovante, utilise une batterie de marqueurs de risque [14,37,59]. La méthode semi-structurée (Figure 1a) se concentre sur des précurseurs symptomatiques présents chez des enfants plus âgés, comprenant la réponse au nom, le contact visuel, la réciprocité sociale et l'imitation. La batterie comprend également des items qui évaluent les compétences visuelles et motrices atypiques. Certains nourrissons étant ultérieurement soumis au diagnostic de TSA commencent à être différenciés du groupe-contrôle de nourrissons n'ayant pas d'historique familial d'autisme vers l'âge de 12 mois. A cet âge-là les frères et sœurs qui n'évoluent pas vers un diagnostic peuvent également présenter des marqueurs de risque tombant entre les fratries affectées et les groupes de contrôle.

Les méthodes de recherche clinique ont été complétées par des méthodes expérimentales telles que la mesure directe d'activité cérébrale ayant naturellement lieu (EEG ; Figure 1b). Par exemple, des méthodes analytiques convergentes ont révélé des différences de niveau de groupe dans les réponses à des images montrant des regards fixes directs en comparaison avec des déviations du regard durant la première année chez les fratries en bas âge (Figure 1c), ainsi que des différences de référence dans les réponses d'EEG au repos. Ces résultats peuvent être le reflet de manifestations précoces de risques génétiques de TSA à travers de multiples systèmes neuraux en développement, y compris le traitement du regard fixe qui est un précurseur développemental de l'attention conjointe.

En raison des défis techniques impliqués dans l'utilisation de méthodes d'imagerie structurale chez les nourrissons, les technologies telles que l'imagerie par Résonance Magnétique ont tout juste commencé à être utilisées dans les études portant sur les fratries en bas âge. Une hypothèse actuellement à l'essai concerne la possibilité ou non d'utiliser un taux de croissance cérébrale anormalement rapide comme marqueur précoce de TSA. Ceci s'appuie sur des résultats préalables indiquant des différences de taille cérébrale chez de jeunes enfants [60] et une sous-connectivité chez les adultes souffrant de TSA [61]. Ce qui est suggéré est que les variations dans la trajectoire de croissance de la tête durant la période de prime enfance mènent à des conséquences à la fois fonctionnelles et anatomiques, ce qui pourrait expliquer la variabilité de trajectoires des symptômes émergents [62]. L'incorporation de mesures comportementales, génétiques et d'imagerie cérébrale multiples, chez chaque nourrisson individuellement, sera un développement futur qui s'avère prometteur.

Au moins trois raisons expliquent les différences dans le motif global des résultats provenant de mesures du comportement social manifeste et de mesures des fonctions cérébrales sous-jacentes. Premièrement, comme mentionné ci-dessus, il est possible que les méthodes issues de la neuroscience cognitive développementale soient simplement plus sensibles dans l'indication d'un risque présent chez chaque nourrisson plus tôt dans le développement. Cette question restera non résolue tant que des études utilisant ces méthodes n'auront pas suivi de larges cohortes de jeunes enfants à risque jusqu'au moment de diagnostic. Une deuxième considération s'est construite à partir du point de vue de certains auteurs avançant que leur découvertes constituent des différences de *niveau de groupe* non attribuables au nombre plus faible de nourrissons qui recevront un diagnostic de TSA par la suite (voir Box 2), et que par conséquent elles représentent une forme précoce de PEA. Cette considération peut peut-être aider à expliquer certaines des incohérences actuelles dans la description du phénotype comportemental chez les frères et sœurs « non affectés » (ceux qui ne reçoivent pas ultérieurement de diagnostic). Lorsque l'on prend en considération le comportement, les fratries non affectées ternissent le tableau quant au fait de trouver des marqueurs précoces pour les TSA. Il est difficile de détecter à six mois les différences comportementales entre ce groupe, celui des fratries affectées et le groupe contrôle de jeunes enfants à faible risque [16, 33, 34]. Les groupes se chevauchent de façon aléatoire pour certains signes précoces entre 12 et 24 mois [35-37]. Dans certaines études au moins, tôt dans cette période de développement, les fratries affectées et non affectées continuent à être non distinguables, mais leur trajectoire diverge avec le temps [37]. De façon intéressante, à l'âge scolaire, les fratries non affectées atteignent des niveaux de fonctionnement typiques avec très peu de retards ou de déficits résiduels [38]. En résumé, de ce point de vue, la variabilité dans l'expression du risque comportemental au cours des premières années peut refléter un PEA infantile plus clairement révélé par la mesure de fonctions cérébrales et cognitives qui lui sont sous-jacentes.

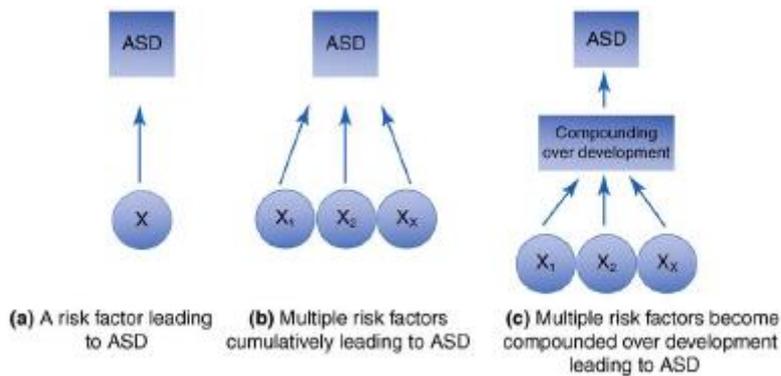
Il existe une troisième considération quant aux résultats divergents entre les mesures de comportement social manifeste et celles concernant les fonctions cérébrales et cognitives sous-jacentes, qui est davantage spéculative étant donné les données limitées sur les fratries en bas âge. Il est possible que chez la plupart des nourrissons, l'expression du risque soit mesurable sous la forme d'aspects subtiles du fonctionnement cérébral et cognitif. C'est seulement dans un sous-ensemble de ces jeunes enfants que des différences initialement subtiles s'aggravent, menant à une trajectoire développementale dont l'issue est un TSA. Cependant, chez la majorité des nourrissons, des processus d'adaptation cérébrale et de plasticités bien décrits (examinés plus loin) peuvent restaurer la trajectoire développementale vers un cours typique.

### **Bébés à risque de TSA et interaction gène-environnement**

Des chercheurs dans les secteurs de la génétique et de la psychopathologie développementale ont invoqué les interactions entre l'environnement et les gènes afin d'aider à expliquer pourquoi une perturbation génétique ou environnementale précoce affecte certains individus et pas d'autres [39]. Nous illustrons dans la Figure 3 quelques-unes des assomptions sous-jacentes quant à la façon dont les facteurs de risque génétiques ou environnementaux opérant durant la période infantile ont des conséquences comportementales. Bien que nous soyons concentrés ici sur ces facteurs qui mènent aux TSA, il est probable que des facteurs similaires contribuent peut-être également à d'autres phénotypes comportementaux tels que ceux observés dans les troubles du langage ou de l'attention [28].

Depuis que des études novatrices ont estimé un taux d'hérédité pour les TSA supérieur à 90% [40,41], de nombreuses recherches se sont focalisées sur le risque génétique comme contributeur à l'émergence de cette condition. Préalablement perçue comme un effort réaliste, la recherche de gènes candidats comme facteurs causaux a été entravée par l'hétérogénéité des loci d'ADN et par de la pénétrance et de l'expression variables. La plupart des généticiens ont désormais abandonné la notion selon laquelle des gènes de susceptibilité d'effets majeurs expliqueraient un grand nombre de

cas de TSA. Le consensus émergent se concentre sur l'hétérogénéité génétique, où certains cas au moins apparaissent comme le résultat de mutations *de novo* sous la forme de rares variantes du nombre de copies, menant à un déséquilibre génomique et à un changement dans l'expression du gène [42]. Dans ce type de cas, les mutations génétiques peuvent être le facteur de risque prépondérant donnant lieu aux TSA (Figure 3a).



**Figure 3.** Différents modèles visant à illustrer comment d'uniques ou de multiples facteurs de risque génétiques et/ou environnementaux dans la prime enfance mènent à des comportements propres aux TSA dans l'enfance. Dans le modèle (c), les facteurs de risque prédisent des résultats influencés par des changements dynamiques au cours du développement. Alternativement, le processus développemental peut servir de tampon à la vulnérabilité initiale, canalisant l'impact du risque. ['Compounding over development' = aggravation avec le développement]

### Box 3. Prendre les différences individuelles au sérieux : des phénotypes infantiles intermédiaires ?

Il existe actuellement un intérêt grandissant dans l'utilisation de méthodes de laboratoire comme bio-marqueurs de risque pour un diagnostic de TSA posé plus tard dans la vie. Les bio-marqueurs sont définis comme des facteurs mesurables spécifiquement associés à une condition particulière, qui peuvent être utilisés pour établir la prédisposition d'un individu à cette condition [63]. Bien que développer de tels bio-marqueurs soit un but à long terme pour la recherche sur les fratries en bas âge, les résultats ont déjà mis en évidence que les différences individuelles doivent être prises au sérieux puisqu'elles peuvent refléter différentes voies de développement pour un résultat.

Dans la recherche sur les fratries en bas âge, une approche standard consiste à se concentrer sur l'identification des différences de groupes concernant les comportements précoces tels qu'ils sont définis par des issues cliniques, comme TSA versus non-affectés par exemple. Ces groupes catégoriels sont définis à travers des scores isolés via l'utilisation de nombre d'instruments tels que l'ADOS et l'ADI, ainsi qu'en association avec un avis clinique expert. Un inconvénient de cette approche est qu'une variabilité potentiellement significative dans les données peut être perdue. Les chercheurs dans les champs de la génétique ont, de façon croissante, préconisé l'utilisation de phénotypes intermédiaires ou d'endophénotypes de dimension, qui sont perçus comme étant plus proches du génotype que des caractérisations cliniques complexes [64,65]. De façon spécifique, les mesures de traits quantitatifs associés aux TSA et chevauchant d'autres troubles sont perçues comme de meilleures candidates au processus de cartographie génétique que ne l'est la classification diagnostique [45,46]. L'hypothèse effectuée ici est que les formes diagnostiquées de TSA, qui sont elles-mêmes hautement variables, sont des extrêmes de ce qui est une variation habituelle. Même dans les cercles cliniques qui étaient, il fut un temps, perçus comme essentiels pour le dépistage de la spécificité, l'accès aux services, la conception du traitement ainsi que la réduction de l'hétérogénéité des participants à la recherche, les approches catégorielles sont progressivement en train d'être complétées par des approches dimensionnelles pour les TSA [66] et les autres troubles développementaux [46,67]. Il est probable que le développement de tels phénotypes infantiles intermédiaires, basé sur des méthodes expérimentales, fera progresser la recherche de façon significative à travers ces diverses disciplines. Une autre conséquence de ces récents résultats provenant de fratries en bas âge est que de tels phénotypes intermédiaires n'ont pas besoin d'être statiques au cours du développement. En d'autres termes, il sera essentiel de comprendre l'impact des interactions dynamiques entre gène et environnement dans la façon dont ces caractéristiques changent avec le temps.

La recherche portant sur les fratries en bas âge a apporté de nouveaux défis pour les sciences de la petite enfance qui a pour habitude de tester les performances de groupe sur des mesures uniques. Les études groupales de fratries en bas âge ont fait preuve de réussite dans l'amélioration de notre compréhension du phénotype précoce de TSA, et ont permis d'établir des comparaisons avec des études existantes. Cependant, le succès futur repose sur notre capacité à compléter les données groupales avec la validation de mesures dimensionnelles et longitudinales afin d'évaluer autant le risque que le résultat.

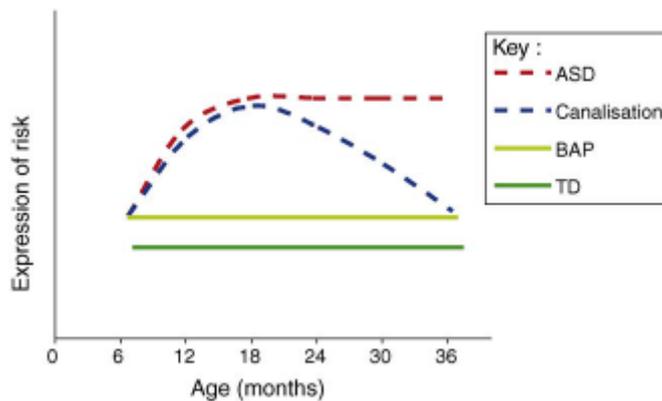
Cependant, il est important de souligner que de telles mutations, de paire avec tous les autres facteurs génétiques découverts jusque-là, ne représentent pas plus de 20% des cas de TSA, sachant qu'aucun facteur n'explique à lui seul plus de 1% à 2%. Par conséquent, un modèle de « dosage-génétique » obtient une popularité grandissante, modèle dans lequel la prédisposition au TSA peut être déterminée par des effets génétiques et non-génétiques cumulés atteignant un certain seuil [42-45]. Selon le modèle de dosage-génétique, le résultat auquel les fratries en bas âge arrivent est déterminé par la nature, la proportion ou la combinaison de « correspondances » génétiques et non-génétiques (Figure 3b).

Parallèlement à la prise en compte des facteurs génétiques, certains modèles soulignent également le rôle de l'environnement précoce dans la détermination de l'évolution finale. Par exemple, dans certains cas une variation allélique typique détermine la réponse des enfants à différents environnements sociaux ou physiques précoces, faisant émerger des troubles du développement [39]. Dans ce contexte, le risque environnemental est perçu comme s'ajoutant à la « dose de gène », influençant ainsi la prédisposition globale de l'enfant à contrecarrer l'issue (Figure 3b). Ainsi, des combinaisons spécifiques de facteurs de risque génétiques et environnementaux peuvent déterminer la nature du phénotype qui en résulte, c'est-à-dire un TSA ou autre condition développementale, ainsi que la variabilité de l'expression s'étendant d'un diagnostic grave à des caractéristiques normatives plus douces. En adéquation avec ce modèle, des résultats émanant de recherches sur les fratries en bas âge indiquent une variabilité dans l'expression précoce du risque, mais un important travail sera encore requis dans les études à venir afin de spécifier quelles combinaisons amènent à quelles issues (également Box 3).

Bien que des modèles de Gène par Environnement relativement simples puissent aider à expliquer le commencement de certains troubles du développement [39], dans d'autres cas les effets de leurs interactions paraissent plus complexes. Par exemple, des preuves issues de recherches sur le langage et sur les difficultés d'alphabétisation [46,47], tout comme des affections telles que le Syndrome de Williams où les fondements génétiques sont clairement compris [48], soutiennent une cartographie indirecte et reposant sur des probabilités, entre les facteurs génétiques et/ou environnementaux et les aboutissements développementaux [49] (Figure 3c). Dans ces cas, le point de vue favorisé est que les interactions dynamiques entre gène et environnement durant la période de plasticité cérébrale maximale mènent à des trajectoires développementales variables, qui ne puissent être aisément prédites par un simple modèle de risque additif.

Les modèles de calculs (réseaux neuraux) désignés pour éclairer les interactions non linéaires entre les facteurs génétiques et environnementaux [50] ont réaffirmé d'anciennes idées de la littérature concernant les divers effets des perturbations précoces sur les trajectoires développementales [51]. Dans certains cas, une perturbation précoce peut réorienter une trajectoire développementale sur une nouvelle route, résultant de l'accumulation de calculs atypiques du cerveau ou d'une suscitation comportementale ou de recrutement d'un environnement atypique. Dans d'autres cas la trajectoire développementale typique peut s'avérer résiliente face à « correspondances fructueuses » environnementales précoces ou génétiques à travers la *canalisation*, un processus par lequel l'adaptation et la plasticité cérébrale maintiennent ou restaurent la trajectoire typique. De telles différences de trajectoire, émergeant de l'interaction dynamique de multiples facteurs à travers le temps, ne sont pas facilement décomposables en des contributions génétiques et environnementales séparées. Des exemples de trajectoires développementales hypothétiques chez les fratries en bas âge basées sur cette dernière considération sont illustrées en Figure 4. Dans le groupe « affecté », des différences précoces et répandues, quoique subtiles, dans de multiples systèmes du cerveau peuvent s'aggraver avec le temps, comme résultat d'interactions atypiques entre les systèmes cérébraux et l'environnement extérieur. Un second groupe montre moins de caractéristiques sub-cliniques initiales et reste inscrit dans le profil de PEA au fil du temps. Une troisième possibilité, bien que des manifestations précoces de risque puissent être observées chez les frères et sœurs de bas âge en tant que groupe, est que la canalisation rétablit la trajectoire du développement vers son chemin initial. De telles voies dynamiques au cours de la période précoce de développement peuvent survenir en tant que

conséquence de la plasticité compensatoire dans le cerveau en développement. Cependant, selon une proposition récente, même des enfants plus âgés montrant déjà un profil clair de symptômes autistiques peuvent atteindre des résultats optimaux [52]. Les facteurs précis impliqués dans cette adaptation lors de la prime enfance ou de l'enfance restent à vérifier.



**Figure 4.** Trajectoires hypothétiques concernant l'expression du risque chez les frères et sœurs en bas âge, aux niveaux à la fois neural et comportemental. La trajectoire 'ASD' [en français 'TSA'] est caractérisée par une dose élevée de facteurs de risque médiateurs, l'impact desquels s'aggrave et s'amplifie avec le temps. Le 'BAP' [en français 'PEA'] caractérise les nourrissons ayant une faible dose de facteurs de risque menant à une expression sub-clinique de l'état. La 'Canalisation' implique une expression initiale du risque similaire mais aussi une éventuelle restauration de la trajectoire développementale typique.

Différents modèles d'interactions entre gènes et environnement offrent des opportunités enthousiasmantes quant à la recherche future sur les fratries en bas âge (Box 4). Dans certains projets, le génotypage de familles participantes a commencé. En contraste avec cela, il y a actuellement moins d'intérêt porté sur les facteurs environnementaux. A cet égard, la plupart des chercheurs sont à juste titre précautionneux au vu du passé récent, où une théorie de grande influence attribuait la cause des TSA au style de parentalité [53]. Cette idée a été rejetée du fait de preuves convergentes, certains des résultats examinés ici y compris. Cependant, les modèles intégrant l'influence environnementale soulèvent la possibilité qu'une modulation de l'environnement social précoce aide certains nourrissons à dépasser l'impact indésirable créé par la vulnérabilité génétique. C'est dans ce contexte que certains scientifiques commencent à piloter des interventions comportementalistes basées sur la modification de l'environnement social précoce durant la période *prodromale* de l'état et modélisées d'après celles conçues pour les très jeunes enfants affectés. Le succès ou non de telles interventions aidera à déterminer la mesure dans laquelle des facteurs environnementaux précoces peuvent influencer l'issue à venir des nourrissons à risque [54,55].

#### Box 4. Questions en suspens

- Une combinaison de marqueurs de risque propres à la petite enfance sera-t-elle plus efficace qu'une utilisation de marqueurs de risque individuels pour la prédiction diagnostique des TSA ou d'autres affections qui les recouvrent ?
- Les mesures cérébrales sont-elles plus sensibles que les méthodes comportementales en ce qui concerne l'identification et la quantification du risque et des résultats ?
- Les méthodes de laboratoire fourniront-elles de futures bio-marqueurs de risque viables ?
- La recherche sur les fratries en bas âge fournira-t-elle davantage de méthodes objectives que les critères comportementaux actuels pour diagnostiquer les TSA ?
- Peut-on développer des interventions précoces ou des techniques de prévention visant ces nourrissons pour lesquels une évolution vers des symptômes sévères est probable ?
- La canalisation putative chez certains frères et sœurs en bas âge peut-elle fournir un modèle d'intervention auprès de ceux qui sont affectés par la suite ?

## **Remarques de conclusion :**

Tenter de comprendre de quelles façons les gènes, les cerveaux et l'environnement opèrent et interagissent est un énorme défi. Grâce à l'intégration fructueuse de théories provenant de différentes disciplines, de méthodologies innovantes, ainsi qu'à une alliance réussie entre scientifiques, bébés et familles, nous sommes à l'aube de découvertes très enthousiasmantes. Des études portant sur les jeunes frères et sœurs des enfants atteints de TSA commencent à révéler la façon dont le risque génétique de développer cette atteinte les mène sur des routes divergentes dans leur développement. Parallèlement à l'avancée qu'elle apporte en science basique et clinique, la recherche auprès des fratries en bas âge fournit des opportunités prometteuses pour tenter de déterminer si les interventions précoces sont fructueuses ou non, au moins dans certains cas, dans la réduction de l'impact des symptômes négatifs.

## **Remerciements :**

### **Acknowledgements**

We wish to sincerely thank all the families taking part in the British Autism Study of Infant Siblings (BASIS, [www.basisnetwork.org](http://www.basisnetwork.org)). We wish to specifically thank those families and researchers who have given consent to the use of their photographs. BASIS is approved by the London Multicentre Research Ethics Committee, UK. Although the specific views expressed are our own, we are grateful to our collaborators Patrick Bolton, Tony Charman, Andrew Pickles, Atsushi Senju, Teodora Gliga, Janice Fernandes and Kim Davies for helpful discussion. This research is supported by the UK Medical Research Council (G0701484) and Autism Speaks, UK. ME is supported by a Leverhulme Trust Early Career Fellowship.

## **Bibliographie :**

### **References**

- 1 Baird, G. *et al.* (2006) Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and autism Project (SNAP). *Lancet* 15, 210–215
- 2 Knapp, M. *et al.* (2007) *Economic consequences of autism in the UK*, Foundation for People with Learning Disabilities, (UK)
- 3 Palomo, R. *et al.* (2006) Autism and family home movies: a comprehensive review. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 27, S59–68
- 4 Elsabbagh, M. and Johnson, M.H. (2007) Infancy and autism: Progress, prospects, and challenge. *Prog. Brain Res.* 164, 355–383
- 5 Bolton, P. *et al.* (1994) A case-control family history study of autism. *J. Child Psychol. Psychiatry* 35, 877–900
- 6 Dawson, G. *et al.* (2002) Defining the broader phenotype of autism: genetic, brain, and behavioral perspectives. *Dev. Psychopathol.* 14, 581–611
- 7 Pickles, A. *et al.* (2000) Variable expression of the autism broader phenotype: findings from extended pedigrees. *J. Child Psychol. Psychiatry* 41, 491–502
- 8 Dalton, K.M. *et al.* (2007) Gaze-fixation, brain activation, and amygdala volume in unaffected siblings of individuals with autism. *Biol. Psychiatry* 61, 1512–1512
- 9 Baron-Cohen, S. and Hammer, J. (1997) Parents of children with Asperger Syndrome: what is the cognitive phenotype? *J. Cogn. Neurosci.* 9, 548–554
- 10 Belmonte, M. *et al.* (2009) Visual attention in autism families: 'unaffected' sibs share atypical frontal activation. *J. Child Psychol. Psychiatry* DOI: 10.1111/j.1469-7610.2009.02153.x

- 11 Hughes, C. *et al.* (1999) Towards a cognitive phenotype for autism: increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *J. Child Psychol. Psychiatry* 40, 705–718
- 12 Happé, F. *et al.* (2001) Exploring the cognitive phenotype of autism: weak “central coherence” in parents and siblings of children with autism: I Experimental tests. *J. Child Psychol. Psychiatry* 42, 299–307
- 13 Johnson, M.H. *et al.* (2005) The emergence of the social brain network: evidence from typical and atypical development. *Dev. Psychopathol.* 17, 599–619
- 14 Zwaigenbaum, L. *et al.* (2005) Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int. J. Dev. Neurosci.* 23, 143–152
- 15 Bryson, S.E. *et al.* (2007) A prospective case series of high-risk infants who developed autism. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 12–24
- 16 Landa, R. and Garrett-Mayer, E. (2006) Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J. Child Psychol. Psychiatry* 47, 629–638
- 17 Yoder, P. *et al.* (2009) Predicting social impairment and ASD diagnosis in younger siblings of children with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.* DOI: 10.1007/s10803-009-0753-0
- 18 Sullivan, M. *et al.* (2007) Response to Joint Attention in Toddlers at Risk for autism spectrum disorder: A Prospective Study. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 37–48
- 19 Nadig, A.S. *et al.* (2007) A prospective study of response to name in infants at risk for autism. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 161, 378–383
- 20 Mitchell, S. *et al.* (2006) Early language and communication development of infants later diagnosed with autism spectrum disorder. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 27, S69–78
- 21 Loh, A. *et al.* (2007) Stereotyped motor behaviors associated with autism in high-risk infants: a pilot videotape analysis of a sibling sample. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 25–36
- 22 Ozonoff, S. *et al.* (2008) Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample. *Autism* 12, 457–472
- 23 Garon, N. *et al.* (2009) Temperament and its relationship to autistic symptoms in a high-risk infant sib cohort. *J. Abnorm. Child Psychol.* 37, 59–78
- 24 Lord, C. *et al.* (2004) Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *J. Child Psychol. Psychiatry* 45, 936–955
- 25 Landa, R.J. *et al.* (2007) Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 853–864
- 26 Ozonoff, S. *et al.* (2008) The onset of autism: Patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism Res.* 1, 320–328
- 27 Landa, R.J. (2008) Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nat. Clin. Prac. Neurol.* 4, 138–147
- 28 Elsabbagh, M. *et al.* (2009) Visual orienting in the early broader autism phenotype: disengagement and facilitation. *J. Child Psychol. Psychiatry* 50, 637–642
- 29 Landry, R. and Bryson, S.E. (2004) Impaired disengagement of attention in young children with autism. *J. Child Psychol. Psychiatry* 45, 1115–1122
- 30 McCleery, J.P. *et al.* (2007) Abnormal magnocellular pathway visual processing in infants at risk for autism. *Biol. Psychiatry* 62, 1007–1014
- 31 McCleery, J.P. *et al.* (2009) Atypical faces vs. object processing and hemispheric asymmetries in 10-month-old infants at risk for autism. *Biol. Psychiatry* 66, 950–957
- 32 Elsabbagh, M. *et al.* (2009) Neural correlates of eye gaze processing in the infant broader autism phenotype. *Biol. Psychiatry* 65, 31–38

- 33 Cassel, T.D. *et al.* (2007) Early Social and emotional communication in the infant siblings of children with autism spectrum disorders: An examination of the broad phenotype. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 122–132
- 34 Yirmiya, N. *et al.* (2006) The development of siblings of children with autism at 4 and 14 months: social engagement, communication, and cognition. *J. Child Psychol. Psychiatry* 47, 511–523
- 35 Presmanes, A.G. *et al.* (2007) Effects of different attentional cues on responding to joint attention in younger siblings of children with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 133–144
- 36 Toth, K. *et al.* (2007) Early social, imitation, play, and language abilities of young non-autistic siblings of children with autism. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 145–157
- 37 Bryson, S.E. *et al.* (2008) The Autism Observation Scale for Infants: scale development and reliability data. *J. Autism Dev. Disord.* 38, 731–738
- 38 Gamliel, I. *et al.* (2007) The development of young siblings of children with autism from 4 to 54 months. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 171–183
- 39 Stevens, S.E. *et al.* (2009) Dopamine transporter gene polymorphism moderates the effects of severe deprivation on ADHD symptoms: Developmental continuities in gene-environment interplay. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 150B, 753–761
- 40 Bailey, A. *et al.* (1995) Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol. Med.* 25, 63–77
- 41 Autism Genome Project (2007) Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat. Genet.* 39, 319–328
- 42 Cook, E. and Scherer, S.W. (2008) Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature* 455, 919–923
- 43 Constantino, J.N. and Todd, R.D. (2005) Intergenerational transmission of subthreshold autistic traits in the general population. *Biol. Psychiatry* 57, 655–660
- 44 Zhao, X. *et al.* (2007) A unified genetic theory for sporadic and inherited autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 104, 12831–12836
- 45 Abrahams, B.S. and Geschwind, D.H. (2008) Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat. Rev. Genet.* 9, 341–355
- 46 Newbury, D.F. *et al.* (2005) Genetic influences on language impairment and phonological short-term memory. *Trends Cogn. Sci.* 9, 528–534
- 47 Snowling, M.J. *et al.* (2007) Children at family risk of dyslexia: a follow-up in early adolescence. *J. Child Psychol. Psychiatry* 48, 609–618
- 48 Karmiloff-Smith, A. (2009) Nativism versus neuroconstructivism: rethinking the study of developmental disorders. *Dev. Psychol.* 45, 56–63
- 49 Karmiloff-Smith, A. (1998) Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends Cogn. Sci.* 2, 389–398
- 50 Elman, J. *et al.* (1996) *Rethinking Innateness: A Connectionist Perspective on Development*, MIT Press
- 51 Waddington, C.H. (1966) *Principles of development and differentiation*, Macmillan Company
- 52 Helt, M. *et al.* (2008) Can children with autism recover? If so, how?. *Neuropsychol. Rev.* 18, 339–366
- 53 Bettelheim, B. (1967) *The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self*, Free Press
- 54 Dawson, G. (2008) Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder, *Dev. Psychopathol* 20, 775–803
- 55 Green, J. and Dunn, G. (2008) Using intervention trials in developmental psychiatry to illuminate basic science. *Br. J. Psychiatry* 192, 323–325
- 56 Zwaigenbaum, L. *et al.* (2009) Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics* 123, 1383–13891
- 57 Charman, T. *et al.* (1997) Infants with autism: an investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Dev. Psychol.* 33, 781–789
- 58 Swettenham, J. *et al.* (1998) The frequency and distribution of spontaneous attention shifts between social and non-social stimuli in autistic, typically developing and non-autistic developmentally delayed infants. *J. Child Psychol. Psychiatry* 39, 747–753

- 59 Brian, J. *et al.* (2008) Clinical assessment of autism in high-risk 18-month-olds. *Autism* 12, 433–456
- 60 Hazlett, H.C. *et al.* (2007) Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1366–1376
- 61 Murias, M. *et al.* (2007) Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol. Psychiatry* 62, 270–273
- 62 Lewis, J.D. and Elman, J.L. (2008) Growth-related neural reorganization and the autism phenotype: a test of the hypothesis that altered brain growth leads to altered connectivity. *Dev. Sci.* 11, 135–155
- 63 Lanphear, B. and Bearer, C. (2005) Biomarkers in paediatric research and practice. *Arch. Dis. Child* 90, 594–600
- 64 Skuse, D. (2001) Endophenotypes and child psychiatry. *Br. J. Psychiatry* 178, 395–396
- 65 Losh, M. and Piven, J. (2007) Social-cognition and the broad autism phenotype: identifying genetically meaningful phenotypes. *Child Psychol. Psychiatry* 48, 105–112
- 66 Gotham, K. *et al.* (2009) Standardizing ADOS scores for a measure of severity in autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 39, 693–705
- 67 Bishop, D.V. and Snowling, M.J. (2004) Developmental dyslexia and specific language impairment: same or different? *Psychol. Bull.* 130, 858–886