



**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

Cerveau, Comportement, Cognition
(Ecole doctorale 3C)

Présentée par
Monsieur Vincent GUINCHAT

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

**LES COMORBIDITES CLINIQUES DE L'AUTISME :
UNE INTERFACE ENTRE LE SYNDROME AUTISTIQUE
ET SES CAUSES.**

Thèse dirigée par Monsieur le Professeur David COHEN et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de la Pitié Salpêtrière le 2 octobre 2014, devant un jury composé de :

Madame le Docteur Catalina BETANCUR, Présidente du Jury.
Monsieur le Professeur Vincent DESPORTES, Rapporteur.
Madame le Professeur Sylvie TORDJMAN, Rapporteur.
Monsieur le Professeur Alain VERLOES, Examineur.

Qu'il me soit permis de remercier Madame le Professeur Sylvie TORDJMAN, Monsieur le Professeur Alain VERLOES et Monsieur le Professeur Vincent DESPORTES de l'honneur qu'ils me font en acceptant d'être membre de ce jury de thèse.

Qu'il me soit permis d'exprimer ma reconnaissance à Monsieur le Professeur David COHEN, qui continue encore chaque jour à façonner mon regard sur la pédopsychiatrie, en me faisant douter avec bon sens des évidences trompeuses, en acceptant que je comprenne toute chose un temps après lui, en distillant généreusement son dynamisme proactif sur chacun d'entre nous.

Qu'il me soit permis d'exprimer ma gratitude au Dr Catalina BETANCUR pour ces dix ans de collaboration tumultueuse dont l'aboutissement relève d'un «happy ending» salvateur.

Qu'il me soit permis de remercier Brigitte CHAMAK et Beatrice BONNOT, de m'avoir permis de me joindre aux travaux qu'elles avaient initiés dans une perspective sociologique et, grâce à leur esprit d'ouverture et à notre dialogue bienveillant, d'en tirer un matériel clinique à nourri une partie de mon travail..

Je remercie chaleureusement toute l'équipe de l'USIDATU pour sa fraîcheur, son courage et son soutien.

Je remercie Nicolas BODEAU pour son aide et sa disponibilité, ainsi qu'Erwan FLOCH.

Je remercie Angèle, Didier, Jean, Emmanuelle, Julie et Olivier pour le plaisir que je ressens à les fréquenter chaque jour.

J'ai également une pensée tendre pour mes trois enfants, la prodigieuse Céleste, l'épatant Ruben, le petit Charlie président, pour Judith, la maman de ce petit cirque, pour mes parents, pour mes frères, Yves et André, mes neveux, Jimena, Clementine, Théophile, et mes amis.

Merci Marie

RESUME

Les redéfinitions successives de l'autisme n'ont pas réduit l'étendue de son hétérogénéité clinique. Cela limite les progrès dans la compréhension de ses fondements étiologiques, ainsi que la mise en place de stratégies thérapeutiques ciblées. Pour remédier à cette complexité, il faut pouvoir déterminer des sous-groupes étiologiques en décrivant l'ensemble des causes majeures de l'autisme, puis prendre en compte les facteurs de risque génétiques et environnementaux, au sein d'études épidémiologiques à grande échelle, et les associer à une description phénotypique complète. La valeur des troubles concomitants à l'autisme est ici une question complexe car leur fréquence est l'une de ses composantes essentielles. Nous faisons l'hypothèse qu'ils constituent un meilleur indice étiologique que la clinique comportementale du syndrome autistique.

Notre première étude explore ainsi les premiers signes d'inquiétude spontanée des parents d'enfants autistes, à partir de 459 questionnaires ouverts. Elle indique que ceux-ci repèrent très précocement un ensemble de symptômes comorbides d'apparition précoce (passivité, trouble affectifs, hypotonie, trouble moteurs et symptômes comportementaux) qui devraient être inclus dans la description d'un phénotype autistique complexe.

La seconde étude est une revue de la littérature reposant sur 85 publications. Elle liste l'ensemble des facteurs de risque pré, péri et néonataux auxquels on assigne un effet significatif, bien que modéré, sur l'autisme. Nous retenons la primiparité, l'âge parental, la transplantation géographique d'un des deux parents, la césarienne programmée, la présentation par le siège, le faible poids de naissance, la prématurité, l'hyper-bilirubinémie, le score d'APGAR bas, et les encéphalopathies néonatales.

La troisième étude a permis de réaliser un descriptif détaillé de l'ensemble des causes majeures, dans un échantillon clinique épidémiologique de 183 enfants présentant un autisme typique. Les 36 diagnostics génétiques retrouvés représentent 58 % de l'ensemble des causes, ce qui laisse une proportion significative de troubles neurodéveloppementaux d'origine environnementale ou cryptogénique. La plupart des diagnostics sont rares et reflètent bien l'hétérogénéité étiologique de l'autisme, sans qu'il soit exclu que certaines causes ne convergent vers des mécanismes physiopathologiques communs.

Les différences cliniques, génétiques et environnementales que nous identifions entre l'autisme syndromique (avec comorbidités) et non syndromique valident l'hypothèse que les comorbidités contribuent à distinguer les étiologies et fournissent des informations pratiques

sur le pronostique. Les troubles de la motricité et les malformations gastro-intestinales constituent en particulier des indices pertinents.

Il apparaît au final qu'un symptôme autistique peut résulter d'une multiplicité de mécanismes et qu'un même mécanisme peut donner lieu à plusieurs symptômes. La clinique comportementale de l'autisme décrit là un phénomène trop polymorphe, sous tendu par des fonctions trop complexes pour indiquer à elle seule une voie étiopathogénique. Les symptômes autistiques doivent être mis en lien avec une dysfonction plus générale, qui pourra être l'objet d'une approche thérapeutique ciblée ou orienter vers un diagnostic précoce. L'approche dimensionnelle, intégrant les troubles comorbides, est donc la mieux à même d'établir une taxonomie plus fine et d'orienter sur des processus étiopathogéniques distincts.

MOTS CLEFS

Autisme ; cause ; comorbidité ; retard mental ; génétique ; environnement ; facteur de risque ; troubles neurodéveloppementaux ; épidémiologie ; diagnostic précoce ; nosographie.

LABORATOIRE

Institut des Systèmes intelligents et Robotique CNRS UMR 7222.

Directeur : Docteur Philippe BIDEAUD

Université Pierre et Marie Curie, Pyramide-T55/65, CC 173 Place Jussieu, 75005, Paris.

SUMMARY

Successive definitions of autism did not reduce the extent of its clinical heterogeneity. This limits progress in understanding its etiological basis and the implementation of targeted therapeutic strategies. To address this complexity, it is necessary to identify etiological subgroups. This requires consideration of all the major causes of autism and all genetic and environmental risk factors, and to associate them with complete phenotypic description in large population based samples. Comorbid disorders with autism are a complex issue because their frequency is one of the core features of clinical heterogeneity. We hypothesize that they are a better etiological clue than behavioral clinical syndromes.

Our first study explores the initial instinctive concerns of parents of autistic children based on 459 open-labelled questionnaires. Parents identify a set of symptoms comorbid to autism at a very early stage in their child's development (passivity, emotional disorder, hypotonia, motor disorder and behavioral symptoms). Such symptoms should be included in the description of a complex autism phenotype.

The second study is a review based on 85 publications. It lists all the pre, peri and neonatal risk factors which have a significant, although moderate, effect on autism. Primiparity, parental age, geographic transplantation of one parent, scheduled cesarean section, breech presentation, low birth weight, prematurity, hyperbilirubinemia, low APGAR scores are the risk factors with the most consistent results.

The third study lists in great detail all of the major causes of autism in a clinical epidemiological sample of 183 children with a typical autism. The 36 genetic diagnoses represent 58% of all causes which leaves a significant proportion of neurodevelopmental disorders of environmental or cryptogenic origin. Most diagnoses are rare and reflect the etiological heterogeneity of autism. Some causes may converge toward common pathophysiological mechanisms.

The clinical, genetic and environmental differences that we identified between non-syndromic and syndromic autism (with comorbidities) validate the hypothesis that comorbidities

contribute to distinguishing the etiologies and provide practical information on the prognosis. Movement disorders and gastrointestinal malformations are particularly relevant markers.

Finally, autistic symptoms may result from a plurality of symptoms sharing the same mechanisms and may give rise to several symptoms. Behavioral markers for autism are underpinned by a complex functional network and are too polymorphic to reveal an etiological pathway. They must be linked to a more general dysfunction leading to complex phenotypes. Such an approach may point to targeted therapeutic strategies or facilitate early diagnosis. A dimensional approach which includes comorbid disorders is prone to establish a fine-grained taxonomy that point to distinct etiopathological processes.

KEYWORDS

Autism, cause, comorbidity, mental retardation, risk factor, environment, genetic, neurodevelopmental disorders, and population based sample, early diagnosis, nosography.

LABORATORY

Institute of Intelligent Systems and Robotics CNRS UMR 7222.

Director : Doctor Philippe BIDEAUD

Université Pierre et Marie Curie, Pyramid-T55 / 65, CC 173 Place Jussieu, 75005, Paris.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction générale	8
2. Partie introductive	10
2.1. L'hétérogénéité clinique de l'autisme	10
2.1.a. Evolution de la définition nosographique	10
2.1.b. Les représentations sociales de l'autisme sont engrenées au débat scientifique	12
2.1.c. Le « tout génétique » a finalement éloigné la perspective d'un modèle unifié de l'autisme	14
2.2. Autisme et sous groupes cliniques homogènes.....	16
2.2.a. Vers la fin d'un modèle unifié de l'autisme et la recherche de sous types comportementaux.....	16
2.2.b. Ségrégation de groupes cliniques homogènes en fonction des signes d'autisme spécifiques	18
2.2.c. Ségrégation de sous-groupes cliniques homogènes en fonction des signes non spécifiques.....	19
2.3. Autisme et comorbidité	22
2.3.a. Problème conceptuel lié à la notion de comorbidités.....	22
2.3.b. Fréquence des comorbidités dans l'autisme	25
2.3.c. Autisme et comorbidité clinique	28
2.3.d. Autisme et comorbidité reflétant un facteur de risque majeur	29
2.3.e. L'autisme syndromique comme interface entre l'autisme et sa cause	31
2.4. Hypothèses de travail	33
3. Présentation des résultats	34
3.1. Synopsis de l'étude 1 : les premiers motifs d'inquiétudes relevés par les parents d'enfants autistes ne sont pas spécifiques de l'autisme	34
Article : <i>Very early signs of autism reported by parents include many concerns not specific to autism criteria</i>	38
3.2. Synopsis de l'étude 2 : Facteurs de risques pré, néo et périnataux de l'autisme	51
Article : <i>Pre, peri and neonatal risk factors for autism</i>	56
3.3. Synopsis 3 : Prévalence et pertinence cliniques des facteurs de risques de l'autisme sévère : une étude épidémiologique.....	70
Article : <i>Prevalence and clinical relevance of medical risk factors in severe autism : a population-based study</i>	73

4. Discussion	96
4.1. Remarques préliminaires	96
4.1.a. Résumé des principaux résultats	96
4.1.b. Remarques méthodologiques	98
4.2. Variété des etiologies retrouvées, magnitude des facteurs de risques et spécificité de leurs effets	98
4.2.a. Hétérogénéité étiologique de l'autisme	99
4.2.b. Convergence des étiologies vers un phénotype d'autisme	100
4.2.c. Spécificité des étiologies retrouvées par rapport au diagnostic d'autisme	101
4.3. Intégration des facteurs environnementaux dans un modèle multifactoriel et développemental	103
4.3.a. Edidémieologie des facteurs de risque environnementaux : pertinence et magnitude des risques incriminés	103
4.3.b. Trois hypothèses classiques sur les mécanismes causaux impliquant les facteurs environnementaux	105
4.3.c. L'interaction gène environnement	107
4.3.d. Description d'un modèle développemental et multifactoriel	108
4.4. Ce que nous disent les variables cliniques comorbides de la complexité du phénotype autistique	111
4.4.a. Variété des comorbidités retrouvées.	111
4.4.b. Comment articuler ces caractéristiques cliniques de l'autisme syndromique avec le plan causal ?	112
4.4.c. Les anomalies morphologiques mineures	113
4.4.d. Les malformations gastro-intestinales	115
4.4.e. Les troubles neurologiques	116
4.5. Reconsidération du concept d'autisme au regard de ces comorbidités	118
4.5.a. Phénotype complexe ou autisme avec comorbidité ?	118
4.5.b. L'autisme non syndromique est-il un diagnostic provisoire ?	118
4.5.c. La notion d'autisme a-t-elle été réifiée ?	119
4.5.d. Implication clinique : Autisme et trouble global du développement	121
5. Conclusion générale	124
6. Bibliographie	127

1. INTRODUCTION GENERALE

L'autisme est un syndrome comportemental caractérisé cliniquement par la co-occurrence précoce d'un trouble des interactions sociales réciproques, d'un trouble de la communication verbale et non verbale et d'un ensemble de symptômes liés à des intérêts restreints et des comportements stéréotypés. Les études épidémiologiques rapportent une augmentation de sa prévalence depuis les vingt dernières années (Fombonnes, 2009). Ce que certains media décrivent comme une « épidémie d'autisme » est d'autant plus préoccupant que parmi les personnes atteintes d'un autisme typique seules 10% évolueront vers une autonomie (Billstedt et al, 2005; Howlin et al, 2004, Fountain et al, 2012). Les autres garderont un lourd handicap fonctionnel, les rendant dépendants vis à vis de leur entourage ou d'une institution.

Ce trouble constitue donc aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique mais dans la pratique clinique, sa prise en charge nourrit toutes les controverses (Cohen, 2012): Son dépistage et son diagnostic sont souvent tardif laissant les parents seuls dans des situations d'errance et de grande perplexité vis-à-vis des symptômes de leur enfant (Chamak, 2010). Son traitement n'est pas consensuel et aucune médication ciblée n'a été reconnue comme agissant sur ses symptômes (Périsse, 2012). Seuls quelques indices cliniques donnent une idée de son pronostic. Aucune politique de santé n'a pu ensuite répondre aux besoins de cette population en termes de lieu d'accueil consacré (rapport d'information du sénat du 6/12/2012). Les patients les plus sévèrement atteints restent souvent à leur domicile en attente d'une place en institution (Thevenot, 2008). D'abord entièrement dévolue aux psychiatres, sa prise en charge est aujourd'hui à l'interface de plusieurs disciplines : génétique, neurologique, radiologique, neuropsychologique, psychanalytique, biologique, immunologique, gastro-enterologique voire ophtalmologique. Alors qu'on la voudrait multidisciplinaire, complémentaire et intégrative, elle est en pratique souvent assez atomisée et fragmentée.

L'absence de ligne directrice claire à la fois dans les stratégies de soin et d'organisation structurelle renvoie en fait au flou que véhicule cette notion. L'autisme est en effet une réalité clinique qu'aucun critère opératoire n'a pu jusqu'à maintenant définir de façon satisfaisante. A l'instar d'autres entités nosographiques psychiatriques, l'évolution de son concept se heurte à la double contrainte de permettre une description clinique spécifique du trouble et d'apporter un modèle psychopathologique et physiopathologique rendant compte de sa genèse. Or, plusieurs

théories unificatrices se sont succédées sans pouvoir rendre compte de sa variabilité clinique, et on envisage aujourd'hui qu'une grande variété de causes aboutissent à des organisations psychopathologiques diverses, compatibles avec ses critères diagnostiques. La détermination de sous- groupes cliniques reflétant une étiologie est donc indispensable. Cet effort est cependant compromis par l'existence de très nombreuses comorbidités qui sont le cœur de l'hétérogénéité phénotypique de l'autisme (Levy et al., 2010a). Elles aboutissent à la description de tableaux cliniques complexes sans qu'il soit toujours possible de préciser la nature du lien qui les uni à l'autisme ; on évoque ainsi conjointement des troubles co-occurents, des troubles aggravants, des complications, des manifestations iatrogènes, ou des troubles causaux. Néanmoins, elles constituent un des rares leviers thérapeutiques sur lesquels on puisse s'appuyer dans la prise en charge de ces patients. C'est particulièrement vrai pour les traitements pharmacologiques ou lorsqu'on veut agir sur les décompensations comportementales aiguës qui surviennent à l'adolescence (Périsse et al., 2012; Perisse et al., 2010, Guinchat, en préparation).

Les comorbidités cliniques pourraient identifier une atteinte globale du développement, aboutissant à une constellation de troubles, dont l'autisme. Nous évaluons l'hypothèse que leur description constitue la première étape vers la caractérisation de sous-groupes cliniques homogènes.

Pour être vérifiée, cette hypothèse nécessite trois axes de travail :

- Il est nécessaire de définir quelles sont les comorbidités les plus stables, survenant conjointement avec les symptômes autistiques, à un stade précoce du développement.
- Dans un second temps, on doit pouvoir déterminer quelles sont les causes majeures d'autisme (génétiques, environnementales, ou cryptogéniques), et décrire un modèle étiopathogénique multifactoriel prévalent pour les patients chez qui aucune cause n'est retrouvée.
- Enfin, en proposant une analyse qui intègre un ensemble de symptômes cliniques et de facteurs de risque, préciserons quelles comorbidités constituent une interface pertinente, permettant de relier le plan clinique comportemental et le plan causal de l'autisme.

2. PARTIE INTRODUCTIVE

2.1. L'hétérogénéité clinique de l'autisme est inhérente à sa définition nosographique

2.1.a. Evolution de la définition nosographique

Bien que ses premières descriptions remontent à Itard 1828, qui décrivait des enfants avec un mutisme résultant d'une atteinte des fonctions intellectuelles, le terme « autisme » a d'abord été introduit par Eugene Bleuler en 1911. Il se rapportait alors à certains symptômes schizophréniques (le retrait sur soi). En 1943, Leo Kanner a emprunté le terme pour définir un syndrome spécifique retrouvé chez 11 enfants et caractérisé par un début précoce et un trouble des relations sociales (Kanner, 1943). La même année, Hans Asperger distingue les "personnalités avec tendance autistique", chez qui il décrit une préservation du langage et l'expression de compétences exceptionnelles (Asperger, 1944).

La notion d'autisme s'est donc d'abord distinguée du retard mental et de la psychose, puis a évolué avec l'enchaînement des paradigmes psychiatriques en se distinguant nettement de schizophrénie (Kolvin et al, 1971). En 1981, L'APA en voulant en donner une définition consensuelle et opérationnelle, a défini "l'autisme infantile" comme la forme prototypique des troubles envahissants du développement (TED). Il s'agissait de proposer une description résolument athéorique afin de minimiser l'écart entre les pratiques diagnostiques d'un pays à l'autre. Le DSMIV en 1994 propose d'isoler le "trouble autistique" dans la catégorie des troubles envahissants du développement qui incluent cinq troubles : trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le syndrome de Rett, le trouble désintégratif de l'enfance et le trouble envahissant du développement non spécifié (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994). Le diagnostic du trouble autistique repose sur une triade clinique: trouble des interactions sociales réciproques, trouble de la communication et comportements restreints et répétitifs. Le trouble envahissant du développement non spécifié, qui désigne les patients pour lesquels la triade autistique est incomplète, recueille le plus de cas parmi les troubles envahissants du développement.

La place de l'autisme dans la nosographie a oscillé entre l'axe 1 (dans le DSM III et IV) et l'axe 2 dans le DSM-III-R. Partant d'une première description plutôt restrictive le DSM-IV tend donc à élargir le champ de l'autisme à des formes syndromiques incomplètes. De plus, malgré un effort d'uniformisation des critères diagnostiques, le DSM IV n'empêche pas une énorme

variabilité parmi les patients (Beglinger & Smith, 2001; Folstein et al., 1998; Spiker et al., 2002a), au niveau de leur présentation clinique, du mode de début et d'évolution du trouble, de leur niveau adaptatif et cognitif ou de leur réponse aux thérapies (Asperger, 1944 ; Bailey et al., 1998 ; Castelloe & Dawson, 1993 ; Silverman et al., 2002 ; Volkmar et al., 1989 ; Wing & Gould, 1979 ; Wing, 1981). Les sous-catégories définies par DSM-IV se sont avérées au final trop vagues (Snow & Lecavalier, 2011). Si la fiabilité interjuge était bonne pour repérer les patients autistes, elle était faible pour l'attribution des sous-catégories de trouble envahissant du développement (Mahoney et al., 1998). Ces dernières ont finalement une valeur prédictive limitée de l'évolution des patients (Szatmari et al., 2003; Szatmari et al., 2009), en particulier lorsque le diagnostic est porté chez les plus jeunes ou concernant la catégorie TED-non spécifié (Rondeau et al., 2011). Le diagnostic de syndrome d'Asperger comme entité clinique autonome a particulièrement été discuté avant d'être récusé (Grover et al., 2013; Howlin, 2003); Macintosh & Dissanayake, 2004; Ozonoff et al., 2000), ainsi que le trouble désintégratif (Malhotra & Gupta, 2002).

La révision proposée par le DSM-5 (2013) remplace un système multi catégoriel par un seul diagnostic : le trouble du spectre autistique. Sa définition combine les déficiences sociales et de la communication, rassemblées dans un seul domaine et conserve le domaine des comportements répétitifs et les intérêts restreints (www.dsm5.org). Les symptômes sont ici rassemblés dans des dimensions cliniques et sont compris comme des différences qualitatives et quantitatives de traits comportementaux qui se distribuent dans la population générale selon un continuum. Le phénotype autistique élargi se situe à l'extrême du continuum de l'une ou l'autre des dimensions autistiques. Si le trouble du langage n'est plus un critère diagnostique, le DSM-5 prend en compte de nouveaux symptômes, comme les troubles sensoriels, que des études récentes présentent comme fréquents et plus spécifiques (Ben-Sasson et al., 2009). Les stéréotypies langagières ont été réassignées dans l'aire des comportements restreints et stéréotypés. D'autres symptômes ont été redéfinis afin d'offrir plus de spécificité.

Le DSM-5 offrirait une sensibilité proche du DSM-IV tout en offrant une meilleure spécificité (Frazier et al., 2012; Gotham et al., 2013; Huerta et al., 2012). La lecture des critères du DSM IV et du DSM-5 montre néanmoins la diversité qualitative et quantitative des symptômes du noyau autistique permettant de poser le diagnostic. Celui-ci se définit par la coexistence de signes non spécifiques, selon une répartition quantitative variable et une évolution chronique. Les symptômes sont ici l'unité atomique du trouble. Aucun n'est pathognomonique et tous renvoient à l'observation de comportements externalisés. Cette démarche revient à regrouper sous la même dénomination une grande diversité de situations cliniques liées à des processus

étiopathogéniques sans doute distincts. Elle semble mettre en échec une approche scientifique de la psychopathologie reposant sur la confirmation expérimentale de modèles théoriques. En conséquence, au regard des efforts déployés et progrès techniques dans les explorations, peu d'avancées ont été accomplies dans les domaines qui président habituellement à la description de n'importe quelle pathologie médicale: épidémiologie, dépistage, évaluation des facteurs de risque, pronostic ou traitement (Waterhouse, 2012).

2.1.b. Les représentations sociales de l'autisme se sont engrenées au débat scientifique

L'élargissement nosographique du champ de l'autisme ne répond paradoxalement pas seulement à un impératif scientifique, mais est allé de pair avec la transformation de ses représentations sociales. Etre autiste aujourd'hui n'est pas perçu de la même façon que dans les années 50. Un «looping effect» s'est mis en place. Ce phénomène décrit l'influence qu'a une «étiquette diagnostique» sur la personne «étiquetée» mais aussi sur le regard des autres (Hacking, 2006). Les représentations sociales de l'autisme ont donc eu un effet rétroactif sur sa propre définition avec pour corollaire une évolution positive sur la stigmatisation des personnes atteintes, et leurs parents (Chamak, 2013a). Pour Chamak, de nombreux facteurs sociaux ont contribué à ces transformations : le militantisme des associations de parents, le « marché de l'autisme » et ses modes d'intervention (tests génétiques, coaching, régimes alimentaires, consommation de psychotropes), les revendications autour du financement des politiques de santé ou d'éducation, qui incitent à porter le diagnostic pour bénéficier d'une prise en charge. Aujourd'hui l'inclusion de formes cliniques légères dans un spectre autistique répond donc à l'existence d'une représentation sociale, volontiers relayée par les médias. Or celle-ci implique une plus grande hétérogénéité des sujets rassemblés dans une même catégorie diagnostique. Nombre de cliniciens s'en inquiètent, car en pratique, cela opacifie les modes d'accès aux soins pour les cas les plus sévères (Thevenot et al, 2008) et confère une nouvelle importance à une pathologie qui jusque là était considérée comme rare. Les études de prévalence décrivent en effet une augmentation constante de l'autisme. Il concernait de 2-5 cas pour 10000 en 1990; 6/1000 en 2000, puis à 1/150 en 2010 (Fombonne, 2009), certains auteurs parlent d'1/88 (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance, 2008; Centers for Disease Control and Prevention, 2012). Ces données sont d'interprétation délicate, dans la mesure où on mesure mal l'importance des diagnostics de substitution des sujets qui n'auraient sans doute d'autres diagnostics quelques années auparavant (Shattuck et al., 2009). L'apparente

augmentation de la prévalence est également en partie due à l'élargissement des critères diagnostiques et à une meilleure connaissance de l'autisme par les parents, les enseignants et le personnel de santé.

La prééminence d'un modèle « sociétal » de l'autisme n'a pas contredit la possibilité de comprendre la diversité des situations cliniques à travers un modèle uniciste, bien au contraire. Il a laissé le champ libre à la multiplication d'hypothèses étio-pathogéniques qui passent pour des choses sûres et donc à un paradoxal réductionnisme de ses causes. Certaines d'entre elles ont eu des conséquences collatérales très préjudiciables avant d'être finalement récusées (Offit et al, 2008). Un exemple renvoie à la polémique lancée par l'étude d'A. Wakefield publiée dans le Lancet en 1998 (Wakefield et al., 1998). L'auteur incriminait l'usage du Thimerosal, un excipient utilisé dans le vaccin RRO. Cette hypothèse a rapidement été infirmée par des études épidémiologiques rigoureuses (D'Souza et al., 2006; Dales et al., 2001; Kaye et al., 2001; Taylor et al., 2002). En outre, A. Wakefield a été convaincu de fraude scientifique et son article déréféré par Science (Godlee et al., 2011). Pour autant, depuis 13 ans, il persiste au sein des populations une défiance durable vis-à-vis de la vaccination contre la rougeole (Baker, 2008), favorisant la réémergence de cette maladie. En 2011, 14 500 cas de rougeole ont en effet été recensés alors qu'ils n'étaient que de 5 071 en 2010. Cette défiance est sans doute nourrie par l'impossibilité d'offrir l'alternative d'un modèle intégratif de l'autisme reposant sur des bases scientifiques rigoureuses. Or, les positions idéologiques interfèrent ici sans cesse avec le débat scientifique. L'exploration d'autres facteurs de risques environnementaux a ainsi été « une planche savonneuse » pour les chercheurs car elle doit s'affranchir du souvenir des premiers modèles explicatifs de l'autisme, reposant sur la dynamique interactionnelle précoce. Dans sa monographie, Kanner décrivait en effet, le style froid et peu chaleureux des mères d'enfant autiste. Certains auteurs, puis malheureusement certaines pratiques thérapeutiques, ont conféré aux « mères frigidaire » la genèse des troubles de leur enfants (Bettelheim, 1998). La remise en cause de cette théorie a été radicale. Au point qu'un auteur reconnu comme Rutter, étudiant le devenir d'enfants adoptés en Roumanie et ayant connu des carences affectives extrêmes, retrouve effectivement chez ceux-ci une surreprésentation de caractéristiques autistiques, mais leur assigne le diagnostic de « quasi-autisme ». Au regard des critères nosographiques actuels, il y a tout lieu de penser que les mêmes individus auraient reçu un diagnostic d'autisme dans un contexte d'étude différent (Rutter et al., 1999; 2007).

2.1.c. Le « tout génétique » a finalement éloigné la perspective d'un modèle unifié de l'autisme

L'essor de la génétique de l'autisme intervient dans ce contexte pour devenir un temps le modèle holistique de référence : « Après des décennies de pensée unique psychologisante, il était besoin d'un « tout génétique » pour jouer le rôle de contre-pouvoir émancipateur. » (Falissard, 2014). Pour Miles (2011) et pour de nombreux auteurs, l'autisme sera le premier trouble comportemental pour lequel des bases génétiques solides seront établies. Le lien entre causalité génétique et autisme est un fait consensuel, depuis la démonstration de l'hérédité élevée de l'autisme ou des études de concordance chez les jumeaux homozygotes et hétérozygotes (Folstein et al., 1977; Ronald et al., 2011; Taniai et al., 2008).

Les mécanismes génétiques impliqués se sont cependant vite avérés plus variés et plus complexes que ceux qui président dans les maladies monogéniques prototypiques (Abrahams et al., 2008a; Schaaf et al., 2011; State et al., 2011). Cohen rappelle que les premières études avaient privilégié des approches directes avec des méthodes cytogénétiques, des études de liaison et d'association, mais aussi des études de syndromes génétiques apparentés. Des altérations chromosomiques visibles au microscope ont été rapportées dans environ 5 % des cas. Les premières anomalies retrouvées étaient dans la région 15, l'X fragile, 22qter, 7q, puis dans des régions du chromosome 16p11.2. Lorsqu'on regarde les différents syndromes, les plus fréquents sont la trisomie 21, les réarrangements de la région q11-q13 du chromosome 15 avec le syndrome d'Angelman ou le syndrome de Prader Willi, les délétions 22qter mais aussi 22q11, la délétion 16p, le syndrome de Smith-Magenis et le syndrome de Potocki-Lupski. Au final, on a trouvé des réarrangements dans tous les chromosomes (Cohen, 2012). Des mutations de gènes uniques, selon une transmission autosomique dominante ou récessive ont également été mises en évidence.

L'anomalie la plus commune est le syndrome de l'X fragile (*FMRI*), présente dans environ 2 % des cas. Betancur liste autres troubles monogéniques décrits dans l'autisme : la sclérose tubéreuse de Bourneville (*TSC1*, *TSC2*), la neurofibromatose (*NFI*), le syndrome d'Angelman (*UBE3A*), le syndrome de Rett (*MECP2*) et les mutations de *PTEN* chez les patients avec une macrocéphalie et un autisme (Betancur, 2011). Des mutations rares ont été identifiées dans des gènes synaptiques, y compris *NLGN3X*, *NLGN4X* (Jamain et al., 2003), *SHANK3* (Durand et al., 2007) et *SHANK2* (Berkel et al., 2010). Des études récentes de puces à ADN du génome entier ont révélé, dans 5% à 10 % des cas des délétions et duplications microscopiques, appelées « copy number variant » (CNV), affectant de nombreux loci et survenant souvent de

novo (Christian et al., 2008; Glessner et al., 2009; Marshall et al., 2008; Pinto et al., 2010; 2014, Sanders et al., 2012).

L'architecture génétique de l'autisme s'avère donc très hétérogène. En outre, seulement 10 à 20% des personnes atteintes de TSA ont clairement une cause génétique identifiée mais plus de 100 variants rares sont liés à l'autisme (Betancur, 2011). Sanders et al. incriminent, eux, entre 130 et 234 CNV, sans qu'aucun variant ne survienne chez plus de 1% des individus avec autisme (Sanders et al., 2011). De plus, chez les sujets porteurs d'une même anomalie tous n'exprimeront pas d'autisme mais peut être, un retard mental voire une autre pathologie psychiatrique. En fait, toutes les causes génétiques connues d'autisme sont aussi des causes de retard mental, ce qui indique une base génétique commune entre ces deux troubles neuro-développementaux. Par exemple, une première mutation du gène *NLGN4X*, codant pour une protéine synaptique d'adhésion cellulaire a été signalée dans une famille avec deux frères atteints d'autisme, l'un avec autisme et retard mental et l'autre avec un syndrome d'Asperger et une intelligence normale (Jamain et al., 2003). Par la suite, l'anomalie a été rapportée chez 13 hommes présentant un autisme avec ou sans retard mental ou simplement un retard mental sans autisme (Laumonnier et al., 2004). Dans le même ordre d'idée, la découverte de certaines relations phénotype/génotype ont pu paraître parfois paradoxales, comme dans la délétion du Williams-Beuren syndrome dont le profil comportemental a été comparé à l'autisme (Tordjman et al., 2012). Il s'avère cependant que ces patients sont déficitaires au niveau de la pragmatique du langage.

Il est également intéressant de constater que le nombre de gènes jouant un rôle causal dans l'autisme permet d'identifier des voies moléculaires nombreuses, affectant une large gamme de processus cellulaires. Certains contribuent à la construction du cerveau, à la connectivité neuronale, à l'adhésion synaptique. Pour autant, à ce jour, les avancées parallèles de la neuro-imagerie et de la biologie montrent qu'aucun déficit cérébral ou anomalie biologique ne prévoit à coup sûr un diagnostic d'autisme (Rutter, 2011).

L'approche génétique amène paradoxalement à penser que pour beaucoup de patients, l'autisme n'est pas sous-tendu par une cause unique ni par une base cérébrale unitaire. Les dernières études montrent que l'hérédité est finalement moins élevée que ce qui avait été imaginé par le passé, autour de 50 % (Hallmayer et al., 2011; Sandin et al., 2014). En outre, l'effet d'une même anomalie génétique varie aussi chez les apparentés (Hallmayer et al., 2011). A ce jour le mode de transmission génétique de l'autisme (polygénique, autosomique dominant ou récessif, lié à l'X) reste inconnu pour la majorité des patients. Ce phénomène ne peut plus

donc éluder la coexistence de plusieurs facteurs de trouble du développement et l'importance d'un modèle multifactoriel et épistatique. Ce modèle postule la coexistence de variants génétiques rares, associés chacun à un risque modéré d'autisme, dont l'effet cumulatif se combinerait avec des facteurs de risque environnementaux (Pinto et al., 2010).

La génétique de l'autisme est donc encore loin d'apporter un bénéfice direct pour la prise en charge de l'autisme en tant que tel. Bruno Jeandidier constate : « Ces enfants souffrant d'autisme sont souvent adressés en consultation hospitalière pour poser un diagnostic et pour effectuer des investigations métaboliques, génétiques et neuroradiologiques coûteuses, investigations qui font naître chez leurs parents de faux espoirs d'identification d'un support diagnostique précis et des illusions de traitements spécifiques de fait inexistantes » (Jeandidier, 2013). Ce constat doit être nuancé par le fait qu'il demeure indispensable d'identifier un trouble génétique orientant vers des pathologies somatiques aggravantes et que la plupart des parents ont conscience que les explorations s'inscrivent encore, aujourd'hui, dans une perspective de recherche, plutôt que de bénéfice individuel direct pour leur enfant.

2.2. Autisme et sous groupes homogènes

2.2.a. Vers la fin d'un modèle unifié de l'autisme et la recherche de sous types comportementaux

On pensait appréhender l'hétérogénéité de l'autisme à travers la découverte de gènes spécifiques, mais il s'avère au final qu'on ne comprendra pas l'impact de la génétique de l'autisme sans avoir mieux compris son hétérogénéité clinique (Miles et al., 2005). Ainsi, si une accumulation de données expérimentales confirme bien l'existence de dysfonctionnements cognitifs ou biologiques dans cette pathologie, ces déficits n'ont jusqu'à présent pas pu être mis en relation avec des lésions anatomiques, comme le voudrait un modèle lésionnel. Plus encore, le concept d'autisme comme pathologie unique résultant d'une cause unique est en passe d'être abandonné (Happé et al., 2006; Rutter, 2011), alors que sa définition nosographique présuppose que l'association de ses deux dimensions cliniques est un invariant, donc sous-tendu par un mécanisme spécifique. Or, beaucoup de facteurs de risques génétiques ou environnementaux ont été incriminés mais peu sont retrouvés de manière répétée. La variabilité dans l'expression et la sévérité du trouble est le principal obstacle pour la recherche (Links et al., 1980; Schaaf et al., 2011). Les patients sont recrutés en effet dans les études sur la base de critères

nosographiques peu discriminants. Il est donc nécessaire de disposer d'indices permettant de regrouper des individus liés par une même cause et un même profil évolutif, au sein d'un groupe clinique plus homogène.

La recherche d'endophénotypes, biologiques, ou cognitifs a été pensée comme une solution séduisante pour palier à la variabilité phénoménologique de l'autisme. Ainsi, pour Georgieff, les endophénotypes cognitifs « proposent des critères d'observation et une autre sémiologie, selon une perspective infra-clinique et non nosographique, mais complémentaire de la lecture clinique. Le niveau cognitif est supposé compatible avec la neurobiologie en même temps qu'avec la clinique, constituant une possible interface fonctionnelle entre elles » (Georgieff, 2008). A ce jour, aucun endophénotype n'a pourtant permis d'opérer un regroupement plus homogène de patients, car leur objectivation est sapée en amont par le manque de spécificité des critères diagnostiques d'inclusion (Charman et al., 2011). C'est bien en vertu d'une préconception clinique de l'autisme que l'on repère et recrute les patients que l'on veut explorer. Dans ce contexte, on peut penser que le démantèlement du syndrome autistique en sous-groupes cliniques plus homogènes permettra l'élaboration secondaire d'un modèle de l'autisme mieux intégré.

De nombreux efforts de catégorisation de sous-groupes cliniques empiriquement valides (Georgiades et al., 2013; Hus et al., 2007; Ingram et al., 2008; Malvy et al., 2004; Snow et al., 2011; Spiker et al., 2002b; Tager-Flusberg, 2006) ont abouti à des propositions qui avaient été intégrées dans le DSM-5. Celui-ci est supposé ainsi autoriser à la fois une meilleure détection de l'autisme quelle que soit sa présentation, mais aussi améliorer la capacité des chercheurs à discriminer des profils cliniques pertinents. Pour Georgiades, l'approche dimensionnelle permettrait en effet de saisir la variabilité des différents profils cliniques par deux moyens: premièrement, bien que le DSM-5 exige la présence de seulement deux dimensions symptomatiques pour porter le diagnostic, il permet de décrire les variations qualitatives et quantitatives de celles-ci. Secondairement, il permet d'y associer des signes non spécifiques afin de mieux qualifier le diagnostic. Nous discuterons successivement des arguments qui sous-tendent ces deux propositions.

2.2.b. Ségrégation de groupes cliniques homogènes en fonction des signes d'autisme spécifiques

Les efforts de détermination de profils de patients centrés sur l'analyse des variations symptomatiques des deux dimensions du noyau autistique sont déjà anciens et avaient donné lieu aux sous catégorisations du DSM-IV.

Des profils comportementaux avaient aussi été définis en fonction d'une typologie des comportements sociaux, sur la base d'arguments épidémiologiques (Wing & Gould, 1979), biologiques (Bachevalier, 1994) ou cognitifs (Castelloe & Dawson, 1993). Trois groupes étaient ressortis : les autistes distants et retirés, les autistes passifs et les autistes sociables mais inadaptés. Bachevalier postule que ces trois groupes sont liés à des fonctionnements différents du système nerveux central. Le sous-type distant inclut par exemple les enfants qui ont tendance à rejeter le contact et à éviter le regard. Ils présentent généralement un autisme plus sévère (Castelloe & Dawson, 1993; Sevin et al., 1995), un plus bas niveau de comportement adaptatif, un langage plus pauvre, plus de comportements et d'intérêts restreints. L'intérêt de cette classification a été nuancé par le fait que le QI est souvent un facteur prédictif de l'inclusion dans un sous groupe donné (Volkmar et al., 1998). D'autre part, l'existence du groupe des autistes passifs est remise en question par certaines études (Borden & Ollendick, 1994; O'Brien, 1996).

Des auteurs ont tenté d'aller plus loin et de retrouver des corrélations entre des variables cliniques plus précises incluses dans l'aire des troubles des interactions sociales, par exemple les réponses sociales, et ainsi, de voir si elles étaient corrélées à certains gènes (Duvall et al., 2007). Les rares résultats positifs n'ont pas été répliqués dans de grandes cohortes cliniques. De plus, l'apport récent de la neuro-imagerie fonctionnelle a paradoxalement éloigné la perspective de définir des « comportements sociaux élémentaires » reflétant un mécanisme neurobiologique donné car elles soulignent de plus en plus la complexité et la variété des circuits fonctionnels cérébraux impliqués dans les mécanismes de la socialisation. Il apparaît donc aujourd'hui qu'un ensemble de comportements sociaux non spécifiques sont sous tendus par des déficits fonctionnels distincts et agrégés sous l'appellation d'autisme (pour revue chapitre 3 in Waterhouse, 2012).

L'aire des intérêts restreints et des comportements stéréotypés a également donné lieu à d'autres tentatives de ségrégation de sous-groupes cliniques. A deux ans, une variation quantitative de ses symptômes constitutifs peut avoir une valeur prédictive sur le langage à 9 ans (Lord et al., 2006).

Par ailleurs, à l'inverse de la plupart des comportements sociaux, certains de ces symptômes seraient indépendants du QI (Bishop et al., 2007; 2013; Hus et al., 2007; Szatmari et al., 2006) et présenteraient donc une meilleure spécificité. Ainsi, « l'intolérance au changement » distingue à la fois l'autisme de l'anxiété, tout en étant peu influencée par l'âge et le QI (Gotham et al., 2013). De même, les variations qualitatives des troubles sensoriels semblent définir certains profils cliniques (Baker et al., 2008).

Les études familiales vont ensuite dans le sens d'une héritabilité de cette dimension clinique car ces symptômes sont rapportés à un niveau sub-clinique chez les apparentés non autistes (Abramson et al., 2005; Lam et al., 2008; Silverman et al., 2002; Peter Szatmari et al., 2006). De nombreuses études dont certaines récentes (Bishop et al., 2013) ont voulu démontrer qu'il existait une variété d'expressions génétiques corrélée aux comportements répétitifs, permettant d'en définir des sous types. Les preuves de telles corrélations restent encore sporadiques et les études ne sont pas répliquées. De plus ces profils comportementaux ne sont pas spécifiques de l'autisme en tant que tels mais peuvent se retrouver dans le retard mental. Ils ne sont donc finalement pertinents que dans le cadre d'une analyse dimensionnelle qui ne se restreint pas aux sujets porteurs d'autisme (Happé & Ronald, 2008; Rutter, 2014).

Au final, la question se pose encore de savoir si les sous types comportementaux sont différents par nature ou reflètent simplement une variation d'intensité sur une échelle dimensionnelle. Szatmari, pense pour sa part que le noyau autistique est finalement inutile pour la catégorisation des enfants autistes parce qu'une variation dans ces dimensions est peu corrélée au pronostic et à la réponse au traitement (Szatmari, 2011). Il est vrai que la recherche n'a pas encore abouti à aucune indication sur le traitement du noyau autistique en tant que tel (Rogers & Vismara, 2008).

2.2.c. Ségrégation de sous-groupes cliniques homogènes en fonction des signes non-spécifiques

Nous venons de voir que la définition actuelle de l'autisme n'a pas encore la consistance intrinsèque permettant d'isoler des sous groupes cliniques homogènes suffisamment pertinents. La plupart des études comparant des groupes cliniques introduisent en effet une forme de tautologie, puisqu'elles examinent des différences comportementales qui ont déjà été définies préalablement. Cela a incité certains auteurs à préconiser un retour à des définitions plus restrictives proches de la description princeps de Kanner (Folstein, 2006, Rosenberg et al., 2009). L'idée est de redéfinir une forme d'« autisme pur » avec une causalité et une évolution

spécifique. Or, cette description, n'inclut pas seulement la série de symptômes du noyau autistique (immutabilité/compréhension sociale), mais aussi un certain nombre de caractéristiques associées. Kanner insiste sur l'air intelligent, alerte de ces enfants, sur leur intérêt pour les objets plutôt que pour les personnes, sur leur physique harmonieux et l'absence d'un retard mental profond (Kanner, 1943). Indépendamment, du fait que ces éléments complémentaires ne soient pas toujours faciles à évaluer de façon fiable, ils incitent paradoxalement à élargir la description de l'autisme à des symptômes qui ne font pas partie de ses critères nosographiques mais contribuent à mieux le caractériser, donc à réaliser des comparaisons à partir d'autres variables indépendantes. Le DSM-5 reconnaît aujourd'hui cinq dimensions saillantes non spécifiques de l'autisme mais influençant son hétérogénéité clinique. (Georgiades et al, 2013). Les trois premières : le QI, le langage, le mode de débuts des troubles, ont été reconnues depuis longtemps, sur la base d'arguments que nous allons exposer. Les deux autres, les symptômes psychiatriques comorbides et les comorbidités médicales, renvoient au problème plus général des comorbidités qui pose des problèmes spécifiques que nous discuterons par la suite.

Tout d'abord, les variations du quotient intellectuel ont suscité depuis longtemps une attention particulière (Rutter, 1983) car entre la moitié et les trois quarts des enfants autistes ont un QI inférieur à 70 (Chakrabarti et al, 2001; Charman et al., 2011). Miles (2005) souligne l'intérêt de cette variable car les capacités cognitives sont considérées comme stables au cours du développement (Lord et al, 1989) et les niveaux cognitifs mesurés dans la petite enfance sont des indices pronostiques puissants (Fein et al., 1999; Kobayashi et al, 1992; Venter et al, 1992). Un QI normal serait ainsi le meilleur prédicteur d'intégration scolaire à la différence de la sévérité des symptômes autistiques (Stevens et al., 2000). Des études d'agrégation familiale démontrent ensuite son héritabilité (Spiker et al., 2002b; Szatmari et al., 1996). Le QI a donné lieu à plusieurs propositions de sous typage, en le combinant aux deux dimensions constitutives de l'autisme, selon un continuum. (Beglinger et al, 2001 ; Munson et al. , 2008). Cependant , le QI apporte finalement peu d'informations sur le risque de récurrence (Jorde et al., 1990) car il varie énormément au sein des fratries de jumeaux homozygotes (Le Couteur et al., 1996). Il traduit ensuite un ensemble de fonctionnements cognitifs trop hétérogènes. Certains auteurs, en particulier ceux qui s'intéressent à la neuropsychologie de l'autisme, considèrent que le retard mental empêcherait ainsi d'appréhender un fonctionnement autistique dit « pur » (Mottron, 2004), révélateur d'une « pensée autistique » ce qui devrait inciter les chercheurs à se focaliser sur l'étude des patients autistes de haut niveau.

Les compétences langagières, ne font plus partie, en tant que telles, des critères diagnostiques de l'autisme. Elles présentent toutefois un intérêt pour isoler des sous groupes cliniques plus homogènes : la présence d'un langage acquis à l'âge de 5 ans associé au fonctionnement intellectuel relativement préservé ($QI > 50$) est un facteur déterminant du pronostic à l'âge adulte (Howlin et al., 2004; Magiati et al., 2014). L'héritabilité des compétences langagières a également été démontrée (Bailey et al., 1998; E. Fombonne et al., 1997; Hughes et al., 1999; Piven et al., 1997; Silverman et al., 2002; Spiker et al., 2002a cites par Miles, 2005). Certaines anomalies pourraient même jouer un rôle de marqueur biologique en révélant des anomalies cérébrales spécifiques (De Fossé et al., 2004). Les spécificités qualitatives des troubles du langage doivent néanmoins être précisées car elles sont également très hétérogènes. Elles vont en effet de l'absence de mots (mis en lien avec un retard mental sévère ou des troubles oro-moteurs), aux anomalies de la pragmatique du langage, en passant par des anomalies plus structurales. Par ailleurs, pour certains auteurs, le langage n'est sans doute pas un facteur génétique déterminant de l'autisme en tant que tel. Les études d'association démontrant l'utilité du langage pour définir des sous-groupes cliniques génétiquement distincts n'ont pas été répliquées. Il y a ensuite peu de différences clinico-biologiques entre patients autistes et Asperger (Eisenmajer et al., 1996; Gillberg et al., 1999; Volkmar et al., 1998 cités par Miles, 2005), ce qui a conduit à récuser l'existence de ce dernier. En revanche, il est clair que les présentations cliniques des patients diffèrent en fonction de leur niveau de déficience du langage structurel (Luyster et al., 2008).

Enfin, Le DSM5, n'intègre plus l'âge des premiers troubles comme un critère du diagnostic. Il reste cependant un indice potentiel pour définir des sous groupes cliniques. En effet, 30 % des patients ont présenté une régression développementale vers 18 mois qui pourrait indiquer un processus étiopathogénique distinct, peut être plus tardif. Barger (2013) rapporte ensuite quatre modes de début distincts. Cependant leur corrélation à un pronostic donné ou à un éventuel substrat neurobiologique aboutit à ce jour à des résultats discordants.

Il a longtemps été envisagé que la combinaison des trois dimensions cliniques précédemment évoquées réduiraient significativement l'hétérogenité phénotypique de l'autisme, en définissant des sous groupes génétiquement distincts. Quoiqu'il en soit, parmi les nombreuses études publiées, les corrélations restaient faibles pour une région chromosomique donnée (Liu et al., 2008) et aucun résultat n'a été répliqué sur une large cohorte de patients. Deux autres dimensions que sont les symptômes psychiatriques comorbides et les comorbidités médicales

sont reconnues par le DSM5 comme des facteurs de variabilité clinique (Grzadzinski et al, 2013). Nous pensons qu'elles constituent sans doute le cœur de l'hétérogénéité clinique de l'autisme. Leur existence même a pourtant longtemps interrogé les capacités des systèmes de classification nosographique à individualiser des diagnostics spécifiques. Nous aborderons donc la notion de comorbidité sur un plan général, avant de la rapporter à l'autisme.

2.3. Autisme et comorbidité

2.3.a. Problème conceptuel lié à la notion de comorbidité

Le terme de comorbidité a été introduit par Festein en 1970 et se réfère à l'existence simultanée ou à l'apparition séquentielle de deux ou plusieurs propriétés physiques et/ou psychologiques chez un même individu (Feinstein, 1970). Terme particulièrement utilisé en psychiatrie, il décrit l'effet d'une « entité clinique supplémentaire distincte », telle qu'elle est décrite dans les classifications, sur la présentation clinique ou l'évolution d'un trouble primaire. Elle a donc des implications cliniques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques, spécifiques à chaque patient. Les comorbidités reflètent la complexité d'un trouble. Plus de complexité implique en général plus de sévérité et de handicap (Maj, 2005).

La terminologie est loin d'être consensuelle : certains auteurs réservent ce terme pour les associations de troubles plus fréquentes que ne le voudrait le hasard (Aragona, 2009), l'opposant à la multi-morbidité (Zachar, 2009). Jakovljević fait pour sa part l'inventaire d'une vingtaine de types de comorbidité qui prennent en compte leur hiérarchisation en fonction de leur fréquence, de l'existence d'un mécanisme étio-pathogénique reliant deux troubles et de leur séquence d'apparition (Jakovljević, 2012). L'utilisation imprécise de ce concept est source de multiples controverses. Il pose en particulier deux types de problèmes lorsqu'on veut appréhender l'hétérogénéité clinique des troubles mentaux.

Tout d'abord, si on associe des troubles sur un plan purement descriptif, avec un simple argument de fréquence, nous parlerons les concernant de comorbidité clinique. Si on se situe dans le champ psychiatrique, on peut tout d'abord penser avec Kecmanović que ce type de comorbidité reflète bien « la cacophonie conceptuelle en psychiatrie » car la co-occurrence de plusieurs troubles est très fréquente. En 2001-2003, le *National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R), une enquête épidémiologique nationale montrait ainsi que 25 % des patients présentant un trouble mental ne présentaient aucune comorbidité psychiatrique

(Kessler et al., (1994). Une étude épidémiologique australienne (Andrews et al, 2002) décrivait plus tard que 21 % des sujets répondant aux critères diagnostiques d'un trouble donné, remplissent également les critères d'au moins trois autres troubles comorbides. De fait, il est difficile de savoir si les diagnostics concomitants reflètent réellement la présence d'entités cliniques distinctes ou se réfèrent à plusieurs manifestations d'une entité clinique unique. Pour certains auteurs, cela démontre l'incapacité des systèmes de classification nosographique actuels à isoler des entités cliniques autonomes (Cloninger, 2002). Dans cette perspective, les comorbidités sont alors vues comme des artefacts, parasitant les classifications nosographiques (Van Praag, 1993). Leur existence prouve que les catégories actuelles sont composites et interchangeables. En scindant artificiellement un état clinique complexe en plusieurs morceaux, on empêche ainsi une approche holistique de l'individu (First, 2005). Comme le codage d'un seul diagnostic principal est autorisé, on se focalise donc artificiellement sur un angle particulier d'un trouble qui pourrait être vu dans sa complexité. Les prises en charge sont par conséquent fragmentées, favorisant par exemple des polymédications injustifiées.

L'existence de comorbidités ne contredit cependant pas nécessairement l'idée que la psychopathologie se compose d'entités cliniques autonomes. Pour Maj, leur fréquence est aussi la conséquence d'une utilisation plus systématique d'outils diagnostiques généraux, révélant des dimensions cliniques jusque là passées inaperçues. Leur prise en compte devrait amener à refonder les classifications sans que l'on sache a priori si elles aboutiront à des simplifications (si un seul trouble sous-tend plusieurs troubles comorbides) à une plus grande complexité (différentes entités cliniques correspondent à différents regroupements de troubles comorbides) (Maj 2005). Dans ce contexte, on peut déjà penser que le repérage de certaines associations de troubles permettrait une description plus exhaustive de certains groupes de patients. Néanmoins, il semble que les analyses dimensionnelles et non catégorielles aient plus de validité que les regroupements par types de syndromes (dépression versus troubles anxieux par exemple). A ce jour, il semble que ceux-ci n'aient pas beaucoup de cohérence si l'on se base sur les facteurs étiopathologiques potentiellement en cause.

En second lieu, se pose la question de savoir si l'association entre deux troubles est fortuite ou pathogène. Les comorbidités psychiatriques répondent mal à cet enjeu car, à l'heure actuelle, la plupart ne disent rien en tant que tel de la nature du lien qui unit deux troubles. Or, la notion de comorbidité ne se réduit pas aux troubles mentaux mais s'étend également aux troubles médicaux (comorbidité organique), aux situations d'exposition environnementale, voire à un statut social reconnu comme pathogène. Le *National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R),

montrait ainsi que 68 % des adultes ayant un trouble mental ont déclaré avoir au moins un trouble médical. A l'inverse, 29 % des adultes avec un trouble médical présentaient un problème de santé mentale (Kessler et al., 2005).

Habituellement, l'association pathogène de deux troubles médicaux fait envisager plusieurs types de liens : relation de proximité d'organe, relation de cause à effet, ou facteurs de risque partagés, pléiotropie, iatrogénie, complication, processus de réponse adaptative à un processus primaire. La transposition de ce type de relation à l'association d'un trouble mental et un trouble organique ne pose pas de problème lorsque l'on envisage les complications somatiques d'un trouble mental, les comorbidités iatrogènes, ou celles qui agissent comme facteurs aggravants. Elle est plus problématique dès lorsque l'on envisage la notion de comorbidité étiologique. Celle-ci indique que le trouble mental découlerait d'un trouble somatique ou partagerait des facteurs de risque en commun avec lui. Comme ce trouble somatique est souvent sous tendu par un corrélât biologique, génétique, morphologique, celui-ci peut par extrapolation être lui-même considéré comme la cause du trouble mental, ou un facteur de risque majeur. Or, les diagnostics psychiatriques se voulant pour la plupart intrinsèquement exempts de toutes théories explicatives, beaucoup d'auteurs ont jusque là mis à l'écart de leur réflexion les patients présentant un trouble mental dit « syndromique » c'est-à-dire pour lesquels les comorbidités sont l'expression d'une cause. Ils ont postulé que les patients porteurs d'un trouble psychiatrique isolé répondraient à un déterminisme spécifique. Ils se privent ainsi d'une information précieuse sur la genèse des troubles mentaux. Il n'y a pas en effet jusqu'à maintenant de relation exclusive entre un trouble somatique et un trouble mental donné et il est intéressant de comprendre ce qui détermine qu'un patient présentant tel trouble somatique aura ou pas un trouble mental. A ce titre, les comorbidités étiologiques peuvent être comprises comme des facteurs de risque clinique et reflètent donc un risque statistique plutôt qu'un lien de causalité linéaire. L'effet combiné de plusieurs comorbidités étiologiques peut ensuite s'apparenter au risque cumulé de facteurs de risques indépendants.

D'autre part, la cooccurrence de certaines comorbidités organiques n'implique pas forcément un lien de causalité. Elle peut s'exprimer conjointement au trouble mental dans le cadre polypathie, et être sous tendue par une même cause. Dans ce contexte, il est légitime de revenir au point précédent et d'assigner à ce trouble la qualité de comorbidité clinique, permettant de mieux caractériser une entité clinique autonome.

2.3.b. Fréquence des comorbidités dans l'autisme

Dans le cas particulier de l'autisme, il semble que l'existence de comorbidités neurologiques, développementales, ou psychiatriques soit la règle plutôt que l'exception. Simonoff et coll. (2008) montrent dans leur échantillon clinique que 70 % des enfants de 14 ans avec un trouble autistique présentaient une comorbidité et 41 % en avaient deux ou plus. Levy et coll (2010a) indiquent que seulement 15 % des patients de leur échantillon n'ont aucune comorbidité. Les comorbidités constituent des tableaux cliniques complexes avec des dimensions intriquées qui participent souvent aux décompensations comportementales et aux régressions cognitives à l'adolescence (Perisse et al., 2010). Wing et coll. les associent à des formes d'autisme plus sévères (Wing et al, 1979). Le Tableau 1, inspiré de Levy et coll., montre la diversité des troubles associés. Ce tableau ne représente pas les situations psycho-sociales qui pourraient également être considérées comme des comorbidités, car référencées telles quelles dans la CIM 10 : les carences graves, la maltraitance ou l'absence de prise en charge. Comme elles ne sont pas spécifiées dans le DSM-5 et pour ne pas rendre trop complexe notre propos, nous nous contenterons d'envisager les comorbidités psychiatriques/développementales et médicales.

Il existe de nombreuses controverses sur le rôle et la fréquence des comorbidités, médicales en particulier. Pour Ritvo et coll (1990), qui présentent les résultats d'une grande étude épidémiologique, elles concernent 10 % des patients, alors qu'en se basant sur des anomalies neurologiques subtiles, d'autres auteurs retrouvent des anomalies chez 90 % des patients (Steffenburg, 1991). Si on regroupe les études, peu nombreuses, qui s'accordent sur une définition comparable de ce qu'est une comorbidité, les taux varient entre 7 et 37 % (Barton et al, 1998; Fombonne et al, 1997; Gillberg et al, 1996; Kieline et al, 2004; Lauritsen et al, 1999; Oliveira et al., 2007; Sponheim et al, 1998). Cette variation a nourri des conflits très vifs entre chercheurs, en particulier sur la problématique éthique que pose les explorations trop extensives dans cette population (Gillberg et al, 1996; Rutter et al, 1994). On peut en effet comprendre cette disparité comme l'expression d'une variété de moyens d'investigation mis en œuvre mais aussi le témoin de l'hétérogénéité des échantillons cliniques recrutés, et surtout comme le reflet d'une confusion entre un niveau causal d'une part et un niveau clinique d'autre part. A ce titre, cette distinction est mal prise en compte par le DSM5 qui met l'accent sur la distinction entre les symptômes comorbides psychiatriques et troubles organiques associés. Or, il nous apparaît que la différenciation initiale entre comorbidité clinique et comorbidité étiologique (ou représentant un facteur de risque majeur) permet de tendre vers une clarification plus opératoire.

Comorbidité	Fréquence
Troubles du développement	
Déficit cognitif	40–80%
Trouble du langage	50–63%
Problèmes attentionnels, impulsivité, hyperactivité	59%
Retard du développement psychomoteur	9–19%
Hypotonie	50%
Troubles psychiatriques	
Anxiété	43–84%
Dépression	2–30%
Troubles obsessionnels compulsifs	37%
Troubles oppositionnels avec provocation	7%
Autres troubles du comportement	3%
Problèmes comportementaux	
Hétéroagressivité	8–32%
Autoagressivité	34%
Problèmes sensoriels	
Tactiles	80–90%
Auditifs	5–47%
Troubles neurologiques	
Epilepsie	5–49%
Tics	8–10%
Troubles Gastro-intestinaux	
Sélectivité alimentaire	30–90%
Reflux gastro-intestinal, Constipation	8–59%

Table 1: Liste des principales comorbidités dans l'autisme, inspirée de Levy et coll (2010a).

2.3.c. Autisme et comorbidité clinique

Lorsqu'on envisage les comorbidités cliniques, on se situe à un niveau descriptif. Il apparaît d'emblée que de nombreux troubles ou symptômes psychiatriques sont classiquement associés à l'autisme. Peu sont étudiés en tant qu'indices cliniques pour isoler des sous groupes homogènes : le niveau d'activité passif ou hyperactif présent chez 30 % (Ronald et al, 2011), le trouble anxieux (Davis et al., 2011), le trouble de l'humeur, les comportements hétéroagressifs (Eaves et al, 1994) ou auto-agressifs (Dunca et al, 1999), les peurs inhabituelles d'objets, les troubles du sommeil parfois durables et intenses (Limoges et al, 2005), une attention qui peut être à la fois difficile à fixer ou à détourner (Kaland et al, 2008). Souvent difficiles à repérer, la variabilité de ces symptômes d'un moment à l'autre du développement est souvent caractéristique et il est ainsi difficile de les situer sur de la trajectoire évolutive de l'autisme. En dehors des troubles développementaux, la plupart des diagnostics syndromiques comorbides retrouvés sont posés plus tardivement que l'autisme. La nosographie actuelle n'autorise théoriquement pas la détermination de diagnostics comorbides psychiatriques dont l'émergence irait de pair avec la constitution du syndrome autistique, car ce dernier est décrit comme le trouble le plus précoce du développement. Cela compromet encore la possibilité de faire du trouble un marqueur clinique utile pour individualiser des sous-groupes homogènes, qu'on s'attend à être les plus précoces, les plus stables, au cours du développement. Une étude approfondie des modalités d'émergence précoce de l'autisme peut répondre à cet enjeu. Or l'exploration des signes précoces de l'autisme répond avant tout à des objectifs de dépistage, utilisant des outils cliniques qui introduisent une certaine circularité (Williams et al, (2006)). Reste que le DSM-5 n'exclut pas que certains symptômes cliniques précoces comorbides pourraient être associés à de nouveaux regroupements nosographiques et définir des groupes cliniques plus homogènes (Grzadzinski et al., 2013).

L'autisme frappe aussi par la variété des symptômes somatiques associés. Sans préjuger de leur rôle causal, un trouble somatique fixé depuis la petite enfance pourrait être un indice clinique théoriquement plus fiable pour ségréger des groupes cliniques homogènes de patients. Or, en pratique leur existence retarde souvent le diagnostic d'autisme et sa prise en charge, car elle complique sa reconnaissance et l'orientation vers des soins spécifiques (Levy et al., 2010a). Ainsi, leur repérage précoce pourrait contribuer à améliorer les procédures de dépistage mais également enrichir la description phénotypique d'un groupe homogène de patient.

2.3.d. Autisme et comorbidité reflétant un facteur de risque majeur

Intéressons-nous maintenant à la nature du lien pathogène entre l'autisme et ses comorbidités. Nous proposons trois niveaux de relation entre les comorbidités et l'expression de l'autisme :

- Les **maladies intercurrentes** agissent sur l'expression phénotypique de l'autisme en générant une douleur, une gêne fonctionnelle, ou une angoisse que le sujet ne peut souvent pas verbaliser et qui aggrave secondairement certains troubles du comportement. Du fait du manque de compliance de ces patients et de l'absence de plaintes spontanées, on retrouve souvent des formes avancées ou compliquées de maladies dites « du tout-venant » (otites, ulcères gastro-duodénaux, constipations), mais aussi des troubles iatrogènes liés aux médicaments (syndrome extrapyramidal dû aux neuroleptiques) ou des troubles secondaires aux troubles du comportement eux-mêmes (comme les lésions auto infligées). De même, certains troubles psychiatriques peuvent rendre compte des décompensations comportementales postérieures.
- Le second niveau renvoie aux **troubles aggravants** (déficit sensoriel acquis ou épilepsie) qui agissent de façon chronique sur l'expression de l'autisme mais peuvent survenir à n'importe quel moment du développement. L'épilepsie, présente chez 30 % des sujets, est ainsi associée à un pronostic défavorable (Gillberg et al, 1987). Sur le plan des comorbidités psychiatriques, on pourrait y intégrer les troubles développementaux associés (ADHD, retard mental).
- Le troisième niveau renvoie enfin aux **facteurs de risque majeurs**. Cette notion rassemble un ensemble de troubles neuro-développementaux qui précèdent ou coïncident avec l'émergence de l'autisme, tout en reflétant une atteinte précoce du système nerveux central. Elle exclut jusqu'à preuve du contraire les comorbidités psychiatriques. Comme nous l'avons vu, leur corréla biologique peut amener certains auteurs à considérer celui-ci comme la cause ou un facteur de risque majeur de l'autisme (Gillberg et al, 1996). D'autres les considèrent comme un obstacle à sa compréhension (Hall et al, 2010). Les patients présentant ces troubles neurodéveloppementaux sont ainsi exclus dans les modèles diagnostiques ou les diverses conceptualisations de l'autisme qui se voudraient unifiées. Cela renvoie à la position de certains auteurs qui préfèrent se focaliser sur l'étude de patients présentant un autisme isolé ou idiopathique (Rutter et al., 1994), qu'ils opposent à

un autisme « secondaire », « non-idiopathique », ou « syndromique ». Nous verrons plus loin que dernière notion, pourtant très pertinente, entretient un certain flou terminologique en fonction des usages qui en sont fait. Nous pensons en effet qu'elle décrirait plus justement le niveau clinique que le niveau causal. L'autisme secondaire introduit pour sa part une notion de temporalité qui empêche d'envisager la cooccurrence des troubles. Nous pensons donc niveau causal pourrait être défini de manière plus adéquate par la notion d'autisme avec facteur de risque majeur.

L'opérationnalisation du concept de comorbidité comme facteur de risque majeur, pour ségréger des groupes de patients autistes plus homogènes, se heurte à deux principaux problèmes :

Le premier tient à la variabilité du lien causal qu'on leur impute, qui repose sur des points de vue non consensuels. Ces comorbidités renvoient d'abord à des troubles qui sont classiquement associés à l'autisme (syndromes d'Angelman ou de Rett, sclérose tubéreuse de Bourneville). Leur prise en compte a par exemple justifié l'individualisation du syndrome de Rett dans le DSM-IV. D'autres tableaux neuro-développementaux n'ont pas d'association exclusive et impliquent une symptomatologie autistique variable comme dans le syndrome de l'X-fragile (Blomquist et al., 1985). Il existe ensuite des troubles rares, souvent génétiques, pour lesquels des associations n'ont été décrites que dans des études de cas, puis des troubles qui, sans permettre un diagnostic syndromique, reflètent quand même une souffrance précoce du développement du système nerveux central (malformation cérébrale, signes moteurs). Enfin, de nombreuses pathologies acquises ont été étudiées, en particulier autour de la période pré, péri et néonatale (Gardener et al, 2009a, 2011). Leur intérêt réside dans le fait qu'ils pourraient révéler des mécanismes étiopathogéniques spécifiques de l'autisme tels que l'hypoxie fœtale (Kolevzon et al, 2007). Pour autant, la disparité des études sur les facteurs de risques pré, péri et néonataux ne permet pas, à ce jour, de définir les caractéristiques des patients liés par ce type de mécanismes étiologiques ni de déterminer si l'imputabilité de ces troubles intervient dans une interaction complexe entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux.

L'autre problème de taille tient à la fréquence et à la grande disparité des comorbidités retrouvées. Il est donc indispensable de mieux déterminer quelles comorbidités sont les plus représentées et doivent être préférentiellement être étudiées.

Or, cette fréquence ne peut être explorée que dans le cadre d'études épidémiologiques identifiant tous les patients porteurs d'autisme au sein d'une population. Ces études sont

indispensables mais elles sont très rares (Barton et al, 1998; Gillberg et al, 1996; Kielinen et al., 2004; Lauritsen et al, 2002; Oliveira et al., 2007; Ritvo et al., 1990; Sponheim et al, 1998). Fombonne souligne l'importance d'examiner simultanément l'effet de facteurs de risques mesurés dans des domaines différents (biologique, social, génétique...) dans ces études (Fombonne, 1993). Or la plupart n'incluent qu'un nombre limité de paramètres. Cela exige en effet à la fois des investigations biologiques extensives permettant de poser des diagnostics rares et l'inclusion conjointe de nombreuses variables génétiques, cliniques, environnementales, morphologiques et comportementales.

2.3.e. L'autisme syndromique comme interface entre l'autisme et sa cause

On peut penser que l'étude des particularités morphologiques ou des troubles médicaux comorbides des enfants autistes pourrait constituer une alternative à l'impératif méthodologique de recourir à des investigations extensives chez tous les patients d'une cohorte épidémiologique. Cela constituerait la première étape pour détecter les patients présentant facteur de risque majeur. Cette idée va à l'encontre des premières descriptions de Kanner, qui insistait sur le physique harmonieux des enfants autistes, à l'exception d'une macrocéphalie chez certains. A ce titre, il a ainsi été constaté que les enfants ayant des compétences verbales pauvres avaient des altérations du fonctionnement social, corrélées à une macrocéphalie (Deutsch et al, 2003). Cela a mené à postuler l'existence d'un sous-type d'autistes chez qui on retrouverait une plus grande perturbation dans le développement du cerveau. De même, Amiet (2008) a conduit une meta-analyse s'intéressant à l'association entre l'autisme et épilepsie. Les résultats indiquent que cette variable peut ségréger des sous groupes cliniques en désignant un groupe de patients présentant un QI et un sexe ratio plus bas. Les travaux de Miles (2005) se sont pour leur part intéressés aux sujets porteurs d'anomalies congénitales considérées comme stables depuis la naissance. Pour l'auteur, celles-ci reflètent l'existence d'un facteur organique prévalant à un stade précoce du développement embryologique. Elle fait l'hypothèse que la distinction entre les enfants autistes qui ont souffert d'une anomalie de la morphogenèse et ceux qui ne l'ont pas, nous permettrait de définir un sous-groupe d'autistes fondamentalement différents car liés à des causes différentes. Ce groupe, « autisme complexe », désigne des enfants qui, pour la plupart présenteraient un trouble développemental actuellement reconnu comme une des causes de l'autisme. Ces individus auraient un QI plus faible, un pronostic plus péjoratif, alors que les autres individus présentant eux un « autisme simplex », seraient caractérisés par une incidence plus élevée de récurrence dans la fratrie, une plus grande

héritabilité, un ratio homme-femme plus élevé, une plus forte probabilité de régression comportementale, ainsi qu'un QI global supérieur. Selon Miles, en assignant aux patients la qualité d' « autisme complexe » ou simplex, on définit là la première étape de caractérisation de l'hétérogénéité clinique des troubles du spectre autistique. Cette hypothèse faciliterait secondairement la caractérisation des comorbidités, reflétant un facteur de risque majeur, car elle se situe à un niveau purement clinique, et pourrait se combiner à d'autres variables cliniques indépendantes. Cette hypothèse n'a pourtant pas été évaluée sur une population épidémiologique de patients autistes. En outre, l'auteur n'envisage dans son étude que les causes génétiques de l'autisme. A ce titre, il serait intéressant de déterminer si, en considérant les causes non-génétiques, les notions d'autisme complexe et d'autisme avec comorbidité reflétant un facteur de risque majeur restent à peu près superposables.

Cette hypothèse rejoint la notion, utilisée par Cohen (Cohen et al., 2005a), d' « autisme syndromique » (trouble autistique associé à un ou plusieurs des signes ou des symptômes morphologiques pouvant aider à l'identification de troubles génétiques spécifiques), opposée à "l'autisme non syndromique" (ou isolé ou idiopathique sans signes associés à l'exception de la présence de retard mental et d'épilepsie). Le concept d' « autisme syndromique » et d' « autisme complexe » sont important pour ceux qui sont impliqués dans les études génétiques de l'autisme (afin de réduire l'hétérogénéité de leurs échantillons), mais a aussi des conséquences pratiques cliniques, en terme de stratégie de diagnostic, de détection précoce ou de prévention de complication somatique, de traitement, de suivi, de conseil génétique et, le cas échéant, pour définir des stratégies de traitement psychiatrique spécifique. Ils peuvent également nous aider à mieux comprendre pourquoi, malgré la variété des modes de transmissions génétiques démontrés (autosomique, récessif, lié à l'X...), les modèles d'héritabilité génétique ne rendent pas encore compte des concordances incomplètes dans les études de jumeaux monozygotes.

Ainsi, en adoptant un point de vue à la fois catégoriel et dimensionnel, Lai (2013) suggère d'étendre le nombre d'indicateurs cliniques aux données du développement, à des signes non autistiques (problèmes médicaux, troubles moteurs), au profil cognitif, le tout en lien avec des données génétiques et environnementales. C'est ce vers quoi nous proposons de tendre afin de caractériser les variables qui définissent le mieux l'autisme syndromique.

2.4. Hypothèses de travail

Eriger de nouvelles catégorisations de symptômes qui prennent en compte une théorie étiopathogénique nécessite de faire des liens entre l'hétérogénéité phénotypique de l'autisme et l'hétérogénéité des causes expliquant la production de certains de ses symptômes. Les comorbidités, bien qu'elles posent des problèmes théoriques, sont très fréquentes dans l'autisme et essentielles dans la compréhension de son hétérogénéité. Partant du flou qui entoure cette notion, notre travail vise à clarifier leur rôle dans la genèse et l'expression de l'autisme. Cela passe par quatre objectifs :

1/ Nous repèrerons les comorbidités cliniques de l'autisme repérables à un stade précoce du développement. Pour ce faire, plutôt que de nous référer à des outils d'observation standardisés, recherchant des signes précoces de l'autisme (conçus selon une préconception du syndrome autistique), nous interrogerons les parents d'enfants autistes sur les premiers motifs d'inquiétudes spontanés qu'ils ont pu ressentir vis-à-vis du développement de leur enfant. Cette méthode, bien que reposant sur la représentation subjective des parents, autorise le recueil d'informations beaucoup plus diversifiées. En parallèle, notre équipe a proposé des méthodes computationnelles pour étudier les films familiaux de bébés à devenir autistique afin d'explorer par une autre méthodologie cette question. Ces travaux ont montré que le point de vue des parents était pertinent et qu'ils étaient capables d'anticiper les troubles du comportement de leur enfant (Saint-Georges et al., 2011, Cohen et al, 2013).

2/ Nous dresserons la liste des facteurs de risque pré, péri et néonataux qui soient suffisamment documentés pour être intégrés systématiquement dans les études de risque épidémiologique ultérieures. Nous proposerons une revue de la littérature qui mettra en exergue les facteurs qui compromettent la comparabilité des études entre elles. Nous discuterons de la pertinence de chaque variable au cas par cas et de la spécificité de leur association avec l'autisme. L'évaluation du risque nous permettra de discuter de la nature de cette association : Certains événements peuvent être considérés comme des facteurs de risque majeurs ? Représentent-ils réellement des causes environnementales ? Agissent-elles selon un risque indépendant et spécifique de l'autisme ?

3/ Nous décrirons les principales étiologies sur un échantillon épidémiologique d'autisme sévère ayant bénéficié d'un diagnostic standardisé et d'investigations neuro-pédiatriques, génétiques, métaboliques et morphologiques. Il existe en effet très peu d'études récentes combinant les différentes causes sur le même échantillon.

4/ Nous évaluerons la validité d'un regroupement de patients sur la base d'une distinction d'« autisme syndromique/non syndromique » dans une étude épidémiologique intégrant des comorbidités qui reflètent un facteur de risque majeur génétique et non-génétique de l'autisme. Nous déterminerons l'effet d'un tel regroupement sur la sévérité de l'autisme, le QI, le langage et la fréquence de facteurs de risques périnataux et des signes neurologiques mineurs.

Les objectifs 1 et 2 ont donné lieu chacun à une publication. Les objectifs 3 et 4 sont regroupés dans un même article en préparation.

3. PRESENTATION DES RESULTATS

3.1. Synopsis de l'étude 1 : Les premiers motifs d'inquiétudes relevés par les parents d'enfants autistes ne sont pas spécifiques de l'autisme

Ce synopsis reprend le résumé publié dans l'article de Saint Georges (2013) auquel j'ai participé. La question du diagnostic précoce de l'autisme est brûlante. Tout le monde souligne son importance du fait de la meilleure réponse au traitement lorsqu'on intervient précocement. La difficulté préalable au diagnostic précoce réside dans le fait que le diagnostic est délicat avant l'âge de 24 mois. Plusieurs méthodologies ont été utilisées dans la littérature afin de définir à quel âge et sur la base de quels signes il était possible de repérer des enfants à risque d'évolution autistique : études de films familiaux, suivis prospectifs étudiant le développement de sujets à haut risque (frères et sœurs d'enfants atteints d'autisme), ou en population générale et également études rétrospectives à partir de questionnaires parentaux (Cohen, 2012).

Quelle que soit la méthodologie utilisée, l'étude du comportement précoce du bébé touche ses limites dans la faculté de porter un diagnostic précoce spécifique d'autisme car :

- le diagnostic différentiel avec les autres troubles sévères du développement, comme la dysphasie ou la déficience intellectuelle, est délicat avant 24 mois ;
- trop jeune, le bébé n'a pas encore l'équipement développemental lui permettant d'exprimer l'ensemble de la symptomatologie autistique ce qui a conduit les auteurs de *l'Autism Diagnostic Interview* à se centrer sur l'âge de quatre à cinq ans pour recueillir les signes cliniques (Lord et al, 1994) ;
- un retard de développement et des troubles précoces de la communication et des comportements sociaux ne suffisent pas à circonscrire le risque d'autisme en termes de trajectoire précoce avant un an.

A ce jour, les procédures standardisées utilisant des instruments de screening n'ont pas de qualités métrologiques suffisantes pour réduire les délais pour le repérage et seuls les cliniciens expérimentés sont en situation de faire des diagnostics précoces avant l'âge de deux ans (Klin et al, 2000). Ils s'appuient sur des signes pas toujours reconnus en tant que tels, mais également

sur ce que les parents disent des difficultés de leur enfant. Plusieurs arguments, tendent à montrer que la plainte parentale s'exprimerait de manière précoce et pourrait offrir des pistes utiles aux pédiatres dans leur pratique quotidienne (Chamak et al., 2010).

Glascoe et al. (1991) ont ainsi pu montrer dès le début des années 1990 que les préoccupations parentales quant au développement de l'enfant étaient corrélées avec la performance de l'enfant à des instruments de screening standardisés. Les parents ont ainsi une vraie expertise quant au développement de leur bébé (Pulsifer et al, 1994) et leurs préoccupations ou inquiétudes sont souvent assez précises pour prédire un problème effectif de développement (Rogers et al., 1992a). C'est pourquoi l'Académie américaine de pédiatrie, tout comme la Haute Autorité de Santé, recommandent de s'inquiéter auprès des parents eux-mêmes quant à des possibles troubles du développement précoces pour favoriser le dépistage précoce des troubles (Johnson et al., 2007).

En ce qui concerne l'autisme, les familles expriment tôt l'idée qu'il existe un problème (Baghdadli et al, 2003; Chamak et al., 2010; De Giacomo et al, 1998). Ces préoccupations précoces ont été corrélées avec un score positif au M-CHAT plus tard (Glascoe et al, 2007). Ozonoff et al. ont étudié la relation entre préoccupations parentales quant au développement du bébé dans les 18 premiers mois et un diagnostic d'autisme plus tard dans un sous-groupe à risque (Ozonoff et al., 2009). Chez les parents qui ont déjà eu un enfant autiste, ceux-ci rapportent plus de préoccupations dans les domaines développementaux liés à l'autisme que les parents d'enfants typiques et plus de préoccupations en général à l'âge de 12 mois. Pourtant leurs préoccupations à six mois ne prédisent pas un diagnostic d'autisme ultérieur. Parmi les signes les plus communs rapportés après-coup par les parents, on retrouve les troubles du langage (Coonrod et al, 2004; De Giacomo et al, 1998), certains désordres médicaux (Young et al, 2003), les troubles du regard social (Gillberg et al., 1990; Hoshino et al., 1987), un niveau de réponse sociale limité, une absence de jeu et d'interaction sociale (Gillberg et al., 1990; Hoshino et al., 1987; Volkmar et al, 1985), des difficultés de comportement ou un tempérament extrême (Gillberg et al., 1990; Ohta et al, 1987), des anomalies du contrôle moteur, des difficultés de sommeil, d'alimentation et d'attention (Short et al, 1988), un développement atypique (par exemple avec un ralentissement apparent ou une perte des acquisitions). Néanmoins, la plupart de ces études ont été conduites à partir de questionnaires fermés ou dirigés, associant des check-lists plus ou moins fournies (Lung et al, 2010).

Pour contourner ce type de limite, nous avons évalué les signes précoces d'autisme via une enquête auprès de parents avec un questionnaire ouvert, leur permettant de décrire leurs

premières inquiétudes au regard du développement de leur enfant. Cela a impliqué un traitement qualitatif des données afin de produire une catégorisation à partir du discours spontané des parents. Nous avons recueilli 459 questionnaires parentaux. Une fois catégorisées, les caractéristiques des motifs d'inquiétudes ont été comparées en fonction de l'âge de survenue, du délai de consultation, du délai au diagnostic, du genre, du rang dans la fratrie. Il ressort de cette analyse que les préoccupations sur le développement social ou les comportements autistiques sont fréquentes mais non exclusives et que la plupart des parents rapportent au moins un symptôme qui n'est pas en lien avec des signes d'autisme reconnus : des particularités motrices, une régulation atypique des émotions, un niveau d'activité anormal et un problème de sommeil sont les plus fréquemment évoqués. Ces parents qui ont repéré des préoccupations non spécifiques de l'autisme, en particulier motrices, se sont donc souciés plus tôt pour leur enfant, ont reçu un diagnostic après un délai plus long.

Lorsque nous avons regardé en analyse de cluster les symptômes rapportés par les parents, nous avons pu isoler trois groupes qui ont été associés à des chronologies différentes de préoccupations et de diagnostic. Le premier groupe de bébés qu'on a appelé « préoccupations précoces » (14,6 mois) présentait des problèmes moteurs et de passivité, le deuxième groupe « préoccupations intermédiaires » (15,3 mois) présentait des problèmes émotionnels, une hyperactivité et des troubles du sommeil, et enfin le troisième groupe dit de « préoccupations tardives » (22,3 mois) présentait des problèmes de communication, d'interaction sociale et des comportements autistiques conformes au diagnostic DSM-IV.

Lorsque les parents rapportent exclusivement des signes non spécifiques, cela ne signifie pas que des anomalies plus spécifiques soient inexistantes à ce stade mais simplement qu'elles sont plus ou moins repérables car moins inquiétantes. Les anomalies peuvent ainsi constituer des expressions prodromiques d'anomalies autistiques, difficilement différenciables à un stade trop précoce du développement ou simplement trop tributaires du contexte social pour être repérées comme telles. On a ainsi tendance à attribuer aux filles une timidité excessive plutôt qu'une difficulté de socialisation. Les anomalies non spécifiques peuvent aussi confirmer l'existence de comorbidités cliniques, qui apparaissent avec les symptômes autistiques de manière concomitante et révèlent donc des formes cliniques plus complexes.

Les profils cluster peuvent correspondre aux étapes reconnaissables d'un processus d'émergence gradué, qui a pu être rapporté dans des études prospectives (Ozonoff et al, 2008). Certaines études (Baghdadli et al., 2003; Hoshino et al., 1987; Short et al, 1988), mais pas toutes (De Giacomo et al, 1998; Rogers et al., 1992b; Volkmar et al., 1985) indiquent un pronostic différent selon l'âge de reconnaissance. Cela peut indiquer également que certains de

ces profils rendent compte de trajectoires développementales distinctes correspondant à des sous-groupes cliniques plus homogènes (Fountain et al., 2012).

Cette étude confirme donc que les signes précoces d'autisme sont probablement moins spécifiques qu'on ne le disait au début et pas forcément dans le registre exclusif de l'interaction sociale. Par ailleurs, les parents sont d'excellents partenaires pour ce diagnostic précoce et on devrait donner du crédit à leur parole lorsque ceux-ci s'inquiètent à propos du développement de leur bébé. Leur perception des troubles de leur enfant apporte une information précieuse sur les symptômes comorbides (particularité motrice, une réaction sensorielle inhabituelle, une régulation atypique des émotions, un niveau d'activité anormal, un problème de sommeil), information perdue par la suite lors de l'assignation d'un diagnostic selon des critères spécifiques exclusivement. Cette étude a des implications directes pour le dépistage précoce de l'autisme dans la mesure où elle incite les cliniciens à utiliser les motifs d'inquiétude des parents, plutôt que d'aller exclusivement chercher des signes d'observation directe qui manquent encore de spécificité et de sensibilité, mais qui sont également trop tributaires des conditions d'observation. Elle incite d'autre part à mettre en place un monitoring pour des enfants présentant des signes généraux de troubles du développement, qui pourraient être parfois la symptomatologie la plus saillante pour le dépistage d'enfants à risque de devenir autistique.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Research in Autism Spectrum Disorders

Journal homepage: <http://ees.elsevier.com/RASD/default.asp>



Very early signs of autism reported by parents include many concerns not specific to autism criteria

Vincent Guinchat ^{a,c,*}, Brigitte Chamak ^b, Beatrice Bonniau ^b, Nicolas Bodeau ^a, Didier Perisse ^a, David Cohen ^{a,c}, Anne Danion ^d

^a Department of Child Psychiatry, Pitié-Salpêtrière University Hospital, APHP, Pierre and Marie Curie University, Paris, France

^b CERMES3, Inserm, U 988, CNRS, UMR 8211, Paris Descartes University Paris, F-75006, France

^c CNRS, UMR 7222, Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques, Pierre and Marie Curie University, Paris, France

^d Department of Child Psychiatry, Strasbourg University Hospital, Strasbourg University, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 September 2011

Received in revised form 10 October 2011

Accepted 12 October 2011

Keywords:

Early diagnosis

Autism

Parents' first concerns

Questionnaire

France

ABSTRACT

This study assessed parents' first concerns about their autistic child. This information was categorized so that it could help healthcare professionals improve early detection of autism. We designed a questionnaire using an open-ended format, and 459 questionnaires were completed by parents to assess difficulties encountered in obtaining a diagnosis for their child. Answers about their first motive of concerns were categorized and compared with regards to age, gender, birth order, age of onset, delay in seeking professional advice, and delay in diagnosis. Concerns about social development or autistic behaviors were frequent, but not exclusive. Parents were divided into three clusters of concerns: (a) an "early awareness group": which included motor problems and passivity (14.6 months); (b) "intermediate awareness group": included emotional, hyperactivity, and sleep problems (15.3 months); and (c) a "later awareness group": which included communication problems, poor social interaction, and autistic-type behaviors (22.3 months). Parents who noticed general concerns not specific to autism were worried earlier, but received a later diagnosis. We suggest that motor problems, and/or emotional problems, and/or the level of a child's activity should encourage frontline professionals to seek autistic symptoms in infants.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Despite evidence that some symptoms of autism spectrum disorder (ASD) are present early in life (Baghdadli, Picot, Pascal, Pry, & Aussilloux, 2003; Goin-Kochel, Mackintosh, & Myers, 2006) diagnosis of autism is usually made between 3 and 5 years of age (Goin-Kochel et al., 2006; Latif & Williams, 2007; Mandell, Novak, & Zubritsky, 2005) and at around 11 years for Asperger's syndrome (Howlin & Asgharian, 1999). However, most parents describe concerns during the first 2 years of life (De Giacomo & Fombonne, 1998), but then wait almost 3 years to receive a diagnosis following their first visit to a professional (Siklos & Kerns, 2007). This long interval has a dramatic effect on parental stress (Chamak, Bonniau, Oudaya, & Ehrenberg, 2011; Mansell & Morris, 2004; Osborne & Reed, 2008), on the therapeutic process, on the child's outcome

* Corresponding author at: Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP, Université Pierre et Marie Curie, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France. Tel.: +33 1 42 16 23 51; fax: +33 1 42 16 23 53.

E-mail address: vincent.guinchat@psl.aphp.fr (V. Guinchat).

(Mansell & Morris, 2004), and on parents' confidence in medical professionals (Harrington, Patrick, Edwards, & Brand, 2006). Delays in diagnosis are not only constrained by a shortage of specialist services, but by also clinical and developmental limitations regarding infant/toddler assessment itself.

Onset of at least 36 months is mandatory before a diagnosis of autism, but many behavior criteria are rare (i.e., stereotypes) or are not appropriate (i.e., language communication) under the age of 2 years. Therefore, timely diagnosis should start from parents identifying concerns regarding the development of their child, who may then need closer monitoring and surveillance. The extreme clinical heterogeneity of ASD requires us to define symptoms that are not necessarily included in the standard definitions of autism. These may vary through the life of the child but should be easy to screen for by first-line professionals.

Research, based on retrospective parental reports, family home movies, and prospective studies using high-risk samples, has aimed to identify specific early signs that predict early diagnosis of autism (Saint-Georges et al., 2010; Wetherby et al., 2004; Wetherby, Watt, Morgan, & Shumway, 2007; Zwaigenbaum et al., 2007, 2009). In a recent review of prospective studies using high-risk samples, Zwaigenbaum (2010) detailed changes in various domains, which could distinguish children with autism at an age of 18 months. These included social interaction (atypical eye gaze, orientation to name, imitation, social smiling, reactivity, social interest and affect, reduced expression of positive emotion), language, motor problems, play, and cognitive development (Zwaigenbaum, 2010). However, Rogers noted a lack of predictive symptoms at 6 months of age (Rogers, 2009). Although, family home movies tend to show subtle anomalies during the first year of life, most signs fail to distinguish intellectual disability from autism itself (Saint-Georges et al., 2010). These signs show moderate specificity and sensitivity, and are too subtle for current practice.

As a consequence, standardized screening methods for children are not yet sufficiently efficient to reduce the delay for clinical investigations, and pediatricians do not regularly use screening tools. Only trained clinicians are able to detect autistic children under the age of 2 (Klin, Lang, Cicchetti, & Volkmar, 2000). Clinicians base their clinical judgments on signs that have not been consistently recognized or documented, and also on spontaneous parental reports. Therefore, in spite of the methodological limitations to naturalistic appraisal of early-onset autism, studies based on parental reports can provide a good indication of the factors that may raise concerns and alert clinicians.

Glascoe, MacLean, and Stone (1991) showed that most child-developmental problems could be detected through clinical judgments based on parental concerns, and that clusters of parental concerns may be related to a child's performance in screening tests (Glascoe, Macias, Wegner, & Robertshaw, 2007). Parents can accurately appraise their child's development (Pulsifer, Hoon, Palmer, Gopalan, & Capute, 1994) and their concerns are often very accurate at predicting a disability (Rogers et al., 1992). The American Academy of Pediatrics recommends that parents should be asked about any developmental concerns at every well-child visit (Johnson, Myers, & The Council on Children with Disabilities, 2007).

With regard to autism, families frequently express an early sense that there is a problem (Baghdadli et al., 2003; Chamak et al., 2011; De Giacomo & Fombonne, 1998). Parental concerns have been recently correlated with later positive M-CHAT scores (Glascoe et al., 1991). Ozonoff et al. (2009) studied the relationship between parental concerns regarding the development of ASD in the first 18 months of life and later diagnosis of autism in a high-risk population (Ozonoff et al., 2009). Parents who had an older child with autism reported significantly more concerns about ASD-related areas than parents of children with a typical outcome, and also had more general concerns by the time their child was 12 months. However parental concerns at 6 months were not predictive of a diagnosis of autism. When data from the Parents' Evaluation of Developmental Status (PEDS) and M-CHAT were compared, PEDS missed the majority of children who screened positive for ASD (Pinto-Martin et al., 2008).

Among the most common and often first-noted concerns are delays in speech and language development (Coonrod & Stone, 2004; De Giacomo & Fombonne, 1998), some medical disorders (Young, Brewer, & Pattison, 2003), poor eye contact (Gillberg et al., 1990; Hoshino et al., 1987), abnormal social-responsiveness level, a lack of play and interaction (Gillberg et al., 1990; Hoshino et al., 1987; Rogers & DiLalla, 1990; Volkmar, Stier, & Cohen, 1985), extremes of temperament and behavior (Gillberg et al., 1990; Ohta, Nagai, Hara, & Sasaki, 1987), motor-control anomalies, non-specific difficulties related to sleeping, eating, and attention (Short & Schopler, 1988), and atypical development (i.e., apparent slowing of development or loss of previously acquired skills). However, these studies used forced-choice-response questionnaires or had tried to validate a checklist with various patterns of parental concerns (Lung, Shu, Chiang, & Lin, 2010).

In our opinion, most study designs may not necessarily reflect the parent's spontaneous cause for concern or detect their motives for seeking professional advice. An open-ended form of questioning may be a better way to be exhaustive and to collect the most spontaneous concerns. Moreover, most parents are not fluent in the physician's language and sometimes have difficulty describing what worries them regarding their child's development. For the process of appropriate referral, clinicians have to listen and scrutinize the parent's patterns of concerns in order to recognize the relevant clinical information and to actively seek more specific symptoms.

The aims of the current study were to (1) retrospectively address the warning signs and developmental abnormalities perceived by parents of children with ASD; (2) assess variables associated with a diagnostic delay (i.e., patterns of concern, mother vs. father, child's gender); and (3) establish whether some patterns of concern were prone to be taken more into account by primary-care physicians when identifying children in need of closer monitoring and surveillance regarding a possible diagnosis of autism.

2. Methods

2.1. Participants

A questionnaire was designed to assess the parents' experiences regarding the diagnostic process of autism (Chamak et al., 2011). Child psychiatrists and care units dedicated to ASD, from the different regions of France, were contacted to distribute the questionnaire. Local autistic societies and support groups cooperated in the survey by distributing the informative letter and the self-report questionnaires to their members or by indicating on their Internet site how to contact us to participate in the survey. We sent 700 questionnaires by post to the child psychiatrists and care units, and to 52 parents' associations. Questionnaires were also sent by email. The rate of returns, although impossible to estimate exactly, is less than 50%.

The participants were drawn from the population of mothers and fathers of children with ASD: 459 completed the questionnaires, which were obtained from all over France between 2005 and 2007 (Fig. 1A), from psychiatrists and care units ($n = 302$; 66%), from support groups ($n = 120$; 26%), and from the Internet ($n = 37$; 8%).

Of the 459 participants, 75% were mothers and 25% were fathers; 59% of the questionnaires were filled in by mothers only, whereas 10% were completed by fathers only. A majority of parents (87.5%) reported concerns about their child before they had been warned by professionals. The sample included 369 children and adults with ASD (male: $n = 294$; 79.6%). The mean age of the children was 12.6 years ($SD = 3.86$). The distribution of ages is shown in Fig. 1B.

According to the parents' reports, 142 (38.4%) children had received a first diagnosis of autism, 39 (10.5%) a diagnosis of pervasive developmental disorder – not otherwise specified, and 25 (6.7%) a diagnosis of Asperger's syndrome. Other children were reported to be psychotic ($n = 29$; 7.8%) or to have clinical features of autism ($n = 32$; 8.4%). One child had a childhood disintegrative disorder. The other children ($n = 101$; 27%) either had not received a diagnosis or had received an inadequate diagnosis from a medical doctor. Three families had two children with autism.

2.2. Questionnaire

The questionnaire was designed to assess the various experiences of the parents in obtaining a diagnosis of autism for their child, and to get quantitative and qualitative data. It included both forced-choice and open-ended questions. It covered the parents' demographic data, the child's age when the parents first became concerned, the reasons for their concerns,

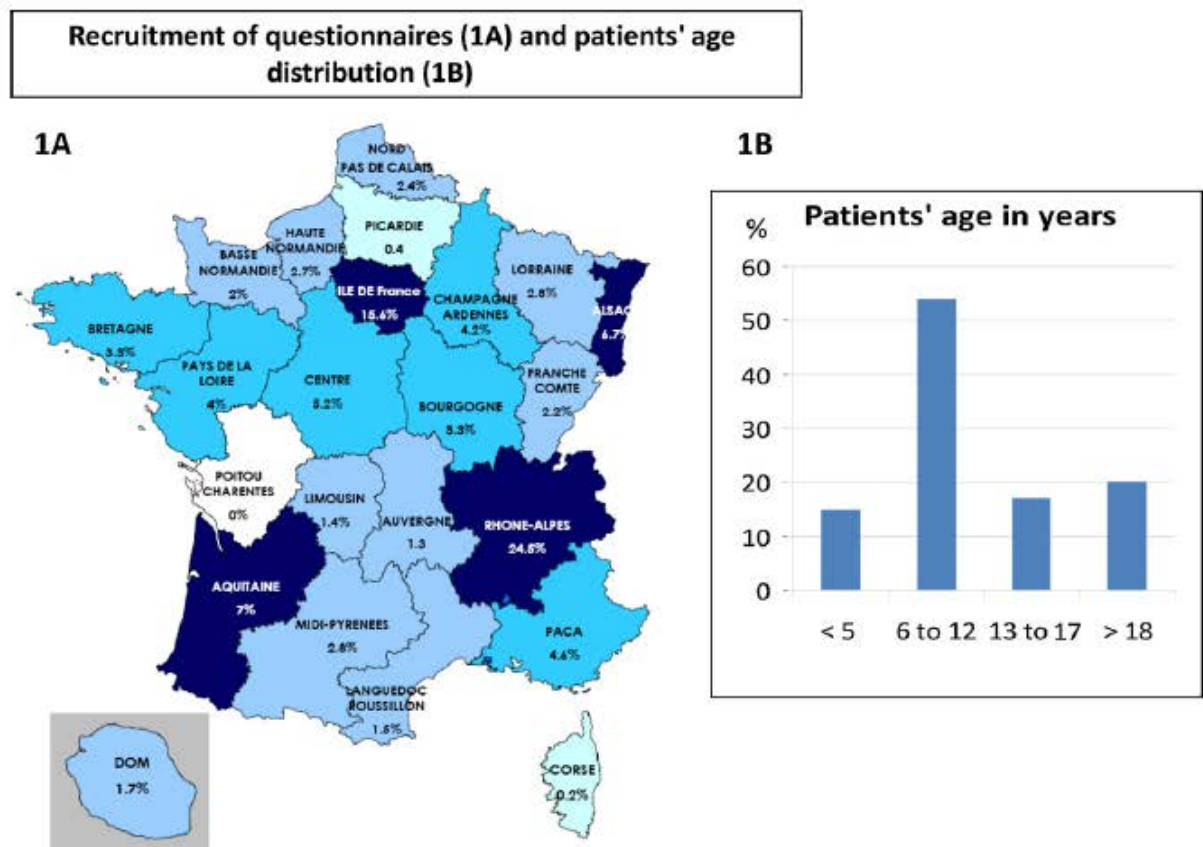


Fig. 1. Recruitment of questionnaires (A) and patients' age distribution (B).

which parent was first concerned, the child's age when help was sought, the professionals consulted, the different diagnoses obtained, and the precise terms used (Chamak et al., 2011).

Herein, we have focused on the first concerns described by parents in the open-ended questionnaire. This methodology required extensive coding (see below), but the open-ended questions enabled us to obtain more personal and spontaneous information than forced-choice questions. The general principle was to transform the responses into a set of categories that enabled both qualitative and quantitative analyses (Chamak et al., 2011).

The data from all the questionnaires were recorded using Modalisa software (see www.modalisa.com). We discarded five questionnaires that referred to adopted children and one questionnaire that did not contain any data regarding the parents' primary concerns. We also discarded 23 questionnaires because both parents of the same child completed the questionnaire with identical answers. Otherwise, even if the questionnaire was filled in separately by the two parents of the same child, both responses were taken into account. As two questionnaires could refer to the same child, some children had more weight within the analysis than those for whom only one questionnaire was completed. However, this methodology was justified because we focused on the parents' primary concerns. A discrepancy between the parents' answers provides valuable information about the various ways a single problem can be perceived and reported to clinician. This meant that, for a total of 369 subjects, 431 questionnaires were analyzed.

2.3. Coding procedure

The preliminary coding structure consisted of collapsing the parent's responses into 10 general (G) domains of symptoms: (1) abnormal socio-emotional development; (2) delayed/deviant language development; (3) autistic-type behaviors (i.e., stereotypes); (4) behavior difficulty not specific to autism; (5) abnormalities concerning major physiological functions (feeding problems, sleeping problems, incontinency); (6) anomalies in motor milestones; (7) perceptive abnormalities; (8) medical disorders (e.g., seizures); (9) loss of previously acquired skills; and (10) other concerns. Two authors (VG and BB) were independently in charge of the coding. Inter-observer agreement was superior to 0.9. Disagreements were resolved by consensus. In some cases, we had to interpret some ambiguous responses as our analysis was based on the parents' spontaneous discourse. We then decided if a single sentence could refer to several categories; e.g., "does not communicate" could be related to a deficit in verbal communication or a social skill, "does not react when we talk to him" could be related to social reactivity or language comprehension.

Within each domain, parental propositions were sorted, and we formed a detailed list of topics that included the parents' common concerns (see Table 1). The prominent topics were extracted and added to the previous categories for quantitative analysis. This enabled us to be more accurate in eliminating general assertions, such as "behavioral problem" not otherwise specified. Fig. 2 is an example of how patterns of concerns were classified into the 10 (G) domains, which included 31 subcategories of concerns.

2.4. Analyses

All statistical analyses were conducted using SAS software. We first performed a descriptive analysis of all the variables of interest: age at first concern, delay in seeking professional advice, delay in diagnosis, and domains and subcategories of first concerns. Using univariate analysis, we identified the explanatory variables related to parental concern and associated them with the following independent variables: child's age when parents first became concerned, child's age when seeking professional advice, age at diagnosis, the delay between the age at first concern and the age when seeking professional advice, and the delay between the age at first concern and the age when the parent received a diagnosis of autism.

The following variables were extracted from the Modalisa database for statistical analyses and were listed within the following three groupings:

- *Global domains of concerns*: abnormal socio-emotional development, delayed/deviant language development, autistic-type behaviors, behavior difficulties not specific to autism, abnormalities concerning major physiological functions, anomalies in motor milestones, perceptive abnormalities, medical problems, loss of previously acquired skills, other concerns.
- *Subcategories of concerns*: gaze abnormalities, poor social interaction, lack of response to social stimuli, non-verbal communication, delayed language skills, no language, poor language comprehension, stereotyped movements, anxiety/crying, attention and interest deficits, tantrums/opposition, hyperactivity, passivity, sleeping problems, eating problems, delay in motor milestones, hypotonia/hypertonia.
- *Gender of child and reporting parent*.

Due to changes in medical practices during the last 20 years, analyses related to age at diagnosis was restricted to children aged < 12 years.

Given the number of concerns, we used a two-step analysis (R package "FactoMineR") to detect and represent the underlying structures in our data set. First, a multiple-correspondence analysis was conducted (function "MCA"). This descriptive method allowed analysis of categorical data by calculating factorial axes. The first axis retained the maximum variance, the second axis the second most important variance, and so on. It was then possible to calculate the variables'

Table 1

First symptoms to arouse parental concern regarding autism spectrum disorder (ASD) (n = 420).

Subcategories: n (%)	Common pattern of content within each subcategory: n
<i>Abnormal socio-emotional development</i> (G) n = 272 (64.7%)	
Gaze abnormalities: 107 (25.4%)	Avoid eye contact: n = 46; no eye contact: n = 22; empty gaze: n = 13; no gaze n = 12; other n = 17
Poor social interaction: 141 (33.6%)	Social withdrawal or isolated n = 89; does not communicate n = 49, social avoidance (i.e., dislikes being cuddled, doesn't like to being approached) (17); poor social interest n = 19; lacks social engagement n = 5
Lack of response to social stimuli: 59 (14.0%)	No response to name n = 29; no reaction to social solicitation n = 18; no reaction to separation from family members n = 4; impression of deafness n = 8
Non-verbal communication: 32 (7.6%)	Pointing n = 7, poor emotional expression; n = 19; no joint attention n = 5; lack of gesture n = 3; imitation n = 4
Other social behaviors: 41 (9.8%)	Social reciprocity (i.e., lack of shared enjoyment, interactivity, would not share games with peers) n = 12; integration problem noticed at school n = 10; other problems with sociability n = 20, i.e. relationship problems; does not differentiate between family members n = 1
<i>Delayed/deviant language development</i> (G) n = 235 (55.9%)	
Delayed language: n = 76 (18.1%)	Delayed language n = 27; language regression n = 8; language appeared later on n = 4; poor language n = 6; stagnation n = 6; difficulty in forming structural sentences or dialogue n = 3; cannot pronounce some words n = 4; rarely talks n = 4; language problems n = 5; problems with communication n = 9
No language n = 122 (29.0%)	Does not talk n = 42; no language n = 66; no babbling n = 6; did not communicate n = 10; total regression of language n = 8
Language comprehension n = 40 (9.5%)	No response to name n = 29; does not listen n = 4, no response to demands or questions n = 4; language comprehension n = 3
Other language anomalies n = 11 (2.6%)	Lack of imaginative play n = 3; jargon n = 2; echolalia n = 5; stereotyped/repetitive language n = 1; imitation n = 2
<i>Autistic-type behaviors</i> (G) n = 114 (27.1%)	
Stereotyped movements n = 62 (14.8%)	Stereotypes n = 33, swinging n = 15; hand-flapping n = 9; ticks n = 2; jumping n = 3; running n = 3; lecking n = 1; strange gestures n = 2
Need for routine/rituals n = 19 (4.5%)	Rituals n = 7; anxious when change occurs n = 4; angry at changes n = 4; resistant to change n = 3
Stereotyped/restricted interest n = 20 (4.7%)	Staring at light?? n = 3; fiddling?? with hands n = 2; head turning?? n = 3; only interested in specific objects n = 7; restricted interest n = 3; obsession n = 1
Persistent preoccupation with parts of objects n = 22 (5.2%)	Rotating car wheels n = 4; cords n = 3; napkin n = 1; pen n = 1; any object n = 1; playing with lights n = 2; making lines with objects (n = 4); opening/closing doors n = 4; banging an object n = 3; other n = 6
<i>Behavior difficulties not specific to autism</i> (G) n = 224 (53.3%)	
Attention and interest n = 50 (11.9%)	No interest in toys and games n = 17; not interested by his/her environment n = 20; attention deficit n = 14
Tantrums/opposition n = 66 (15.7%)	Screams n = 19; tantrums n = 5; opposition n = 13; aggressive n = 10; anger n = 24
Hyperactivity n = 31 (7.3%)	Hyperactivity n = 15; agitation n = 11; instability n = 5
Passivity n = 48 (11.4%)	Calm/quiet n = 16; apathetic n = 11; absent/"on the moon" n = 9; too good n = 3; no reaction n = 9
Anxiety/crying n = 48 (11.4%)	Crying, sadness n = 31, i.e., cries all the time; anxious and anxiety n = 21, i.e., unusual fears
Other n = 35 (8.3%)	General assertions about behaviors n = 17; laughing for no reason n = 3; strange games n = 5, auto-mutilation n = 7; other (11)
<i>Abnormalities concerning major physiological functions</i> (G) n = 61 (14.5%)	
Sleeping problems n = 36 (8.5%)	Sleeping disorder n = 29; insomnia n = 3; wakes up often n = 2; wakes up crying n = 2
Eating problems n = 25 (5.9%)	Feeding disorders n = 8; selectivity n = 1; difficulty in feeding n = 5; anorexia n = 3; mastication n = 3; inappropriate ingestion; vomiting n = 2; suction and weaning problems n = 3
Incontinency n = 9 (2.1%)	Not potty trained n = 8; fecal incontinence n = 1
<i>Anomalies in motor milestones</i> (G) n = 97 (23.0%)	
Delay n = 53 (12.5%)	Delayed walking n = 19; delayed sitting n = 17; no crawling on hands and knees n = 3; comprehension n = 3; cannot hold up own head n = 4; motor delay n = 15; motor imitation n = ??, no grasping n = 1
Hypotonia n = 29 (6.9%)	Hypotonia n = 23; difficulty in maintain postures n = 7; like a rag doll n = 3; head hypotonia n = 5
Hypertonia n = 10 (2.4%)	Walks on tiptoes n = 5; rigidity n = 6; cannot release objects
Other n = 22 (5.2%)	Strange gestures/posture n = 8, motor problems n = 8; balance n = 3; suction n = 3; not moving during pregnancy n = 3
<i>Perceptive abnormalities</i> (G) n = 49 (11.6%)	
Visual n = 8 (1.6%)	Fixation (light, hand) n = 5; does not react to visual stimuli n = 3; both visual and hearing insensitivity n = 1; hypersensitivity to all senses n = 1
Hearing problems n = 23 (5.5%)	Scared by certain noises (canalization 1) n = 5; lack of reaction to noises n = 18
Somatotropic problems n = 23 (5.5%)	Only happy in water n = 1; does not want to be touched, to be in a bath, or be dressed n = 11; insensitive to pain n = 10; warm/cold sensitivity n = 2
<i>Medical disorders</i> (G) n = 22 (5.2%)	

Table 1 (Continued)

Subcategories: n (%)	Common pattern of content within each subcategory: n
–	Epilepsy n = 7; visual disorders n = 2; hearing disorders n = 3; infections n = 3; digestive problems n = 5; nystagmus n = 1; growth delay
Loss of previously acquired skills (G) n = 38 (9%)	Overall delay n = 12; regression to a baby n = 1; abnormal development n = 2 Subjective feeling that the child is different from other children n = 7; bizarre behavior n = 1 No sense of danger n = 2 or reality n = 3; time or logic dysfunction n = 2; confused relationship with caregiver n = 2; hyper-ability in a specific skill n = 1; school problems n = 1; feeling invaded n = 1; problems with sexual identity n = 1; state of tension n = 2
Other concerns (G) n = 39 (9.2%)	
Idiosyncratic development n = 15 (3.6%)	
Oddness not otherwise specified n = 8 (1.9%)	
Other n = 13 (3.1%)	

contributions to the axes, to assess what they represent. Graphical plots were used to visualize the projections of the individuals and the variables on the first dimensions. The (adjusted) eigenvalues corresponding to each axis were also calculated to select the most explicative dimensions.

This exploratory method did not measure statistical significance, but highlighted the relationships between the variables that described the parents' concerns. It enabled us to calculate factorial axes (clinical dimensions) and to identify those parental groups that had common patterns of concern. Each individual was represented by a point, and it was then possible to calculate the distances between each individual and, thus, enable classification.

The second step was the hierarchical ascendant clustering (HAC) of coordinates calculated with the MCA (function "HCPC"). The aim was to find sub-profiles of individuals within a dataset, and to determine the relationships between the profiles and factors. The principle was to merge the closest clusters at each step of the algorithm, which meant choosing a metric (distance between pairs of observations) and a linkage criterion (distance between sets of observations).

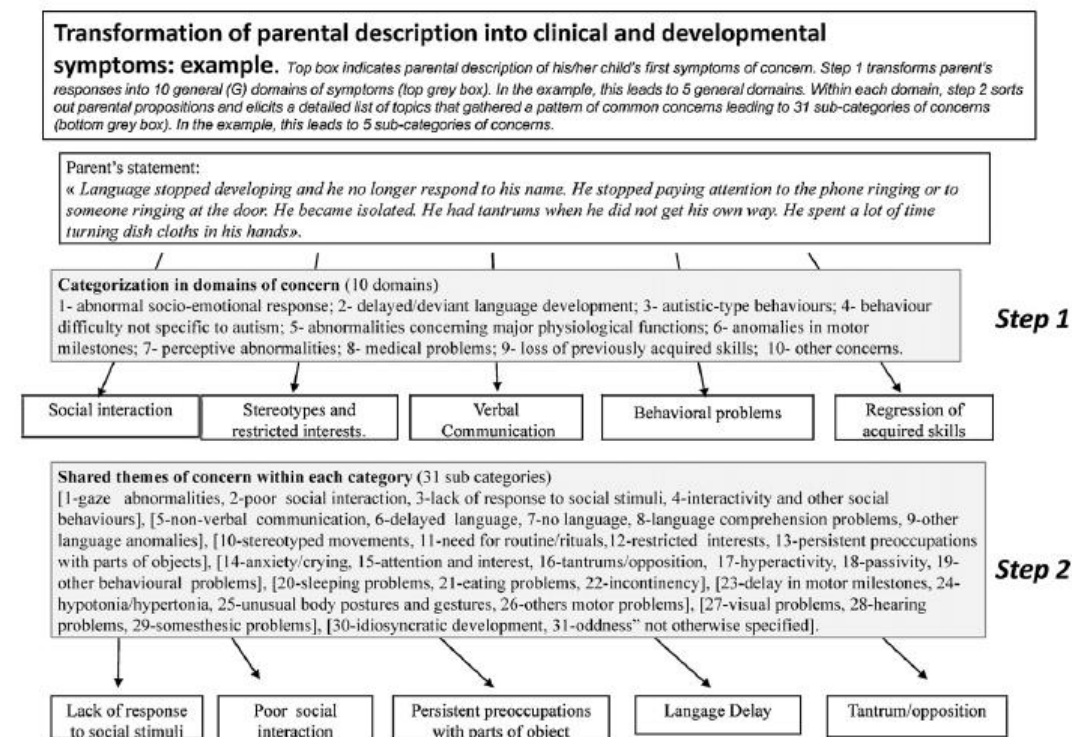


Fig. 2. Transformation of parental description into clinical and developmental symptoms: example. Top box indicates parental description of his/her child's first symptoms of concern. Step 1 transforms parent's responses into 10 general (G) domains of symptoms (top grey box). In the example, this leads to 5 general domains. Within each domain, step 2 sorts out parental propositions and elicits a detailed list of topics that gathered a pattern of common concerns leading to 31 sub-categories of concerns (bottom grey box). In the example, this leads to 5 sub-categories of concerns.

In our study, we calculated the matrix of distances using Euclidean distance (this is a natural choice as the axes calculated with MCA are perpendicular to each other) and Ward's criterion (this minimizes intra-cluster variance). An alternative to HAC is the *k*-means method, but its drawback is that the number of final clusters has to be selected. However, the *k*-means method is of particular interest when using HAC centroids as seeds for the algorithm. We actually applied this methodology as it included the "HCPC" function as a consolidation step.

3. Results

3.1. Symptoms and age at first parental concern, and age at diagnosis

The mean age of children was 19 months ($SD = 11.7$) when parents first reported warning signs, and 27 months ($SD = 17.5$; $n = 418/424$) when parents sought a first professional's advice. There was a wide range of ages when early characteristics were first noted, and 78% parents recognized a reason for concern before the child's second birthday. Parents described regressive events in no more than 10% of cases. The mean delay between the parents' first concern and receiving first professional advice was 5.2 months ($SD = 11.7$). Diagnosis was made by a professional after a mean time lag of 39.3 months ($SD = 44.4$) after the parents' first concerns. Children were, on average, 58.8 months ($SD = 47.5$) when they received a diagnosis from a medical doctor.

Table 1 shows the first symptoms that aroused parental concerns, listed according to the 10 major clinical domains (G), and divided into sub-categories. Examples of parental reporting are given in the far column to explain the coding procedure. We found that specific features of autism (abnormal socio-emotional development, delayed/deviant language development, autistic-type behaviors) and non-specific warning signs (behavior difficulties not specific to autism, abnormalities concerning major physiological functions, anomalies in motor milestones, perception abnormalities, medical disorders, other problems) were represented in equivalent proportions, respectively, at 78% ($n = 328$) and 72% ($n = 303$). In 56% questionnaires ($n = 236$) children exhibited both types of signs and in 18% questionnaires ($n = 78$) children exclusively exhibited non-specific warning signs.

The majority of parents (64.7%, $n = 272$) first noticed a set of problems directly related to abnormal socio-emotional development of their child (G). This category of concern included several subcategories. The most frequent subcategories were "poor social interaction" (33.7%; $n = 141$), when parents described their child as being "social withdrawn" ($n = 92$), "isolated", "in his/her own world" or "distant". A second sub-category was "gaze abnormalities" (25.4%; $n = 107$), where parents described avoidance of gaze, an absence of eye contact, or the feeling of an "empty stare" reflecting no expression. A "lack of response to social stimuli" was also frequently described ($n = 60$; 14%).

Delayed/deviant language development (G) was the second most significant domain within the warning signs, and was reported by 235 parents (55.9%). Parents were more worried by an absence of language or a delay in speech than by deviant features (e.g., echolalia) or problems related to language comprehension. Autistic-type behaviors (G) were described in only 114 questionnaires (27.1%).

Behavior difficulties not specific to autism (G) caused concern for half of the parents ($n = 224$; 53.3%). Among the most frequent problems (subcategories), we identified tantrum/opposition ($n = 66$; 15.7%), anxiety/crying ($n = 48$; 11.4%), passivity ($n = 48$; 11.4%), hyperactivity ($n = 31$; 7.3%), and lack of attention or interest (11.9%; $n = 50$), which was mainly reported by parents as "interested in nothing", "not interested in toys", or "lack of attention".

Among the other concerns, anomalies in motor milestones (G) were frequently noted ($n = 96$; 23.0%), including delay in motor milestones ($n = 53$; 12.5%), hypo- or hyper-tonicity ($n = 39$; 9.1%), and other abnormalities ($n = 22$; 5.2%) such as strange postures. Abnormalities concerning major physiological functions (G) (sleeping problems, eating problems, incontinency) were also reported by 59 (14.0%) parents. Perception abnormalities (G) (either lack of reaction or hyper-arousal) and various medical disorders aroused concerns in 49 (11.6%) and 23 (5.4%) parents, respectively. Global-developmental delay ($n = 18$, 4.2%) or the subjective feeling that their child was "strange" or "different" ($n = 18$, 4.2%) was rarely reported.

Univariate analysis showed that gender caused few significant differences except for poor social interaction, which was more common in boys (OR = 2.26 [95% CI: 1.17–4.53]; $p = 0.009$), and for several motor problems, which were more frequent in girls: i.e., anomalies in motor milestones (G) (OR = 0.42 [95% CI: 0.25–0.88]; $p = .001$), and motor delay (OR = 0.49 [95% CI: 0.25–0.88]; $p = 0.025$). The parents' gender did not cause a significant difference except for anxiety and crying, which were more frequently reported by mothers: (G) (OR = 0.26 [95% CI: 0.05–0.86]; $p = 0.022$).

3.2. Child's age, concerns, and time of diagnosis

Using univariate analysis, we first explored whether the 26 variables, including the 10 domains (G) and the 16 subcategories of parental concern (see Section 2), were significantly associated with age when the first worrying signs were observed, the age at first consultation, the age at diagnosis, the delay in consultation, and the delay in diagnosis. The significant results are presented in Table 2.

The age at first concern was significantly lower for children with anomalies in motor milestones (G), gaze abnormalities, lack of response to social stimuli, and eating and sleeping problems. As expected, the age of a child was higher

Table 2

Parental concerns significantly associated with age at first signs of autism spectral disorder (ASD), age at first consulting, age at diagnosis, delays in consultation and diagnosis (Mann–Whitney *U* test).

	Reported	Mean $\pm$ SD	Not reported	Mean $\pm$ SD	<i>U</i>	<i>p</i>
<i>Age at first signs of ASD (months)</i>						
No language	108	22 $\pm$ 9.9	270	17.6 $\pm$ 12.3	10,894	<.001
Tantrums/opposition	56	23.1 $\pm$ 10.6	324	18.1 $\pm$ 11.9	6424	0.001
Hypertonia	15	12.4 $\pm$ 8.6	365	19.1 $\pm$ 11.9	3626	0.028
Hypotonia	29	8.6 $\pm$ 8.4	349	19.7 $\pm$ 11.7	7924	<0.001
Gaze abnormalities	105	15.2 $\pm$ 9.9	268	20 $\pm$ 12.2	16,975	<0.001
Regression of acquired skills	34	23.2 $\pm$ 6.4	341	18.3 $\pm$ 12.2	3955	0.005
Lack of response to social stimuli	67	16.1 $\pm$ 8.8	313	19.4 $\pm$ 12.3	12,014	0.048
Language delay	75	24.7 $\pm$ 8.5	303	17.5 $\pm$ 12.1	6661	<0.001
Motor delay	54	13 $\pm$ 10.8	326	19.8 $\pm$ 11.7	11,879	<0.001
Restricted interests	116	22.5 $\pm$ 11.4	264	17.2 $\pm$ 11.7	11,276	<0.001
Verbal-communication problems	215	22 $\pm$ 9.9	160	14.3 $\pm$ 12.7	9540	<0.001
Eating problems	24	12.4 $\pm$ 10	352	19.1 $\pm$ 11.8	5286	0.012
Sleeping problems	39	13.4 $\pm$ 11.7	337	19.3 $\pm$ 11.7	8411	0.003
Other worries (G)	35	21.3 $\pm$ 16.3	341	13.4 $\pm$ 11.7	5224	0.02
<i>Age at first consultation (months)</i>						
Tantrums/opposition	57	32.3 $\pm$ 18.3	329	26 $\pm$ 13.4	7141	0.004
Hypotonia	28	14.8 $\pm$ 11	358	27.9 $\pm$ 14.2	7767	<0.001
Gaze abnormalities	108	23.2 $\pm$ 10.7	278	28.4 $\pm$ 15.4	17,967	0.002
Language delay	75	32.6 $\pm$ 15.9	309	25.6 $\pm$ 13.7	8073	<0.001
Motor delay	53	20.4 $\pm$ 13.5	333	28 $\pm$ 14.3	12,008	<0.001
Non-verbal communication	31	19.6 $\pm$ 11.6	355	27.6 $\pm$ 14.4	7364	0.002
Restricted interests	109	29.5 $\pm$ 14.4	277	25.9 $\pm$ 14.3	12,984	0.003
Verbal-communication problems	223	29.2 $\pm$ 14.2	163	23.8 $\pm$ 14.2	14,068	<0.001
Sleeping problems	39	21.6 $\pm$ 12.2	347	27.5 $\pm$ 14.5	8596	0.005
Motor problems	94	19.9 $\pm$ 13	292	29.2 $\pm$ 14.1	19,322	<0.001
Other worries (G)	37	32.8 $\pm$ 18	349	26.3 $\pm$ 13.8	5093	0.033
<i>Age at first diagnosis (months)</i>						
Hyperactivity	23	58.4 $\pm$ 27.2	214	45.3 $\pm$ 21.6	1718	0.017
Poor social interaction	87	49.3 $\pm$ 21.8	151	45 $\pm$ 22.7	5354	0.017
Other worries (G)	24	54 $\pm$ 24.2	214	45.7 $\pm$ 22.1	1871	0.029
<i>Delay until consultation (months)</i>						
Stereotypes	59	9.1 $\pm$ 8.4	307	8.2 $\pm$ 11.4	7605	0.046
No language	105	5.9 $\pm$ 8.3	261	9.3 $\pm$ 11.7	16,191	0.005
Verbal-communication problem (G)	212	7.2 $\pm$ 10.7	154	9.8 $\pm$ 11.1	18,734	0.027
Stereotypes/restricted behaviors (G)	104	9.6 $\pm$ 9.7	262	7.8 $\pm$ 11.4	11,108.5	0.005
Other worries (G)	34	11.5 $\pm$ 11.9	332	8 $\pm$ 10.8	4518	0.05
Reported by father	61	6.6 $\pm$ 10.5	268	8.8 $\pm$ 11.1	9658	0.024
Non-specific warning signs only	58	11.4 $\pm$ 12.6	303	7.7 $\pm$ 10.5	7414	0.036
<i>Diagnosis delay (months)</i>						
Verbal communication problem (G)	142	24.5 $\pm$ 22.1	83	30 $\pm$ 23.3	6880	0.036
Other worries (G)	21	34.2 $\pm$ 22.7	199	27.6 $\pm$ 24.7	1534	0.045
Reported by father	169	19 $\pm$ 19.6	33	27.5 $\pm$ 22.7	3554	0.012
Non-specific warning signs only	27	31.8 $\pm$ 20.6	198	25.8 $\pm$ 22.9	2023	0.04

(G), parents' concern; SD, standard deviation.

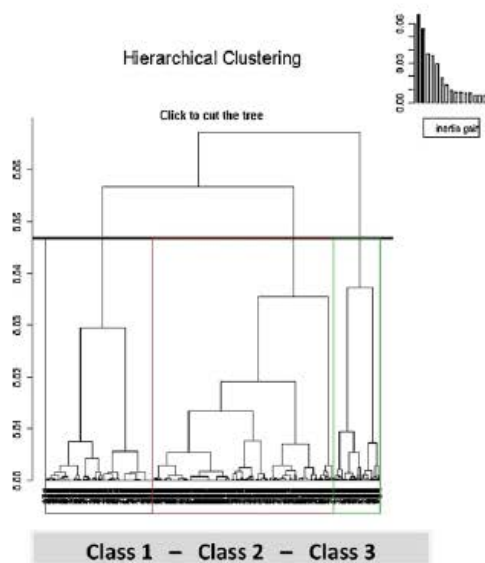
for delayed/deviant language development (G), tantrum/opposition behaviors, autistic-type behaviors (G), with these symptoms usually appearing later during development. The age when the parent received a diagnosis varied according to the presence or absence of three variables: poor social interaction, hyperactivity, and other warning signs (G), which included mainly non-specific developmental problems or worries about their child "being different". Finally, using an asymptotic Wilcoxon rank-sum test, the group of parents that noted warning signs that were not related to the clinical dimensions of autism ($n = 78$; 18%) reported concerns at an earlier age (14.35 ± 12 months) compared to parents whose children had at least one symptom related to clinical autism ($n = 343$; 81%; 19.52 ± 11.6 months). In addition, a diagnosis of autism was made after a longer delay (34.9 ± 22 months vs. 27.6 ± 24.7 months; p -value = 0.045) for parents who reported exclusively non-specific signs (data not shown in the tables).

3.3. Multivariate modeling

The MCA revealed three axes from which an ascending hierarchical classification was made (Fig. 3A). Table 3 summarizes the characteristics of each class in the model in terms of relative frequency: it shows parents' concerns that contributed most to each class. Cluster 1 was characterized by a higher frequency of children who aroused worries because of motor abnormalities (G) (48.1%), passivity (27%), medical disorders (G) (11.8%), attention problems (22.2%), and gaze abnormalities

Multiple correspondence analysis of early signs of concerns (3A) and association of the obtained classes with age of first concerns and age for seeking professional advice (3B)

3A: Hierarchical clustering based on 431 parents' answers



3B: Boxplots comparing three clusters of parents' answers according to the age of first concerns (n=381) and the age for seeking professional advice (n=375). Kruskal Wallis test $p < 0.001$

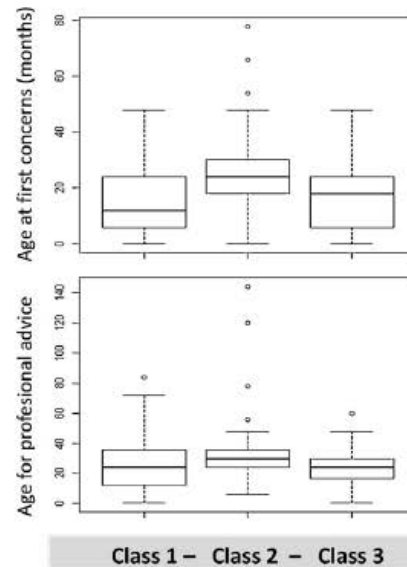


Fig. 3. Multiple correspondence analysis of early signs of concerns (A) and association of the obtained classes with age of first concerns and age for seeking professional advice (B). (A) Hierarchical clustering based on 431 parents' answers and (B) Boxplots comparing three clusters of parents' answers according to the age of first concerns (n = 381) and the age for seeking professional advice (n = 375). Kruskal–Wallis test $p < 0.001$.

(37%). Frequency of other behavioral problems, autistic-type behaviors (G), poor social interaction, and verbal-communication abnormalities (G) were lower.

Cluster 2 included the children's profile that had a greater lack of response to social stimuli (25%), poor social interactions (42.6%), autistic-type behaviors (G, 34.8%), and verbal-communication abnormalities (G), (85.6%). In this class, concerns related to motor-developmental abnormalities (G), anxiety/crying, gaze abnormalities, hyperactivity, and sleeping and eating problems, did not exceed 10%.

In cluster 3, we found children who had a higher frequency of behavior difficulties not specific to autism, such as tantrums/opposition (30.7%), anxiety/crying (71.1%), hyperactivity (17.3%), sleeping disorders (61.5%), eating problems (30.7%), and perception abnormalities (34.6%). Problems related to poor social interactions were rarely reported.

The vast majority of children who aroused parental concerns because of non-specific signs only were included in cluster 1. Boys were more represented in cluster 2; girls were more represented in cluster 1. Finally, clusters 1 and 3 were the most potent predictors for a lower age of first-concern (Fig. 3B) and a lower age when parents sought professional advice.

4. Discussion

Despite the wide range of ages when parents first noticed worrisome signs, our study provides evidence that some features of a child's development can raise concerns during infancy, long before a diagnosis of autism. The majority of parental concerns were related to early socio-affective development, and repetitive interests and behaviors. Nevertheless, only gaze abnormalities, delayed language development, and the absence of a child being able to answer to their name, are clinical signs that are actively assessed by clinicians (Baranek, 1999; Oosterling et al., 2009), and are a common cause of parental concern when directly expressed in this way. Other manifestations were easily recognizable, but needed to be derived from the terms that parents used. Sometimes worries were too general (e.g., "does not communicate") and were not

Table 3

Parental concern according to the three classes obtained after multiple analyses were performed.

	Cla.Mod (%)	Mod.Cla (%)	Global (%)	p-Value	t-Test
CLUSTER 1: "Passive/motor group" (n = 135)					
<i>Warning signs reported:</i>					
Passivity	82.2	27.4	11.5	<0.001	6.85
Motor abnormalities (G)	68.4	48.1	24.2	<0.001	7.73
Medical disorders (G)	69.5	11.8	5.8	<0.001	3.32
Attention	50.8	22.2	15	0.007	2.66
Gaze abnormalities	45.8	37	27.8	0.005	2.78
<i>Warning signs not reported:</i>					
Verbal communication abnormalities (G)	67.6	83.7	42.7	<0.001	12.12
Stereotypic/restricted behaviors (G)	41.4	86.6	72.1	<0.001	4.71
Poor social interaction	39.7	79.2	68.7	0.001	3.18
Anger/tantrum	39.6	97.7	85.1	<0.001	5.52
Lack of response to social stimuli	39.6	94.8	82.6	<0.001	4.82
Anxiety/crying	38.6	94.8	84.6	<0.001	4.16
Perception abnormalities (G)	37.4	98.5	90.7	<0.001	4.06
Hyperactivity	37	99.2	92.5	<0.001	3.9
Sleeping problems	36.9	96.2	90	0.002	2.99
CLUSTER 2: "autism-like group" (n = 204)					
<i>Warning signs reported:</i>					
Verbal-communication abnormalities (G)	77.6	85.2	57.2	<0.001	11.97
Lack of response to social stimuli	75	25	17.3	<0.001	4.08
Poor social interactions	71.3	42.6	31.2	<0.001	5.05
Anger/tantrums	67.2	19.1	14.8	0.018	2.36
Stereotypic/restricted behaviors (G)	65.1	34.8	27.8	0.001	3.09
<i>Warning signs not reported:</i>					
Motor abnormalities (G)	64.1	93.1	75.7	<0.001	8.56
Sleeping problems	57.3	99	90	<0.001	6.48
Gaze abnormalities	57.2	97	88.4	<0.001	5.59
Passivity	56.7	78.4	72.1	0.005	2.79
Anxiety/crying	56.7	92.1	84.6	<0.001	4.2
Attention	55.4	90.1	84.9	0.003	2.92
Feeding problems	55.1	99	93.6	<0.001	4.61
Medical disorders (G)	54.6	98.5	94.1	<0.001	3.79
CLUSTER 3: "non-specific behaviors group" (n = 52)					
<i>Warning signs reported:</i>					
Sleeping problems	82	61.5	9.9	<0.001	10.6
Anxiety/crying	61.6	71.1	15.3	<0.001	10.06
Feeding problems	64	30.7	6.3	<0.001	6.02
Perception abnormalities (G)	50	34.6	9.2	<0.001	5.53
Hyperactivity	31	17.3	7.41	0.015	2.41
Anger/tantrum	27.5	30.7	14.8	0.002	3.02
<i>Warning signs not reported:</i>					
Poor social interactions	16.72	86.5	68.7	0.003	2.95

Cla.Mod, the proportion of individuals having the modality (in the whole dataset) who are in this cluster; Mod.Cla, the proportion of the individuals of this cluster having the modality; Global, the proportion of individuals having the modality in the whole dataset.

always referred to by the clinical targets recommended by evidence-based guidelines. For instance, within the social-communication dimension, parents would preferentially notice social withdrawal or qualify their child as being in "his/her own bubble", rather than evoking problems with emotional interactivity or pointing.

Concerns about social development or autistic behaviors are frequent but not exclusive. We found that the earliest warning signs were frequently not specific to autism. Most parents reported at least one general sign not related to features associated with a diagnosis of autism. Motor peculiarities, sensory reactivity, atypical regulation of emotions, a lack of attention, an abnormal level of activity, or sleeping problems were some of the common features evoked. These concerns occurred at varying ages and it is noteworthy that most of the concerns related to a diagnosis of autism were clearly not the earliest concerns evoked by parents (Bryson, Zwaigenbaum, & Roberts, 2004; Short & Schopler, 1988; Stone, McMahon, Yoder, & Walden, 2007). In contrast, many non-specific manifestations were described more prominently to occur earlier in infancy. Such manifestations accompany changes in other aspects of behavior that mark the emergence of autistic symptoms, which may be more difficult to pinpoint at an earlier stage (Bryson, Bradley, Thompson, & Wainwright, 2008; Geron et al., 2009; Ozonoff et al., 2009).

A good screening strategy should search for more complex inter-subjective impairments than the basic signs spotted during standard clinical observations. The description of the unique relationship between a child and its caregiver should

mirror more complex interpersonal relationships (Muratori & Maestro, 2007). Therefore, the value of a parent's spontaneous expression of concern about their child should be reconsidered as a practical clue that reflects more complex interactions, and should engage clinicians in further more specific investigations. In some cases, pediatricians and other health-care providers may dismiss a parent's concerns, considering that the public media have significantly increased awareness, or that parents are excessively anxious with regard to variations in normal development (Caronna, Augustyn, & Zuckerman, 2007).

Our results may encourage clinicians to consider parents as vigilant observers. Explicitly, investigations of parental concerns with appropriate questioning may enable us to identify children who need closer monitoring and surveillance for early signs of ASD. However, the specific signs of autism described in detail on the Internet tend to influence parents to adopt more stereotyped descriptions.

We found a bias in the usual screening of autism when we focused on features specific to autism. Parents who reported only general concerns about their child were alerted earlier, but had a longer delay until diagnosis. Therefore, we recommend pediatricians should keep a close watch on concerns involving motor development, temperament, and level of activity. Secondly, if any doubt persists, referral to a child psychiatrist may be warranted.

Universal screening procedures are impeded by the varying patterns of onset. On the basis of parental reports, we have identified three different clinical profiles that contain similarities in the patterns of concerns. These profiles may correspond to recognizable steps within a gradual emergence process, as has been reported in some prospective studies (Ozonoff, Heung, Byrd, Hansen, & Hertz-Picciotto, 2008). Some studies (Baghdadi et al., 2003; Hoshino et al., 1987; Short & Schopler, 1988), but not all (De Giacomo & Fombonne, 1998; Rogers & DiLalla, 1990; Volkmar et al., 1985) indicate a different prognosis depending on the age at recognition. This may provide evidence that some of these profiles account for distinct trajectories or clinical sub-groups.

The variety of parental concerns also mirrors individual differences in perceptions and descriptions among parents. Depending on the terms used by parents to express a concern, a clinician may not be oriented towards an anomaly in social development. A proposition, such as a "lack of interest" may encompass either social-attention problems or cognitive attention. Also, it is likely that "abnormal emotional response", frequently reported by parents, may refer to emotional reciprocity or to autistic behavior. Therefore, it is important to explore parents' worries and to help reformulate these worries to make them more specific.

Concerns also depend on the expectations that parents may have towards their child, which are determined by several parameters, including the social context. We found that concerns about social development are less likely to be raised for girls. These abnormalities fit the atypical clinical presentation of girls. They are also often misattributed to have a "shy temperament", which is a common pattern of copying conferred to young girls (Bumiller, 2008; Miller, 2003). Being a father or a mother may also influence these expectations, although there was no statistical difference in parent gender in our sample (although only a few fathers filled in the questionnaire compared to mothers). However, we did find that mothers were more sensitive to the abnormal emotional responses of their child. Such concerns may be linked to difficulties in emotional adjustment that mothers are more prone to notice because they often experience a closer proximity to their child during infancy.

No other study, with a similar design and such a large sample size, has focused on autistic children by analyzing parental reports. The large number of 459 questionnaires enabled us to scrutinize concerns in more detail and to include more categories in the analysis than previous studies with a similar design (Conrod & Stone, 2004; Goin, 2004; Young et al., 2003). The open-ended form of the questionnaire enabled us to identify spontaneous concerns that have not been currently explored in structured questionnaires or in evidence-based checklists on clinical targets. However, despite these strengths, the current study suffers from a number of limitations related to the accuracy of the parents' reports.

Retrospective reports are prone to recall bias or a "telescoping effect" (Neter & Waksberg, 1964), which is a tendency of parents to report a later age of symptom recognition. This influences the perception of the timing when autism emerges. To evaluate this effect, we compared children, adolescents, and adults. Given that they did not exhibit major changes in early parental concerns, we kept all the subjects together in our analyses (data not shown). However, we found that children received a diagnosis more often and earlier than adults, which probably reflects changes to the French medical practice over the past 20 years (Chamak et al., 2011). The second limitation of this study was that diagnosis status was not validated by professionals. However, participants were recruited from specialized care units and parent associations.

In addition, our analysis could have included more factors that may have influenced the parents' reports, such as socio-economic data. Low-income parents are known to receive a later diagnosis of their child (Mandell et al., 2005). But it is also noteworthy that the French healthcare system is free and that a diagnosis is not a mandatory condition for initiating treatment. Finally, the influence of the initial risk-status of the child was not included in the analyses. All these factors may delay or precipitate a parent's concerns and, consequently, may affect the timing of appropriate assessment. These factors should be considered in future studies.

We conclude that asking parents open-ended questions about their child and appreciating their concerns may constitute a valid resource to identify young children in need of closer monitoring and surveillance with regard to ASD. Their experiences underline the necessity to improve the appraisal of non-specific warning signs, which should be integrated into the early-screening strategies for autism.

Acknowledgements

This research was supported by a grant from the Fondation de France. We would like to thank the psychiatrists, the care units and the associations of parents who agreed to distribute the questionnaire, and the parents who accepted to fill in the questionnaire.

References

- Baghdadi, A., Picot, M. C., Pascal, C., Pry, R., & Aussilloux, C. (2003). Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 12, 122–127.
- Baranek, G. T. (1999). Autism during infancy: A retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9–12 months of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 213–224.
- Bryson, S. E., Zwaigenbaum, L., & Roberts, W. (2004). The early detection of autism in clinical practice. *Paediatrics and Child Health*, 9, 219–221.
- Bryson, S. E., Bradley, E. A., Thompson, A., & Wainwright, A. (2008). Prevalence of autism among adolescents with intellectual disabilities. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53, 449–459.
- Bumiller, K. (2008). Quirky citizens: Autism, gender, and reimagining disability. *Signs: Journal of Women in Culture and Society*, 33, 967–991.
- Caronna, E. B., Augustyn, M., & Zuckerman, B. (2007). Revisiting parental concerns in the age of autism spectrum disorders: The need to help parents in the face of uncertainty. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 161, 406–408.
- Chamak, B., Bonniau, B., Oudaya, L., & Ehrenberg, A. (2011). The autism diagnostic experiences of French parents. *Autism*, 15, 83–97.
- Coonrod, E. E., & Stone, W. L. (2004). Early concerns of parents of children with autistic and nonautistic disorders. *Infants and Young Children*, 17, 258–268.
- De Giacomo, A., & Fombonne, E. (1998). Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 7, 131–136.
- Garon, N., Bryson, S. E., Zwaigenbaum, L., Smith, I. M., Brian, J., Roberts, W., et al. (2009). Temperament and its relationship to autistic symptoms in a high-risk infant sib cohort. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37, 59–78.
- Gillberg, C., Ehlers, S., Schaumann, H., Jakobsson, G., Dahlgren, S. O., Lindblom, R., et al. (1990). Autism under age 3 years: A clinical study of 28 cases referred for autistic symptoms in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 31, 921–934.
- Glascie, F. P., MacLean, W. E., & Stone, W. L. (1991). The importance of parents' concerns about their child's behavior. *Clinical Pediatrics*, 30, 8–11.
- Glascie, F. P., Macias, M. M., Wegner, L. M., & Robertshaw, N. S. (2007). Can a broadband developmental-behavioral screening test identify children likely to have autism spectrum disorder? *Clinical Pediatrics*, 46, 801–805.
- Goin, R. P. (2004). Parental reports of the development of autism in their children: The relevance of regression, comorbidity, and genetics in the detection of early characteristics. Dissertation Abstracts International, 64(7-B), 3558. Retrieved from PsychInfo database.
- Goin-Kochel, R. P., Mackintosh, V. H., & Myers, B. J. (2006). How many doctors does it take to make an autism spectrum diagnosis? *Autism*, 10, 439–451.
- Harrington, J. W., Patrick, P. A., Edwards, K. S., & Brand, D. A. (2006). Parental beliefs about autism. *Autism*, 10, 452–462.
- Hoshino, Y., Kaneko, M., Yashima, Y., Kumashiro, H., Volkmar, F. R., & Cohen, D. J. (1987). Clinical features of autistic children with setback course in their infancy. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 41, 237–245.
- Howlin, P., & Asgharian, A. (1999). The diagnosis of autism and Asperger syndrome: Findings from a survey of 770 families. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41, 834–839.
- Johnson, C. P., Myers, S. M., & The Council on Children with Disabilities. (2007). Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120, 1183–1215.
- Klin, A., Lang, J., Cicchetti, D. V., & Volkmar, F. R. (2000). Brief report: Interrater reliability of clinical diagnosis and DSM-IV criteria for autistic disorder: Results of the DSM-IV autism field trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30, 163–167.
- Latif, A. H. A., & Williams, W. R. (2007). Diagnostic trends in autistic spectrum disorders in the South Wales valleys. *Autism*, 11, 479–487.
- Lung, F. W., Shu, B. C., Chiang, T. L., & Lin, S. J. (2010). Parental concerns based general developmental screening tool and autism risk: The Taiwan National Birth cohort study. *Pediatric Research*, 67, 226–231.
- Mandell, D. S., Novak, M. M., & Zubritsky, C. D. (2005). Factors associated with age of diagnosis among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 116, 1480–1486.
- Mansell, W., & Morris, K. (2004). A survey of parents' reactions to the diagnosis of an autistic spectrum disorder by a local service. *Autism*, 8, 387–407.
- Miller, J. K. (2003). *Women from another planet? Our lives in the universe of autism* Bloomington: 1st Books Library.
- Muratori, F., & Maestri, S. (2007). Autism as a downstream effect of primary difficulties in intersubjectivity interacting with abnormal development of brain connectivity. *International Journal for Dialogical Science*, 2, 93–118.
- Neter, J., & Waksberg, J. (1964). A study of response errors in expenditures data from household interviews. *Journal of the American Statistical Association*, 59, 18–55.
- Ohta, M., Nagai, Y., Hara, H., & Sasaki, M. (1987). Parental perception of behavioral symptoms in Japanese autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 549–563.
- Oosterling, I. J., Swinkels, S. H., Gaag, R. J., Visser, J. C., Dietz, C., & Buitelaar, J. K. (2009). Comparative analysis of three screening instruments for autism spectrum disorder in toddlers at high risk. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 897–909.
- Osborne, L. A., & Reed, P. (2008). Parents' perceptions of communication with professionals during the diagnosis of autism. *Autism*, 12, 309–324.
- Ozonoff, S., Heung, K., Byrd, R., Hansen, R., & Hertz-Picciotto, I. (2008). The onset of autism: Patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism research*, 1, 320–328.
- Ozonoff, S., Young, G. S., Steinfeld, M. B., Hill, M. M., Cook, L., Hutman, T., et al. (2009). How early do parent concerns predict later autism diagnosis? *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 30, 367–375.
- Pinto-Martin, J. A., Young, L. M., Mandell, D. S., Pogosyan, L., Giarelli, E., & Levy, S. E. (2008). Screening strategies for autism spectrum disorders in pediatric primary care. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 29, 345–350.
- Pulsifer, M. B., Hoon, A. H., Palmer, F. B., Gopalan, R., & Capute, A. J. (1994). Maternal estimates of developmental age in preschool children. *The Journal of Pediatrics*, 125, S18–S24.
- Rogers, S. J., & DiLalla, D. L. (1990). Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 863–872.
- Rogers, B. T., Booth, L. J., Duffy, L. C., Hassan, M. B., McCormick, P., Snitzer, J., et al. (1992). Parents' developmental perceptions and expectations for their high-risk infants. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 13, 102–107.
- Rogers, S. J. (2009). What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism research*, 2, 125–137.
- Saint-Georges, C., Cassel, R. S., Cohen, D., Chetouani, M., Laznik, M.-C., Maestri, S., et al. (2010). What studies of family home movies can teach us about autistic infants: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4, 355–366.
- Short, A. B., & Schopler, E. (1988). Factors relating to age of onset in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 207–216.
- Siklos, S., & Kerns, K. A. (2007). Assessing the diagnostic experiences of a small sample of parents of children with autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 28, 9–22.

- Stone, W. L., McMahon, C. R., Yoder, P. J., & Walden, T. A. (2007). Early social-communicative and cognitive development of younger siblings of children with autism spectrum disorders. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 161, 384–390.
- Volkmar, F. R., Stier, D. M., & Cohen, D. J. (1985). Age of recognition of pervasive developmental disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 142, 1450–1452.
- Wetherby, A. M., Woods, J., Allen, L., Cleary, J., Dickinson, H., & Lord, C. (2004). Early indicators of autism spectrum disorders in the second year of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 473–493.
- Wetherby, A. M., Watt, N., Morgan, L., & Shumway, S. (2007). Social communication profiles of children with autism spectrum disorders late in the second year of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37, 960–975.
- Young, R. L., Brewer, N., & Pattison, C. (2003). Parental identification of early behavioural abnormalities in children with autistic disorder. *Autism*, 7, 125–143.
- Zwaigenbaum, L., Thurm, A., Stone, W., Baranek, G., Bryson, S., Iverson, J., et al. (2007). Studying the emergence of autism spectrum disorders in high-risk infants: Methodological and practical issues. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37, 466–480.
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Lord, C., Rogers, S., Carter, A., Carver, L., et al. (2009). Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: Insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics*, 123, 1383–1391.
- Zwaigenbaum, L. (2010). Advances in the early detection of autism. *Current Opinion in Neurology*, 23, 97–102.

3.2. Synopsis de l'étude 2 : Facteurs de risque pré, néo et périnataux de l'autisme

Les premières recherches ayant établi un lien entre les complications pré, péri et néonatales et l'autisme datent des années 50 (Pasamanik et al, 1956). Depuis, une accumulation des données va dans ce sens, sans permettre de clarifier la nature de ce lien : ont-elles un rôle causal ? Agissent-elles secondairement en modifiant l'expression de l'autisme chez des individus présentant une vulnérabilité génétique préalable ? Sont-elles un épiphénomène, ayant simplement des facteurs de risques partagés avec l'autisme ?

Plusieurs considérations sur les troubles envahissants du développement rendent ces questions importantes :

- 1) L'hérédité de l'autisme est incomplète, ce qui implique la participation de facteurs de risques non héréditaires à la genèse de l'autisme. Par exemple une atteinte cérébrale pendant la grossesse pourrait induire des modifications épigénétiques aboutissant à l'autisme. Un modèle multifactoriel conjuguant des facteurs génétiques et environnementaux pourrait être envisagé (Hallmayer et al., 2011; Schaaf et al, 2011).
- 2) L'augmentation de prévalence de l'autisme, si elle ne s'explique pas totalement par l'amélioration du dépistage et l'augmentation des diagnostics de substitution, doit mettre en jeu des facteurs de risques environnementaux, puisque cette échelle de temps n'est pas compatible avec des modifications génétiques liées à la pression de l'évolution (Schieve et al., 2011).
- 3) On retrouve des anomalies morphologiques structurales chez certains patients qui font évoquer une période de vulnérabilité in utero ou en post natal précoce (Boddaert et al., 2009). A ce titre, certains facteurs de risques environnementaux ne sont associés à l'autisme que si leur survenue intervient en même temps que le développement précoce cérébral (Kim et al., 2010).
- 4) Enfin, l'identification de facteurs de risques pré, péri ou néonataux a des implications sur la prévention primaire de l'autisme.

Afin d'esquisser des conclusions sur le rôle des facteurs obstétricaux et la magnitude de leur effet, une synthèse de la littérature existante est indispensable. Ces résultats sont en effet très divergents. Un problème tient à la variabilité des méthodologies mises en œuvre. Dans la plupart des cas, ni le recrutement des patients, ni le recueil des données obstétricales ne reposent sur des critères standardisés, induisant de nombreux biais. Pour les facteurs obstétricaux en particulier, la nomenclature est variable selon les pays. Les données peuvent

être aussi bien issues des dossiers médicaux obstétricaux, extraites sous une forme simplifiée dans la base de données d'un registre national, ou rapportées rétrospectivement par les parents. La liste des facteurs étudiés diffère d'une étude à l'autre. Certaines privilégient des scores globaux agrégeant un ensemble de facteurs et ne permettant pas de mesurer l'influence individuelle de chacun. Plusieurs auteurs ont ainsi tenté de définir des procédures pour identifier des critères de validité méthodologique d'une étude qui autorisent sa comparabilité (Kolevzon et al., 2007). Un très faible nombre d'études répond à ces critères. En particulier, on compte très peu de cohortes épidémiologiques, ce qui devrait être un pré-requis pour toute l'évaluation de facteurs de risque. Gardener et coll. ont publié pour leur part une meta-analyse (Gardener et al., 2009a, 2011) en appliquant des critères d'inclusion beaucoup moins stricts. Ils ont ainsi sélectionné 40 études publiées jusqu'en mars 2007. Or, de nouvelles études méthodologiquement valides ont été publiées depuis. Nous avons donc réalisé une revue de la littérature exhaustive et actualisée sur les facteurs de risques pré, péri et néonataux des troubles envahissants du développement, en recensant sur Medline les études cas-témoins publiées jusqu'en mars 2011.

Plutôt que d'adopter des critères d'inclusion trop restrictifs, nous avons décrit précisément la méthodologie de chaque étude et précisé si elle répondait ou pas à chacun des critères de sélection définis par Kolevzon et coll. (2007). L'idée était de construire un outil opératoire et transversal pour que les chercheurs puissent facilement accéder aux résultats existants, relatifs à un facteur de risques donné et à la méthodologie déjà mise en œuvre pour l'évaluer. Nous avons identifié ainsi 85 études chez qui nous avons rapporté :

- 1) le design général : rétrospectif, prospectif, analyse de registres
- 2) les caractéristiques du groupe clinique étudié : taille du groupe, diagnostics retenus (autistes seuls ou TED), la classification nosographique utilisée, l'évaluation cognitive associée, l'exclusion ou pas de comorbidité neurodéveloppementale
- 3) description du groupe contrôle (fratrie, sujets sains, sujets non autistes appariés au QI).
- 4) description du facteur de risques et des différents formats utilisés pour le décrire (variable catégorielle ou continue, moyen de mesure, cut-off score...)
- 5) source des informations obstétricales
- 6) l'ensemble des résultats significatifs et non significatifs retrouvés, en précisant les *odd ratios*, avec ou sans ajustement. Les résultats les plus significatifs issus des études épidémiologiques les plus rigoureuses ont été mis en avant.

Pendant la période prénatale, les facteurs de risques retrouvés de façon plus consistante sont : l'âge paternel (Croen et al, 2007 ; Dawson et al, 2009 ; Durkin et al., 2008 ; Grether et al, 2009; Hultman et al, 2010 ; King et al, 2009 ; Sasanfar et al.,2010 ; Shelton et al, 2010 ; Tsuchiya et al., 2008; Williams et al, 2008 ; Zhang et al., 2010) et maternel avancé (Bilder et al, 2009 ; Buchmayer et al., 2009 ; Burstyn et al., 2007 ; Dawson et al., 2009 ; Durkin et al., 2008 ; Grether et al., 2009 ; Haglund et al, 2010 ; King et al., 2009 ; Mann et al, 2010 ; Shelton et al., 2010 ; Williams et al., 2008), la primiparité (Bilder et al., 2009 ; Croen et al, 2008 ; Dawson et al., 2009 ; Durkin et al., 2008 ; Hultman et al., 2010 ; Sasanfar et al., 2010 ; Zhang et al., 2010), les médications pendant la grossesse (Christensen et al., 2013 ; Croen, Grether et al, 2011 ; Dodds et al., 2010) et le fait d'avoir une mère née à l'étranger (Buchmayer et al., 2009 ; Haglund & Källén, 2010 ; Hultman et al., 2010 ; Williams et al., 2008). L'influence de la pré-éclampsie maternelle, du diabète gestationnel, des vomissements, du stress pendant la grossesse ou des infections prénatales doit encore être précisée pour déterminer un risque d'autisme.

Pendant la période péri et néonatale on retient la prématurité légère, soit inférieure à 37 semaines d'aménorrhée (Brimacombe et al, 2007 ; Buchmayer et al., 2009 ; Dodds et al., 2010 ; Durkin et al., 2008 ; Finegan et al, 1979 ; Guillem et al, 2006 ; Haglund et al, 2010 ; Hultman et al, 2002 ; Maimburg et al, 2006 ; Wilkerson et al, 2002 ; Williams et al., 2008), l'extrême prématurité (Durkin et al., 2008 ; Eaton et al, 2001 ; Larsson et al., 2005 ; D. Schendel et al, 2008), la présentation par le siège (Bilder et al., 2009 ; Levy et al, 1988 ; Maimburg et al, 2006; Wilkerson et al., 2002), les césariennes programmées (Burstyn et al., 2010 ; Glasson et al., 2004 ; Haglund et al, 2010 ; Maimburg et al, 2006), un score d'APGAR bas (Bryson et al, 2008; Buchmayer et al., 2009; Finegan et al, 1979 ; Hultman et al., 2002 ; Larsson et al., 2005 ; Maimburg et al, 2006), une hyper bilirubinémie (Buchmayer et al., 2009 ; Juul-Dam, et al, 2001 ; Maimburg et al, 2006 ; Maimburg et al, 2010 ; Sugie et al, 2005), un retard de croissance intra utérin (Buchmayer et al., 2009 ; Eaton et al., 2001 ; Hultman et al., 2010 ; Hultman et al., 2002 ; Larsson et al., 2005), un faible poids de naissance (Burd et al, 1999 ; Burstyn et al., 2010 ; Croen et al, 2002 ; Deykin et al, 1980 ; Eaton et al., 2001 ; Finegan et al, 1979 ; Haglund et al, 2010 ; Hultman et al., 2010 ; Hultman et al., 2002 ; Karmel et al., 2010 ; Knobloch et al, 1975 ; Larsson et al., 2005 ; Maimburg et al, 2006 ; Schendel et al, 2008), des anomalies morphologiques congénitales (Buchmayer et al., 2009 ; Dawson et al., 2009 ; Dodds et al., 2010 ; Guillem et al., 2006 ; Hultman et al., 2002 ; Lauritsen et al., 2002 ; Links et al., 1980 ; Maimburg et al, 2006 ; Schendel et al, 2008; Tripi et al., 2008 ; Wier et al, 2006) et les encéphalopathies néonatales (Badawi et al., 2006 ; Buchmayer et al., 2009 ; Dodds et al., 2010 ;

Maimburg et al., 2008). A l'exception de ces dernières, l'ensemble des *odd ratios* reste inférieur à 3.

Ces résultats amènent quelques points de discussion. Parmi un ensemble de résultats souvent hétérogènes, la liste des événements obstétricaux potentiellement impliqués dans l'autisme est finalement moins longue qu'attendue et devrait inciter à insister sur l'harmonisation du recueil de données obstétricales. La plupart des variables étudiées sont catégorielles avec des « cut-off score » différents. Elle doit bien sûr s'étendre aux facteurs d'exposition prénatale, qui ont été peu étudiés ici.

A première vue, les facteurs de risques pré, péri, néonataux ne peuvent pas être identifiés à une comorbidité étiologique, prévalant sur l'ensemble des sujets autistes ou alors elles contribuent à un risque de manière modérée, voire modeste.

Les analyses stratifiées permettent néanmoins de ségréger des groupes de patients chez qui certains risques sont plus importants : le risque lié au faible poids de naissance est ainsi nettement plus élevé chez les filles nées à terme (Schendel et al, 2008) et celui de la prématurité, chez les filles nées avant 33 semaines d'aménorrhée. Il monte à 9 pour les patients nés à terme avec une hyper bilirubinémie (Maimburg et al., 2010). Malheureusement, ces données reposent sur des effectifs réduits et les limitations méthodologiques précédemment citées empêchent de rechercher ce type de corrélations dans le cadre d'une méta-analyse. Les études ultérieures devraient donc reposer sur de larges cohortes épidémiologiques et s'intéresser à des combinaisons de facteurs bien définis et physiologiquement interconnectés pour isoler les sujets chez qui le risque périnatal est un facteur de risque majeur. Par ailleurs, très peu d'études spécifient les événements périnatals les plus sévères car leur rareté exige d'être étudiée sur des cohortes cliniques plus importantes pour en observer l'effet. L'encéphalopathie ischémique pourrait être considérée comme cause mécanique environnementale de l'autisme. Son repérage repose cependant sur l'association de critères cliniques biologiques et morphologiques (Medscape, 2014) qui ne sont répertoriés que dans une étude (Burstyn et al., 2010) mais justifieraient d'être étudiés de manière prospective.

Les connaissances actuelles ne permettent pas de conférer aux facteurs de risques périnatals et néonataux un risque indépendant. Les césariennes programmées ne disent rien de l'indication qui les sous-tend. Il est impossible de déterminer si le risque reflète bien celui d'une manœuvre externe ou celui d'une vulnérabilité antérieure. La présentation par le siège est la principale indication de césarienne (Bilder et al., 2009). Or celle-ci peut refléter un manque de tonicité

sous jacente du fœtus. De même, l'hyper bilirubinémie a un effet lésionnel sur le cerveau mais est elle-même sous tendue par des causes encore inconnues chez les patients autistes (Croen et al, 2005 ; Maimburg et al., 2010). Enfin, la prééclampsie semble favoriser la prématurité lorsque celle-ci sous-tend le risque d'autisme (Mann et al., 2010). Il paraît donc important d'étudier à une large échelle l'effet de combinaison de facteurs reflétant des voies étiopathogéniques spécifiques.

Une hypothèse plausible consiste cependant à penser que l'amélioration des prises en charge obstétricales et néo-natales a pu conduire à une augmentation du nombre de survivants ayant subi des dégâts cérébraux quelle qu'en soit leur cause (Schieve et al., 2011).

Aucun facteur de risque ne semble pour l'instant spécifique de l'autisme, tous superposables avec les causes de retard mental (Schieve et al., 2010) ou d'autres anomalies développementales. Dans ce contexte, nous regrettons que les patients avec comorbidité neuro-développementales soient souvent exclus des études existantes. Cela sous-estime d'une part probablement la fréquence des facteurs liés aux fœtopathies alcooliques ou médicamenteuses, qui pourraient constituer pour certains patients une étiologie environnementale incontestable, comme l'exposition au valproate (Christensen et al., 2013), tout en ayant un impact non spécifique sur le développement du fœtus. Les études prospectives étudiant le devenir d'enfants ayant subi des complications périnatales très sévères - prématurité (Limperopoulos et al., 2008), long séjour en réanimation (Matsuishi et al., 1999, Karmel et al., 2010), très faible poids de naissance (Hack et al., 2009 ; Lampi et al., 2010) retrouvent souvent un risque d'autisme augmenté, associé à une diversité de troubles développementaux.

La fréquence des anomalies morphologiques à la naissance pourrait enfin inciter à mettre l'accent sur des complications prénatales. Certains événements prénataux pathogènes pourraient nous éclairer sur les « fenêtres temporelles » correspondant à des périodes critiques pour le développement cérébral. L'atteinte cérébrale prénatale qui en résulte nous orienterait alors sur des mécanismes d'interaction gène-environnement singuliers (Arndt et al, 2005).



AOGS REVIEW ARTICLE

Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism

VINCENT GUINCHAT¹, POUL THORSEN², CLAUDINE LAURENT^{1,3}, CHRISTINE CANS⁴, NICOLAS BODEAU¹ & DAVID COHEN¹¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France, ²Department of Obstetrics and Gynecology, Lillebaelt Hospital, Kolding, Denmark, ³Biotechnology and Biotherapy Unit, Research Centre, Brain and Spinal Cord Institute, Pierre and Marie Curie University, INSERM UMR_S 975, CNRS UMR 7225, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France, and ⁴Register for Disabled Children and the Isère County Perinatal Survey, Grenoble, France

Key words

Autism, prenatal, perinatal, neonatal, pervasive developmental disorders, risk factor, pregnancy

Correspondence

Dr Vincent Guinchat, Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France.
E-mail: vincent.guinchat@psl.aphp.fr

Conflict of interest

The authors have stated explicitly that there are no conflicts of interest in connection with this article.

Please cite this article as: Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 287–300.

Received: 9 September 2011

Accepted: 4 November 2011

DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01325.x

Abstract

Objective. To identify pre-, peri- and neonatal risk factors for pervasive developmental disorders (PDD). **Methods.** We searched the Medline database through March 2011 for relevant case-control and population-based studies on pre-, peri- and neonatal hazards related to PDD, including autism. We identified 85 studies for this review. Data were extracted systematically and organized according to risk factors related to family history, pregnancy, gestational age, delivery, birth milestones and the neonate's condition at birth. **Results.** During the prenatal period, risk factors for PDD were advanced maternal or paternal ages, being firstborn vs. third or later, maternal prenatal medication use and mother's status as foreign born. During the perinatal and neonatal periods, the risk factors for PDD were preterm birth, breech presentation, planned cesarean section, low Apgar scores, hyperbilirubinemia, birth defect and a birthweight small for gestational age. The influence of maternal pre-eclampsia, diabetes, vomiting, infections and stress during pregnancy requires further study in order to determine risk for PDD. **Discussion.** Despite evidence for the association of some pre-, peri- and neonatal risk factors associated with PDD, it remains unclear whether these risks are causal or play a secondary role in shaping clinical expression in individuals with genetic vulnerability. A plausible hypothesis is that improvements in obstetric and neonatal management have led to an increased rate of survivors with pre-existing brain damage. Given the variety of risk factors, we propose that future studies should investigate combinations of multiple factors, rather than focusing on a single factor.**Abbreviations:** AOR, adjusted odd ratios; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICD, International Classification of Diseases; IQ, intellectual quotient; LBW, low birthweight; PDD, pervasive developmental disorders.

Introduction

Autism and other pervasive developmental disorders (PDD) are common behavioral syndromes characterized by impairments in social interaction, abnormalities in verbal and non-verbal communication, and restricted and stereotyped interests and behaviors. Their onset occurs in early childhood and often results in severe lifelong impairments. In the USA, the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network reported an overall average prevalence of autism spectrum disorders in nine of 1000 children aged 8 years, with a 57%

increase in prevalence between 2002 and 2006 (1), which demonstrates that PDD is an urgent public health concern (1).

The first research on a link between complications during pregnancy and autism by Pasamanick et al. dates back to 1956, only a few years after the syndrome was first described (2). Since then, various conclusions have been suggested in studies on autism risk factors but have failed to clarify the relation between autism and adverse exposures during the pre-, peri- and neonatal periods. Increasing evidence also suggests a role of genetic factors in the origins of autism. Therefore, it remains unclear whether certain complications at birth are

causal, play a secondary role in shaping clinical expression in individuals with genetic vulnerability, or represent some of the shared causal factors in the development of PDD.

Numerous considerations surrounding PDD make research on pre-, peri- and neonatal factors worthwhile. Firstly, concordance in monozygotic twin pairs is incomplete, suggesting that nonheritable factors contribute to the risk of autism (3). For example, pregnancy-induced central nervous system insults may result in relevant epigenetic changes. Secondly, increasing evidence indicates that the prevalence of PDD has increased over the past 20 years at a rate not explained by improved detection of PDD in the population (4). This phenomenon raises the probability that environmental factors play a role (5). Thirdly, a growing body of literature suggests that histological and anatomical disturbances in the brain play an important role in the etiology of PDD (6,7). Such research suggests that, irrespective of the cause of these structural anomalies, the etiologically relevant period could be the early in utero stages, similar to auto-immune processes during pregnancy that lead to biological differences (8). Fourthly, the proportion of children with a major gene defect is limited to a small proportion of PDD cases. Thus, a multifactorial approach towards PDD risk may serve as a more appropriate perspective in the study of the genesis of autism. Additionally, these genetic anomalies appear not to be specific for autism but rather to share a role in the etiology of intellectual disability (9) and perhaps schizophrenia (10). An explanation for how two children with the same genetic vulnerability develop autism rather than intellectual disability or schizophrenia remains elusive. Finally, identification of environmental factors for autism during pregnancy carries clinical implications in terms of primary prevention.

To draw conclusions about the role of obstetric factors and the magnitude of their effect, analysis of the current data is warranted. Brasic and Holland (11) detailed a reliable procedure to identify case-control reports to be used for meta-analytic purposes. However, a review of 156 articles (11) yielded only two studies that fulfilled that defined set of criteria, and those two studies had discordant results (12,13). Kolevzon et al. defined another set of criteria (14). Seven studies from various countries were selected. Four of the seven studies were prospective, population-based cohort studies; the others were retrospective. Three studies had a partially overlapping sample. The authors identified the following four categories of risk factors: advanced parental age; maternal place of birth outside Europe or North America; low birthweight (LBW) and preterm delivery; and intrapartum asphyxia. Recently, Gardener et al. published a systematic review and meta-analysis of 64 studies published prior to March 2007 (15). Although those studies covered a full scope of pregnancy and birth complications, the authors presented results on pregnancy-related risk factors only. Criteria for inclusion in their meta-analysis were less strict than those of previ-

ous studies (11,14). The selected studies did not always use operational criteria for PDD defined by International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10; World Health Organization, 1993) and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994; 16,17). Forty studies were eligible for that meta-analysis (15), and the authors provided information about relative risk level and confidence intervals. For each factor, a summary effect estimate was calculated and heterogeneity was examined. A meta-regression analysis accounted for methodological factors that contributed to study variability. The results of the Gardener study are incorporated into this review.

The present review of case-control studies aimed to estimate the differential impact of pre-, peri- and neonatal factors. Our goal was to identify which factors are relevant to a better understanding of the pathogenesis of PDD and their early detection.

Material and methods

Study selection

Relevant studies on pre-, peri- and neonatal hazards in autism were identified from the bibliographies of recent reviews (11,14,15). Additionally, a PubMed search was conducted through March 2011 using the following keywords: 'autistic disorder', 'Asperger's syndrome', 'prenatal', 'perinatal', 'neonatal', 'obstetric', 'risk' and 'familial'. A separate search was performed for specific variables, such as 'birth defect' and 'clinical severity'. We selected the case-control studies that explored pre-, peri- or neonatal risk factors. We excluded case reports, letters to the editor, animal models and experiments, genetic studies and studies on biomarkers. We did not include publications on the season of birth, and we determined that research on exposure to toxins during pregnancy would not be exhaustive. Using a similar set of inclusion criteria, our results matched results of the Gardener meta-analysis (15), with the addition of articles published from March 2007 through March 2011. From the body of research selected, we identified the well-designed, population-based studies by using Kolevzon's criteria in addition to the reporting on adjusted odd ratios (AOR; 14). Flowcharts illustrating the inclusion and exclusion criteria are presented in Figure 1.

Data extraction

The following characteristics of each study were recorded: (a) study design, including a prospective vs. a retrospective approach and a description of the databases; (b) sample size and characteristics, including diagnosis classification, clinical assessment, inclusion and exclusion criteria; (c) a description of the control group (healthy controls, IQ matches, siblings); (d) a description of the risk factors, including the format of

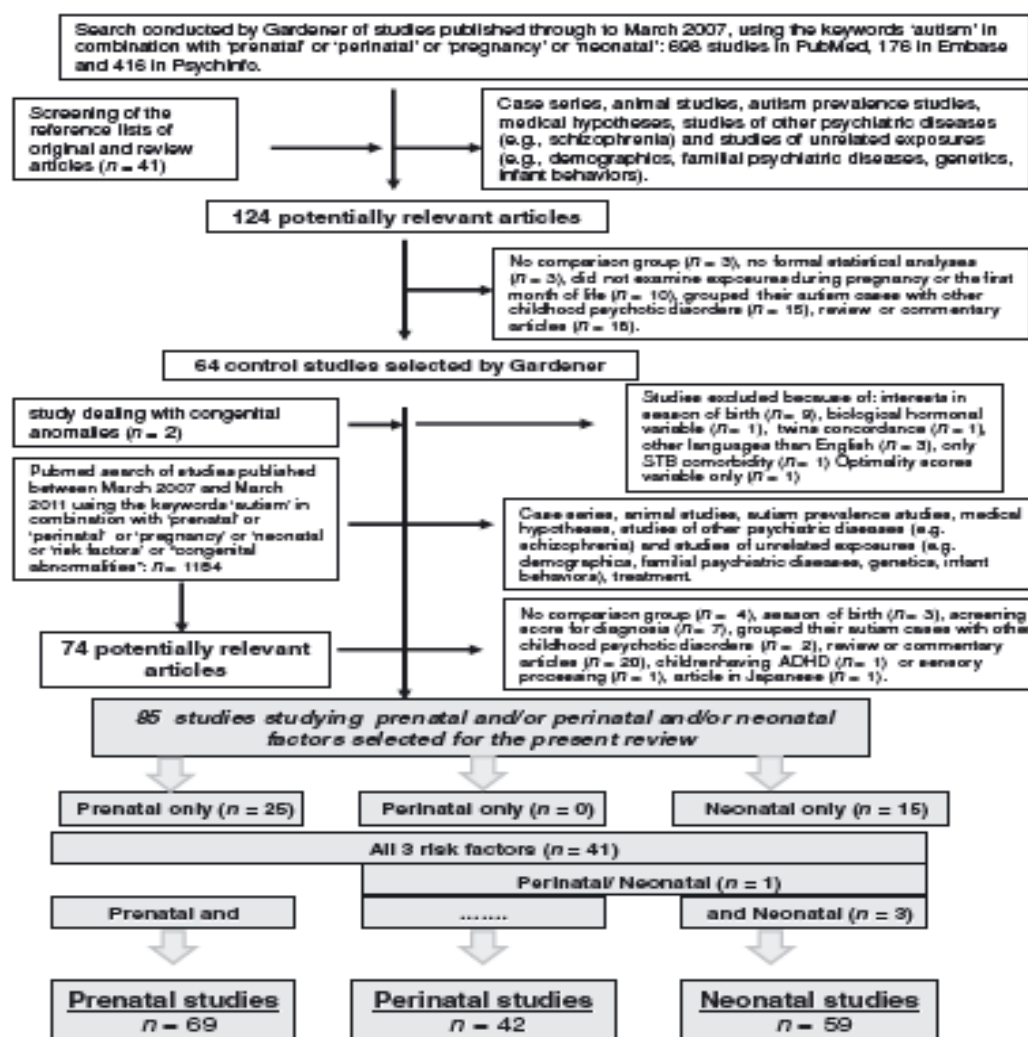


Figure 1. Flowchart of the studies included in the present systematic review of pre-, peri- and neonatal risk factors of pervasive developmental disorders.

these risks and the presence of aggregated scores; (e) source of obstetric information (parental interview, medical record, birth certificate); and (f) statistically significant results with or without multivariate adjustment. For each variable, we dis-

tinguished all statistically significant results from nonsignificant results. After a brief analysis of the factors that could explain any inconsistency, we extracted the well-designed, population-based studies for which an independent risk

factor emerged in the adjusted analysis. Unfortunately, the AOR varied according to the design and purpose of each study. Adjustment could be performed with either all significant variables or only some of the well-defined, confounding variables, such as parental age, parity and family factors. A total of 85 studies were included (12,13,18–100).

Results

Prenatal risk factors

In Table 1 we summarize prenatal (familial and pregnancy) risk factors based on Gardener's meta-analysis (15) and on studies published since March 2007. The following four familial factors were consistently associated with autism: advanced maternal age and advanced paternal age, both as independent risk factors; primiparous women; and having a mother born outside Europe, North America or Australia.

Regarding pregnancy, the following three risk factors emerged from Gardener's meta-analysis: bleeding; medication during pregnancy; and diabetes. Recent data confirm the association of medication and bleeding but not diabetes with autism (83). Pre-eclampsia, vomiting, infection and stress during pregnancy still need to be studied more thoroughly. Except for paternal age (over 40 years) with an AOR of around 3, all other documented AORs were between 1.5 and 2.

Perinatal risk factors

Most authors used an empirical definition of the perinatal period that included time of delivery. The purpose of distinguishing this period from the prenatal period lies in the potential contribution of external, mechanical procedures and the consequences of birth complications to the fetus. Although the relation between perinatal and prenatal risk factors is not easy to delineate, complications during delivery could at the very least serve as the observable event of a final, causal pathway, thus revealing previously unnoticed prenatal insults or abnormal fetal development. We present the various perinatal risk factors that emerged in more than two publications and distinguish a pathological duration of pregnancy (preterm and post-term pregnancies) and delivery-related risk factors (Table 2). During the perinatal period, the predominant risk factors were preterm birth, breech presentation and planned cesarean section. All the documented AOR were between 1.3 and 2.8. Nevertheless, in a stratified analysis the AOR for preterm birth increased by as much as 5 in a group of girls born before 33 weeks (72).

Neonatal risk factors

Numerous neonatal factors were suspected and investigated as possible risk factors for autism. We classified them as follows: (a) LBW and size; (b) poor condition at birth, including low Apgar scores and hypoxia; and (c) other conditions, such

as hyperbilirubinemia, encephalopathy and birth defects. Table 3 lists the potential risks, including positive and negative findings, from studies of these potential risk factors. During the neonatal period, the risk factors for PDD were low Apgar scores, neonatal encephalopathy, hyperbilirubinemia, birth defect and baby small for gestational age. The documented AORs were below 3 for most variables, but between 3 and 5 for neonatal encephalopathy and up to 9 for hyperbilirubinemia in children born at term.

Low birthweight, usually defined as less than 2500 g, led to inconsistent results. Nevertheless, in a stratified analysis, Schendel et al. credited LBW with an independent twofold increased risk for autism in children born at term and a 7.1 risk for girls born at term (72). Moreover, four population-based studies reported an association between autism and being small for gestational age (usually defined as a weight at birth less than 2 SD below the expected weight on customized curves). No studies have yet explored intrauterine growth restriction.

Discussion

No individual factor in the neonatal and perinatal periods has been consistently validated as a risk factor for autism. However, some have been associated with autism in several studies and should be considered as potential risk factors that provide small contributions to the etiology or causal pathway of autism (Table 4). Although heterogeneous results implicate a variety of events, the differences observed in the optimality scores indicate that rather than focusing on a single factor, future studies should investigate combinations of factors.

Some of the risk factors listed in Table 4 warrant individual discussion. Firstly, the prevalence of cesarean sections has increased in recent decades, for both social and medical reasons. The current data do not enable us to untangle the true effect of cesarean section from the underlying indications to this operative procedure (such as failure to progress in labor, fetal distress, multiple pregnancies, breech presentation and the increasing trend of women requesting a cesarean section). It appears that if mechanical interventions in delivery serve as environmental factors, the magnitude of those effects is low. Progress in neonatal management has led to increased survival of preterm infants, but as a consequence of this a growing number of severe disabilities may be anticipated during childhood. The contribution of increasing survivors of extreme prematurity to the dramatically increasing prevalence of autism has to be questioned. Regarding prematurity, evidence that moderate preterm birth (34–37 weeks gestation) is an independent risk factor has only emerged in three studies and has carried a moderate effect magnitude. However, the risk seems to increase and to be more reliable in cases of more severe preterm birth. Similar observations can be made for LBW babies. However, it is difficult to

Table 1. Prenatal risk factors for autism as reported by Gardener (13) or in at least two recent studies (since March 2007) after adjusted analyses.

Risk factors	Positive studies (univariate analysis, since March 2007)	Negative/null studies (univariate analysis, since March 2007)	P/P*	Adjusted effect estimates ^b
Familial risk factors				
Advanced maternal age	Bilder (2009: 79), Buchmayer (2009: 83), Burstin (2010: 91), Croen (2007: 64), Dawson (2009: 80), Durkin (2008: 76), Grether (2009: 84), Haglund (2011: 99), King (2009: 81), Mann (2009), Shelton (2010: 87), Williams (2008: 69)	Croen (2008: 73), Hultman (2011: 93), Karmel (2010: 92), Buchiya (2008: 74), Sasanfar (2010: 86), Zhang (2010, 95)	20/47	Gardener (2009: 15) (>35 vs. <35): 1.6 (1.32–1.95)
Advanced paternal age	Croen (2007: 64), Dawson (2009: 80), Durkin (2008: 76), Grether (2009: 84), Hultman (2011: 93), King (2009: 81), Sasanfar (2010: 86), Shelton (2010: 87), Buchiya (2008: 74), Williams (2008: 69), Zhang (2010, 95)		15/20	Gardener (2009: 15) (>40 vs. <30): 2.1 (1.48–2.86) Gardener (2009: 15) (35+ vs. 25–39): 1.34 (1.16–1.54) Gardener (2009: 15) (40+ vs. <30): 3.10 (0.95–9.49)
Mother born abroad	Buchmayer (2009: 83), Haglund (2011: 99), Williams (2008: 69), Hultman (2011: 93)		7/9	Gardener (2009: 15): 1.58 (1.14–2.19) Haglund (2011: 99): 2.2 (1.6–3.1)
Parity	Bilder (2009: 79), Croen (2008: 73), Dawson (2009: 80), Durkin (2008: 76), Hultman (2011: 93), Sasanfar (2010: 86), Zhang (2010, 95)	Buchmayer (2009: 83), Burstin (2010: 91), Haglund (2011: 99)	15/30 ^c	Gardener (2009: 15): first vs. ≥ third 1.61 (1.42–1.82)
Pregnancy risk factors				
Diabetes		Buchmayer (2009: 83), Burstin (2010: 91), Dodds (2011: 100)	1/9	Gardener (2009: 15): 2.07 (1.24–3.47)
Bleeding	Burstyn (2010: 91), Dodds (2011: 100)	Bilder (2009: 79), Burstin (2010: 91)	8/21	Gardener (2009: 15): 1.81 (1.14–2.86)
Psychotropic drugs	Dodds (2011: 100)		6/16	Gardener (2009: 15): 1.46 (1.08–1.96)
Preeclampsia	Buchmayer (2009: 83), Burstin (2010: 91), Dodds (2011: 100), Mann (2010, 90)		5/17	Buchmayer (2009: 83): 1.64 (1.08–2.40) Burstin (2010: 91): 1.49 (1.00–2.23) Mann (2010, 90): 1.69 (1.26–2.28)

Other risk factors with at least one positive result reported since March 2007 and no more than one significant AOR (P/T) are as follows: hypertension/edema (n=2/15); infection (5/20); nausea (3/8); stress during pregnancy (3/4); Rhesus sensitivity (2/11); smoking during pregnancy (n=2/10); threatened abortion (3/4); and weight gain during pregnancy (2/6).

Other risk factors with no recent positive results and for which no statistically significant AOR was reported by Gardener are as follows (number of studies): fever (n=5); physical injury (n=4); anemia (n=4); proteinuria (n=4); any illness during pregnancy (n=6); placental complication (n=9); number of prenatal visits (n=2); 1+ prenatal complications (n=2); genitourinary tract infection (n=3); previous miscarriage (n=40); and previous fetal loss (abortion, miscarriage, stillbirth: n=15).

Risk factors not evoked by Gardener and examined in only single studies are as follows: work with computers (95); X-ray exposure (95); tocolytic therapy (95); malnutrition (95); oligoamnios (79); and ultrasound exposure (85).

*Statistically significant positive results/total.

^bEffect estimates were Relative Risk and Odds Ratio. When significant, only Gardener's AOR is indicated for one risk factor.

^cIndicates that p-value includes positive/negative and/or mixed results.

Table 2. Perinatal risk factors for autism, as reported in at least two positive studies.

Risk factors	Positive studies (univariate analysis)	Negative or null studies (univariate analysis)	RT*	Adjusted effect estimates ^b
Prematurity and postmaturity				
Preterm birth <37 weeks	Brimacombe (2007: 63), Buchmayer (2009: 83), Dodds (2011: 100), Durkin (2008: 76), Guillem (2006: 62), Rinegan (1979: 21), Haglund (2011: 99), Hultman (2002: 44), Malmberg (2006: 61), Mann (2010: 90), Wilkerson (2002: 45), Williams (2008: 69)	Bilder (2009: 79), Burdyston (2010: 91), Cryan (1996: 13), Eaton (2001: 41), Juul-Dam (2001: 40), Lord (1991: 32), Laxer (1988: 28), Larsson (2005: 50), Schendel (2008: 72), Stein (2006: 57), Wier (2006: 59)	1/2/3	Buchmayer (2009: 83): 1.44 (1.07–1.94) Durkin (2008: 76): 1.4 (1.2–1.17) Williams (2008: 69): 2.2 (1.5–3.5)
<35 weeks	Larsson (2005: 50), Zhang (2010: 95)	Eaton (2001: 41)	2/5	Larsson (2005: 50): 2.57 (1.64–4.03)
<33 weeks	Schendel (2008: 72), Eaton (2001: 41)	Wier (2006: 59), Karmel (2010: 92)	2/4	Schendel (2008: 72): 5.4 (1.1–27.7)
<28 weeks <26 weeks	Durkin (2008: 76), Johnson (2010: 88)		1/1 1/1	Durkin (2008: 76): 2.8 (1.6–3.9)
Post-term	Cryan (1996: 13), Imale (1970: 16), Lord (1991: 32), Sugie (2005: 56), Zambrino (1997: 37)	Bryson (1988: 27), Rinegan (1979: 21), Juul-Dam (2001: 40), Hultman (2002: 44), Larsson (2005: 50), Mason-Brothers (1990: 30), Malmberg (2006: 75), Stein (2006: 57), Zhang (2010: 95)	6/15	
Delivery-related risk factors				
Breech presentation	Bilder (2009: 79), Burdyston (2010: 91), Rinegan (1979: 21), Larsson (2005: 50), Levy (1988: 29), Malmberg (2006: 61), Wilkerson (2002: 45)	Deykin (1980: 23), Eaton (2001: 41), Gillberg (1983: 12), Juul-Dam (2001: 40), Lord (1991: 32), Mason-Brothers (1990: 30), Matsushita (1999: 39), Pivan (1993: 34), Stein (2006: 57), Bryson (1988: 27)	7/17	Burdyston (2010: 91): 1.31 (1.02–1.69) Bilder (2009: 79): 2.10 (1.11–3.97) Larsson (2005: 50): 1.63 (1.18–2.26)
Induced labor	Dodds (2011: 100), Glasson (2004: 48), Juul-Dam (2001: 40)	Burdyston (2010: 91), Brimacombe (2007: 63), Laxer (1988: 28), Mason-Brothers (1990: 30), Malmberg (2006: 75), Stein (2006: 57)	3/9	Dodds (2011: 100): 1.22 (1.03–1.44)
Precipitous labor	Rinegan (1979: 21), Juul-Dam (2001: 40)	Deykin (1980: 23), Glasson (2004: 48), Stein (2006: 57)	2/5	
Prolonged labor	Juul-Dam (2001: 40), Rinegan (1979: 21), Eaton (2001: 41), Karmel (2010: 92), Brimacombe (2007: 63), Wilkerson (2002: 45)	Deykin (1980: 23), Dodds (2011: 100), Laxer (1988: 28), Lord (1991: 32), Mason-Brothers (1990: 30), Stein (2006: 57)	5/11	
Cesarean section, all indications	Bilder (2009: 79), Brimacombe (2007: 63), Dodds (2011: 100), Eaton (2001: 41), Hultman (2002: 44), Zhang (2010: 95)	Burdyston (2010: 91), Rinegan (1979: 21), Gillberg (1983: 12), Laxer (1988: 28), Lord (1991: 32), Mason-Brothers (1990: 30), Matsushita (1999: 39)	6/13	Hultman (2002: 44): 1.6 (1.1–2.3)
Scheduled cesarean	Burdyston (2010: 91), Glasson (2004: 48), Haglund (2011: 99), Malmberg (2006: 75)		4/4	Glasson (2004: 48): 1.83 (1.32–2.5) Burdyston (2010: 91): 1.23 (1.01–1.49)

Table 2. Continued.

Risk factors	Positive studies (univariate analysis)	Negative or null studies (univariate analysis)	P/T ^a	Adjusted effect estimates ^b
Meconium	Bryson (1988: 27), Matsushita (1999: 39)	Bilder (2009: 79), Finegan (1976), Gillberg (1983: 12), Levy (1988: 29), Lord (1991: 32), Malmberg (2006: 61), Mason-Brothers (1990: 30), Piven (1993: 34)	2/10	
Fetal distress	Glasson (2004: 48), Hultman (2010: 93)	Bilder (2009: 79), Brimacombe (2007: 63), Sugie (2005: 56)	2/5	Glasson (2004: 48): 1.52 (1.12–2.06) Hultman (2010: 93): 1.44 (1.02–2.05)

Delivery-related risk factors for autism that resulted in one positive result are as follows: cephalo-pelvic disproportion (48); cord complication (12,18,20,21,22,28,29,30,32,34,39,40,48,57,95); epidural anesthesia (12,20,27,48); forceps (12,18,21,23,28,30,32,34,40,48,57,94,99); placental insufficiency (41); placental abruption (30,57); postpartum hemorrhage (22,29,39,48,61); premature rupture of membranes (30,57,48,95); preterm birth <31 weeks (100); and unscheduled cesarean (22,48,57,61,99).

Delivery-related risk factors for autism that resulted in no positive results are as follows: vacuum extraction (12,21,23,32,34,40,44,48,57,61); vaginal birth after previous cesarean section (79); addosis with a pH <7.20 in cord blood (61); pathological fetal heart rate in labor (61); umbilical cord infection (57); placenta calcified (21); abnormal placenta (57); placenta previa (13,27); placental infarcts (28,83); infected amniotic fluid (57); puncture of fetal membranes (61); general anesthesia (21,32,48); anesthesia, non-specific (27,34) and trauma during delivery (12,21,28,34,40,49,83); and postterm birth <36 weeks (38).

^aStatistically significant positive results/total.

^bEffect estimate were Relative Risk and Odds Ratio.

^cAdjusted for mother/pregnancy characteristics only.

^dGirls only.

Table 3. Neonatal risk factors for autism, as reported in at least two positive studies.

Risk factors	Positive studies (univariate analysis)	Negative or null studies (univariate analysis)	P/T ^a	Adjusted effect estimates ^b
Birthweight and growth				
Low birthweight	Burd (1999: 38), Burstin (2010: 91), Croen (2002: 43), Daykin (1980: 23), Eaton (2001: 41), Finegan (1979: 21), Haglund (2011: 99), Hultman (2002: 44), Hultman (2010: 93), Karmel (2010: 92), Knobloch (1975: 19), Larsson (2005: 50), Malmberg (2006: 61), Schendel (2008: 72)	Bilder (2009: 79), Brimacombe (2007: 63), Croen (2005: 52), Dodds (2011: 100), Jaul-Diam (2001: 40), Levy (1988: 29), Mason-Brothers (1990: 30), Mann (2010: 90), Wier (2006: 59), Williams (2008: 69), Stein (2006: 57), Zhang (2010: 95)	14/27	Burstyn (2010: 91): 1.3 (1.1–1.75) Malmberg (2006: 61): 3.0 (1.7–5.1) Schendel (2008: 72): ^d 7.1 (1.6–32.6)
Lower birthweight	Burd (1999: 38), Karmel (2010: 92), Mann (2010: 90), Mason-Brothers (1990: 30), ^c Wilkerson (2002: 45)	Bryson (1988: 26), Cryan (1996: 13), Croen (2005: 52, 2007: 64, 2008: 73), Gillberg (1983: 12), Glasson (2004: 48), Links (1980: 25), Torrey (1975: 20), Lobashov (1970: 18), Lord (1991: 32), Sugie (2005: 56)	5/17	
Small for gestational age	Buchmayer (2009: 83), Eaton (2001: 41), Hultman (2002: 44), Hultman (2010: 93), Larsson (2005: 50)	Durkin (2008: 76), Dodds (2011: 100), Gillberg (1983: 12), Glasson (2004: 48), Haglund (2011: 99), Karmel (2010: 92), Mann (2009), Piven (1993: 34), Williams (2008: 69)	5/14	Buchmayer (2009: 83): 1.86 (1.32–2.63) Hultman (2002: 44): 2.1 (1.1–3.9) Larsson (2005: 50): 1.32 (1.0–1.68)

Table 3. Continued.

Risk factors	Positive studies (univariate analysis)	Negative or null studies (univariate analysis)	P/T ^a	Adjusted effect estimates ^b
Head circumference	Courchesne (2003: 46), Karmel (2010: 92)	Glasson (2004: 48), Hazlett (2005: 55), Hultman (2002: 44), Laxer (1988: 28), Mason-Brothers (1990: 30), Tomay (2004: 49)	2/8	
Poor condition at birth Suboptimal Apgar 5	Bryson (1988: 26), Buchmayer (2009: 83), Burstin (2010: 91), Finegan (1979: 21), Hultman (2002: 44), Larsson (2005: 50), Malmberg (2006: 61)	Bilder (2009: 79), Bryson (1988: 26), Burd (1999: 38), Dodds (2011: 100), Eaton (2001: 41), Gillberg (1983: 12), Haglund (2011: 96), Tomay (1975: 20), Juul-Dam (2001: 40), Karmel (2010: 92), Levy (1988: 29), Malmberg (2006: 75), Mason-Brothers (1990: 30), Matsushita (1999: 39), Piven (1993: 34), Williams (2008: 69)	7/23	Larsson (2005: 50): 1.97 (1.15–3.36) Hultman (2002: 44): 3.2 (1.2–8.2)
Suboptimal Apgar 1	Finegan (1979: 21), Glasson (2004: 48), Williams (2008: 69)	Burd (1999: 38), Eaton (2001: 41), Tomay (1975: 20), Karmel (2010: 92), Levy (1988: 29), Malmberg (2006: 75), Mason-Brothers (1990: 30), Matsushita (2005)	3/11	
Transfer to special care	Gullam (2006: 62), Daykin (1980: 23), Malmberg (2006: 61), Matsushita (2005)	Glasson (2004: 48), Levy (1988: 29), Mason-Brothers (1990: 30)	4/7	Malmberg (2006: 61): 1.8 (1.3–2.7)
Markers of hypoxia Lack of first cry, breath or oxygen; blue baby	Brimacombe (2007: 63), Bryson (1988: 27), Glasson (2004: 48), Stein (2006: 57), Zhang (2010: 95)	Daykin (1980: 23), Laxer (1988: 28), Matsushita (2005), Stein (2006: 57)	5/9	
Respiratory distress syndrome or assisted ventilation or asphyxia	Bryson (1988: 27), Buchmayer (2009: 83), Dodds (2011: 100), Finegan (1979: 21), Juul-Dam (2001: 40), Gillberg (1983: 12), Sugie (2005: 56)	Bilder (2009: 79), Laxer (1988: 29), Lord (1991: 32), Malmberg (2006: 61), Mason-Brothers (1990: 30), Matsushita (1999: 39), Piven (1993: 34), Sugie (2005: 56), Williams (2008: 69)	7/17	
Other specific conditions at birth Hyperbilirubinemia	Buchmayer (2009: 83), Finegan (1979: 21), Juul-Dam (2001: 40), Malmberg (2006: 75), Malmberg (2010: 94), Sugie (2005: 56), Zhang (2010: 95)	Brimacombe (2007: 63), Bryson (1988: 27), Croen (2005: 52), Daykin (1980: 23), Laxer (1988: 28), Lobashov (1970: 18), Lord (1991: 32), Mason-Brothers (1990: 30), Matsushita (2005), Williams (2008: 69), Piven (1993: 34)	7/18	Malmberg (2006: 75): 3.7 (1.3–10.5) 9 (1.14–71) ^f Buchmayer (2009: 83): 1.32 (1.01–1.72) ^f
Neonatal encephalopathy	Badawi (2006: 58), Buchmayer (2009: 83), Dodds (2011: 100), Malmberg (2006: 75)		4/4	Buchmayer (2009: 83): 3.06 (1.56–5.99) Dodds (2011: 100): 5.59 (2.32–13.51) Malmberg (2006: 75): 3.1 (1.1–8.7)
Birth defects	Buchmayer (2009: 83), Dawson (2009: 80), Dodds (2011: 100), Gullam (2006: 62), Hultman (2002: 44), Lauritsen (2002: 42), Malmberg (2006: 61), Schendel (2009: 82), Stein (2006: 57), Tripi (2008: 71), Wier (2006: 59), Unks (1980: 25)	Bilder (2009: 79), Daykin (1980: 23), Juul-Dam (2001: 40), Mason-Brothers (1990: 30)	12/ 16	Dawson (2009: 80): 1.6 (1.1–2.4) Schendel (2009: 82): 1.7 (1.2–2.4) Wier (2006: 59): 1.7 (1.1–2.4) Hultman (2002: 44): 1.8 (1.1–3.1) Malmberg (2006: 61): 1.9 (1.1–3.5)

Table 3. Continued.

Risk factors	Positive studies (univariate analysis)	Negative or null studies (univariate analysis)	P/T ^a	Adjusted effect estimates ^b
Neonatal or congenital infections	Buchmayer (2009; 83), Atladóttir (2010; 89)	Bryson (1988; 27), Dodds (2011; 100), Gillberg (1983; 12), Matsutani (2005), Ryan (1993; 34), Williams (2005; 60)	2/8	Atladóttir (2010; 89): 1.5 (1.08–2.32) ^d

Neonatal risk factors for autism that resulted in one positive result (reference) are as follows: fetal hypoxia (91); gastrointestinal diseases (39,47,57); intracranial hemorrhage (30,39,83,100); hypoglycemia (39,75,83); and Apgar 1 <5 (30,39,60).

Neonatal risk factors for autism that resulted in no positive results are as follows: hemolytic disease (21); elevated IgM (39,97); anemia (12,21,27,100); near-death situation (41); poor condition at birth (23); Apgar 5 <5 (30,39,60,100) and resuscitation needed (18,27,60); aspiration (21); exchange transfusion (75); difficulties regulating temperature (34); and trauma (83).

^aStatistically significant positive results/total.

^bEffect estimates were Relative Risk and Odds Ratio.

^cAdjusted for mother/pregnancy characteristics only.

^dGirls.

^eMales only.

^fTerm birth.

Table 4. Pre-, peri- and neonatal risk factors in autism: summary of the most robust results.

Family factors	Parental age Parity Mother born abroad
Maternal pregnancy factors	Bleeding Pre-eclampsia
Delivery factors	Breech presentation Scheduled cesarean Small for gestational age
Baby with adverse conditions	Prematurity Low Apgar Hyperbilirubinemia Low birthweight/slow growth Encephalopathy Birth defects

consider preterm birth and LBW as truly being independent from other potential risks, such as being small for gestational age at birth. The phenomenon of being small for gestational age has heterogeneous etiologies, including genetic factors and placental insufficiency (44,101); therefore, the reason for an increased risk of autistic disorders among these children is not clear. In the study by Durkin et al., the mean parental age of autistic children was correlated in unadjusted analyses with birthweight, gestational age and preterm birth (76). Buchmayer et al. showed that a possible association between autism and preterm birth was mediated by prenatal factors or neonatal complications (83). Mann et al. identified the following three main maternal characteristics that predisposed to LBW

and preterm birth (90): maternal genitourinary tract infection (102); antenatal tobacco use (102); and pre-eclampsia and eclampsia (103). Upon assessing these variables as potential risk factors, neither genitourinary tract infections nor antenatal tobacco was associated with an increased risk for autism. In contrast, the presence of pre-eclampsia or eclampsia appeared to be a strong risk factor, only partly mediated by birthweight. Schendel et al. observed that the risk associated with LBW newborns was even higher with other developmental disabilities than it is in autism. This finding led her to hypothesize that coexisting autism as a co-morbidity could be an unrecognized feature of very low birthweight infants and eventual developmental disability (82). Recently, Limperopoulos et al. followed a cohort of preterm children with severe preterm delivery and LBW (less than 1500 g) and found a high prevalence of children with a positive initial screening for autism at 20 months (104). In multivariate analyses, a higher score was associated with LBW and gestational age, male gender, prenatal infection, chorioamnionitis, illness severity on admission and abnormal MRI (cerebellar hemorrhagic injury, combined supra- and infratentorial parenchymal damage). These findings were consistent with a previous study in which an isolated cerebellar hemorrhagic injury was found in one-third of preterm children with a positive autism screening test (105). Another recent study noted that a low Apgar score at one minute was specifically associated with an increased risk for autism among LBW babies (106).

All of these recent studies highlight the possibility that the numerous factors associated with both preterm birth and autistic disorders may be interrelated through causal pathways. For a better appraisal of the magnitude of risk of

preterm birth and LBW for autism, future studies should include children with co-morbid congenital anomalies. Moreover, one likely outcome is that among certain subgroups of children, some of these risk factors may be masked when the study design includes both term and preterm children. As Buchmayer et al. found different contributing factors for preterm vs. term births, future studies should be designed to include stratified analysis of gestational age (83).

Finally, looking for an association between autism and hyperbilirubinemia is worthwhile for several reasons. Hyperbilirubinemia is thought to exert toxicity on the basal ganglia and cerebellum, two structural brain regions that have been identified as important in the development of autism. Also, a disparity exists concerning the management of this condition, and changes in disease management have led to less aggressive treatment. Such a trend could produce an increment of neurodevelopment sequelae that may account for the increasing prevalence of autism. Hyperbilirubinemia is a neonatal factor that is more distinctive from the prenatal period than are other neonatal factors. Recent, well-designed studies indicate that Rhesus incompatibility might not be the key to understanding hyperbilirubinemia in autism (66,70,73,107). Causes of hyperbilirubinemia in autism require further research.

Discrepancies across studies can partly be explained by the heterogeneity of study design and methodological limitations. Many studies had recruitment and design problems. Firstly, the population of PDD could either be recruited from a population-based registry or from clinical samples at medical centres, inducing unavoidable selection bias. The age at the time of inclusion in studies also led to some differences. Specifically, we may see a possible overestimation of risk factors in younger populations because parents could seek care more rapidly after pre-, peri- and neonatal complications compared with those for whom diagnosis came later (69). On the contrary, it is more difficult to gather valid obstetric information and obtain a reliable diagnosis for older children. The second problem concerns the case ascertainment that led to a great variability between the populations studied. The definition of autism varied according to diagnostic classification. A few studies described a standardized assessment with PDD diagnostic tools, somatic examination for children and new assessments. Most studies based the reliability of diagnosis on retrospective data supplied by parents or medical records. Moreover, depending on authors, the clinical group either constituted children with a broad diagnosis of PDD (52) or a diagnosis restricted to infantile autism (75). Finally, variability of the exclusion criteria (such as co-morbid genetic and neurodevelopmental disorders) may lead to a loss of information about the genesis of autism in some children, especially in those for whom a malformation could be a marker of prenatal insults. Moreover, some evidence points

towards a nonspecific impact of perinatal factors on autism and intellectual disability.

The data collection process also was accompanied by various problems. In some studies, data were derived from multiple pieces of clinical information. Other studies were based only on the parents' interview, which may introduce information bias (28,45). The format of the data itself was often problematic (definitions, a lack of cut-off scores, categorical vs. continuous variables). The lack of a standardized measure of exposure impeded comparison among studies. Several studies used an overall optimality score to implicate the role of obstetric complications in autism. Such a score incorporated an aggregated score of various perinatal and obstetric conditions. This approach may have resulted in nondifferential misclassification, preventing a normative definition of the different types of complications, and underestimated true associations with individual factors (12,35,36,108). Moreover, although an item-by-item analysis could be performed, these weighted scales do not cover certain categories of perinatal factors.

The definition of controls was another factor that contributed to variability among studies. The incidence of obstetric complication could be compared with healthy controls, non-autistic disabled patients, siblings or national statistics (63). Using unaffected siblings as controls may help to identify risk factors and to control for hereditary background, family environment and maternal predisposition to complications in pregnancy or birth (21,23,27,30,32,34,35,36,48,108). These studies excluded sporadic cases of autism for which obstetric factors could share the same etiology as autism itself and, generally, such studies were even more difficult to carry out with adequate sample sizes. A large proportion of studies did not use non-affected controls matched for IQ or corrected for sex ratio (21). However, using a group of non-autistic disabled patients may reduce the magnitude of nonspecific factors potentially involved in several neurodevelopmental disorders.

The final limitation in the comparison of these publications lay in the fact that distributions of children with PDD by factors such as birthweight, primiparous pregnancy and parental age have probably changed over the past 20 years. Therefore, statistically significant changes in risk factor prevalence may change the distribution among autistic children and increase the heterogeneity of results in recent studies and older ones. In the future, this concern should encourage the design of new, large, prospective studies rather than a homogenization of older data.

Conclusion

Despite recent advances in autism genetics, this present review indicates that several risk factors, such as those relevant to the pre-, peri- and neonatal period, may confer a small risk

for autism. Nonetheless, distinguishing whether these risks should be regarded as strictly environmental or related to a genetic vulnerability is not possible. Determining the contribution of these risk factors may improve detection, earlier treatment and better prevention of the disease.

Funding

The study was supported by Grant Agreement No. 2006127 from the European Commission, ENSAC.

References

1. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2006 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *M&MWR Surveill Summ*. 2009;58:1–20.
2. Pasamanick B, Rogers ME, Lilienfeld AM. Pregnancy experience and the development of behavior disorders in children. *Am J Psychiatry*. 1956;112:613–18.
3. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*. 1995;25:63–77.
4. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. The incidence of autism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1997: results from a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:37–44.
5. Parner ET, Schendel DE, Thorsen P. Autism prevalence trends over time in Denmark: changes in prevalence and age at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:1150–6.
6. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*. 2007;64:945–50.
7. Paedo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol*. 2007;17:434–47.
8. Zimmerman AW, Connors SL, Mattison KJ, Lee LC, Singer HS, Castaneda JA, et al. Maternal antibrain antibodies in autism. *Brain Behav Immun*. 2007;21:351–7.
9. Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier E, et al. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord*. 2005;35:103–16.
10. Guilmatre A, Dubourg C, Mosca AL, Legallie S, Goldenberg A, Drouin-Garcand Y, et al. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:947–56.
11. Beacik JR, Holland JA. A qualitative and quantitative review of obstetric complications and autistic disorder. *J Dev Phys Disabil*. 2007;19:337–64.
12. Gillberg C, Gillberg IC. Infantile autism: a total population study of reduced optimality in the pre-, peri-, and neonatal period. *J Autism Dev Disord*. 1983;13:153–66.
13. Cryan E, Byrne M, O'Donovan A, O'Callaghan E. A case-control study of obstetric complications and later autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1996;26:453–60.
14. Kotelzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:326–33.
15. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;195:7–14.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV (4th edn). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
17. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
18. Lobascher ME, Kingriebe PE, Gubbay SS. Childhood autism: an investigation of aetiological factors in twenty-five cases. *Br J Psychiatry*. 1970;117:525–9.
19. Knobloch H, Pasamanick B. Some etiologic and prognostic factors in early infantile autism and psychosis. *Pediatrics*. 1975;55:182–81.
20. Torrey EF, Hersh SP, McCabe KD. Early childhood psychosis and bleeding during pregnancy: A prospective study of gravid women and their offspring. *J Autism Child Schizophr*. 1975;5:287–97.
21. Finegan JA, Quarrington B. Pre-, peri-, and neonatal factors and infantile autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1979;20:119–28.
22. Deykin ET, MacMahon B. Viral exposure and autism. *Am J Epidemiol*. 1979;109:628–38.
23. Deykin ET, MacMahon B. Pregnancy, delivery, and neonatal complications among autistic children. *Am J Dis Child*. 1980;134:866–4.
24. Gillberg C. Maternal age and infantile autism. *J Autism Dev Disord*. 1980;10:293–7.
25. Links PS, Stockwell M, Abichandani F, Simson J. Minor physical anomalies in childhood autism. Part I. Their relationship to pre- and perinatal complications. *J Autism Dev Disord*. 1980;10:273–85.
26. Tsai LY, Stewart MA. Etiological implication of maternal age and birth order in infantile autism. *J Autism Dev Disord*. 1983;13:57–65.
27. Bryson SE, Smith IM, Eastwood D. Obstetrical suboptimality in autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988;27:418–22.
28. Laxer G, Ray M, Ritvo ER. A comparison of potentially pathologic factors in European children with autism, Down's syndrome, and multiple physical handicaps. *J Autism Dev Disord*. 1988;18:309–13.

29. Levy S, Zolkov B, Saelens T. A comparison of obstetrical records of autistic and nonautistic referrals for psychoeducational evaluations. *J Autism Dev Disord.* 1988;18:573–81.
30. Mason-Brothers A, Ritvo ER, Pingree C, Petersen PB, Jensen WR, McMahon WM, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prenatal, perinatal, and postnatal factors. *Pediatrics.* 1990;86:514–19.
31. Ward AJ. A comparison and analysis of the presence of family problems during pregnancy of mothers of "autistic" children and mothers of normal children. *Child Psychiatry Hum Dev.* 1990;20:273–88.
32. Lord C, Malloy C, Wendelboe M, Schopler E. Pre- and perinatal factors in high-functioning females and males with autism. *J Autism Dev Disord.* 1991;21:197–209.
33. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Brief report: parental age in infantile autism, autistic-like conditions, and borderline childhood psychosis. *J Autism Dev Disord.* 1993;23:87–86.
34. Phoen J, Simon J, Chase GA, Wozniak M, Landa R, Gayle J, et al. The aetiology of autism: pre-, peri- and neonatal factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993;32:1256–63.
35. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A, Rutter M. Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:272–81.
36. Deb S, Prasad KB, Seth H, Eagles JM. A comparison of obstetric and neonatal complications between children with autistic disorder and their siblings. *J Intellect Disabil Res.* 1997;41:81–6.
37. Zambello CA, Balottin U, Battaglia E, Gerardo A, Lami G. Obstetrical suboptimality in autistic children: an Italian sample. *J Autism Dev Disord.* 1997;27:493–4.
38. Bard L, Severud R, Kerbeshian J, Kling MG. Prenatal and perinatal risk factors for autism. *J Perinat Med.* 1999;27:441–50.
39. Matsushita T, Yamashita Y, Ohtani Y, Oenitz E, Kuriya N, Murakami Y, et al. Brief report: incidence of and risk factors for autistic disorder in neonatal intensive care unit survivors. *J Autism Dev Disord.* 1999;29:161–6.
40. Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics.* 2001;107:E63.
41. Eaton WW, Mortensen PB, Thomsen PH, Frydenberg M. Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. *J Autism Dev Disord.* 2001;31:279–85.
42. Lauritsen MB, Mors O, Mortensen PB, Bwald H. Medical disorders among inpatients with autism in Denmark according to ICD-8: a nationwide register-based study. *J Autism Dev Disord.* 2002;32:115–19.
43. Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *J Autism Dev Disord.* 2002;32:217–24.
44. Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology.* 2002;13:417–23.
45. Wilkerson DS, Volpe AG, Dean RS, Titus JB. Perinatal complications as predictors of infantile autism. *Int J Neurosci.* 2002;112:1085–88.
46. Courchesne E, Casper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA.* 2003;290:337–44.
47. Williams G, Oliver JM, Allard A, Sears L. Autism and associated medical and familial factors: a case control study. *Journal of Developmental and Physical Disabilities.* 2003;15:335–49.
48. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:618–27.
49. Torrey E, Dhanva D, Lawlor J, Yolken R. Autism and head circumference in the first year of life. *Biol Psychiatry.* 2004;56:392–4.
50. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olsen AV, Agarbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol.* 2005;161:916–25; discussion 26–8.
51. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46:963–71.
52. Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2005;115:e135–8.
53. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:151–7.
54. Berensdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Needgren RE, Watters SE, et al. Timing of prenatal stressors and autism. *J Autism Dev Disord.* 2005;35:471–8.
55. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provencze J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:1366–76.
56. Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M. Neonatal factors in infants with Autistic Disorder and typically developing infants. *Autism.* 2005;9:467–94.
57. Stein D, Weizman A, Ring A, Barak Y. Obstetric complications in individuals diagnosed with autism and in healthy controls. *Compr Psychiatry.* 2006;47:69–75.
58. Badawi N, Dixon G, Felix JF, Keogh JM, Petterson B, Stanley FJ, et al. Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence? *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:85–9.
59. Wier ML, Yoshida CK, Odouli R, Grether JK, Croen LA. Congenital anomalies associated with autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:500–7.

60. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bromberg M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1026–32.
61. Malmberg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114:257–64.
62. Guillem P, Cans C, Guinchat V, Ratel M, Jouk PS. Trends, perinatal characteristics, and medical conditions in pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:896–900.
63. Beimaecombe M, Ming X, Lamendola M. Prenatal and birth complications in autism. *Matern Child Health J*. 2007;11:73–9.
64. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:334–40.
65. Malmberg RD, Vaeth M. Do children born after assisted conception have less risk of developing infantile autism? *Hum Reprod*. 2007;22:1841–3.
66. Miles JH, Takahashi TN. Lack of association between Rh status, Rh immune globulin in pregnancy and autism. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:1397–407.
67. Brown GE, Jones SD, MacKewn AS, Plank EJ. An exploration of possible pre- and postnatal correlates of autism: a pilot survey. *Psychol Rep*. 2008;102:273–82.
68. Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, Huang E, Garber E. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord*. 2008;38:481–8.
69. Williams K, Helmer M, Duncan GW, Peat JK, Mellis CM. Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child Care Health Dev*. 2008;34:249–56.
70. Geier DA, Mumper E, Gladfelter B, Coleman L, Geier MR. Neurodevelopmental disorders, maternal Rh-negativity, and Rho(D) immune globulins: a multi-center assessment. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29:272–80.
71. Tripi G, Roux S, Canziani T, Bonnet Beilhait F, Barthélémy C, Canziani F. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early Hum Dev*. 2008;84:217–23.
72. Schendel D, Bhasin TK. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics*. 2008;121:1155–64.
73. Croen LA, Matevia M, Yoshida CK, Grether JK. Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:234.e1–6.
74. Tsuchiya K, Matsumoto K, Miyachi T, Tsuji M, Nakamura K, Takagai S, et al. Paternal age at birth and high-functioning autistic-spectrum disorder in offspring. *Br J Psychiatry*. 2008;193:316–21.
75. Malmberg RD, Vaeth M, Schendel DE, Bach BH, Olsen J, Thorsen P. Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22:562–8.
76. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol*. 2008;168:1268–76.
77. Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreass L, Drotar D, Klein N. Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30:122–30.
78. Li J, Vestergaard M, Obel C, Christensen J, Precht DEJ, Lu M, et al. A nationwide study on the risk of autism after prenatal stress exposure to maternal bereavement. *Pediatrics*. 2009;123:1102–7.
79. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W. Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2009;123:1293–300.
80. Dawson G, Glasco EJ, Dixon G, Bower C. Birth defects in children with autism spectrum disorders: a population-based, nested case-control study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:1296–303.
81. King MD, Fountain C, Dekhailah D, Bearman PS. Estimated autism risk and older reproductive age. *Am J Public Health*. 2009;99:1673–8.
82. Schendel DE, Anney A, Wines R, Moore C. The co-occurrence of autism and birth defects: prevalence and risk in a population-based cohort. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:779–86.
83. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics*. 2009;124:e817–25.
84. Grether JK, Anderson MC, Croen LA, Smith D, Windham GC. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large North American population. *Am J Epidemiol*. 2009;170:1118–26.
85. Grether JK, Li SX, Yoshida CK, Croen LA. Antenatal ultrasound and risk of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40:238–45.
86. Sasanfar R, Haddad SA, Tolomei A, Ghadami M, Yu D, Santangalo SM. Paternal age increases the risk for autism in an Iranian population sample. *Mol Autism*. 2010;1:2.
87. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Res*. 2010;3:30–9.
88. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessey E, Wolke D, Madow N. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J Pediatr*. 2010;156:525–31.
89. Atladóttir HO, Thorsen P, Schendel DE, Ostergaard L, Lemcke S, Parner ET. Association of hospitalization for infection in childhood with diagnosis of autism spectrum disorders: a Danish cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:470–7.
90. Mann JR, McDermott S, Bao H, Hardin J, Gregg A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40:548–54.

91. Benstyn L, Sibthole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can.* 2010;30:125–34.
92. Karmel BZ, Gardner JM, Meade LS, Cohen IL, London E, Remy MJ, et al. Early medical and behavioral characteristics of NICU infants later classified with ASD. *Pediatrics.* 2010;126:457–67.
93. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry.* 2011;16:1203–12.
94. Malmberg ED, Bech BH, Vørth M, Møller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics.* 2010;126:872–8.
95. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, Hertz-Picciotto L, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord.* 2010;40:1311–21.
96. Atladóttir HO, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2010;40:1423–30.
97. Geetha JK, Croen LA, Anderson MC, Nelson KB, Yolken RH. Neonatally measured immunoglobulins and risk of autism. *Autism Res.* 2010;3:323–32.
98. Benstyn L, Wang X, Yasui Y, Sibthole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort: accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:2.
99. Haglund NG, Kallén KB. Risk factors for autism and Asperger syndrome: perinatal factors and migration. *Autism.* 2011;15:163–83.
100. Dodds L, Fall DB, Shea S, Acemson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord.* 2011;41:891–902.
101. Palo P, Erikola R. Risk factors and deliveries associated with preterm, severely small for gestational age fetuses. *Am J Perinatol.* 1993;10:88–91.
102. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AB, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma* analysis and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:4341–5.
103. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365:785–99.
104. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL Jr, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics.* 2008;121:758–65.
105. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL Jr, Sullivan NR, Benson CB, et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics.* 2007;120:584–93.
106. Indredavik MS, Vik T, Evensen KA, Skranes J, Taraldsen G, Brubakk AM. Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31:286–94.
107. Zandi PP, Kalaydjian A, Aravamopoulos D, Shao H, Fallin MD, Newschaffer CJ. Rh and ABO maternal-fetal incompatibility and risk of autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B:643–7.
108. Zwaigenbaum L, Szatmari P, Jones MB, Bryson SE, MacLean JE, Mahoney WJ, et al. Pregnancy and birth complications in autism and liability to the broader autism phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:572–9.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Description of the studies included in the reviews according to the following characteristics: country where the study was conducted, first author's name and year of publication, number of subjects (N), origins of the obstetrical data, psychiatric diagnosis and classifications used, control population characteristics, intellectual quotient included in the analysis (IQ), neurodevelopmental comorbidities excluded or not, adjusted odd ratio calculated (AOR).

Please note: Wiley-Blackwell are not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

3.3. Synopsis 3 : Prévalence et pertinence clinique des facteurs de risque de l'autisme sévère : une étude épidémiologique

La notion d'autisme rassemble un spectre de troubles d'intensité et d'évolution variables. Celles-ci pourraient être liées à la variabilité des troubles médicaux associés à des facteurs de risques. Avec le développement récent des technologies biomédicales, la recherche s'est focalisée sur les aspects génétiques plus que sur les facteurs de risques environnementaux. La prévalence de l'ensemble des facteurs de risques majeurs chez les patients autistes reste inconnue. On retrouve par ailleurs dans la littérature deux types de catégorisations prenant en compte la présence de comorbidité médicale. L'une se réfère aux patients présentant des anomalies congénitales qui définissent une forme d'autisme syndromique, l'autre repère les patients présentant un facteur de risques organique majeur auxquels on assigne plusieurs dénominations (autisme secondaire, autisme non idiopathique). Nous proposons le terme d'autisme avec facteur de risques majeur. Il persiste une confusion dans la littérature quant à la définition de ces deux catégorisations qui sont parfois combinées. En pratique l'autisme syndromique est souvent opposé à l'autisme idiopathique alors que ces deux dénominations distinguent clairement deux niveaux d'analyse : un niveau clinique et un niveau causal (Auerbach et al, 2011 ; Benvenuto et al, 2009 ; Boddaert et al., 2009 ; Bruining et al., 2014 ; Caglayan, 2010 ; Gabis et al, 2014 ; Hoeft et al., 2011 ; Jacquemont et al., 2006 ; Peters et al., 2013).

Notre travail vise donc à évaluer : (1) la prévalence des facteurs de risques majeurs dans un échantillon épidémiologique de patients autistes et (2), à établir si deux catégorisations bien établies (autisme syndromique / autisme non syndromique ; autisme avec facteur de risques majeur / autisme sans facteur de risques majeur) permettent de ségréger des groupes cliniques plus homogènes.

Notre étude a été conduite sur une zone géographique restreinte rassemblant trois départements de la région Rhône Alpes (Isère, Savoie, Haute Savoie) où on compte approximativement 30 000 naissances chaque année. Le département de l'Isère a la particularité de disposer d'un registre répertoriant l'ensemble des enfants porteurs d'un handicap.

Parmi les 841 enfants potentiellement éligibles nés entre 1985 et 1998, nous avons évalué 183 enfants (80,9 % de garçons, âge moyen = $10,59 \pm 3,55$ ans) présentant un autisme sévère

(88,5 % d'autistes typiques selon la CIM 10, QI moyen = $42,64 \pm 25,4$). Les enfants ont bénéficié: (1) d'une évaluation clinique psychiatrique, neuro-pédiatrique et génétique, (2) d'une analyse génétique cytogénétique et moléculaire, (3) d'une évaluation du risque pré, péri, et néonatal (n = 163) à partir de données rétrospectives et (4) d'une analyse morphologique cérébrale par IRM structurale (n = 100).

Deux types d'analyses statistiques ont été réalisés : sur la base d'une hypothèse a priori, nous avons comparé les deux catégorisations prédéfinies. Une analyse univariée a été réalisée en utilisant les variables comparatives, reconnues comme étant les plus saillantes de l'hétérogénéité de l'autisme (QI, présence d'un langage verbal, le genre, l'âge de début), celles qui reflètent la sévérité de l'autisme (CARS, scores à l'ADI) les facteurs pré, péri ou néonataux et les anomalies cérébrales à l'IRM. Sans hypothèse a priori, nous avons conduit une analyse par correspondances multiples et une classification hiérarchique ascendante sur l'ensemble des comorbidités cliniques les plus fréquemment répertoriées sur la base de données (anomalies de la motricité oculaire ; anomalies oto-rhino-laryngologiques, malformations visuelles, surdité, maladies cardiaques, maladies endocriniennes, dysmorphie, anomalies congénitales gastro-intestinales, troubles gastro-intestinaux, troubles rénaux, anomalies de l'appareil locomoteur, anomalies musculaires, maladies pneumologiques, maladies gynécologiques, troubles moteurs, épilepsie en cours) afin de définir la pertinence clinique de certains clusters de patients.

Les résultats indiquent que 62 individus (32,7 %) présentaient une comorbidité représentant un facteur de risques majeur ; 36 (20 %) avaient une anomalie génétique, le syndrome de X fragile étant le plus représenté (n=7) ; 12 (6,5 %) avaient un trouble environnemental majeur, la détresse fœtale aigue (n = 7) et la fœtopathie alcoolique (n = 4) étant les plus fréquentes, 14 (8.%) individus avaient un syndrome développemental ou une encéphalopathie d'origine inconnue, en particulier des encéphalopathies épileptiques (n = 6) et des malformations cérébrales majeures (n = 7). L'analyse univariée montre que les deux classifications ségrèguent les patients de façon similaire mais pas identique. Neuf patients inclus dans le groupe des autistes non syndromiques présentent néanmoins un autisme avec facteur de risques majeur. Le groupe des autistes syndromiques comprend plus de filles, de déficiences intellectuelles sévères, de signes neurologiques mineurs, d'anomalies majeures à l'IRM, d'anomalies génétiques, d'évènements périnataux, ainsi qu'un repérage plus précoce. En revanche, ni les scores à l'ADI ni les scores à la CARS ne font apparaître de différences sur l'expression de l'autisme en tant que telle. Le stress ressenti pendant la grossesse, le retard de croissance intra-utérin et le poids de naissance sont les seuls facteurs de risques pré, péri ou néonataux

sureprésentés chez les autistes syndromiques. L'analyse factorielle distingue trois sous-groupes : le cluster 1 (n= 99, 66 %) décrit les patients avec peu d'anomalies comorbides, le cluster 2 (n=41, 27,3 %) rassemble les patients présentant les anomalies constitutives du groupe complexe et des anomalies neurologiques et le cluster 3 (n=10, 6,7 %) est un petit groupe de patients présentant des anomalies gastro-intestinales et peu d'anomalies neurologiques. Les autistes syndromiques ($p<0.001$) et les autistes avec facteur de risques majeur ($p =.001$) sont significativement associés avec le cluster 2.

Malgré l'amélioration des méthodes d'exploration moléculaire, les explications causales de l'autisme sévère se limitent à un tiers des patients. A côté des anomalies génétiques, des causes environnementales et des encéphalopathies majeures ont été observées et doivent être plus systématiquement recherchées. Les résultats remettent cependant en question une idée très répandue selon laquelle les troubles génétiques sont exclusivement identifiés chez les personnes atteintes d'autisme syndromique. Cette catégorie inclut néanmoins la plupart des patients avec un facteur de risques majeur et constitue donc un excellent indicateur de leur existence.

Pour ce qui est de la compréhension de l'hétérogénéité phénotypique des troubles du spectre autistique, nos analyses à la fois a priori et a posteriori confirment à l'échelle épidémiologique des résultats antérieurs c'est-à-dire, l'idée selon laquelle l'autisme syndromique et non syndromique doivent être distingués. Mis à part le stress, le poids de naissance et la prématurité, ces facteurs pre, péri, néonataux se répartissent de manière non spécifique entre les deux groupes. Notre étude montre enfin que les comorbidités cliniques, comme les manifestations gastro-intestinales ou les signes moteurs, peuvent améliorer la définition de sous-groupes homogènes.

Il apparaît enfin que la différenciation de l'autisme, en fonction des facteurs de risques ou de signes physiques associés, peut être plus utile que celle reposant sur l'expression comportementale de l'autisme (Miles et al., 2005). Ainsi, une approche dimensionnelle à grande échelle peut s'avérer fructueuse (Lai et al., 2013) pour définir des sous-groupes homogènes. Cette étude a par ailleurs des implications importantes pour la détection précoce, le diagnostic et la mise en place d'interventions thérapeutiques mieux ciblées.

Prevalence and clinical relevance of medical risk factors in severe autism: a population-based study

Vincent Guinchat^{1,2,3}, David Cohen^{1,2,3}, Françoise Devillard⁴, Elsa Delaby^{3,5,6}, Nicolas Bodeau¹, Brigitte Assouline⁷, Pascale Guillem⁸, Daniel Moreno De Luca^{3,5,6}, Aurélie Genettier^{3,5,6}, Pierre Simon-Jouk^{4,9}, Chantal Durand¹⁰, Marie-Ange N’Guyen¹¹, Marion Leboyer¹²⁻¹⁵, Christine Cans^{6,9}, Catalina Betancur^{3,8,9}

¹APHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Paris, France

²CNRS, UMR 7222, Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques, Paris, France

³Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 6, Neurosciences Paris Seine, Paris, France

⁴CHU de Grenoble, Département de génétique et procréation, Grenoble, France

⁵INSERM, U1130, Paris, France

⁶CNRS, UMR 8646, Paris, France

⁷CHS Saint-Egrève, Centre de Ressources Autisme, Grenoble, France

⁸Registre des handicaps de l'enfant et observatoire périnatal (RHEOP), Grenoble, France

⁹CNRS UMR 5525, Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité - Informatique, Mathématiques et Applications (TIMC-IMAG), Université Joseph Fourier, Grenoble, France

¹⁰CHU de Grenoble, Service d'Imagerie Médicale, Grenoble, France ¹¹CHU de Grenoble, Service de Pédiatrie et Neuropédiatrie, Grenoble, France

¹²INSERM U955, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Psychiatric Genetics, Créteil, France

¹³AP-HP, Henri Mondor-Albert Chenevier Hospital, Department of Psychiatry, Créteil, France

¹⁴University Paris-Est Créteil, Faculty of Medicine, Créteil, France

¹⁵Fondation Fondamental, Créteil, France

Correspondence:

Dr. Vincent Guinchat

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Phone: +33 1 42 16 23 63, Fax: +33 1 42 16 23 31, E-mail: vincent.guinchat@psl.aphp.fr

Abstract

Background: Autism comprises a spectrum of disorders that vary in severity, associated symptoms, medical conditions, risk factors and prognostic outcomes. With the development of DNA biotechnologies, research has focused on genetic rather than on environmental factors; however, the prevalence of major risk factors in population-based samples remains unknown.

Aims: The aims of the study were: (1) to assess the frequency of major known risk factors of autism in a population-based sample and (2) to establish whether two proposed categorizations (autism with major risk factor vs. autism without major risk factor and syndromic vs. non-syndromic autism) could better define more homogeneous clinical subgroups.

Methods: The study was conducted in a geographically restricted area of the Rhone-Alps district where approximately 30,000 children are born alive each year. Of the 841 potentially eligible children with an autism spectrum disorder (ASD) born between 1985-1998, we assessed 183 children (81% males, mean age=10.6 ± 3.6 years) with severe ASD (88% ICD-10 childhood autism, mean IQ score=42.6±25.4). Children underwent (1) psychiatric, neuro-pediatric and genetic clinical assessments; (2) cytogenetic and molecular genetic analyses; (3) an assessment of obstetric and perinatal risks (n=163); and (4) brain magnetic resonance imaging (n=100). Based on an *a priori* hypothesis, we compared variables according to the two proposed categorizations. Without an *a priori* hypothesis, we conducted a multiple correspondence analysis of medical variables and an ascending hierarchical classification to define the clinical relevance of patient clustering.

Results: Sixty-two (34%) individuals had a major risk factor: 36 (20%) had a genetic abnormality, with fragile X syndrome being the most frequent (n=7); 12 (6.5%) had a major environmental factor, with acute fetal distress (n=7) and alcoholic fetopathy (n=5) being the most frequent; and 14 (8%) had a developmental syndrome or encephalopathy of unknown origin, with epileptic encephalopathy (n=6) and isolated brain malformation (n=7) being the most frequent. Univariate analyses showed that the two classifications were similar but not identical. Factorial analyses distinguished three subgroups: cluster 1 (n=99, 66%) included patients with few comorbid abnormalities; cluster 2 (n=41, 27%) included patients exhibiting abnormalities as defined in the complex subgroup; and cluster 3 (n=10, 7%) included patients with gastrointestinal abnormalities. Syndromic autism (p<0.001) and autism with a major risk factor (p=0.001) were significantly associated with cluster 2.

Conclusion: Despite improvements in molecular methods, causal explanations for severe autism were limited to one-third of the patients. Besides genetic abnormalities, environmental factors and major encephalopathy were observed and should be more carefully investigated. Medical comorbidities, including gastrointestinal manifestations and neurological and dysmorphic abnormalities, may improve the definition of homogeneous subgroups.

1. Introduction

Autism spectrum disorders (ASDs) are common behaviorally defined syndromes characterized by impairments in social interactions and communication, together with restricted interests and stereotyped behaviors. The onset of symptoms occurs in early childhood and often results in severe lifelong impairments. In the United States, a recent publication by the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network reported an overall prevalence of ASDs of 11 out of 1000 children aged 8 in 2008. Between 2002 and 2008, the prevalence increased by 78%, emphasizing the need to regard autism as an urgent public health concern (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators 2012). A similar increase was found in a French epidemiological study in two different regions (Delobel et al 2013).

The autism phenotype comprises a spectrum of disorders that vary in severity, associated symptoms, medical conditions, risk factors and outcomes. It has long been a challenge to define key characteristics to elucidate etiologies, prognoses and treatments of autism. Some authors have suggested that the differentiation of autism by risk factors or associated physical signs might be a more useful clinical differentiation than behavioral expressions (Ozonoff et al 2008). Attempts to characterize more homogeneous subgroups include distinguishing: (1) isolated forms of autism (without physical abnormalities) from more complex comorbid disorders related to autism (simplex vs. complex autism) (Cohen et al 2005; Miles et al 2005) and (2) autism with or without a known major risk factor (primary vs. secondary autism) (State and Levitt 2011). The literature lacks consensus on the definition of isolated/idiopathic autism. The current definitions are confusing because they often combine two levels of analyses: the phenotypical (or clinical) level and the causal level.

On the clinical level, several authors have postulated a distinction between *simplex autism* (referring to children free of any comorbid physical abnormalities) and a *syndromic form of autism* (referring to children with morphological variations). These two forms of autism could lead to distinct prognoses and outcomes (Bill and Geschwind 2009). In addition, syndromic autism is associated with more genetic abnormalities and anomalies during fetal development or from perinatal insults (Smalley et al 1988).

The causal level is based on evidence that a variety of medical conditions may be involved in the etiology of autism. Genetic factors play an important role in the etiology of ASD (Betancur (2011); Krumm et al 2014). Rare chromosomal abnormalities, copy number variants (CNVs) (e.g., duplications of chromosome 15q11-q13) and single-gene disorders (e.g., fragile X syndrome, *SHANK3*, *NRXN1*), mainly including *de novo* events, are important causes of ASDs, but each variant only accounts for a small fraction of cases, with the most common present in no more than 1–2% of children with an ASD (Betancur 2011; Pinto et al 2014; Sanders et al 2012). Despite recent advances in our understanding of the genetic architecture of ASD, a genetic etiology is identified in only ~20% of cases (Betancur (2011)). For other cases multifactorial hereditary disorder interacting with environmental factors may be evoked. The environmental factors associated with autism are mainly pre-, peri- and post-natal factors, such as *in utero* exposure to teratogenic medications (e.g., thalidomide, valproate) (Newschaffer et al (2007)), prematurity, and hyperbilirubinemia (Guinchat et al 2012).

From an epidemiological view, the frequency of medical conditions representing major risk factors for autism varies from 7 to 37%, but only a few population-based screenings are available (Barton and Volkmar 1998; Fombonne et al 1997; Kielinen et al 2004; Lauritsen et al 2002; Oliveira et al 2007; Ritvo et al 1990; Sponheim and Skjeldal 1998). However, the primary/secondary categorization is problematic because the definition of a secondary group of autistic children is prone to evolve over time as new research emerges and requires population-based data to list and assess the frequency of potential

major risk factors. The categorization of ASD cases and, therefore, the prevalence of secondary autism are limited by two main factors: (1) recent genomics data are not available at the population level, and (2) population-based studies are uncommon and require updates.

The two categorizations (*major risk factor* vs. *no major risk factor* and *syndromic* vs. *non-syndromic autism*) are theoretically distinct and present different practical implications. The first categorization is based on the presence of a potential cause of the autistic disorder, and the second is based on the disorder's clinical presentation. The present study was a population-based, with extensive and standardized investigation of autistic children. The study aims were (1) to assess the frequency of major known risk factors for autism, and (2) to clarify the current categorization and determine whether these two distinctions aid in defining more homogeneous clinical subgroups with differential risk factor profiles. Based on the available literature, we hypothesized an increase in the proportion of major genetic risk factors due to advances in molecular methodologies and an overlap between the two categorizations.

2. Methods

2.1 Study population

The study was conducted in a geographically restricted area of the Rhone-Alps district (namely, in the counties of Isere, Savoy and High-Savoy) where approximately 30,000 children are born alive each year. For the Isere county, cases were identified through the French register for Children's Disabilities and Perinatal Survey (Cans et al 2003; Guillem et al.; 2006). The cases from the other two counties were recruited from medical-social and psychiatric institutions that make decisions regarding special education and financial support. A flow diagram of the study is presented in Figure 1.

Overall, 841 children with pervasive developmental disorders (F84 codes from the 10th revision of the International Classification of Diseases, ICD) born between 1985 and 1998 (i.e., between 5 and 18 years of age in 2003, when the study started) were potentially eligible for this study. A total of 127 subjects were excluded because they were born outside of the Rhone-Alps region, they were adopted, or their mothers had died since the last follow up. In addition, 333 (40%) families refused to participate, and 115 subjects were unreachable (Figure 1). The inclusion of 218 individuals with ASD amongst the 266 eligible children was based on the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R; (Lord et al (1994), administered by trained psychologists. The clinical characteristics (age, gender, epilepsy, intellectual disability, motor deficits) that were noted in the register of the included patients who were administered the ADI-R did not significantly differ from those of the excluded patients. The threshold scores for inclusion were slightly less strict than those applied by Lord et al. (1994). Specifically, the social interaction and communication scores were lowered by two points and the behavior score by one point. This strategy was adopted to avoid potential under-diagnosis. Thirty-nine children did not show up for complete screening (ADI-R or clinical assessment); therefore, 183 children were included in the study. The study was approved by the national and local research ethics board (n° 00.257). Written informed consent was obtained from all families.

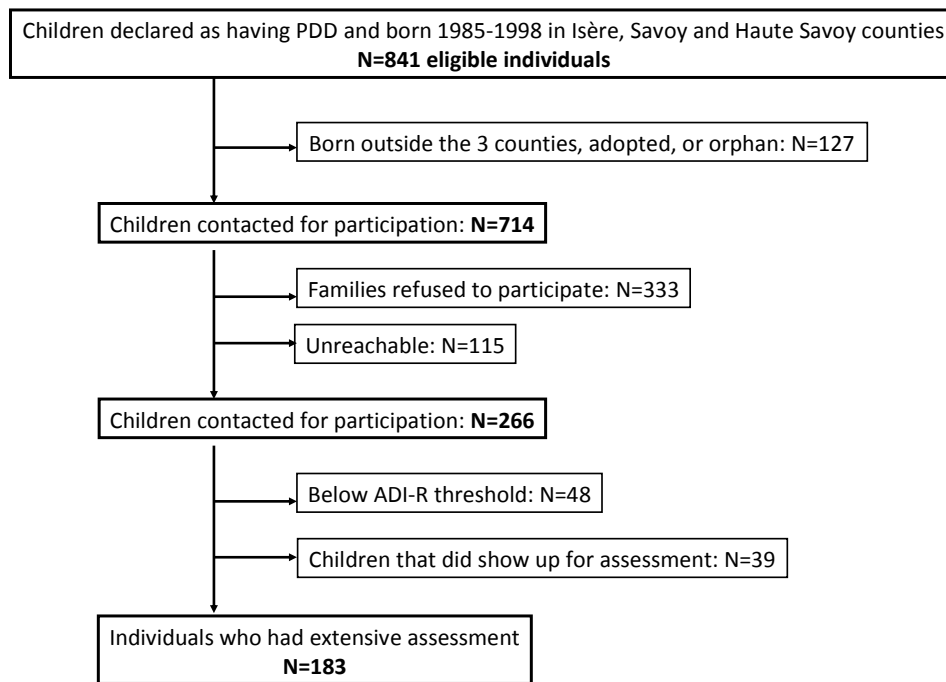


Figure 1: Recruitment of a population based sample of 183 children

2.2 Clinical assessment

All children received a standardized evaluation by a single team in the Grenoble University Hospital. The psychiatric evaluation included an ADI-R parental interview and a cognitive assessment with the revised Psycho-Educational Profile (Mesibov et al 1989), the Kaufman Test of Educational Achievement or the Wechsler Intelligence Scale for Children (3rd ed.), depending on the developmental age. Clinical severity was assessed by a child psychiatrist with the Child Autism Rating Scale (CARS) (Schopler et al 1980). All children received a standardized neurological examination by a neuro-pediatrician and a genetic assessment to explore clinical genetic syndromes and dysmorphic signs. The presence or absence of dysmorphic features was determined by a multidisciplinary team from which at least two geneticists and one neuro-pediatrician had to reach consensus. In addition to the neurodevelopmental variables listed above, the presence or absence of the following developmental abnormalities or clinical co-morbidities was systematically assessed: visual disorders; oculomotor abnormalities; ear, nose, and throat disorders; deafness; heart disease; endocrine disease; dysmorphic features; congenital gastrointestinal abnormalities; gastrointestinal disorders; renal disorders; locomotor abnormalities; muscular abnormalities; lung disease; and gynecologic disorders.

2.3 Assessing major risk factors

During the neuro-pediatric assessment, the children were systematically tested for metabolic disorders, including cholesterol, creatine kinase, lactic acid, pyruvic acid, ammonia, beta-hydroxybutyric acid, aceto-acetic acid, amino acids and long-chain fat acids in the blood, di-sialotransferrin/transferrin ratio, levels of succinylaminoimidazolecarboxamide riboside (SAICAR), amino acids and organic acids in urine. A cerebral magnetic resonance imaging (MRI) was performed on 100 children. Each scan was read by a neuro-radiologist, and minor brain abnormalities (such as accentuated Virchow–Robin spaces, vermian abnormalities, cerebellar fissure and hypophyseal abnormalities) were distinguished from

major abnormalities (such as neural migration, white matter, cavernous vascular and corpus callosum abnormalities, and hypomyelination), as previously suggested (Boddaert et al 2009).

All children were systematically screened for cytogenetic abnormalities and genomic imbalances with approaches that have evolved over time: (1) standard cytogenetic techniques using GTG and RHG banding on peripheral blood lymphocytes; (2) fluorescence in situ hybridization (FISH) of 22q13 deletion syndrome (control probe in the DiGeorge region) and Prader-Willi syndrome/Angelman syndrome (PWS/AS) region; (3) analysis of subtelomeric regions using FISH with a multiprobe system (Cytocell, Oxfordshire, UK) or multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) with the P036C Human Telomere-3 kit (MRC-Holland, Amsterdam, The Netherlands); (4) screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region with the ME028 PWS/AS MLPA kit (MRC-Holland); (5) screening for microdeletion syndromes involved in neurodevelopmental disorders with the kits P064 MR1 and P245 Microdeletion Syndromes-1 (MRC-Holland); (6) whole-genome SNP arrays, including Illumina Infinium 1M arrays (n=67), Illumina HumanOmniExpress-24, with >715000 markers (n=81), or HumanCNV370-Duo DNA Analysis BeadChip, with >370,000 markers (n=6) (Illumina, San Diego, CA). These tests were performed sequentially, so that patients with a diagnosis were not necessarily included in the following tests. Deletions and duplications identified with MLPA or microarrays were validated with quantitative PCR. In addition, we performed fragile X molecular testing in all individuals and screened for *MECP2* mutations in all females. *SHANK3* mutation screening was performed in a fraction of cases (Leblond et al 2014). Other explorations were clinically driven (e.g., CHARGE syndrome or Cohen syndrome).

We also collected obstetric data on 163 children by extracting information from medical records at the time of birth and from a socio-demographic questionnaire sent to the families. A medical surveyor collected 37 variables from the medical records related to the period of gestation and delivery, the characteristics of the child at birth, early postnatal diagnoses and treatments and various events during hospital stays within the first weeks of life. The family questionnaire contained 48 variables and was completed by one of the parents. This survey included related questions on the characteristics of the child at birth, postnatal events, socio-demographic characteristics, family history and the events, before, during and after delivery. We only retained variables for which more than ten answers were completed.

2.4 Coding procedure

To assess major risk factor vs. no major risk factor and syndromic vs. non-syndromic autism, we used the following definitions. Children were classified into the *syndromic autism group* if they presented with at least five dysmorphic features, and/or a sensory impairment (blindness, deafness), and/or a severe motor deficit or severe neurological sign (diplegia, quadriplegia or severe cerebellum ataxia) and/or microcephaly (defined as a head circumference <2 standard deviations (SD) from age-matched norms). Children who did not match these criteria were classified into the *non-syndromic autism group*. Children were classified into the *autism with major risk factor group* if they presented with a major risk factor known to affect neurodevelopment and to be associated with autism according to current published knowledge (Abrahams and Geschwind 2008; Betancur 2011; Gardener et al 2009; Gardener et al 2011; Guinchat et al 2012). Six categories of factors were distinguished: (1) major gene effect (e.g., fragile X syndrome), (2) epileptic encephalopathy (e.g., West syndrome), (3) cerebral palsy and/or a secondary effect caused by acute fetal distress, (4) multiple malformation syndromes of unknown origin, (5) isolated major brain malformation of unknown origin, and (6) suspicion of fetopathy (e.g., use of valproate). Causal allocation was determined using a consensus multidisciplinary approach based

on all available data. Children for whom no causes could be specified were classified into the no major risk factor group.

2.5 Statistical analyses

All statistical analyses were performed using the statistical package R version 2.12.2. The significance level, α , was set at 0.05, and all statistical tests were two-tailed. We first used descriptive statistics to delineate our sample into the syndromic autism subgroup (as opposed to the non-syndromic autism subgroup) and the group with a major risk factor (as opposed to the group with no major risk factor). To make comparisons between the groups, we selected a list of categorical and continuous variables. The variables that were included in the definition of the two categorizations were excluded (e.g., severe neurological signs and dysmorphic features). In addition, the categorical variables were selected based on the inclusion of a minimum of ten positive answers from the questionnaires, the neuro-pediatric clinical assessment and the obstetric files.

Five different domains were explored using categorical variables: (1) 'prognosis outcome and severity' for language (yes vs. few words vs. no; item 19 of the ADI-R), (2) 'on-going epilepsy', (3) 'soft neurological signs' (unsteady gait, frequent falls, hypotonia, abnormal movements, tremors, abnormal prehension, dystonia, dystonic movements, dyspraxia, synkinesis, slow executive function, clumsiness, drooling, spasticity, hemiparesia, thermo-algesic sensitivity abnormalities, dysarthria, deglutition disorders, mild ataxia), (4) brain MRI morphological anomalies (minor vs. major vs. none) and (5) 'pre-, neo- and perinatal characteristics' (regular use of tobacco during pregnancy, regular use of alcohol, vomiting during pregnancy, grandparents born outside of Europe, stressors during pregnancy, intrauterine growth retardation, bleeding during pregnancy, hypertension during pregnancy, breech presentation, Caesarean section, gestational age <37 weeks, anesthesia during delivery, birth weight <2500 g, Apgar score at 5 min <7, Apgar score at 1 min <5, Apgar score at 1 min <7). For each variable, the association with the group of categorization was tested using Fisher's exact test, and odds ratios and 95% confidence intervals were calculated.

A list of quantitative variables was also selected for two of the above domains: 'prognosis outcome and severity' (ADI-R total, ADI-R dimensions, CARS, IQ scores) and 'pre-, neo- and perinatal characteristics' (number of ultrasound explorations during pregnancy, birth weight, gestational age, Apgar score). Student's t-test was used to investigate any group differences in these variables. A logistic regression was used to predict the variables "syndromic" and "major risk factor". For this analysis, a list of candidate predictor variables was considered based on the results of the univariate analysis, and only significant and clinically meaningful variables were retained. Then, the best models according to the Akaike information criteria (AIC), Bayesian information criteria (BIC) and cross-validation criteria were built using an exhaustive search algorithm.

With no *a priori* hypothesis, we explored the underlying structure of the data set using multiple correspondence analyses (MCA) for all subjects without any missing data. We included all of the variables that explored medical comorbidities (soft neurological signs; hard neurological signs; on-going epilepsy; visual disorders; oculomotor abnormalities; ear, nose, throat and visual malformations; deafness; heart disease; endocrine disease; dysmorphic features; congenital gastrointestinal abnormalities; gastrointestinal disorders; renal disorders; locomotor abnormalities; muscular abnormalities; lung disease; and gynecologic disease). We then used the ascending hierarchical classification to classify patients according to the main axes produced by the MCA (Euclidian distance, Ward criterion). The clusters of patients were compared on the variables that were not included in the

MCA, as follows: gender, CARS, IQ, ADI-R subscores, syndromic autism, autism with major risk factor and all pre-, neo- and perinatal variables. Fisher's exact test was used for the qualitative variables, and ANOVA was employed for the quantitative variables.

3. Results

3.1 Descriptive analyses

The clinical sample included 183 children (148 males, 35 females), including three affected sibpairs and 177 sporadic cases. The male:female ratio was 4.2. The mean age at inclusion in the study was 10.6 years (SD=3.6, range: 6–18). The mean IQ score was 42.6 (SD=25.4), and the mean CARS score was 32.5 (SD: 7.0), indicating that we had recruited a severely disabled group.

Ninety-eight children were not classified as having syndromic or autism with a major risk factor. Sixty-two children (33.8 %) had autism with major risk factor, according to the study definition. Table 2 lists the major risk factors observed in our sample. A clinically significant genetic abnormality was identified in 36 individuals, for an etiologic yield of 19.6%. Nine children (4.9%) had a chromosomal abnormality, 11 (6%) had a microdeletion/microduplication syndrome; and 16 (8.7%) had a single gene disorder, with fragile X syndrome being the most frequent (n=7, 3.8%). In addition, six (3.2%) children had an epileptic encephalopathy of unknown origin; seven (4.3%) children had cerebral palsy and/or secondary effects from acute fetal distress; seven (4.3%) children had an isolated brain malformation of unknown origin; 1 child had a multiple malformation syndrome of unknown origin; and five (2.7%) children had possible fetopathy, with alcoholic fetopathy being the most frequent. Together, the genetic abnormalities represented 19.6% of all cases, the environmental causes represented 6.5% of all cases, and developmental syndrome or encephalopathy of unknown origin represented 7.6% of all cases. One child had a balanced inversion of the Y chromosome, considered a benign cytogenetic variant. One child with hypothyroidism was not included in the list of causal comorbid conditions because the etiological significance of this finding is uncertain.

The syndromic autism group included 76 children. Thirteen children had microcephaly (<-2 SD), 41 had at least five minor physical abnormalities, nine children had a severe organic malformation and minor physical anomalies, two had a sensory deficit (blindness, n=1; deafness, n=1), and 11 had a major motor deficit or epileptic encephalopathy. Supplemental Table 1 (available online) provides the frequency of each anomaly in the syndromic subgroup. Twenty-four children within the syndromic autism subgroup were not included in the autism with major risk factor subgroup. In addition, nine individuals in the autism with major risk factor subgroup did not fulfill the conditions for inclusion into the syndromic autism subgroup.

3.2 Comparative analyses

Tables 2 and 3 show that (1) both the syndromic (as opposed to non-syndromic) and major risk factor (as opposed to no major risk factor) subgroups had a significantly lower male:female ratio and mean IQ level; (2) various soft neurological signs were overrepresented in both groups. The univariate analyses did not show any significant differences in terms of severity scores, epilepsy (other than epileptic encephalopathy that belonged to the complex subgroup definition) and most of the prenatal and perinatal risk factors, except for a gestation age of <37 weeks, low birth weight and stress during

Table 1. List of identified causal risk factor for autism among a population-based sample of children with severe autism (n= 183)

Category	Findings
Genetic disorders n=36 (19.6%)	
Chromosomal abnormalities n=9 (4.9%)	46,XY,inv(2)(q14.2q37)mat, 2q37 terminal deletion, <i>de novo</i> (n=1) 46, XY,inv(5)(5q13q34) <i>de novo</i> (n=1) 46,XY,dup(18)(q11.2q12.21) <i>de novo</i> (n=1) 46,XY,t(20;21)(q11.2;q21) <i>de novo</i> (n=1) 47,XY,+21 Down syndrome, <i>de novo</i> (n=1) 45,X (23%)/46,XX (77%) Turner syndrome, mosaic, <i>de novo</i> (n=1) 47,XXY Klinefelter syndrome, <i>de novo</i> (n=1) 47 XYY, <i>de novo</i> (n=2)
Microdeletion/microduplication syndromes n=11 (6.0%)	Wolf–Hirschhorn syndrome (4p deletion), <i>de novo</i> (n=1 M) Prader–Willi syndrome (paternal 15q11q13 deletion), <i>de novo</i> (n=1 F) Angelman syndrome (maternal 15q11q13 deletion), <i>de novo</i> (n=1 F) Potocki–Lupski syndrome (17p11.2 duplication), <i>de novo</i> (n=1 M) Koolen–De Vries syndrome (17q21.31 microdeletion syndrome) (not maternal) (n=1 F) DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion), <i>de novo</i> (n=1 F) MECP2 duplication syndrome, <i>de novo</i> (n=1 F) 1q41q42 microdeletion syndrome (not maternal) (n=1 M) 1q42q44 microdeletion (inheritance unknown) (n=1 F) 5q14.3 deletion syndrome, <i>de novo</i> (n=1 M) 6p25 deletion syndrome (not paternal) (n=1 M)
Single gene disorders n=16 (8.7%)	Fragile X syndrome (n= 6 M, 1F) MECP2 mutation, <i>de novo</i> (n=2 F) SHANK2 deletion, <i>de novo</i> (n=2 M) SHANK3 mutation, <i>de novo</i> (Phelan–McDermid syndrome) (n=1 M) Cohen's syndrome, <i>de novo</i> (n=1 F) SATB2 deletion, <i>de novo</i> (Glass syndrome) (n=1 M) Nance–Horan syndrome, <i>de novo</i> (n=1 M)* CHARGE syndrome ¹ (n=1 M)
Multiple malformation syndrome of unknown origin n= 1 (0.5%)	Atrial septal defect, dysmorphic features, bilateral abnormality of toes, asymmetric cerebral ventricular dilatation (n=1 F)
Epileptic encephalopathy n=6 (3.2%)	Kinsbourne syndrome (n=1) West syndrome (n=1) Myoclonic encephalopathy (n=1) Continuous spike-waves during slow-wave sleep syndrome (n=1) Grand mal seizure as a newborn (n=1) Laurence Moon syndrome? (suspicion)
Cerebral palsy and/or a possible secondary effect of acute fetal distress n=7 (3.8%) ²	Quadriplegia, hydramnios and post-term birth (n=1) Quadripareisis and oligoamnios (n=1) Diplegia, leukomalacia, and preterm birth (n=1) Hemiparesis, preterm birth, and perinatal hypoxia (n=1) Diplegia and leukodystrophy (n=1) Cerebellar syndrome (n=1) Dyspraxia and oligoamnios (n=1)
Isolated major brain malformation of unknown origin n=7 (3.8%)	Septo-optic dysplasia (n=1) Para-ventricular frontal cysts and cerebellar hypoplasia (n=1) Cavernous vascular malformation and microcephaly (n=1) Periventricular calcifications (n=1) Microcephaly (<3 SD) (n=2) Hydrocephalus (n=1)
Suspicion of fetopathy n=5 (2.7%) ^u	Valproate exposure (n=1) Alcohol (n=4)

¹ Molecular confirmation ongoing for CHARGE syndrome

² Denominator for % calculation is n=163 corresponding to available perinatal information.

pregnancy. Brain MRI abnormalities are listed in Supplementary Table S2. No difference was found between minor abnormalities; however, major abnormalities were significantly more frequent within the syndromic group. Such differences cannot be tested in the major risk factor (vs. no major risk factor) autism group because some structural brain abnormalities were considered as criteria for inclusion in this group. A logistic regression was used to predict the variables associated with the syndromic and major risk factor groups. The best models that were built using an exhaustive search algorithm found that female gender, hypotonia, synkinesis, slow movements, stress during pregnancy, lower IQ and lower weight at birth predicted inclusion in the syndromic group according to AIC, BIC and cross-validation criteria. Dyspraxia and unsteady gait predicted inclusion in the major risk factor group according to the same three criteria, while stress during pregnancy was predictive only with the AIC and BIC criteria. Overall, syndromic and autism with major risk factor disorders can be delineated into similar subgroups even though the definitions are based on two different levels of analysis.

Table 2: Variables associated with syndromic autism and autism with major risk effect subgroups in a population-based sample of children with severe autism (n= 183)

Variable	n	Major risk factor vs. no major risk factor OR [95%]	P value	Syndromic vs. non-syndromic autism OR [95%]	P value
Female	35	2.4 [1.1-5.5]	0.034	4 [1.7-9.8]	0.001
Genetic disorder	36	<i>Invalid</i>	<0.001	15.8 [7.1-37.9]	<0.001
Soft neurological signs (n=183)¹					
Unsteady gait	32	3.7 [1.6-8.9]	0.002	5.7 [2.3-15.8]	<0.001
Frequent falls	12	2 [0.5-7.8]	0.395	8 [1.6-76.9]	0.006
Hypotonia	11	3.6 [0.9-17.6]	0.079	4 [0.9-24]	0.07
Dyspraxia	12	2.1 [1.1-4.2]	0.024	2.2 [1.2-4.2]	0.014
Synkinesis	22	2.6 [0.9-7.1]	0.065	3.5 [1.3-10.7]	0.014
Slow movements	30	1.8 [0.8-4.4]	0.193	4.9 [2-13.8]	<0.001
Clumsy movements	59	2.1 [1-4.2]	0.037	3.3 [1.7-6.7]	<0.001
Drooling	13	1.2 [0.3-4.5]	0.932	5.3 [1.3- 31.2]	0.015
Spasticity	11	5.6 [1.3-34.1]	0.018	7 [1.4-68.5]	0.013
Dysarthria	15	4.4 [1.3-17.5]	0.014	4.7 [1.3-21.4]	0.013
Ataxia	12	6.4 [1.5-38.4]	0.007	18.1 [2.5-793.3]	0.001
Epilepsy	29	2.5 [0.6-11.3]	0.266	2.8 [0.6-13.9]	0.218
Prenatal, neonatal and perinatal risk factors (n=163-171)					
Regular use of tobacco during pregnancy (Q)	24	1.3 [0.5-3.5]	0.7	2.3 [0.9-6.3]	0.089
Regular use of alcohol during pregnancy (Q)	18	1 [0.3- 3.2]	1	0.5 [0.1-1.7]	0.378
Vomiting during pregnancy (Q)	62	1 [0.5-2.1]	0.857	0.9 [0.5-1.9]	0.983
Bleeding during pregnancy (Q)	16	1.3 [0.4-4.2]	0.846	2.1 [0.7-7.2]	0.237
Stress exposure during pregnancy (Q)	62	2.2 [1.1-4.6]	0.03	2.6 [1.3-5.3]	0.006
Low birth weight (<2500 g) (MF)	17	2.3 [0.7-7.2]	0.178	2.1 [0.7-6.9]	0.226
Bleeding during pregnancy (MF)	10	0.8 [0.1-3.6]	1	1.4 [0.3-6.4]	0.82
Hypertension during pregnancy (MF)	19	0.8 [0.2-2.5]	0.93	0.6 [0.2-1.9]	0.509
Breech presentation (MF)	11	2.3 [0.6-10.2]	0.93	1.8 [0.4-7.7]	0.542
Intrauterine growth retardation (MF)	19	1.8 [0.6-5.2]	0.36	1.7 [0.6-5]	0.413
Caesarean section (MF)	32	1 [0.4-2.3]	1	1.7 [0.7-4.1]	0.23
Preterm birth (<37 weeks) (MF)	22	4 [1.4-11.7]	0.006	2.8 [1-8.2]	0.047
General anesthesia during delivery (MF)	17	1.3 [0.4-4.2]	0.747	1.7 [0.5-5.3]	0.447
Apgar score at 1 minute <7 (MF)	18	0.9 [0.3-2.8]	1	1.1 [0.4-3.3]	1

MF, data from medical files. Q data from questionnaires completed by parents.

¹ Movement disorders, resting tremor, dystonia, hemiparesia, thermoalgesic and swallowing dysfunction were not included as frequency was below 10 occurrences.

Table 3. Continuous variables associated with syndromic (vs. non-syndromic) autism and autism with major risk effect (vs. no major risk effect) subgroups in a population-based sample of children with severe autism (n= 183).

Variables	Syndromic Mean (SD)	Non- syndromic Mean (SD)	t-test	P	Major risk factor Mean (SD)	No major risk factor Mean (SD)	t-test	P
CARS score	33.2 (7.1)	32.1 (6.9)	-1.1	0.287	32.9 (7.4)	32.4 (6.8)	-0.5	0.651
IQ score	34.9 (21.6)	48.2 (26.6)	3.6	0	35.6 (22.4)	46.3 (26.2)	2.8	0.006
Age ADI (years)	10.6 (3.3)	10.6 (3.7)	-0.1	0.898	10.7 (3.6)	10.5 (3.5)	-0.4	0.686
Age of onset (months)	10 (5.1)	18(10.8)	5.49	<00.1	16.7 (2.0)	11.44 (8.4)	3.25	0.001
ADI-R scores								
Socialization	22.8 (4.7)	21.2 (5.5)	-2.1	0.034	22 (5.3)	21.8 (5.2)	-0.2	0.853
Verbal communication	16.5 (3.6)	16.7 (4.2)	0.08	0.807	16.3 (4.1)	16.8 (3.9)	0.6	0.545
Non verbal communication	11.3 (3)	10.8 (3.3)	-1.0	0.338	11.1 (3.3)	11 (3.1)	-0.2	0.87
Repetitive behaviors	4.5 (1.8)	5.1 (2.1)	2.2	0.033	4.5 (1.8)	5 (2.1)	1.9	0.057
Pregnancy risk factors								
Birth weight (g) (n=165)	3081 (556)	3342 (554)	3	0.003	3060 (560)	3320 (555)	2.8	0.006
Gestational age at delivery (wks) (n=167)	38.8 (2.2)	39.4 (1.5)	2.2	0.033	38.5 (2.4)	39.5 (1.4)	3.5	0.001
Apgar 1 min (n=170)	8.8 (2)	9 (1.7)	-0.7	0.471	8.8 (1.9)	9 (1.8)	0.7	0.515
Apgar 5 min (n=167)	9.3 (1.3)	9.7 (0.7)	2.6	0.01	9.4 (1.2)	9.7 (0.9)	1.6	0.121

*Student's t-test

3.3 Factorial analyses

With no *a priori* hypothesis, we explored the underlying structure of all of the medical variables (see Methods) using MCA for the 150 patients with no missing data (Figure 2). Only two axes were needed to explain 66% of the variance. Axis 1 explained 44% of the variance. The following variables mainly contributed to the determination of axis 1: soft neurological signs, oculomotor abnormalities and dysmorphic features. Axis 2 explained 22% of the variance, and the following variables contributed most to the determination of this axis: congenital gastrointestinal abnormalities and gastrointestinal disorders. Axes 3 and 4 had very low contributions towards the variance (2% and 0.4%, respectively) and were not considered to define the patients' data clustering.

The ascending hierarchical classification of the patients according to the two MCA axes distinguished three clusters of individuals based on their clinical characteristics: cluster 1, with 99 (66%) patients who exhibited few abnormalities; cluster 2, with 41 (27.3%) patients who exhibited abnormalities as defined in the syndromic subgroup; and cluster 3, with ten (6.7%) patients who only exhibited gastrointestinal abnormalities (Figure 2, Supplemental Table S3). We found no significant differences in gender, clinical severity, IQ or most pre-, neo- and perinatal variables between the clusters (see Supplementary Tables S4 and S5). Syndromic autism ($p<0.001$) and autism with a major risk factor ($p=0.001$) were significantly associated with cluster 2. Stress during pregnancy tended to be significantly associated with cluster 3 (compared to cluster 1, $p=0.037$), and intrauterine growth retardation was significantly associated with clusters 1 and 2 (compared to cluster 3, $p=0.049$).

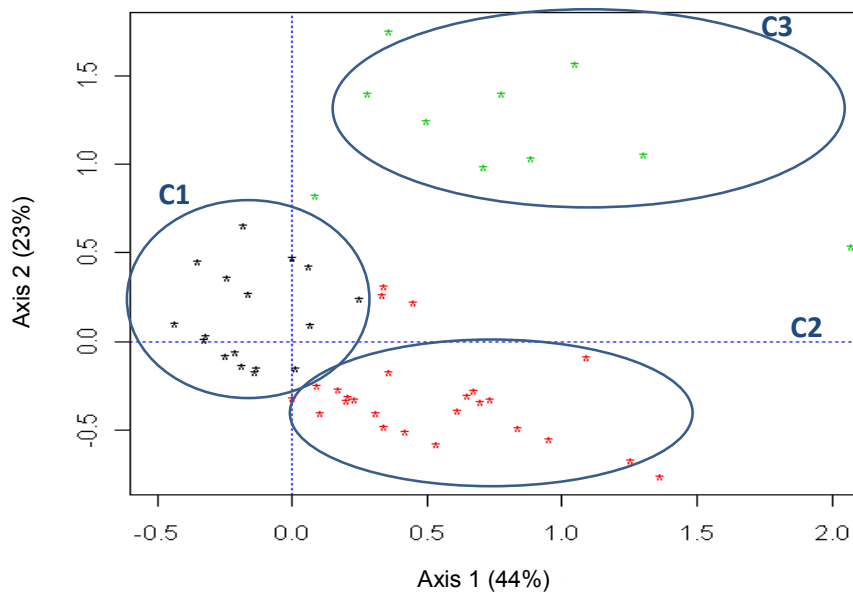


Figure 2: Cluster analyses using MCA for the 150 patients distinguishing three clinical subgroups.

4. Discussion

4.1 Prevalence of major risk factors for autism

Major risk factors in this population-based sample accounted for 32.2% of autistic cases, including 19.6% of genetic abnormalities, 6.5% of brain damages due to environmental risk factors and 7.6% of developmental disorders or epileptic encephalopathy of unknown origin. On the one hand, it is likely that the high rate of medical comorbidity mirrors the fact that the current population-based sample, recruited via the French register for Children's Disabilities, had a low mean IQ. This finding could have etiological significance, as genetic abnormalities and severe encephalopathy are highly prevalent in autism comorbid with intellectual disability (Cohen et al., 2005). The prevalence of genetic disorders was not much higher than the prevalence often reported in large series from population-based samples (Kielinen et al 2004; Levy et al 2010; Oliveira et al 2007; Ritvo et al 1990; Sponheim and Skjeldal 1998). This result was surprising, as we expected higher rates due to improvements in molecular methods. As in previous studies, fragile X syndrome was the most frequent genetic disorder, accounting for 3.8% of the cases. However, we found fewer cases of Down syndrome than previous epidemiological studies (Kent et al 1999). This finding may be a consequence of the routine prenatal detection of this disorder in France, which has often led to therapeutic abortion since 1985. The most recent French epidemiological data indicated that despite a significant increase in mean age for pregnancy from 1978 to 2005, the prevalence of Down syndrome significantly diminished in 2005 due to the high abortion rate following prenatal diagnosis (78%) (Rousseau et al 2010). Children with tuberous sclerosis and metabolic disorders were also missing from the current sample. Several genetic disorders should be noted because they have not been previously reported in population-based studies. These disorders include two *de novo* *SHANK2* deletions (Leblond et al 2012; Pinto et al 2010), one *de novo* *SHANK3* mutation (Phelan-McDermid syndrome) (Leblond et al 2014), one 17p11.2 microduplication corresponding to Potocki-Lupski syndrome (Potocki et al 2007), one case of autism with a high cognitive level associated with Nance-Horan syndrome, with a *de novo* mutation in the X-linked gene *NHS* (Toutain et al 1997), one *SATB2* deletion (Glass syndrome), and one with a 5q14.3 microdeletion affecting the regulatory region of the *MEF2C* gene.

The prevalence of medical conditions associated with major environmental risk factors was high but was half of the prevalence of genetic conditions. Although many environmental risk factors were not under the scope of the current study (e.g., pollution), this result has important implications given that greater knowledge of environmental risk factors may aid in the provision of preventive approaches. First, the increase of autism prevalence found in recent years (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators 2012) and confirmed in France (Delobel et al 2013) is likely due to environmental stressors rather than genetic variation, given the time scale. Second, despite numerous preventive measures, alcohol (and other drug) addiction remains a serious concern and a challenging condition in pregnant women (Elliott et al 2008). The association between autism and alcohol encephalopathy was reported in a previous Swedish follow-up study (Aronson et al 1997). Third, the improvement in neonatal intensive care allows an increased number of neonates with neonatal suffering and/or extreme preterm to survive, which may contribute to the recent increase in ASD prevalence rates (Guinchat et al 2012). Fourth, although exposure to medication during pregnancy (e.g., valproate) has been shown to be a risk factor for autism (Christensen et al 2013), this period may also be a time window for preventive measures (e.g., folate).

4.2 Defining relevant subgroups within the heterogeneous autism spectrum

In terms of understanding the phenotypic ASD heterogeneity, both the *a priori* and *a posteriori* analyses yielded similar results, supporting the view that the syndromic and non-syndromic ASD should be distinguished. The syndromic ASD group included more girls, severe intellectual disabilities, soft neurological signs, comorbid developmental problems, major MRI abnormalities and genetic abnormalities and a tendency to experience more perinatal events. These population-based sample results confirm previous findings on clinical samples (Miles et al 2005).

As expected, both classifications (syndromic vs. non-syndromic and major risk factor vs. no major risk factor) showed differences in IQ and gender ratios. Neither the ADI-R nor the CARS score showed major differences in the expression of ASD symptoms. Contrary to our expectations, epilepsy did not show any difference (Amiet et al 2008). Our interpretation included the following: (1) we selected a group of syndromic autism patients with severe impairments and a high frequency of intellectual disabilities; (2) severe encephalopathy epilepsy was not included in the comparisons because it was a defining variable of autism with major risk factor; and (3) although motor impairments (especially subtle motor deficits, such as dyspraxia, clumsiness or hypotonia) were significantly associated with the syndromic and major risk factor subgroups, these soft neurological signs were also very frequent in the non-syndromic sample, demonstrating possible subtle brain damage. Delay in the ability to sit was associated with a positive M-CHAT score (Kuban et al 2009), and this delay has been frequently ascribed to autism as a syndrome (Matson et al 2011). It has been hypothesized that motor deficits impair the development of adequate communicative and interactive skills in some children (Ming et al 2007). An alternative explanation is that multiple physical anomalies at birth or during early development may serve as markers for CNS dysfunction and that the various origins of these anomalies may increase the risk of adverse neuro-developmental outcomes, including autism (Schendel et al (2009).

Syndromic autism and autism with a major risk factor delineated similar subgroups, even though the definitions were based on two different levels of analysis; however, they did not appear to be confounded. In the current sample, the risk of presenting with a genetic abnormality was increased 15.9-fold in the group with syndromic autism (Table 3). However, this result should not restrict genetic

exploration to syndromic autism only, as four children with non-syndromic autism also had pathogenic genetic defects. Similarly, perinatal risk (growth retardation, low birth weight and prematurity) was associated with both subgroups. Although we were not able to explore all types of environmental risks due to study limitations, the current results are consistent with a recent review (Guinchat et al (2012)), a meta-analysis (Gardener et al 2011) and a case-control study (Langridge et al 2013). The association of exposure to stress during pregnancy using univariate and multivariate analyses requires additional comment. Despite the interest in stress in animal models and research evidence that stress could alter fetal neural development (Cote et al 2007), the role of maternal stress during pregnancy in autism remains poorly understood, with inconsistent results (Beverdors et al 2005; Kinney et al 2008; Mueller and Bale 2007; Ward 1990). Interestingly, parents of children with syndromic autism only reported more stressful life events during pregnancy. To our knowledge, no prospective studies have assessed maternal self-reports of stress as a generic variable. However, several large population-based studies have shown that migration (Keen et al 2010; Magnusson et al 2012), depression needing pharmacological treatment during pregnancy (Rai et al 2013) and socio-economic status (Rai et al 2012) are significant risk factors for autism. Stress may act as an environmental factor that modifies the underlying genetic/epigenetic substrate and, thus, leads to abnormalities in infant neural developmental trajectories.

In addition to the relevance of distinguishing between syndromic vs. non-syndromic autism and autism with a major risk factor vs. no major risk factor, a striking observation from the factorial analysis is the small group of children with gastrointestinal malformations. Gastrointestinal symptoms are often reported in clinical practice in ASD (Buie et al 2010; Chandler et al 2013; Ibrahim et al 2009) and have led to controversial practices. The small size of this subgroup may be the consequence of: (1) systemic malformations that were responsible for spontaneous abortions and early neonatal death, (2) rare common unknown etiological pathways that have not yet been explored, or (3) common temporal impact during intrauterine development. The critical period for the development of these anomalies is difficult to determine. However, these pathological pathways may be related to the critical embryologic period that leads to the formation of both the neural tube and the body cavity after the notochord formation (Arndt et al 2005).

We believe that sub-grouping ASD heterogeneity has important implications. First, the detection of these associated signs may aid in early diagnosis and intervention. Autism in children with complex developmental conditions is often under-diagnosed, and medical conditions affect the outcome of early intervention (Eriksson et al 2013). Thus, such conditions should be taken into account to design more targeted intervention approaches. Guidelines for the recognition of such conditions, followed by appropriate management, remain poorly developed (Levy et al.; 2010) because the multidisciplinary investigations of these patients are challenging. Therefore, our current work is a valuable step in appraising the prevalence of such problems.

4.3 Limitations and strengths

The strengths of the current study are: (1) the population-derived sample (rather than children referred due to neurodevelopmental problems), which reduces referral bias; (2) the extensive clinical and genetic screening strategy, including structural MRI for many patients; (3) the standardized evaluation of children with autism by a single medical team; (4) the stringent diagnostic criteria for typical autism to avoid over-diagnosis of autism in patients with ID; and (5) the availability of both socio-demographic and perinatal data from the medical files. The study also has several limitations. First, despite the

population-based sample, the study did not include all ASD heterogeneity. Patients were recruited mainly through registers for children's disabilities, increasing the proportion of patients with autism and ID. Second, assignment of cases to the syndromic group or the group with a major risk factor was difficult in some cases, even though we used a consensual approach. For example, an association between autism and fetal alcohol syndrome was hypothesized for four children, but no formal diagnosis could be made. Third, we cannot exclude that a 'hard' neurological sign is a clinical feature that may reflect brain injury. In addition, patterns of physical and/or motor abnormalities may point to specific neural developmental pathways. Therefore, our categorical approach may not be the best to understand ASD heterogeneity. In line with other authors, we believe that a dimensional approach may be highly relevant (Lai et al 2013). Fourth, although the present study ascertained that a large series of pre-, neo- and perinatal events could be involved in autism, only a few factors were adequately presented with a positive answer at least ten times. Furthermore, the limited accuracy of the mothers' recall and the variability of the stressful life events (e.g., children, job loss, death of husband, family discord) were serious limitations for understanding the role of perinatal events. Fifth, the determination of whether some of the identified medical conditions were incidental or pathogenic in the etiology of autism requires further understanding of the various causal pathways in autism, which are beyond the scope of this study. Finally, despite a large area of recruitment and 841 potentially eligible patients, we assessed a small proportion (~20%) of patients, which limited the statistical analyses.

5. Conclusions

Despite improvements in molecular methods, causal explanations for severe autism were limited to one-third of the patients in this population-based sample of severely disabled patients with ASDs. Environmental factors were observed and should be more carefully investigated. Medical comorbidities, including gastrointestinal manifestations and neurological and dysmorphic abnormalities may improve definitions of more homogeneous subgroups. The current results support the views that: (1) the differentiation of autism according to risk factors or associated physical symptoms may be a more useful clinical differentiation than behavioral expressions (Miles et al 2005), and (2) a large dimensional approach may be fruitful (Lai et al 2013). The current findings have important implications for early detection and diagnosis and the design of more targeted interventions.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge all the participating families. We also thank Alain Joannard, Laurent Metzguer, Christian Rey, Jean Darrot, Myriam Clément, Cécilie Rondan, Annick Bejeannin and Nicole Mésona for their help during data collection. The work was supported by the *Fondation de France*, the *Groupement de Recherche en Psychiatrie* (GDR-3557) and the *Université Pierre et Marie Curie* (Program Emergence 2011). Sponsors had no involvement in study design, data analysis, or interpretation of results.

References

- Abrahams BS, Geschwind DH (2008): Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 9:341-355.
- Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al (2000): Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 64:577-582.
- Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM (2005): The teratology of autism. *Int J Dev Neurosci* 23:189-199.
- Aronson M, Hagberg B, Gillberg C (1997): Attention deficits and autistic spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation: a follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 39:583-587.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year (2008) Principal Investigators (2012): Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, (2008). *MMWR Surveill Summ* 61:1-19.
- Barton M, Volkmar F (1998): How commonly are known medical conditions associated with autism? *J Autism Dev Disord* 28:273-278.
- Betancur C (2011): Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res* 1380:42-77.
- Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, Walters SE, et al (2005): Timing of prenatal stressors and autism. *J Autism Dev Disord* 35:471-478.
- Bill BR, Geschwind DH (2009): Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways. *Curr Opin Genet Dev* 19:271-278.
- Boddaert N, Zilbovicius M, Philipe A, Robel L, Bourgeois M, Barthelemy C, et al (2009): MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PLoS One* 4:e4415.
- Buie T, Fuchs GJ, 3rd, Furuta GT, Kooros K, Levy J, Lewis JD, et al (2010): Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics* 125 Suppl 1:S19-29.
- Cans C, Guillem P, Fauconnier J, Rambaud P, Jouk PS (2003): Disabilities and trends over time in a French county, 1980-91. *Arch Dis Child* 88:114-117.
- Chandler S, Carcani-Rathwell I, Charman T, Pickles A, Loucas T, Meldrum D, et al (2013): Parent-reported gastro-intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 43:2737-2747.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al (2013): Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 309:1696-1703.
- Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier E, et al (2005): Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord* 35:103-116.
- Cote F, Fligny C, Bayard E, Launay JM, Gershon MD, Mallet J, et al (2007): Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:329-334.
- Delobel M, Van Bakel M-E, Klapouszczak D, Vignes C, T. M, Raynaud J-P, et al (2013): Prévalence de l'autisme et autres troubles envahissants du développement : données des registres français de population. Générations 1995-2002 *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 61:23-30.
- Elliott EJ, Payne J, Morris A, Haan E, Bower C (2008): Fetal alcohol syndrome: a prospective national surveillance study. *Arch Dis Child* 93:732-737.
- Eriksson MA, Westerlund J, Hedvall A, Amark P, Gillberg C, Fernell E (2013): Medical conditions affect the outcome of early intervention in preschool children with autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 22:23-33.
- Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H (1997): Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1561-1569.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL (2009): Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 195:7-14.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL (2011): Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 128:344-355.
- Guillem P, Vlaeminck-Guillem V, Dracon M, Noel C, Cussac JF, Huglo D, et al (2006): [Are preoperative examinations useful in the management of patients with renal hyperparathyroidism?]. *Ann Chir* 131:27-33.

- Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D (2012): Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91:287-300.
- Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Barbaresi WJ (2009): Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics* 124:680-686.
- Keen DV, Reid FD, Arnone D (2010): Autism, ethnicity and maternal immigration. *Br J Psychiatry* 196:274-281.
- Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M (1999): Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 41:153-158.
- Kielinen M, Rantala H, Timonen E, Linna SL, Moilanen I (2004): Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a population-based study. *Autism* 8:49-60.
- Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM (2008): Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1519-1532.
- Krumm N, O'Roak BJ, Shendure J, Eichler EE (2014): A de novo convergence of autism genetics and molecular neuroscience. *Trends Neurosci* 37:95-105.
- Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A (2009): Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 154:535-540 e531.
- Lai MC, Lombardo MV, Chakrabarti B, Baron-Cohen S (2013): Subgrouping the autism "spectrum": reflections on DSM-5. *PLoS Biol* 11:e1001544.
- Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R, et al (2013): Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS One* 8:e50963.
- Lauritsen MB, Mors O, Mortensen PB, Ewald H (2002): Medical disorders among inpatients with autism in Denmark according to ICD-8: a nationwide register-based study. *J Autism Dev Disord* 32:115-119.
- Leblond CS, Heinrich J, Delorme R, Proepper C, Betancur C, Huguet G, et al (2012): Genetic and functional analyses of SHANK2 mutations suggest a multiple hit model of autism spectrum disorders. *PLoS Genet* 8:e1002521.
- Leblond CS, Nava C, Polge A, Gauthier J, Huguet G, Lumbroso S, et al (2014): Genetic and clinical diversity of SHANK mutations in autism spectrum disorders. *PLoS Genet* (in press).
- Levy SE, Giarelli E, Lee LC, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al (2010): Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr* 31:267-275.
- Lord C, Rutter M, Le Couteur A (1994): Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 24:659-685.
- Magnusson C, Rai D, Goodman A, Lundberg M, Idring S, Svensson A, et al (2012): Migration and autism spectrum disorder: population-based study. *Br J Psychiatry* 201:109-115.
- Matson ML, Matson JL, Beighley JS (2011): Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Res Dev Disabil* 32:2304-2308.
- Mesibov GB, Schopler E, Caison W (1989): The Adolescent and Adult Psychoeducational Profile: assessment of adolescents and adults with severe developmental handicaps. *J Autism Dev Disord* 19:33-40.
- Miles JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, et al ((2005)): Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet A* 135:171-180.
- Ming X, Brimacombe M, Wagner GC (2007): Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 29:565-570.
- Mueller BR, Bale TL (2007): Early prenatal stress impact on coping strategies and learning performance is sex dependent. *Physiol Behav* 91:55-65.
- Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al (2007): The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health* 28:235-258.

- Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Miguel TS, Coutinho AM, Mota-Vieira L, et al (2007): Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol* 49:726-733.
- Ozonoff S, Young GS, Goldring S, Greiss-Hess L, Herrera AM, Steele J, et al (2008): Gross motor development, movement abnormalities, and early identification of autism. *J Autism Dev Disord* 38:644-656.
- Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, et al (2014): Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 94:677-694.
- Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al (2010): Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 466:368-372.
- Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CM, Eifert A, Friedman EM, et al (2007): Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet* 80:633-649.
- Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C (2013): Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ* 346:f2059.
- Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, et al (2012): Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:467-476 e466.
- Ritvo ER, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, Jenson WR, McMahon WM, et al (1990): The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: the etiologic role of rare diseases. *Am J Psychiatry* 147:1614-1621.
- Rousseau T, Amar E, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C, Gouyon JB, Sagot P (2010): [Variations in the prevalence of Down's syndrome in the French population between 1978 and (2005)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 39:290-296.
- Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al (2012): *De novo* mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 485:237-241.
- Schendel DE, Autry A, Wines R, Moore C (2009): The co-occurrence of autism and birth defects: prevalence and risk in a population-based cohort. *Dev Med Child Neurol* 51:779-786.
- Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K (1980): Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 10:91-103.
- Smalley SL, Asarnow RF, Spence MA (1988): Autism and genetics. A decade of research. *Arch Gen Psychiatry* 45:953-961.
- Sponheim E, Skjeldal O (1998): Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *J Autism Dev Disord* 28:217-227.
- State MW, Levitt P (2011): The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 14:1499-1506.
- Toutain A, Ayrault AD, Moraine C (1997): Mental retardation in Nance-Horan syndrome: clinical and neuropsychological assessment in four families. *Am J Med Genet* 71:305-314.
- Ward AJ (1990): A comparison and analysis of the presence of family problems during pregnancy of mothers of "autistic" children and mothers of normal children. *Child Psychiatry Hum Dev* 20:279-288.

Table S1. Medical variables defining syndromic autism subgroup (N=183)

Variable	N	%
Dysmorphic signs		
Joints	15	8.1
Forehead	27	14.7
Eyes	16	8.7
Epicanthus	5	2.7
Nose	12	6.5
Philtrum	28	15.3
Lips	1	0.5
Chin	12	6.5
Ears	3	1.6
Mouth	9	4.9
Palate	18	9.8
Teeth	13	7.1
Spine	29	15.8
Skin	11	6
Hair and nails	3	1.6
Testicles	36	19.6
Penis	37	20.2
Hard neurological symptoms		
Diplegia	3	1.6
Quadriplegia	1	0.5
Ataxia	11	6
Microcephaly (<2 SD)	23	12.5
Epileptic encephalopathy	6	3.2
Sensory abnormalities		
Optic atrophy	2	1
Retinopathy	3	1.6
Deafness (uni- or bilateral)	2	1
Severe congenital malformation		
Heart	11	6
Urinary tract	8	4.3
Gastrointestinal	9	4.9
Musculoskeletal	13	7.1

Table S2: Main brain anomalies observed in MRIs performed on 100 children

	<i>Autism with no major risk factor vs. Autism with major risk factor</i>		<i>Non-syndromic autism vs. syndromic autism</i>		
	Primary group (n=64)	Secondary group (n=36)	Non-syndromic group (n=58)	Syndromic group (n=42)	Total (n=100)
Major abnormalities	15 (23%)*	18 (50%)*	13 (22%)**	20 (47%)**	33 (33%)
Neural migration	0	2	0	2	2
White matter	10	10	11	9	20
Vermis	1	0	0	1	1
Cavernous vascular	0	1	0	1	1
Septo-optic dysplasia	1	0	1	0	1
Sequelar epilepsy	1	1	0	2	2
Corpus callosum	1	2	0	3	3
Hypomyelination	1	2	1	2	3
Minor abnormalities	29 (45%)	12 (33%)	27 (46.5%)	14 (33%)	41 (41%)
Enlarged Virchow-Robin spaces	19	10	19	10	29
Vermis or cerebral fissure	4	0	3	1	4
Pituitary	4	2	3	3	6
Other	2	0	2	0	2
Normal	15 (23%)	4 (11%)	14 (24%)	5 (11%)	19 (19%)
Non-interpretable	5	2	4	3	7

*p<0.05, Fisher exact test

** Major abnormalities cannot be tested in the secondary (vs. primary) autism groups because some structural brain abnormalities were considered as criteria for inclusion within the secondary group.

Table S3: Clinical abnormalities according to the three classes of autistic patients obtained after multiple analyses were performed

Clusters	Cla/Mod	Mod/Cla	Global	p value	v test
Cluster 1					
Absence of oculomotor abnormalities	73.9	100.0	89.3	1.0 ⁻⁰⁸	5.7
Absence of visual abnormalities	79.5	89.9	74.7	1.2 ⁻⁰⁸	5.7
Absence of neurological signs	76.6	95.9	82.7	1.3 ⁻⁰⁸	5.7
Absence of dysmorphic features	74.2	99.0	88.0	3.7 ⁻⁰⁸	5.5
Absence of congenital gastrointestinal abnormalities	70.2	100.0	94.0	7.3 ⁻⁰⁵	4.0
Non Syndromic autism	77.9	74.7	63.3	1.2 ⁻⁰⁴	3.8
Autism with no major risk factor	74.5	76.8	68.0	2.8 ⁻⁰³	3.0
Absence of epilepsy	70.2	87.9	82.7	3.7 ⁻⁰²	2.1
Absence of gastrointestinal abnormalities	69.5	91.9	87.3	4.0 ⁻⁰²	2.1
Presence of gastrointestinal abnormalities	42.1	8.1	12.7	4.0 ⁻⁰²	-2.1
Presence of epilepsy	46.2	12.1	17.3	3.7 ⁻⁰²	-2.1
Autism with major risk factor	47.9	23.2	32.0	2.8 ⁻⁰³	-3.0
syndromic autism	45.5	25.3	36.7	1.2 ⁻⁰⁴	-3.8
Presence of congenital gastrointestinal abnormalities	0.0	0.0	6.0	7.3 ⁻⁰⁵	-4.0
Presence of dysmorphic features	5.6	1.0	12.0	3.7 ⁻⁰⁸	-5.5
Presence of neurological signs	15.4	4.0	17.3	1.3 ⁻⁰⁸	-5.7
Absence of visual abnormalities	26.3	10.1	25.3	1.2 ⁻⁰⁸	-5.7
Presence of oculomotor abnormalities	0.0	0.0	10.7	1.1 ⁻⁰⁸	-5.7
Cluster 2					
Presence of visual abnormalities	68.4	63.4	25.3	7.7 ⁻¹⁰	6.2
Presence of neurological signs	76.9	48.8	17.3	1.2 ⁻⁰⁸	5.7
Presence of oculomotor abnormalities	87.5	34.1	10.7	3.1 ⁻⁰⁷	5.1
Presence of dysmorphic features	72.2	31.7	12.0	5.7 ⁻⁰⁵	4.0
Syndromic autism	43.6	58.5	36.7	1.4 ⁻⁰³	3.2
Autism with major risk factor	43.8	51.2	32.0	4.4 ⁻⁰³	2.8
Absence of gastrointestinal abnormalities	30.5	97.6	87.3	2.8 ⁻⁰²	2.2
Presence of epilepsy	46.2	29.3	17.3	3.9 ⁻⁰²	2.1
Absence of epilepsy	23.4	70.7	82.7	3.9 ⁻⁰²	-2.1
Presence of gastrointestinal abnormalities	5.3	2.4	12.7	2.8 ⁻⁰²	-2.2
Autism with no major risk factor	19.6	48.8	68.0	4.4 ⁻⁰³	-2.9
Non-syndromic autism	17.9	41.5	63.3	1.4 ⁻⁰³	-3.2
Absence of dysmorphic features	21.2	68.3	88.0	5.7 ⁻⁰⁵	-4.0
Absence of oculomotor abnormalities	20.1	65.9	89.3	3.1 ⁻⁰⁷	-5.1
Absence of neurological signs	16.9	51.2	82.7	1.2 ⁻⁰⁸	-5.7
Absence of visual abnormalities	13.4	36.6	74.7	7.7 ⁻¹⁰	-6.2
Cluster 3					
Presence of congenital gastrointestinal abnormalities	100.0	90	6.0	2.4 ⁻¹³	7.3
Presence of gastrointestinal abnormalities	52.6	100	12.7	1.6 ⁻¹⁰	6.4
Presence of dysmorphic features	22.2	40	12.0	3.9 ⁻⁰²	2.1
Absence of dysmorphic features	4.5	60	88.0	3.9 ⁻⁰²	-2.1
No gastrointestinal abnormalities	0.0	0	87.3	1.6 ⁻¹⁰	-6.4
Absence of congenital gastrointestinal abnormalities	0.7	10	94.0	2.4 ⁻¹³	-7.3

Cla.Mod, the proportion of individuals having the modality (in the whole dataset) who are in the cluster; **Mod.Cla**, the proportion of the individuals of the cluster having the modality; **Global**, the proportion of individuals having the modality in the whole dataset.

Table S4. Association between pre-, neo- and perinatal variables within the clusters of patients after CMA and Ward classifications

Variable	P value Fisher test	Clusters in which the variable is significantly overrepresented
Female	0.016	Cluster 2 > Cluster 1
Syndromic autism	<0.001	Cluster 2 > Cluster 1
Autism with major risk factor	0.027	Cluster 2 > Cluster 1
Genetic abnormalities	0.159	NA
Regular use of tobacco during pregnancy	0.784	NA
Regular use of alcohol during pregnancy	0.075	NA
Vomiting during pregnancy	0.87	NA
Bleeding during pregnancy	0.599	NA
Mother's age at delivery	0.588	NA
Father's age at delivery	0.183	NA
Number of ultrasounds during pregnancy	0.412	NA
Stress exposure during pregnancy	0.037	Cluster 3 > Cluster 1
Low birth weight (<2500 g)	0.724	NA
Bleeding during pregnancy	0.26	NA
Hypertension during pregnancy	0.468	NA
Breech presentation	1	NA
Intrauterine growth retardation	0.049	Cluster 3 < Cluster1 and Cluster2
Caesarean section	0.608	NA
Preterm birth (<37 weeks)	0.581	NA
General anesthesia during delivery	0.897	NA
Apgar score at 1 minute <7	0.903	NA
Epilepsy	0.045	Cluster 1 < Cluster2 and Cluster3

Table S5. Association of quantitative demographic, psychiatric and perinatal variables between the patients' data clusters after CMA and Ward classification

Variables	N	Cluster 1 (mean ± SD)	Cluster 2 (mean ± SD)	Cluster 3 (mean ± SD)	F value ANOVA	p value
CARS	145	32.4 ± 6.9	32.1 ± 7.2	33.1 ± 8	0.08	0.93
IQ	150	45.5 ± 25.9	40.8 ± 24.2	33.8 ± 26.3	1.26	0.29
Age at ADI-R (years)	149	10.4 ± 3.5	11.3 ± 3.2	12.4 ± 3.4	2.24	0.11
ADI-R Socialization	149	21.8 ± 5.3	21.7 ± 5.7	22.6 ± 3.6	0.09	0.91
ADI-R Verbal communication	111	16.5 ± 4.3	16.7 ± 3.4	18.2 ± 3.6	0.29	0.49
ADI-R Non verbal communication	149	10.8 ± 3.3	11.4 ± 2.8	11 ± 2.7	0.82	0.56
ADI-R Repetitive behaviors	149	4.8 ± 2.1	4.9 ± 1.7	4.9 ± 2	0.22	0.98
Weight at birth	137	3282 ± 496	3200 ± 538	2956 ± 664	1.43	0.18
Gestation age at delivery	141	39.1 ± 1.7	39.4 ± 2.2	38.1 ± 1.2	1.64	0.20
Mother's age at delivery	141	30.3 ± 4.7	28.9 ± 5	30.9 ± 4.5	1.33	0.27
Apgar 1 minute	142	9 ± 1.7	8.8 ± 2.2	8.9 ± 1.4	0.19	0.82
Apgar 5 minutes	140	9.6 ± 0.9	9.6 ± 1	9.6 ± 0.7	0.08	0.92

4.DISCUSSION

4.1. Remarques préliminaires

4.1.a. Résumé des principaux résultats

Dans la première étude nous avons recherché les premiers motifs d'inquiétude spontanée des parents vis-à-vis de leur enfant devenu autiste. On retrouve une grande fréquence de signes non spécifiques qui sont plus précocement exprimés. Lorsqu'ils ne sont pas simplement le reflet de symptômes précurseurs de l'autisme non repérables tels quels à un stade précoce du développement, ils peuvent révéler des comorbidités cliniques qui aboutissent à des phénotypes beaucoup plus complexes, dont l'assignation ultérieure sous le terme d'autisme peut apparaître réductrice (Guinchat et al., 2012).

Nous avons isolé 3 groupes de patients présentant des modalités d'émergences différentes de l'autisme. Le premier groupe, le plus précoce, rassemble des sujets avec plus de troubles moteurs, de passivité et de troubles médicaux. On est tenté de faire ici un parallèle avec le groupe des autistes complexes défini par ailleurs. Cette étude incite les cliniciens à inclure les signes généraux dans le dépistage des enfants à risque d'autisme.

La seconde étude a consisté à réaliser une revue de la littérature exhaustive des facteurs de risques, pré, péri, et néonataux et à offrir aux chercheurs l'opportunité d'accéder, pour chaque facteur de risques étudié, à l'ensemble des études existantes et aux méthodologies déjà mises en œuvre pour l'évaluer. Nous avons pu dresser une liste restreinte d'événements sur lesquels la littérature fait converger un faisceau de présomptions : au niveau prénatal, nous retenons l'âge parental élevé, la primiparité et le fait d'avoir un parent né à l'étranger. La pré-éclampsie, les vomissements de début de grossesse et le stress pendant la grossesse requièrent d'autres investigations, tout en soulevant des hypothèses étiopathogéniques intéressantes. Au niveau péri et néonatal, nous retenons la prématurité, la césarienne programmée, la présentation par le siège, un score d'APGAR bas, une hyper-bilirubinémie, un retard de croissance intra utérin, des anomalies morphologiques congénitales et les encéphalopathies néonatales (Guinchat et al., 2012).

La comparabilité des études a été limitée par l'hétérogénéité des méthodes de recrutement et des nomenclatures utilisées pour isoler ou regrouper certains facteurs. Il semble que la plupart

de ces anomalies fassent courir un risque faible à modéré. Des analyses stratifiées, peuvent toutefois conférer à certains patients un risque plus important et donc décrire un sous-groupe clinique spécifique. La spécificité de ces facteurs de risques vis-à-vis de l'expression du syndrome autistique n'est pas démontrée, car la plupart des études n'évalue pas ces comorbidités cliniques et exclut les patients avec des comorbidités étiologiques connues. L'impact des facteurs de risques pré, péri, néonataux soulève un certain nombre d'hypothèses étio-pathogéniques que nous nous proposerons de discuter.

La troisième étude repose sur les données d'une étude collaborative transdisciplinaire visant à évaluer les risques périnataux. Elle permet d'évaluer à la fois des variables génétiques, pré, péri, néonatales et cliniques. En nous focalisant sur la cohorte clinique, nous avons voulu répondre à un double objectif. Tout d'abord, mettre à jour les connaissances actuelles sur la prévalence des comorbidités étiologiques de l'autisme sur un échantillon épidémiologique de patients autistes sévères bien évalués. Des troubles potentiellement causaux ont été retrouvés chez 32 % des patients. La moitié des causes sont génétiques. Le reste se répartit entre causes environnementales (fœtopathie, souffrance fœtale aigue) et des troubles neuro-développementaux d'origine inconnue (encéphalopathie épileptique, malformation cérébrale structurale). La plupart sont des causes uniques, à l'exception du X-fragile qui représente 11 % de toutes les causes (Guinchat et al, en préparation).

Le second objectif visait à déterminer la pertinence clinique d'une distinction entre autistes avec facteur de risques majeur et autistes sans facteur de risques majeur et de voir si au niveau clinique elle se superpose avec celle opposant un autisme syndromique (phénotype avec malformation, déficit sensoriel ou moteur sévère) ou non syndromique. Partant d'un nombre très important de variables comparatives, cette analyse intègre celles qui sont les plus renseignées et nous renseigne donc sur les comorbidités cliniques les plus fréquentes. Il apparaît que sans aboutir à des groupes tout à fait superposables, ces deux distinctions font apparaître des différences similaires avec niveau du QI plus bas, un sexe ratio plus bas, plus d'anomalies neurologiques associées, plus de prématurité, un poids de naissance plus bas et un début des troubles plus précoce. Les différences quant à l'expression de l'autisme en tant que telle sont mineures. Une approche dimensionnelle par analyse de clusters intégrant l'ensemble des variables morphologiques est ensuite proposée pour définir des sous-groupes homogènes. Tout en retrouvant la distinction non syndromique/syndromique, un troisième groupe de patients présentant des anomalies gastro-intestinales et peu d'anomalies neurologiques a été

mis en évidence. C'est l'implication des résultats de cette troisième étude qui constituera l'essentiel de notre discussion.

4.1.b. Remarques méthodologiques préliminaires

Précisons tout d'abord que la troisième étude n'a pas été encore publiée. Les recrutements de patients ayant débuté en 2002, l'analyse génétique ne correspondait en effet plus aux standards scientifiques prévalant dans la littérature internationale : bien que tous les patients aient bénéficié d'analyse génétique (caryotype haute résolution, FISH, recherches ciblées), 90 seulement avaient eu une recherche de CNV par puces Illumina. Ces analyses viennent d'être complétées sans avoir pu être intégrées à temps pour une publication. Les résultats préliminaires mettent en évidence des nouveaux troubles rares chez cinq patients, dont quatre d'entre eux étaient déjà classés parmi les autistes syndromiques.

Deuxièmement, le cheminement de notre travail de thèse visait à travers deux études préliminaires à repérer des comorbidités cliniques ainsi que les événements pré, péri, ou néonataux qui seraient les plus pertinents à intégrer dans une analyse multifactorielle ségrégant des groupes d'autistes. Pour des raisons de méthodologie initiale, nous regrettons de ne pas avoir pu intégrer à notre étude finale les symptômes comportementaux comorbides de l'autisme qui se ressortaient de la première étude. De même nous n'avons pas non plus pu intégrer la liste complète des facteurs de risques pré, péri, néonataux établie par la deuxième étude, en particulier l'hyperbilirubinémie qui n'était référencée que sous la dénomination ictère néonatal, qui nous paraissait insuffisamment rigoureuse.

Troisièmement, considérant la variété des facteurs de risques pré, péri, néonataux mis en évidence et la faible magnitude de leurs effets rapportée à la population globale, nous avons privilégié une approche visant à observer comment ils se répartissaient en fonction des deux distinctions prédéfinies, l'une reposant sur la clinique, l'autre sur les causes imputables de l'autisme. En effet, à ce stade des connaissances, les événements périnataux reflètent plus un risque ou un antécédent, qu'un marqueur clinique. Toutefois le groupe des autistes avec comorbidité étiologique intègre des patients ayant présenté des événements pré, péri et néonataux sévères. L'assignation à ces facteurs d'un rôle causal majeur sur une atteinte du système nerveux central a été conditionnée par deux critères :

- la présence de signes cliniques neurologiques associés faisant évoquer une infirmité motrice cérébrale, ou d'anomalies secondaires à une hypoxie repérables à l'IRM ;

- la présence d'un syndrome poly-malformatif coïncidant avec une exposition prénatale à une substance tératogène connue (alcool, valproate). Cette démarche trouve ses limites dans le fait que 100 patients seulement ont bénéficié d'une IRM et que le diagnostic de fœtopathie reste sujet à caution chez certains d'entre eux.

La quatrième remarque concerne la représentativité de la cohorte épidémiologique. Celle-ci a initialement été constituée afin d'évaluer l'impact des facteurs de risques périnataux dans une population d'autistes bien évaluée par rapport à une population témoin et leur interaction avec des facteurs génétiques. La force de cette étude multidisciplinaire et collaborative tient au fait que son recrutement repose pour une grande part sur les données d'un registre constitué par le RHEOP. Il répertorie l'ensemble des enfants porteurs de handicap en Isère. Néanmoins, cette étude a essuyé un fort taux de refus puisque seulement 183 patients sur les 841 de la population éligible ont bénéficié d'une évaluation complète. Toutefois la comparaison avec des données du registre atteste de la représentativité du groupe clinique étudié. Soulignons enfin que cette étude repose sur une investigation des troubles psychiatriques par des moyens d'évaluation standardisés (questionnaires de dépistage et entretiens diagnostiques), de validité et fiabilité connues, sur l'utilisation de plusieurs sources d'informations, sur le recours à un protocole en deux phases comportant une phase de dépistage grâce à l'utilisation d'un registre, suivie d'une deuxième phase d'évaluation approfondie sur des groupes d'enfants sélectionnés et l'étude conjointe de facteurs de risques environnementaux et génétiques.

4.2. Variété des étiologies retrouvées, magnitude des facteurs de risques et spécificité de leurs effets

4.2.a. Hétérogénéité étiologique de l'autisme

Pour Boucher (2011), il ne faut plus considérer l'autisme comme un trouble unique s'exprimant sur un large spectre, mais le concevoir comme un syndrome sous tendu par des troubles multiples et distincts. En regroupant les patients avec une comorbidité, reconnue pour son impact sur le développement cérébral, nous avons recensé une liste de troubles potentiellement impliqués dans la genèse de l'autisme et offert une représentation de leur prévalence dans une cohorte épidémiologique. Nous avons proposé une classification de ces troubles en fonction de leur étiologie propre en n'excluant pas la possibilité que celle-ci ne soit pas identifiée. L'imputabilité causale a été discutée au cas par cas, mais nous avons choisi d'être très souples

dans les critères d'inclusion. Cette définition extensive associée à la standardisation des moyens d'exploration mis en œuvre aboutit à assigner une comorbidité étiologique à 32 % des patients.

La diversité des causes rares pose un premier problème inhérent au fait qu'un certain nombre d'étiologies connues, comme la sclérose tubéreuse de Bourneville, n'a pas été recensé ici (Baker et al, 1998). Cela vient probablement du fait que la taille de l'échantillon est malgré tout trop restreinte pour appréhender de manière exhaustive la diversité étiologique de l'autisme.

Une autre difficulté vient du fait que nous sommes partis du postulat que toute atteinte globale du système nerveux central constitue également un risque majeur d'autisme. L'assignation dans ce groupe ne peut ainsi se défaire d'une part d'arbitraire, car elle rassemble des sujets chez qui on a déjà décrit une forte corrélation entre l'autisme et le trouble comorbide, comme dans le syndrome de Rett (Meloni et al., 2000 ; Smeets et al., 2005 ; Young et al., 2008) ou le syndrome d'Angelman (Peters et al, 2004 ; Steffenburg et al, 1996), d'autres chez qui ces corrélations sont plus faibles et qui constitueraient en pratique un facteur de risques modéré, comme la trisomie 21 (Dressler et al, 2011 ; Ghaziuddin, 1997 ; Kent et al., 1999) ou le syndrome de l'X-fragile (Belmonte et al, 2006 ; Loesch et al., 2007). Le risque est parfois impossible à déterminer dans le cas de troubles très rares, telle l'anomalie du gène *MEF2C*, retrouvée chez l'un de nos patients, qui ne sont associés à l'autisme que dans des études de cas (Novara et al., 2010). Notons à ce sujet que ce patient porte une délétion qui ne comprend pas le gène en tant que tel mais une région voisine régulatrice du gène et dont la délétion chez un patient décrit dans la littérature est associée à une diminution de l'expression de *MEF2C*. Cette liste est donc susceptible d'évoluer avec l'évolution des connaissances sur certaines associations et l'avènement de nouveaux moyens d'investigation. Ainsi, nous avons initialement écarté le syndrome XYY de notre liste, alors que des données récentes semblent attester du contraire (Margari et al, 2014). Ce parti pris assume par ailleurs la possibilité que le mécanisme causal impliqué soit non spécifique mais affecte au contraire un ensemble de dimensions cliniques.

4.2.b. Convergence des étiologies vers un phénotype d'autisme

Comment expliquer qu'une telle variété de troubles puisse aboutir à un phénotype autistique avec des caractéristiques cognitives et comportementales apparemment similaires ?

L'approche génétique nous amène à envisager deux hypothèses à ce sujet. La première considère qu'une variété d'anomalies génétiques peut converger vers des mécanismes

neurobiologiques communs. Wei et coll. postulent ainsi que trois processus de développement cérébral sont altérés dans l'autisme : la migration neuronale, un défaut d'équilibre entre la balance excitatrice et inhibitrice des synapses et des anomalies de la synaptogenèse (Wei et al., 2011). On peut donc faire l'hypothèse que la majorité des causes génétiques retrouvées implique des processus physiologiques divers (métabolique, remodelage de la créatine, transcription...) qui pourraient converger vers des mêmes voies étio-pathogéniques et altérer un ensemble de fonctions neurales, comme l'homéostasie synaptique (Voineagu et Eapen, 2013 ; Voineagu et al., 2011). Ainsi, le syndrome de Rett, la trisomie 21 ou le syndrome de l'X-fragile sont tous liés à des anomalies de la germination dendritique qui, elles mêmes, sont les corrélats neuro-anatomiques les plus constamment associés au retard mental (Kaufmann & Moser, 2000). Les mécanismes liés au syndrome de X fragile et à la sclérose tubéreuse de Bourneville seraient pour leur part aux extrémités distinctes d'un même processus physiologique (Auerbach et al., 2011). Une hypothèse sensiblement différente a été développée par Tordjman, qui défend l'idée qu'un certain nombre de gènes n'altèrent pas directement le développement cérébral mais conduisent à des anomalies cognitives spécifiques, qui joueront ensuite un rôle dans le développement de l'autisme. Par exemple, les troubles de la perception transmodale pourraient conduire au niveau psychopathologique à un défaut de construction de l'image de soi qui, à son tour, altérerait les processus de différenciation entre le soi et le non soi, puis le développement de la communication sociale (Tordjman & Maillhes, 2009). Dans cette perspective, un ensemble de troubles, dont le syndrome de Charge, aboutirait à une organisation psychopathologique donnée.

Une seconde hypothèse génétique envisage que l'intervention d'un gène majeur interagirait ou contrôlerait des gènes communs ou, à l'inverse, qu'une variété de gènes agisse sur un gène du développement. Différents syndromes génétiques peuvent partager un défaut commun dans la régulation de l'expression d'autres gènes (Tordjman et al., 2001). Ainsi, *MECP2* (syndrome de Rett) est impliquée dans la régulation de la transcription alors que dans l'X fragile, l'anomalie porte sur une protéine qui module la synthèse d'autres protéines (Kaufmann & Moser, 2000).

4.2.c. Spécificité des étiologies retrouvées par rapport au diagnostic d'autisme

Il apparaît aujourd'hui que la mutation d'un gène candidat, qui serait par exemple impliqué dans la formation synaptique ou un autre processus du développement cérébral, n'est pas toujours associée au développement ultérieur d'un trouble autistique, mais peut aboutir à une absence de trouble ou à d'autres troubles neuro-développementaux. Sur le plan génétique, cette

variation peut s'expliquer dans quelques cas. La taille d'une délétion a été ainsi associée à la gravité du phénotype dans plusieurs troubles génétiques comme le syndrome de Wolf-Hirschhorn, ou le syndrome de Jacobsen (Fisch et al., 2010 ; Van Borsel et al, 2004 ; Zollino et al., 2008). Pour sa part, Leblond, en relevant que des variants délétères du *SHANK-2* sont relativement fréquents dans la population générale avec un effet modéré sur les compétences intellectuelles, fait l'hypothèse que c'est l'effet d'une mutation *de novo* du gène *SHANK2* modulé par un variant hérité qui déterminerait le risque d'autisme (Leblond et al., 2012b).

Des exemples de ce type sont toutefois limités et la plupart du temps les mécanismes qui déterminent qu'un sujet présentant un tel trouble développera ou pas un trouble plutôt qu'un autre doivent faire appel à un autre niveau de compréhension. Dans la plupart des cas, on ignore, en effet, les mécanismes causaux qui sous-tendent une association entre telle vulnérabilité génétique reconnue et le développement effectif de l'autisme. Ce problème s'applique d'ailleurs à tous les troubles neuropsychiatriques (Sebat et al, 2009). C'est particulièrement vrai pour des mutations spécifiques qui ont une expressivité variable et une pénétrance incomplète, dans la même famille. Dans ce sens, la compréhension d'un autisme avec facteur de risques majeur rejoint ici les modèles explicatifs de l'autisme sans facteur de risques majeur. Ceux-ci représentent 68 % des patients de notre échantillon. Un séquençage des exomes aboutirait sans doute au diagnostic de causes monogéniques chez un très grand nombre de ces patients. Néanmoins les hypothèses génétiques actuelles supportent également l'idée que pour les sujets restants, les mécanismes étiologiques soient polygéniques et épistatiques (Schaaf & Zoghbi, 2011). Elles s'intéressent donc moins aujourd'hui à la recherche d'une cause spécifique de l'autisme mais à la magnitude d'un facteur de risques génétique, sans exclure le rôle de l'environnement. Celui-ci expliquerait en partie l'héritabilité incomplète de l'autisme. Il permet en plus d'adopter une perspective développementale expliquant comment les prédispositions génétiques aboutissent à un phénotype donné. Or, à ce jour, ni l'identification de ces facteurs environnementaux, ni les mécanismes qu'ils mettent en œuvre ne font consensus.

4.3. Intégration des facteurs environnementaux dans un modèle multifactoriel et développemental

4.3.a. Epidémiologie des facteurs de risques environnementaux : pertinence et magnitude du risque

La recherche épidémiologique a mis l'accent sur l'importance des facteurs de risques environnementaux dans l'autisme, afin d'expliquer l'augmentation récente de sa prévalence (Fombonne, 2009). Ce n'est pas en si peu de temps en effet que la pression de sélection sur la génétique peut expliquer de tels niveaux d'augmentation. Le rôle des variations d'exposition du fœtus ou du nouveau né aux substances chimiques, qu'elles soient liées à l'urbanisation croissante, à la généralisation des pesticides ou à l'augmentation des prescriptions médicamenteuses (IRS ou Valproate) méritent ici d'être étudiées, bien que nous ayons peu développé ce point dans notre travail. A ce titre, plusieurs études récentes semblent montrer que certaines substances représentent un facteur de risques d'autisme (Bromley et al, 2008 ; Christensen et al., 2013 ; Croen et al, 2011 ; De Cock et al, 2012 ; Perera et al., 2009 ; Schieve et al., 2011 ; Volk et al, 2013). Par exemple, l'exposition aux microparticules liées à la pollution atmosphérique a été récemment incriminée (Volk et al, 2013). Une étude récente sur les modèles animaux semble ainsi indiquer qu'à partir d'un certain seuil d'exposition, elles altéreraient la différenciation neuronale et seraient associées à des réponses comportementales dépressives chez l'animal (Davis et al., 2013). Leur implication dans l'augmentation de la prévalence de l'autisme est cependant à nuancer par le fait que la pollution de l'air s'est globalement améliorée ces vingt dernières années (Elichegaray et al., 2010). Plus récemment, l'exposition in utero à certains pesticides, dont l'usage aurait augmenté, a été évoquée pour expliquer l'augmentation du nombre de patients autistes dans certaines régions, en particulier en Californie (Shelton et al., 2014).

L'existence de facteurs de risques pré péri et néonataux pourrait également expliquer les variations de prévalence de l'autisme, dans la mesure où l'amélioration des procédures de réanimation néonatale a conduit à une augmentation du nombre de survivants susceptibles de présenter un risque morbide. Il y a, par exemple, une augmentation du taux de survivants chez les grands prématurés, sans que la fréquence des morbidités à la naissance n'ait diminué. Donc, le risque de séquelles est inchangé (Casteloe et al. 2012) alors que parallèlement, la prévalence de la prématurité est en hausse dans tous les pays (Blencowe et al. 2012). Notre revue sur les

facteurs de risques pré, péri et néonataux ne pointent toutefois qu'un risque faible à modéré, lié à plusieurs types de complications obstétricales. Signalons que depuis la publication de notre revue, plusieurs études reposant sur l'analyse de larges cohortes épidémiologiques semblent confirmer l'influence des facteurs de risques que nous avons incriminés, en particulier le faible poids de naissance, la césarienne et la prématurité (Schieve et al., 2014) avec néanmoins un accent nouveau mis sur l'induction et les infections prénatales (Gregory et al., 2013 ; Lampi et al., 2012 ; Lyall et al., 2012 ; Mamidala et al., 2013 ; Moore et al., 2012 ; Polo-Kantola et al., 2014 ; Vintzileos & Ananth, 2013 ; Zerbo et al., 2013).

Il est difficile de déterminer si chaque événement incriminé représente un facteur de risques indépendant de l'autisme. Les complications péri et néonatales telles que le faible score d'APGAR ou le faible poids de naissance, la présentation par le siège et la césarienne programmée, peuvent par exemple être la conséquence d'atteintes prénatales (Buchmayer et al., 2009, Mann et al., 2010). A l'inverse on peut penser que la prématurité, tout en reflétant de possibles anomalies prénatales, peut influencer le risque d'autisme à travers la déprivation sensorielle et le manque de stimulation sociale qu'elle engendre lors des séjours en néonatalogie. Les mesures de soutien à la parentalité vis-à-vis des bébés en couveuse visent précisément à prévenir ce risque. Par conséquent, les facteurs de risques périnataux semblent à première vue refléter eux-mêmes des mécanismes trop différents pour constituer un risque indépendant. Cette difficulté est également valable pour l'interprétation de certaines expositions in utero. Il est ainsi difficile de déterminer si le risque lié à l'utilisation des antidépresseurs est plutôt celui de la dépression maternelle (Croen et al., 2011 ; Rai et al., 2013) ou si l'exposition aux polluants reflète plus des caractéristiques psychosociales de la population vivant dans les zones urbaines polluées (Volk et al., 2013 ; Windham et al., 2006).

L'appréhension des facteurs environnementaux doit donc passer par l'analyse multivariée d'une combinaison de facteurs, dans une perspective développementale pour cibler si certains événements interviennent à un moment précis du développement (Meyer et al., 2007), ou comprendre comment des prédispositions génétiques aboutissent à l'autisme. La perspective développementale doit permettre d'évaluer également l'effet propre de facteurs plus tardifs, tels que la carence affective sévère (M. Rutter et al., 1999), la dépression post natale maternelle (Croen et al., 2011) ou les déprivations sensorielles (Mukaddes et al., 2007).

4.3.b. Trois hypothèses classiques sur les mécanismes causaux impliquant les facteurs environnementaux

L'existence des facteurs de risques environnementaux soulève un certain nombre d'hypothèses sur le rôle qu'on leur impute. Ils ont en effet longtemps été compris comme un facteur de confusion lié à la primiparité, à l'âge et aux données socio-éducatives. Les interprétations les plus débattues opposent trois points de vue, qui ne sont pas mutuellement exclusifs.

L'hypothèse *épi-phénoménologique* soutient que des facteurs de risques génétiques communs augmentent le risque à la fois d'autisme et de complication obstétricale (Hultman & Sparén, 2004). Bolton (1997) et Zwaigenbaum (2002) appuient cette théorie, en montrant que ces complications sont également très fréquentes chez les apparentés d'enfants autistes. L'incidence significativement plus élevée de deux facteurs de risques - prématurité et faible poids de naissance - chez les autistes avec facteur de risques majeur dans notre échantillon apporte des arguments qui corroborent partiellement cette hypothèse, sachant que l'analyse préliminaire de l'étude cas témoins semble indiquer que ce sont là les seuls facteurs de risques associés à l'autisme avec le stress. Toutefois, dans cette perspective, l'examen des facteurs de risques péri et néonataux reste encore digne d'intérêt car une partie des manifestations pendant la grossesse, et pendant la période néonatale en particulier (problème alimentaire sévère, hypertonie) peuvent être les premiers signes observables du développement de l'autisme. Une nouvelle série de « signes d'alerte » cliniques pourrait alors être déterminée et fournir une aide précieuse dans les stratégies de dépistage.

L'« hypothèse de l'hétérogénéité » considère pour sa part que la contribution des facteurs de risques génétiques et environnementaux varie selon les cas. Il est possible de considérer que les deux facteurs ont des effets de causalité directs indépendants sur le risque d'autisme. Ce point de vue est soutenu par des publications récentes dans lesquelles des analyses stratifiées ont été réalisées sur certaines variables et qui montrent un risque majeur chez certains patients : faible poids de naissance chez les filles nées à terme et la grande prématurité chez les filles (Schendel et al., 2008), hyper bilirubinémie chez les enfants nés à terme (Maimburg et al., 2008). Il peut être illustré par Limperopoulos et al. (2007 et 2008) qui montrent que le risque d'autisme chez les enfants prématurés est augmenté chez ceux qui ont également une hémorragie intracérébrale, détectée à l'IRM. L'exposition bien décrite à certaines substances, comme le

valproate de sodium, (Surèn, 2013) et dans une moindre mesure les IRS (Rai, 2013), va également dans ce sens. Dans cette perspective, les facteurs environnementaux rendent compte d'une cause majeure pour un nombre limité de cas, chez qui on met en évidence un impact lésionnel sur le cerveau. On peut faire ici un parallèle avec l'infirmité motrice cérébrale dyskinétique, qui désigne un sous-groupe de patients pour lesquels un lien avec une hypoxie cérébrale néonatale et l'ictère néonatal, deux processus altérant les ganglions de la base, est spécifiquement établi (Kyllerman, 1982 ; Himmelmann et al, 2005, Pakula et al, 2009, Rodenbloom L et al., 1994). Nous aurions pu vérifier cette hypothèse dans notre échantillon clinique, en recherchant des indices à l'IRM cérébrale attestant de conséquences lésionnelles d'un risque périnatal majeur. Comme elles concernent un faible nombre d'individus, nous n'avons pas pu faire les comparaisons permettant de caractériser le phénotype de ce groupe d'individus.

Enfin, une étude menée sur des jumeaux homozygotes a montré que des marqueurs de l'hypoxie augmentent le risque de concordance pour l'autisme (Froehlich-Santino et al., 2014). Cela indique que l'hypothèse de l'hétérogénéité est également valable pour des facteurs de risques plus modérés, tout en impliquant toutefois que ces événements agissent sur une vulnérabilité préalable.

La troisième hypothèse conçoit que des atteintes distinctes agissent sur différentes fenêtres de développement et que, dans ce contexte, on pourrait conférer aux complications obstétricales la capacité de façonner l'expression clinique de l'autisme chez des sujets ayant au préalable une atteinte cérébrale prénatale. Cela renvoie à la question du lien entre un facteur de risques et un des traits comportementaux quantitatifs spécifiques qui contribuent à la définition de l'autisme comme un syndrome. Plusieurs auteurs ont ainsi tenté de corrélérer la sévérité de l'autisme avec les scores d'optimalité avec des résultats contradictoires (Gillberg & Steffenburg, 1987 ; Piven et al., 1993 ; Steffenburg et al., 1989). Baxter et al. (2007) ont ainsi recherché sans succès une corrélation entre l'âge maternel et la sévérité de l'autisme. A l'inverse, il semble que les complications obstétricales soient plus fréquentes chez les patients autistes typiques que chez les autres patients du spectre autistique, qui sont censés présenter une symptomatologie moins sévère (Glasson et al., 2004). Semblablement, Wallace et al (2008) ont observé des associations entre la complication obstétricale, liée à l'hypertension gravidique et la sévérité de l'autisme. De manière plus anecdotique, Geier et al. (2009) ont associé l'exposition au mercure pendant la grossesse (aggloméré dentaire) à un risque d'autisme infantile plutôt que de trouble du spectre autistique. Reste qu'à notre connaissance, l'existence de ce facteur de risques n'est

heureusement pas établie ! Une autre étude de Visser et al. semble indiquer un risque plus important lié à certains facteurs de risques prénataux (tabac) chez les patients présentant un TED-NOS (Visser et al., 2013) plutôt qu'autistes.

Finalement, ce point de vue est contredit lorsqu'on interroge la spécificité du risque vis-à-vis de l'autisme. L'ensemble des associations entre formes d'autisme et facteurs obstétricaux pourrait tout aussi bien être lié au QI. Une étude récente indique en effet que le risque périnatal est plutôt lié à l'autisme avec retard mental qu'à l'autisme de haut niveau (Langridge et al., 2013). De plus, des études prospectives montrent que les complications obstétricales sévères (extrême prématurité, très faible poids de naissance, long passage en réanimation) ne constituent pas un risque spécifique de l'autisme dans la mesure où elles sont plus tard associées à plusieurs troubles neuro-développementaux et neurobiologiques, parfois même comorbides.

4.3.c. L'interaction gène-environnement

Chacune des hypothèses précédemment évoquées trouve finalement ses limites et semble aujourd'hui supplantée par une quatrième plus intégrative. Celle-ci part du principe que la faible magnitude du risque, pour la plupart des événements obstétricaux incriminés, doit nous renvoyer aux modèles multifactoriels d'interaction gènes-environnement. Dans cette optique, les complications périnatales, des lésions cérébrales ou des changements dans l'environnement in utero interagissent avec des prédispositions génétiques qui n'auraient sans doute pas eu initialement d'influence sur le développement du fœtus. Une complication périnatale augmenterait le risque de l'autisme, mais seulement chez les individus présentant un génotype à haut risque. Cette hypothèse est liée à la notion de « programmation fœtale ». Celle-ci renvoie à diverses maladies chroniques de l'adulte, en considérant que le cours normal du développement fœtal puisse être altéré par une atteinte à un moment critique (Hales & Barker, 1992). En situation de privation ou d'exposition, des changements adaptatifs se produisent sur le fœtus. Il peut s'agir de modifications épigénétiques avec, par exemple, une éventuelle répression de la régulation de gènes spécifiques à un stade précis du développement (Gicquel et al, 2008).

L'épigénétique se réfère donc ici à des changements dans l'expression de certains gènes sans impliquer la modification de leur séquence. Le texte qui suit est rédigé d'après un article auquel j'ai participé et soumis à publication (Tordjman et al, 2014). Les changements épigénétiques incluent la méthylation de l'ADN et diverses modifications des protéines et histones qui sont

complexés avec l'ADN pour former la chromatine. Des événements environnementaux qui se produisent au cours du développement précoce peuvent activer les voies cellulaires associées, par exemple, à la plasticité synaptique, même à des stades tardifs du développement. Cette perspective conçoit que les changements environnementaux impliqués dans les mécanismes épigénétiques puissent être aussi bien internes qu'externes à l'organisme et intervenir aussi bien en période prénatale que post-natale (Bagot & Meaney, 2010).

Elle autorise donc la participation de facteurs environnementaux très divers psychosociaux, biochimiques, intra-utérins, hormonaux, traumatiques, hypoxiques. Lorsqu'ils surviennent pendant la période d'embryogenèse, ils peuvent dévier de nombreux processus de développement par des mécanismes en cascade. L'exposition au valproate peut ainsi déclencher un mécanisme épigénétique en inhibant l'histone déacetylase et en favorisant l'expression protéique de nombreux gènes (Milutinovic et al, 2007). L'épigénétique peut également rendre compte d'anomalies survenant à la période postnatale (Lacaria et al, 2012). Par exemple, chez l'animal, la nature des soins maternels prodigués à la naissance est susceptible de déclencher des mécanismes épigénétiques influençant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien de réponse au stress (Gonzalez et al, 2001 ; Jutapakdeegul et al, 2003). Le repérage de telles associations gène-environnement exige l'analyse d'échantillons cliniques de grande ampleur afin d'augmenter la magnitude de leur effet, ce qui n'a pas été possible dans notre cohorte.

Ce niveau d'analyse peut également expliquer comment des facteurs environnementaux génèrent des mécanismes physiopathologiques communs avec certaines anomalies génétiques. Un environnement maternel pathogène peut ainsi induire des changements dans l'empreinte génétique du fœtus et peut modifier l'expression de certains gènes impliqués dans l'adhésion synaptique ou des récepteurs de la neurotransmission (Oh et al., 2013). Cela suggère ainsi un effet propre de facteurs environnementaux sur la plasticité cérébrale et l'excitabilité neuronale. De même, il a été démontré que dans le syndrome du X fragile, l'altération du gène *FMR1* génère un stress oxydatif qui peut être la conséquence de facteurs environnementaux (El Bekay et al., (2007), Mc Ginnis, (2004) Dans ce contexte, le repérage d'une fenêtre de vulnérabilité laisse entrevoir des perspectives thérapeutiques et une possibilité d'inverser le processus (Delorme et al., 2013).

4.3.d. Description d'un modèle développemental et multifactoriel

Dans une approche développementale Cohen (2012) souligne que « le développement du cerveau au niveau intra-utérin et postnatal précoce passe par des réorganisations successives de

l'architecture du cerveau selon des mécanismes variés : la prolifération neuronale, la migration neuronale avec la formation du tube neural, pour passer par la prolifération gliale, la formation et réorganisation des synapses, puis la sélection des dendrites et des axones et la myélinisation ».

Les facteurs de risques génétiques, associés à l'autisme, vont avoir un effet sur le développement et la maturation cérébrale précoce à travers tous ces mécanismes. L'ensemble des facteurs de risques se distribue selon une courbe de risque asymptotique séparant, aux extrêmes, les causes génétiques majeures et les variants génétiques communs, pour lesquelles la magnitude du risque est faible et qui se combinent avec d'autres facteurs. On peut penser semblablement que les facteurs pré, péri et néonataux affectent ces mêmes processus neuro-développementaux et se distribuent selon un gradient de risques similaire. Plus le risque est faible, plus il se combine avec d'autres mécanismes génétiques ou environnementaux pour aboutir au tableau d'autisme (voir Figure 1).

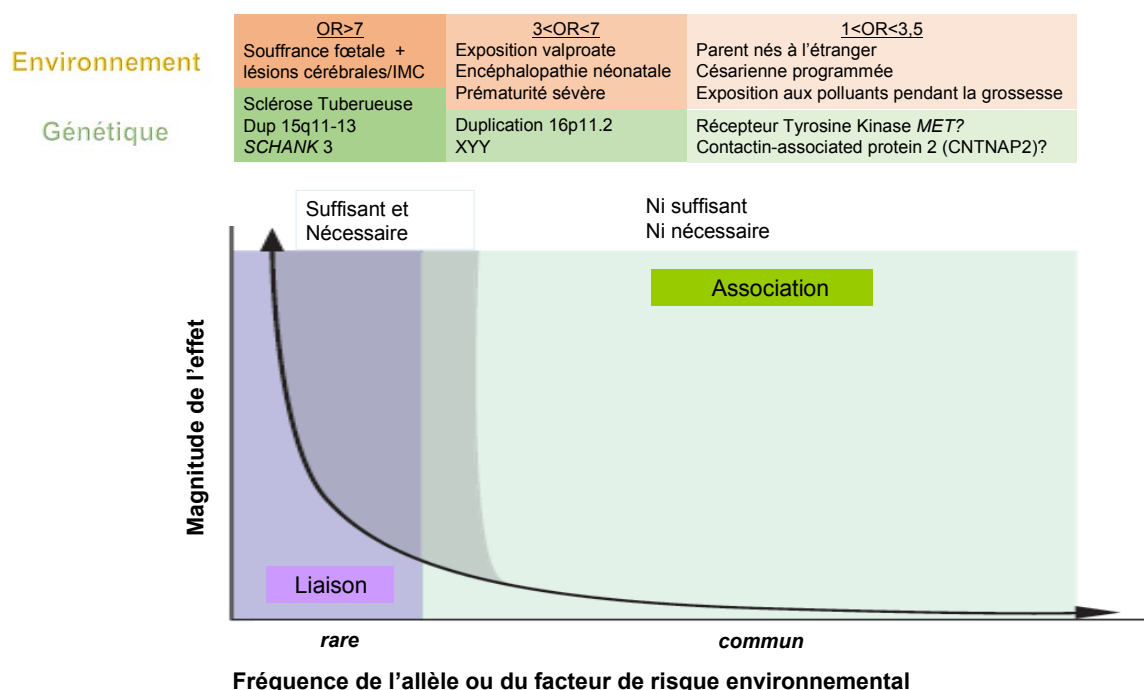


Figure 1 : Répartition des facteurs de risques génétiques et environnementaux sur une courbe asymptotique (inspirée de Schaaf et Lawitt, 2011)

Pour Cohen l'importance des fenêtres temporelles délimitant des périodes critiques du développement du cerveau est très nette : « L'impact des encéphalopathies atteignant un sujet à

l'âge de 10 ou 15 ans n'aura pas du tout le même impact sur son cerveau que si elles arrivent dans la première année de vie, voire in utero, où les conséquences seront beaucoup plus dramatiques, tant sur le plan du risque d'autisme que du retard mental. Tout cela représente les facteurs de risques de développement de trajectoires neurobiologiques altérées et c'est à partir de ces trajectoires neurobiologiques altérées qu'on va avoir un trouble déviant du développement, associant les symptômes autistiques connus, mais aussi d'autres signes comme l'épilepsie, le retard intellectuel, les problèmes moteurs et les problèmes d'intégration sensori-motrice » (Cohen 2012, voir également Figure 2 également empreintée).

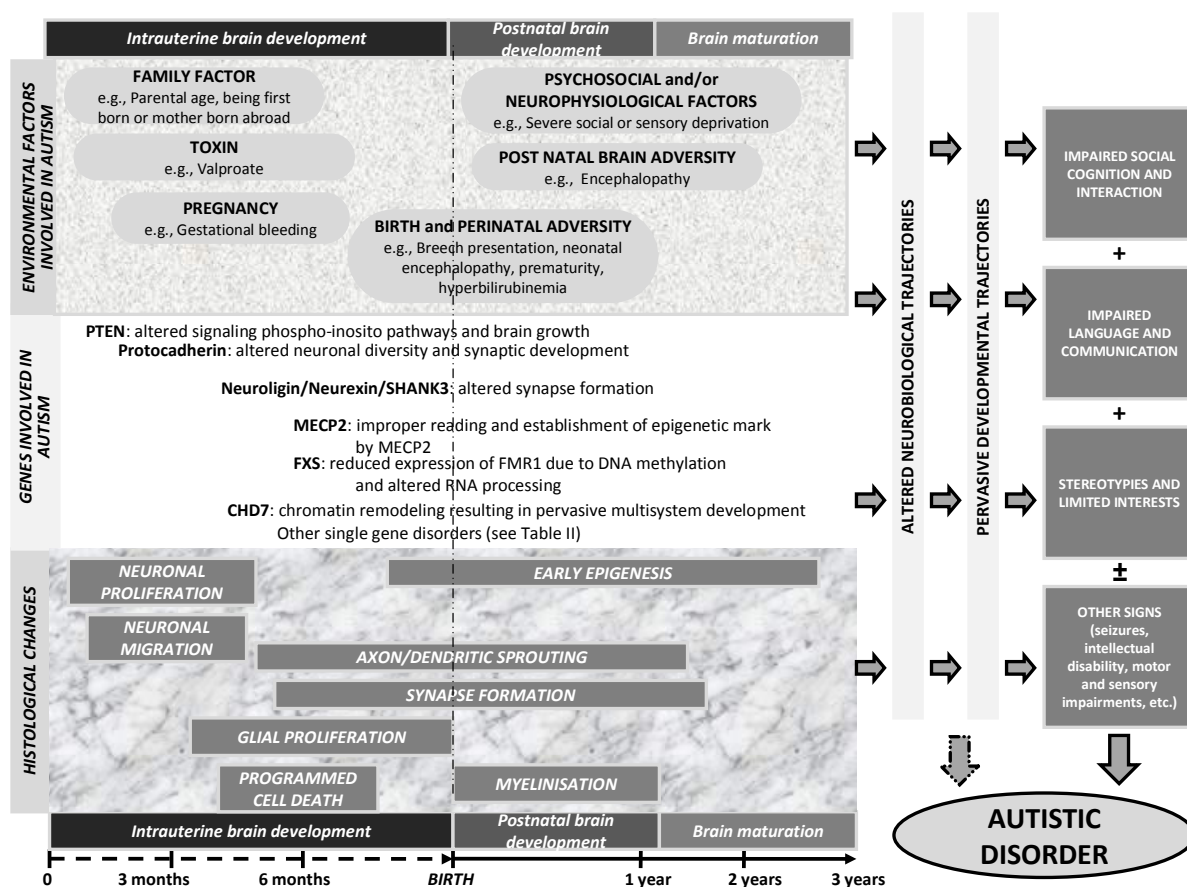


Figure 2 : Un modèle multifactoriel et développemental de la genèse de l'autisme (d'après D. Cohen)

Cette perspective autorise néanmoins qu'un même facteur de risques intervienne sur plusieurs périodes critiques et induise plusieurs mécanismes pathogènes simultanément. Ainsi, pendant la période prénatale, l'impact du stress maternel sur le développement du fœtus (Côté et al., 2007) a été démontré sur des modèles animaux ou humains. L'impact du stress pendant la grossesse vient d'ailleurs d'être mis en évidence dans une étude prospective (Walder et al., 2014). La

réponse au stress perturbe le développement cérébral par différents mécanismes. Il peut ainsi réduire le flux sanguin vers l'utérus et le placenta, entraînant une anoxie fœtale. Il peut également augmenter l'exposition du fœtus aux glucocorticoïdes et à la testostérone, ce qui peut induire respectivement une hyperactivité post-natale de la réponse de l'axe hypothalamique - pituitaire - surrénal aux facteurs de stress puis conduire à des différences neuro-anatomiques (James, 2008). De plus, un effet épigénétique sur l'expression des gènes impliqués dans la réponse au stress et un effet neuro-inflammatoire pourraient être déclenchés par le stress maternel. Enfin, le stress maternel a été associé à une fréquence accrue de complications obstétricales et a un impact direct sur la stratégie d'adaptation de la mère vis à vis de son nouveau-né, générant d'autres types de mécanismes épigénétiques chez celui-ci (Gonzalez et al., 2001 ; Jutapakdeegul et al., 2003). Dans notre étude, la prédominance du stress chez les patients syndromiques atteste de la variété et du caractère pléiotropique des mécanismes physiopathologiques qu'il met en œuvre.

4.4. Ce que nous disent les variables cliniques comorbides de la complexité du phénotype autistique

4.4.a. Variété des comorbidités retrouvées

Nous avons vu en introduction que l'identification, a priori, de paramètres phénotypiques, en dehors des diagnostics catégoriels est indispensable pour définir des sous-groupes cliniques homogènes. Ceux-ci pourraient révéler des voies étiopathogéniques distinctes et des évolutions plus spécifiques. Un premier effort passe par le recensement exhaustif de comorbidités cliniques précoces et stables dans le temps. Les trois études que nous avons menées décrivent un ensemble de variables cliniques susceptibles d'être associées à l'expression phénotypique de l'autisme. La première retrouve des symptômes comportementaux (troubles du sommeil, de l'appétit, troubles de la régulation thymique, trouble attentionnel, trouble du niveau d'activité et colères) et des troubles moteurs très précocement repérés. La seconde associe le risque d'autisme à la présence de malformations. La troisième décrit une variété de signes physiques parmi lesquels se distinguent les troubles neurologiques dont l'épilepsie, les anomalies morphologiques mineures, les cardiopathies et les anomalies gastro-intestinales. Ces dernières ont par ailleurs été isolées par une analyse factorielle prenant en compte l'ensemble des comorbidités cliniques

En définissant un groupe d'autistes syndromiques rassemblant des sujets présentant des comorbidités congénitales (anomalies morphologiques, troubles sensoriels, déficit moteur), on retrouve des différences de QI et de genres déjà décrites par le passé (Miles et al., 2005). Dès 1980, Links et coll. (Links et al., 1980) avaient en effet déjà repéré que les enfants autistes avaient plus d'anomalies physiques que leur fratrie et que ces anomalies physiques étaient associées à un QI plus faible et à moins d'antécédents familiaux d'autisme. Pour Ingram et al., si on combine l'autisme syndromique au QI et aux troubles des interactions sociales, on réduit significativement l'hétérogénéité clinique de l'autisme (Ingram et al., 2008) et on obtient une taxonomie plus fine intégrant à la fois un point de vue catégoriel et dimensionnel.

4.4.b. Comment articuler ces caractéristiques cliniques de l'autisme syndromique avec le plan causal ?

Notre travail démontre tout d'abord que l'autisme syndromique constitue un bon indicateur de l'existence d'un facteur de risques majeur génétique et non-génétique de l'autisme. Pour (DeLong, 1999) cette distinction se renvoie globalement à une différence des mécanismes causaux de l'autisme. Il décrit en effet deux sous-groupes d'autistes proches de l'autisme syndromique et non syndromique qui pourraient être distingués sur la base de lésions cérébrales. Le premier type est caractérisé par une atteinte cérébrale bilatérale en début de vie et le second, plus commun et idiopathique, ne serait pas associé à des lésions cérébrales. Ce point de vue est partiellement confirmé par notre étude qui retrouve plus d'anomalies cérébrales majeures chez les autistes syndromiques.

Si l'on revient à l'approche génétique seule, celle-ci apporte son propre niveau d'explication pour articuler le plan clinique et le plan causal : tout d'abord, l'assignation préférentielle d'une cause génétique aux autistes syndromiques a déjà été décrite (Jacquemont et al., 2006) et incite donc à privilégier les investigations génétiques dans ce groupe de patients. Toutefois cette association n'est pas exclusive (Caglayan, 2010). Dans notre cohorte deux patients porteurs d'une délétion *de novo* du gène *SHANK2*, un patient porteur d'une mutation *SHANK3*, une patiente porteuse d'un syndrome de Rett et un patient porteur d'une microdélétion dérégulant le gène candidat *MEF2C* présentaient un autisme non syndromique. Pour rendre compte de ce phénomène, Eapen (2011) définit trois sous-groupes génétiques : les autistes syndromiques avec une cause rare monogénique et un phénotype complexe, les patients présentant des mutations *de novo* avec un phénotype sévère et spécifique et ceux qui ont un phénotype élargi causé par la variation d'un ou plusieurs gènes communs distribués dans la population générale.

Cette distinction n'implique pas forcément que les mécanismes physiopathologiques soient fondamentalement différents. Schaaf et Zoghbi (2011) suggèrent au contraire un chevauchement important dans la génétique de l'autisme syndromique et non syndromique. Gilman et coll. (2011) ont en effet ouvert de nouvelles perspectives en apportant une interprétation plus fonctionnelle de l'identification des CNV. Ils identifient en effet un réseau interactionnel de fonctions biologiques qui serait affecté par l'altération de variants rares. Ces réseaux font le lien entre le niveau moléculaire, la fonction biologique et différents processus cellulaires (synaptogénèse, migration neuronale...). Plusieurs voies de signalisation, par exemple la voie de la reeline, régulent ainsi la formation des dendrites et se démarquent ainsi comme des éléments fondamentaux agissant sur l'ensemble du réseau fonctionnel. Suivant ce cheminement, Sakai et coll. (2011) ont ainsi identifié un réseau fonctionnel reliant entre elles des centaines de protéines associées à l'autisme. Ils ont pu montrer ensuite comment un réseau d'interaction de protéines principalement associé à l'autisme syndromique pouvait être utilisé pour identifier les mutations causales chez les individus atteints d'autisme non syndromique. Cela implique donc que les mécanismes sous-tendant les phénotypes complexes pourraient également être identifiés par l'analyse fonctionnelle de variants rares. Les auteurs tendent ainsi à faire converger les mécanismes liés aux anomalies du gène *SHANK3* et à la sclérose tubéreuse de Bourneville de type 1.

Se cantonner à la définition de l'autisme syndromique ne suffit donc pas pour distinguer la singularité de mécanismes causaux parmi un ensemble d'étiologies. Il est donc important de repérer dans le détail quelles anomalies cliniques constitutives de ce groupe peuvent orienter vers des mécanismes causaux mieux ciblés. Nous détaillerons donc les anomalies morphologiques mineures, les anomalies gastro-intestinales congénitales, et les troubles neurologiques.

4.4.c. Les anomalies morphologiques mineures

L'analyse des malformations congénitales permet un éclairage selon une perspective développementale. Les anomalies morphologiques sont en effet probablement le résultat de perturbations pendant l'organogénèse, à un stade embryonnaire situé entre 20 et 40 jours après la fécondation (Ploeger et al, 2010). Ces perturbations altèrent conjointement la formation du cerveau et d'autres organes par des mécanismes biomécaniques, biochimiques ou génétiques communs (en cascade ou épigénétiques). Au cours de cette étape, l'existence d'une grande interactivité entre les parties du corps fait qu'un changement d'une partie du corps en affecte

une autre. Une mutation ou une perturbation de l'environnement peut donc avoir un effet pléiotropique et déclencher une cascade d'événements. Ce phénomène explique que 90 % des grossesses qui ont connu des perturbations au cours de l'organogenèse aboutissent à une fausse couche. Surtout, c'est plus le « timing » de cette perturbation et pas nécessairement sa nature qui détermine l'incidence de la mortalité de ces anomalies.

En raison de l'interactivité dans la phase d'organogenèse, les stimuli environnementaux peuvent entraîner des atteintes similaires aux modifications génétiques. Les phénomènes d'empreintes génétiques ont ainsi un effet pleiotropique qui agit très précocement sur l'embryogenèse.

Si l'on revient maintenant à notre cohorte, la plupart des patients présentaient des anomalies mineures (oreilles basses implantées, hypertélorisme, syndactylie, petits pieds....).

Leur détermination est parfois ambiguë et il n'est pas toujours facile de savoir si elle reflète une atteinte de la morphogénèse ou elle est le résultat d'une prédisposition familiale bénigne. Cela nécessite souvent un consensus d'équipe. En s'inspirant de Miles (2005), nous avons ainsi convenu qu'un patient devait donc présenter 5 signes mineurs pour être considéré comme dysmorphique. Deux types de malformations mineures particulièrement représentées retiennent ici notre attention. Tout d'abord, les anomalies du faciès, les plus fréquentes parmi les anomalies mineures, sont particulièrement intéressantes parce qu'il est établi que le développement du cerveau et de la face est intimement lié. Ils sont en effet issus de la segmentation d'une vaste population cellulaire dont la différenciation est médiée par des signaux génétiques complexes. La topographie des proéminences faciales (philtrum, epicantus, bouche, dents...) constitue donc un indice clinique reflétant le développement des structures du tube neural (Demyer et al, 1964, Hu et al, 2003). Pour Rodier et al., les bases développementales de ces anomalies (Rodier et al, 1997), seraient liées à des anomalies des gènes Homebox. Leur analyse permettrait d'autre part de spécifier la fenêtre temporelle où se produisent certaines atteintes cérébrales et d'identifier les facteurs en cause.

En second lieu, les anomalies génitales suscitent un intérêt particulier car dans la population générale, 70 à 80 % d'entre elles n'ont pas de cause génétique connue. Elles refléteraient donc une exposition environnementale pathogène. Une étude épidémiologique couvrant un tiers de la population américaine montre que pour 1% d'incidence supplémentaire ces anomalies prédisent une augmentation de 283 % de l'incidence de l'autisme (Rzhetsky et al., 2014). Les auteurs se sont servis de ce signe clinique comme un indice d'exposition à des substances pathogènes : pesticides, plomb, suppléments hormonaux ou médicaments. Ce risque est souvent lié au métier des parents. (Lin et al., 2013).

4.4.d. Les malformations gastro-intestinales.

Parmi les malformations majeures, nous voulons revenir sur les malformations intestinales car, bien qu'elles ne soient pas les plus fréquentes, elles nous ont permis d'isoler un groupe dans l'analyse de cluster. Ces anomalies congénitales peuvent signaler une atteinte lors d'une période critique de l'embryogénèse conduisant à la formation du tube neural et des cavités corporelles, après la formation de la notocorde (Arndt et al., 2005). De façon prévisible, tous les patients de ce groupe avaient aussi des symptômes gastro-intestinaux non-congénitaux. Or ces derniers constituent un enjeu majeur dans la prise en charge des patients autistes. Leur prévalence est largement inconnue, mais semble varier entre 9 % et 70 % (Buie et al., 2010). Leur évaluation est de fait particulièrement malaisée : les signes fonctionnels sont masqués par les compétences de communication et de possibles dysfonctionnements dans le traitement de l'information sensorielle. Leur repérage ne repose que sur des indices comportementaux indirects : comportements atypiques, agressivité, automutilations, troubles du sommeil (Buie et al., 2010 ; Gorrindo et al., 2012 ; Williams et al., 2010). A ce titre, notre service de psychiatrie de l'enfant mène actuellement une étude sur les facteurs de décompensation comportementale dans une population de 70 patients hospitalisés et il s'est avéré que 8 patients présentaient une étiologie gastro-intestinale à l'origine des troubles aigus. Plusieurs troubles sont fréquemment rapportés : gastrites, ulcères gastroduodénaux, reflux, œsophagites, rectocolites, maladies cœliaques. Ces troubles apparaissent de prime abord secondaires à l'apparition de l'autisme. Néanmoins, il se pourrait que dans certains cas la présence de ces symptômes gastro-intestinaux soit intriquée à la genèse de l'autisme. Campbell et al. ont ainsi montré qu'une anomalie du gène *MET* contribuait à la fois au risque d'autisme et au risque familial de troubles gastro-intestinaux. L'expression de sa protéine, un récepteur pléiotropique contribuant à la fois au développement cérébral et à la mobilité intestinale, était diminuée dans l'analyse post mortem des lobes temporaux de patients autistes (Campbell et al., 2009). D'autres hypothèses physiopathologiques ont été évoquées, parmi lesquelles des hypothèses immunologiques (Ashwood et al., 2006) ou liées à la perméabilité intestinale (De Magistris et al., 2010). L'implication récente des anomalies de la flore intestinale chez certains sujets autistes ouvre enfin d'autres perspectives étiopathogéniques et thérapeutiques (Adams et al., 2011 ; Finegold et al., 2010 ; Kang et al., 2013 ; Parracho et al., 2005 ; Song et al., 2004 ; Williams et al., 2012). Il est en effet de plus en plus clair que la composition du microbiote intestinal porte l'empreinte

du capital génétique d'un individu (Turpin et al., 2014). On peut imaginer qu'en retour, il puisse influencer un organisme, en exerçant un effet pathogène métabolique ou favoriser certaines réponses immunologiques. A ce titre, la mise en évidence de gènes associés à la fois à l'autisme et à la composition du microbiote, pourrait révéler de nouvelles voies etiopathogéniques spécifiques.

4.4.e. Les troubles neurologiques

Les troubles moteurs s'avèrent être la comorbidité médicale la plus fréquemment rencontrée dans l'autisme. Ils sont présents chez 70 % des patients (Downey & Rapport, 2012). Or leurs manifestations sont diverses et représentent une atteinte variable. C'est ainsi que seuls les troubles majeurs ont pu être assignés par définition à l'autisme syndromique. Dans notre cohorte, quatre patients présentant une diplégie ou une hémiplegie et deux patients avec une ataxie cérébrale, donc des atteintes neurologiques sévères, ont également été assignés au groupe d'autistes avec facteur de risques majeur, en lien avec l'infirmité motrice cérébrale. Cela se justifie par le fait que 8 % des patients avec infirmité motrice cérébrale présentent un autisme (Christensen et al., 2014).

Les anomalies neurologiques mineures peuvent également constituer un indice clinique intéressant (Chan & Gottesman, 2008) car ces anomalies sont précoces et durables. Kuban a indiqué qu'un retard à la station assise est associé à un score positif au M-CHAT (Kuban et al., 2009) et depuis lors, de nombreux signes ont été associés à l'autisme, tant au niveau de la motricité globale (Green et al., 2009 ; Pan et al, 2009), du tonus (Ming et al., 2007), que de la motricité fine (Provost et al, 2007) des patients autistes. On les retrouve également chez les patients Asperger (Hilton et al., 2007). Elles peuvent donc constituer une variable comparative intéressante pour affiner la ségrégation de groupes cliniques homogènes. Notre étude indique que la spasticité, l'ataxie, la marche instable, la dysarthrie puis dans une moindre mesure la dyspraxie, les syncinésies, la lenteur gestuelle et le bavage (sauf pour les syndromiques) sont associés au groupe avec facteur de risques majeur.

Les signes neurologiques mineurs sont en corrélation avec des signes neurocognitifs et des anomalies neuro-anatomiques. Il a été proposé qu'ils représentent une anomalie sous-jacente dans l'intégration neuronale (Chan & Gottesman, 2008). Cette forte prévalence dans l'échantillon syndromique peut démontrer l'existence de dommages cérébraux subtils liés à des mécanismes causaux plus globaux. Il est ainsi probable qu'il y ait donc une déficience neuronale sous-jacente commune, qui contribue aux problèmes moteurs et aux déficits de la

socialisation, peut être même liée à la connectivité cérébrale (Mostofsky et al., 2009). Alternativement, on peut faire également l'hypothèse que les déficits moteurs compromettent par eux-mêmes le développement de compétences communicatives et interactionnelles adéquates chez certains enfants, en compromettant les capacités d'ajustement posturaux mis en œuvre lors des interactions précoces mère-enfant ou en gênant le développement de la communication non verbale (Leary & Hill, 1996). Dans ce contexte ils agiraient comme un facteur de risques indépendant.

Nous avons voulu mettre en lien les atteintes neurologiques observées chez nos patients avec les résultats de l'IRM cérébrale réalisée chez 100 d'entre eux. Parmi les différentes anomalies cérébrales majeures retrouvées, plus fréquentes chez les patients cliniquement syndromiques, les anomalies de la substance blanche sont les plus représentées. Dans une étude portant sur des enfants atteints de paralysie cérébrale, des anomalies de la substance blanche ont toujours été liées à des déficits moteurs observables (Bax, Tydeman, & Flodmark, 2006), alors qu'aucun déficit moteur n'a été rapporté dans une série de patients autistes considérés comme non syndromiques avant imagerie, avec les anomalies cérébrales correspondantes (Boddaert et al., 2009). Si l'on revient à notre échantillon, 20 enfants avaient des anomalies de la substance blanche. Parmi eux, les 10 enfants présentant un autisme syndromique avaient également au moins un signe moteur contre 4 sur 10 dans le groupe non syndromique. Cela suggère que les mécanismes impliqués dans l'apparition de ces lésions cérébrales dans le groupe syndromique et le groupe non syndromique pourraient être différents, conduisant probablement à une perturbation de circuits neuronaux distincts. Ce phénomène pourrait toutefois s'expliquer avec une analyse plus fine des différentes images définissant les anomalies de la substance blanche, dont la signification n'est pas forcément comparable.

Au final, un déficit moteur pourrait contribuer à discriminer les sous-groupes, chez qui les perturbations affectent à la fois les systèmes cérébraux et des réponses développementales. Ces perturbations conduiraient à la fois à des symptômes caractéristiques du trouble moteur, cognitif, épileptique et autistique. Signalons toutefois que, contrairement à nos attentes (Amiet et al., 2008, 2013), l'épilepsie n'a pas montré de différence dans les deux catégorisations. Cela tient sans doute au fait que le groupe de patients autistes non syndromiques a lui-même une proportion élevée de déficience intellectuelle, elle-même associée à l'autisme et que l'encéphalopathie épileptique n'a pas été incluse dans les comparaisons, car c'était une variable déterminante à la fois de l'autisme avec facteur de risques majeur et de l'autisme syndromique.

4.5. Reconsidération du concept d'autisme au regard de ses comorbidités

4.5.a. Phénotype complexe ou autisme avec comorbidité ?

La difficulté inhérente à la définition d'un diagnostic consiste à donner une désignation simplifiée à un trouble complexe. Coghill remarquant que les comorbidités sont fréquentes en psychiatrie de l'enfant, constate que plus on tente de les réduire en éliminant des catégories, plus on risque d'augmenter l'hétérogénéité clinique au sein d'une même catégorie (Coghill & Sonuga-Barke, 2012).

Concernant l'autisme, la comorbidité revient à assigner pour beaucoup de patients une série de symptômes, liés par une même atteinte cérébrale, à des troubles séparés. Elle suppose que les symptômes comorbides n'appartiennent pas au phénotype de l'autisme mais à un autre trouble. Or, nous observons une surreprésentation de signes psychiatriques et organiques associés à un stade très précoce du développement. Cette variation symptomatique est rarement le fait d'un syndrome indépendant, dont l'effet serait additionnel. Ce point de vue est désormais consensuel pour le retard mental mais il semble aussi s'appliquer au niveau génétique à d'autres troubles psychiatriques comorbides, comme le syndrome de Gilles de la Tourette (Sanders et al., 2011), ou le TDHA (Ronald, et al, 2008). De même, une agrégation de risques génétiques liée à une atteinte des canaux calciques est partagée par quatre autres troubles psychiatriques. (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013). L'exclusion des patients avec autisme syndromique et l'assignation de symptômes comorbides à d'autres troubles distincts sont donc aujourd'hui remis en question, (Waterhouse, 2012) car ils peuvent révéler des corrélats neurobiologiques qui prévalent également pour l'autisme non syndromique (Peters, 2013).

4.5.b. L'autisme non syndromique est-il un diagnostic provisoire ?

Distinguer l'autisme syndromique se justifie par le fait que ce groupe présenterait des caractéristiques spécifiques, comme un risque génétique plus important (Szatmari, 1999). Or les modèles génétiques récents montrent bien que les mécanismes étiopathogéniques convergent vers des voies communes. Que penser alors de l'autisme non syndromique ? Nous avons vu que la description de notre cohorte retrouve un certain nombre d'anomalies mineures,

essentiellement motrices, qui pourraient elles mêmes contribuer à ségréger d'autres sous-groupes. Dans le même ordre d'idée, la littérature récente apporte ensuite un nouvel éclairage sur les autistes non syndromiques en montrant qu'une analyse plus fine de leur phénotype montre quand même des particularités morphologiques. Aldridge, en analysant le faciès d'autistes isolés à travers un traitement tridimensionnel sophistiqué, a ainsi démontré que les autistes non syndromiques présentaient un phénotype facial distinctif : une largeur accrue de la bouche, des orbites et de la face supérieure, combinée avec un philtrum étroit et une réduction de la hauteur du sillon naso-labial et de la région maxillaire. Ce phénotype facial reflète bien le visage harmonieux rapporté par Kanner mais sur le plan embryologique, il est pourtant révélateur d'une perturbation du développement cérébral. L'auteur distingue par ailleurs un second sous-groupe avec des caractéristiques morphologiques distinctes mais toujours non dysmorphiques, marqué par un QI plus élevé et des caractéristiques cliniques plus proches du syndrome d'Asperger (Aldridge et al., 2011). La séquence d'évènements menant à ces différences doit encore être étudiée, mais ces résultats indiquent qu'il y a donc des sous-groupes de patients sous-tendus par des différences morphologiques, même chez les autistes non syndromiques.

Enfin dans notre étude les résultats de l'IRM cérébrale retrouvent 80 % d'anomalies dans l'échantillon clinique global et les anomalies mineures sont équitablement réparties entre les autistes cliniquement syndromiques et non syndromiques. Une forte prévalence des anomalies du cerveau avait déjà été signalée, même chez les patients considérés comme non syndromiques avant imagerie (Boddaert et al., 2009). Ce résultat est à nuancer par le fait que notre échantillon clinique inclut des patients présentant un autisme sévère et un QI bas. Néanmoins, parmi les 100 patients ayant bénéficié d'une IRM, seuls 9 patients ne présentent ni autisme cliniquement syndromique, ni retard mental sévère ou profond, ni anomalie cérébrale modérée ou sévère, et leurs manifestations autistiques ne se distinguent pas particulièrement des autres patients sur le plan symptomatologique. Conférer au final la description d'une forme prototypique de l'autisme à ce groupe d'individus, représentant une si faible proportion sur un échantillon global, pose donc problème.

4.5.c. La notion d'autisme a-t-elle été réifiée ?

En concluant ainsi son ouvrage, Waterhouse rappelle que les théories unificatrices de l'autisme ont été remplacées les unes après les autres, car aucune ne rendait compte de sa variabilité clinique. Au fur et à mesure qu'elles se sont succédées, il aurait fallu se demander si on avait

bien conceptualisé le problème à la base (Happé & Ronald, 2008; Waterhouse, 2012). Le DSM-5 regroupe tous les patients autistes dans un seul groupe sur la base d'une possible physiopathologie commune (Kupfer & Regier, 2011) en associant deux dimensions comportementales. Pour Waterhouse cette association est décrite dans les descriptions princeps, mais en fait cet appariement n'a jamais été validé. Selon elle, les variations causales qui le sous-tendent rendent impossible qu'il soit un seul et même trouble. Savoir si l'autisme est un ou plusieurs troubles interroge l'existence même d'un lien entre un trouble comportemental donné et une cause neurobiologique spécifique.

Deux points de vue s'opposent alors : on peut considérer d'un côté que des facteurs génétiques et environnementaux convergent vers un substrat neurobiologique commun, tel que sulcus temporal supérieur qui sous-tend un large éventail de comportements autistiques (trouble unique). Alternativement, on peut estimer qu'une combinaison de facteurs de risques génétiques et développementaux affecte différentes régions et fonctions qui, à leur tour, spécifient le profil comportemental de chaque individu (troubles multiples).

Le premier point de vue est défendu par Lord. Il considère qu'en affinant la description des comportements autistiques, on précisera son lien spécifique avec la neurobiologique (Lord & Jones, 2012). Les développements récents de travaux sur la connectivité cérébrale ont ainsi semblé prometteurs (Kana et al, 2011). Cependant, d'autres travaux montrent que de telles anomalies existent dans la fratrie non atteinte de patients autistes (Barnea-Goraly et al, 2010). De même, Wass et coll. ont montré qu'une atteinte de la connectivité cérébrale ne mène à un symptôme spécifique (Wass, 2011).

Cela nous amène à défendre le second point de vue. Ici, une variété de facteurs de risques génétiques et environnementaux provoque des anomalies non spécifiques associées à des phénotypes d'autisme qui peuvent être tronqués (TED-NOS), complets (autisme), ou associés à d'autres troubles (autisme syndromique). Il se justifie sur le plan génétique, car il apparait de plus en plus clair que les anomalies génétiques imputées influent sur des fonctions physiologiques complexes qui sont à leur tour médiées par d'autres organisations neuronales hiérarchisées : la régulation sensorielle et motrice, le traitement de l'émotion et certains domaines cognitifs (State & Levitt, 2011). Cette complexité pointe la distance entre une variation génétique et la constellation de symptômes qu'un patient peut présenter. A ce titre, exclure les autistes avec un syndrome génétique connu des études de risque confond deux niveaux d'analyse : le niveau causal d'une part et le niveau clinique d'autre part.

Le risque environnemental corrobore également ce point de vue car nous avons vu qu'une variété de facteurs conduit à des troubles tout aussi variés (autisme, déficience intellectuelle,

troubles moteurs..). Rees et coll. estiment pour leur part que tout processus neuro-inflammatoire intra-utérin, quelle que soit sa cause, peut déclencher une perte de substance grise aussi bien au niveau du cervelet, de l'hippocampe, ou du cortex ou endommager la substance blanche, causant des déficits de connectivité à long terme (Rees et al, 2011). Lupsen et al. montrent, pour leur part, que la prématurité affecte les cellules gliales neuronales dans de nombreuses zones cérébrales, engendrant des déficits multiples (Lupsen et al., 2011).. Il est donc peu probable que ce type d'atteintes agisse sur un circuit neuronal qui n'altérerait que la communication sociale. A ce titre, sur le plan clinique, Mwaniki et al. montrent qu'une souffrance fœtale génère aussi bien une épilepsie, une cécité, une surdité, qu'un handicap social (Mwaniki et al, 2012).

Si l'on revient maintenant à la recherche de sous groupes étiologiques qui visent à réduire l'hétérogénéité clinique de l'autisme, on ne peut donc que faire le constat qu'il n'existe pas à ce jour de déficit spécifique pour un sous groupe donné (Schilbach et al., 2012) mais des mécanismes d'une grande complexité. Plus généralement, sauf dans de rares cas d'atteintes lésionnelles, aucune cause spécifique n'a été validée pour un symptôme comportemental donné. Le comportement social est une fonction complexe, impliquant de nombreux circuits neuronaux qui ne la servent pas spécifiquement. Or, plus une fonction met en jeu des circuits neuronaux interconnectés, plus la vulnérabilité individuelle à une atteinte développementale est grande. Ainsi, si un gène ou un facteur environnemental venait altérer un circuit donné, il est peu probable qu'il affecterait spécifiquement le comportement social.

Par conséquent, la définition de l'autisme n'explique pas comment des processus neurobiologiques convergents génèrent des manifestations variables, ni pourquoi des processus divergents aboutissent à des manifestations semblables. Waterhouse en conclut laconiquement que l'autisme est un symptôme, pas un trouble. Par conséquent, les cliniciens devraient rechercher des symptômes autistiques, eux même comorbides, pour caractériser tout trouble du développement (Wulffaert et al, 2009).

4.5.d. Implication clinique : réintégrer l'autisme dans une approche globale des troubles du développement.

Si l'on revient aux objectifs initiaux de notre travail, rappelons qu'il visait à démontrer que l'existence de comorbidités cliniques étaient sous tendue par des dysfonctions

neurodéveloppementales, qu'elles révéleraient plus efficacement que la clinique comportementale de l'autisme. Finalement nous voyons bien qu'aborder les effets des dysfonctions sous le prisme exclusif de l'autisme paraît aujourd'hui insuffisant, car il est de plus en plus clair que chacune impacte le développement de manière beaucoup plus globale. Dans le DSM5, le regroupement sous un même ensemble appelé «troubles du neurodéveloppement » de l'autisme et de la déficience intellectuelle est à ce titre évocateur. Rappelons que notre travail met en avant au moins deux arguments qui vont dans le sens d'un tel rapprochement:

- Une quasi superposition des causes génétiques et environnementales entre les deux troubles que nous avons illustrés précédemment avec l'exemple de NLG4X ou celui des facteurs de risques pre, péri, et neonatals.
- des signes précoces d'autisme non spécifiques témoignant d'un retard global de développement plutôt que d'un trouble de la cognition sociale.

Ce constat rend un peu vain le projet d'attribuer à certains aspects de la triade autistique une étiologie dont les effets sont sans doute pleiotropiques. Il incite surtout à proposer une prise en charge précoce, impliquant une stimulation cognitive à l'ensemble des enfants présentant un trouble neurodéveloppemental sans attendre un diagnostic d'autisme, ce qui est heureusement le cas en France. Dans cette perspective on peut imaginer qu'à l'avenir, la prise en charge pharmacologique de ces patients ne devrait finalement pas exclure la possibilité de regrouper des patients autistes et/ou déficients en fonction d'un substratum neurobiologique commun, plutôt que se cantonner aux groupes hétérogènes d'autisme dits « non syndromiques».

La fréquence des comorbidités dans l'autisme nous renvoie enfin à la nécessité d'aborder les troubles complexes à travers une analyse dimensionnelle. Ce point de vue semble acquis pour les troubles du développement non-spécifiés. La structure des diagnostics fondée sur des classifications catégorielles, rendait en effet ce diagnostic peu fiable, alors qu'il aurait nécessité de tenir compte des aspects dimensionnels de la psychopathologie. Rappelons que le DSM-5 visait à réduire cette hétérogénéité, mais ce faisant, a exclu beaucoup de patients avec ce diagnostic du spectre autistique (Mayes et al., 2014). On les retrouve aujourd'hui inclus parmi ceux qui ont un trouble de la communication sociale (Kim et al, 2014), ce qui semble indiquer que cette dernière catégorie est déjà composite.

L'établissement d'une définition plus stringente de l'autisme paraissait pourtant justifiée : les patients TED-NOS semblaient en effet responsables de l'augmentation de prévalence de l'autisme (Fombonne, 2009) tout en générant le plus d'hétérogénéité et en partageant de

nombreuses caractéristiques cliniques avec d'autres troubles complexes du développement (De Bruin et al, 2007). En outre, des causes majeures étaient rarement retrouvées dans ce groupe et le diagnostic était moins stable (Glasson et al., 2004 ; Woolfenden et al, 2012). Plusieurs propositions ont été formulées pour mieux caractériser les TED-NOS en prenant en compte l'intrication entre plusieurs domaines du développement (moteur, langage, troubles des apprentissages, troubles de la régulation thymique, troubles attentionnels). On a ainsi décrit le *Multiple Complex Developmental Disorder*, le *Multidimensional impairment*, le *Déficit in Attention, Motor control and Perception*, la dysharmonie psychotique (pour revue voir Xavier et al., 2014). Il apparaît que tous ces diagnostics se situent à l'interface entre plusieurs catégories de troubles et viennent confirmer la nécessité d'adopter une perspective dimensionnelle pour mieux les décrire. Xavier et al. rapportent ainsi un ensemble de variables cliniques et cognitives susceptibles d'embrasser les particularités de chaque situation singulière. Notre travail indique qu'une telle démarche devrait également être étendue à l'autisme typique. Celui-ci représente une configuration particulière parmi des syndromes complexes associant deux dimensions cliniques, typiques mais finalement liées à une forte prévalence de comorbidité développementale.

Xavier et al. précisent que l'analyse dimensionnelle ne vise pas forcément à relier une catégorie clinique par la détermination d'un seuil : cela supposerait en effet qu'un handicap donné n'impacte pas d'autres dimensions, donc qu'il existe une modularité dans les variables développementales. Ce n'est pas le cas de l'autisme où des dimensions sont enchevêtrées, par exemple le langage et les comportements idiosyncrasiques ou les troubles de la pragmatique (Demouy et al., 2011), les troubles moteurs ou les troubles de la communication (Leary & Hill, 1996). D'autre part, il faudrait ensuite que les symptômes quantitatifs se répartissent selon une distribution normale, ce qui n'est pas non plus forcément le cas dans l'autisme. Il n'en reste pas moins que l'énumération d'une liste de variables, pour préciser la taxonomie d'un trouble complexe reflétera toujours incomplètement sa réalité clinique : celle-ci impose de prendre en compte le fait que les dimensions cliniques interagissent selon une temporalité et un enchaînement propres à chaque patient. Ce dernier ne peut être appréhendé qu'en adoptant une approche intégrative : dans cette perspective, le développement de l'enfant résulte de l'interaction entre plusieurs dimensions dont les influences complémentaires sont mises en perspective par rapport au développement. En prenant en compte ces prédispositions innées, l'enfant est ainsi évalué de manière exhaustive, lors de son expérience active avec l'environnement (Xavier et al., en préparation)

5. CONCLUSION GENERALE

La limitation des progrès dans la compréhension des fondements étiologiques de l'autisme tient à la grande hétérogénéité de ses phénotypes comportementaux et cliniques. En dépit des efforts considérables pour remédier à cette complexité, il reste difficile d'identifier des critères diagnostiques ou des endophénotypes pertinents, sous-tendant des voies étiopathogéniques.

Une solution consiste à déterminer des sous-groupes étiologiques en décrivant l'ensemble des causes majeures de l'autisme, puis à prendre en compte les facteurs de risque génétiques et environnementaux, au sein d'études épidémiologiques à grande échelle. La mise en évidence d'une correspondance entre les facteurs de risques génétiques et environnementaux, les marqueurs neurobiologiques et le comportement autistique, nécessite de réaliser conjointement une évaluation des paramètres de l'environnement, le séquençage génétique, des explorations en neuro-imagerie, ainsi qu'une description phénotypique de l'autisme complète, prenant en compte ses comorbidités. La liste des paramètres les plus pertinents pour réaliser ces comparaisons reste encore à construire.

Notre étude sur les premiers signes d'inquiétude des parents d'enfants autistes indique que ceux-ci repèrent très précocement un ensemble de symptômes co-morbides d'apparition précoce (passivité, trouble affectifs, hypotonie, troubles moteurs et symptômes comportementaux) qui devraient être associés à la description d'un phénotype autistique plus complexe.

La seconde étude liste l'ensemble des facteurs de risques pré, péri, néonataux auxquels on assigne un effet significatif, bien que modéré. Nous retenons la primiparité, l'âge parental, la transplantation géographique d'un des deux parents, la césarienne programmée, la présentation par le siège, le faible poids de naissance, la prématurité, l'hyper-bilirubinémie, le score d'APGAR bas, et les encéphalopathies néonatales. A l'inverse des événements liés à une exposition prénatale à des agents toxiques, l'ensemble des facteurs rapportés ici ne traduisent pas un effet spécifiquement environnemental mais leur prise en compte, selon une nomenclature consensuelle, peut éclairer sur des mécanismes d'interactions gène-environnement chez certains patients.

La troisième étude a permis de réaliser un descriptif détaillé de l'ensemble des causes majeures de l'autisme, dans un échantillon clinique épidémiologique d'enfants présentant un autisme

typique. Les 36 diagnostics génétiques retrouvés représentent 58 % de l'ensemble des causes identifiées. Les troubles neurodéveloppementaux d'origine environnementale ou cryptogéniques représentent donc également une proportion significative des étiologies et doivent être pris en compte. La plupart des diagnostics sont rares et reflètent bien l'hétérogénéité étiologique de l'autisme, sans qu'il soit exclu que certaines causes ne convergent vers des mécanismes physiopathologiques communs.

Les différences cliniques, génétiques et environnementales que nous identifions entre l'autisme syndromique et non syndromique valident l'hypothèse que ces comorbidités distinguent mieux les étiologies et fournissent de meilleures informations pratiques sur le pronostic que les symptômes autistiques en tant que tels. L'autisme syndromique reflète plus souvent l'effet d'une cause majeure affectant plusieurs fonctions physiologiques, dont diverses fonctions cérébrales, lors du développement fœtal. L'existence de diagnostics génétiques chez quelques patients non syndromiques, montre que la relation génétique-phénotype complexe n'est pas exclusive et incite tout d'abord à individualiser d'autres variables cliniques comorbides pertinentes : dans notre échantillon, les troubles de la motricité et les malformations gastro-intestinales constituent ainsi un indice intéressant. D'autre part, en adoptant une perspective développementale on peut définir des périodes critiques peut-être plus tardives, au cours desquelles une anomalie aura un effet un peu plus ciblé sur certaines fonctions liées au développement de l'autisme, sans entraîner d'anomalie morphologique.

Il apparaît au final qu'un symptôme autistique peut résulter d'une multiplicité de mécanismes et qu'un même mécanisme peut donner lieu à plusieurs symptômes. La clinique comportementale de l'autisme décrit là un phénomène trop polymorphe, sous-tendu par des fonctions trop complexes pour indiquer à elle seule une voie étiopathogénique.

Les symptômes autistiques doivent être mis en lien avec une dysfonction plus générale, qui pourra être l'objet d'approches thérapeutiques plus ciblées (Sahin, 2012), permettre de comprendre pourquoi certaines prises en charges sont mises en échec (Hampson et al, 2012, Eriksson et al., 2013), ou orienter vers un diagnostic précoce. L'approche dimensionnelle, intégrant les troubles comorbides, est mieux à même de capturer la complexité de ces phénomènes.

La recherche d'endophénotypes biologiques qui n'a pas pu être abordée dans notre travail, semble également offrir l'opportunité de relier la clinique comportementale au plan causal, en définissant des sous-groupes biologiques pertinents. On peut penser néanmoins que sur le plan phénoménologique, aucune association de variables cliniques ou biologiques, fût-elle exhaustive, ne rendra compte de la complexité de l'autisme telle qu'elle se présente au

clinicien. Les troubles de la relation renvoient à des phénomènes intersubjectifs qui ne peuvent être réduits à une atteinte des cognitions sociales, même si celle-ci suppose éventuellement un substrat organique. Le psychiatre a donc aujourd'hui tout son rôle à jouer. En adoptant un point de vue intégratif, il est le mieux à même pour décrire l'enchaînement, la séquence, et l'articulation des différentes dimensions, aboutissant au tableau clinique d'autisme. Il les replace dans le contexte socio-affectif et développemental de l'enfant. Cette approche permettra, peut être, d'un peu mieux comprendre pourquoi un enfant se ferme au monde qui l'entoure, phénomène qui restera, inexorablement, mal circonscrit, par la notion d'autisme.

6. **BIBLIOGRAPHIE :**

- Abrahams, B.S., Geschwind, D.H., (2008a). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat. Rev. Genet.* 9, 341–355.
- Abrahams, B.S., Geschwind, D.H., (2008b). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat. Rev. Genet.* 9, 341–355.
- Abrahams, B.S., Geschwind, D.H., (2010). Connecting Genes to Brain in the Autism Spectrum Disorders. *Arch Neurol* 67, 395–399.
- Abramson, R.K., Ravan, S.A., Wright, H.H., Wieduwilt, K., Wolpert, C.M., Donnelly, S.A., Pericak-Vance, M.A., Cuccaro, M.L., (2005). The relationship between restrictive and repetitive behaviors in individuals with autism and obsessive compulsive symptoms in parents. *Child Psychiatry Hum Dev* 36, 155–165.
- Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., Quig, D., Rubin, R.A., (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology* 11, 22.
- Aldridge, K., George, I.D., Cole, K.K., Austin, J.R., Takahashi, T.N., Duan, Y., Miles, J.H., (2011). Facial phenotypes in subgroups of prepubertal boys with autism spectrum disorders are correlated with clinical phenotypes. *Molecular Autism* 2, 15.
- Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P., Mottron, L., Cohen, D., (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 64, 577–582.
- Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Laurent, C., Carayol, J., Génin, B., Leguern, E., Tordjman, S., Cohen, D., (2013). Epilepsy in simplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees. *Biol. Psychiatry* 74, e3–4.
- Andrews, G., Slade, T., Issakidis, C., (2002). Deconstructing current comorbidity: data from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Br J Psychiatry* 181, 306–314.
- Aragona, M., (2009). About and Beyond Comorbidity: Does the Crisis of the DSM Bring on a Radical Rethinking of Descriptive Psychopathology? *Philosophy, Psychiatry, and Psychology* 16, 29–33.
- Aragona, M. (2009). About and Beyond Comorbidity: Does the Crisis of the DSM Bring on a Radical Rethinking of Descriptive Psychopathology? *Philosophy, Psychiatry, and Psychology*, 16 (1), 29–33.
- Arndt, T.L., Stodgell, C.J., Rodier, P.M., (2005). The teratology of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience* 23, 189–199.
- Aronson, M., Hagberg, B., Gillberg, C., (1997). Attention deficits and autistic spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation: a follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 39, 583–587.
- Ashwood, P., Wills, S., Water, J.V. de, (2006). The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol* 80, 1–15.
- Asperger, D.D.H., (1944). Die “Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv f. Psychiatrie* 117, 76–136.
- Auerbach, B.D., Osterweil, E.K., Bear, M.F., (2011). Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature* 480, 63–68.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year (2008) Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention, (2012). Prevalence

- of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, (2008). *MMWR Surveill Summ* 61, 1–19.
- Bachevalier, J., (1994). Medial temporal lobe structures and autism : a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia* 32, 627–648.
- Bachevalier, J. (1994). Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia*, 32(6), 627-648.
- Badawi, N., Dixon, G., Felix, J.F., Keogh, J.M., Petterson, B., Stanley, F.J., Kurinczuk, J.J., (2006). Autism following a history of newborn encephalopathy : more than a coincidence ? *Dev Med Child Neurol* 48, 85–89.
- Baghdadli, A., Picot, M.C., Pascal, C., Pry, R., Aussilloux, C., (2003). Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 12, 122–127.
- Bagot, R.C., Meaney, M.J., (2010). Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49, 752–771.
- Bailey, A., Luthert, P., Dean, A., Harding, B., Janota, I., Montgomery, M., Rutter, M., Lantos, P., (1998). A clinicopathological study of autism. *Brain* 121 (Pt 5), 889–905.
- Baker, A.E.Z., Lane, A., Angley, M.T., Young, R.L., (2008). The relationship between sensory processing patterns and behavioural responsiveness in autistic disorder : a pilot study. *J Autism Dev Disord* 38, 867–875.
- Baker, J.P., (2008). Mercury, vaccines, and autism : one controversy, three histories. *Am J Public Health* 98, 244–253.
- Baker, P., Piven, J., Sato, Y., (1998). Autism and tuberous sclerosis complex: prevalence and clinical features. *J Autism Dev Disord* 28, 279–285.
- Barger, B.D., Campbell, J.M., McDonough, J.D., (2013). Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders : a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord* 43, 817–828.
- Barnea-Goraly, N., Lotspeich, L.J., Reiss, A.L., (2010). Similar white matter aberrations in children with autism and their unaffected siblings : a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 1052–1060.
- Barton, M., Volkmar, F., (1998). How commonly are known medical conditions associated with autism ? *J Autism Dev Disord* 28, 273–278.
- Bax, M., Tydeman, C., Flodmark, O., (2006). Clinical and MRI correlates of cerebral palsy : the European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 296, 1602–1608.
- Baxter, A.C., Lotspeich, L.J., Spiker, D., Martin, J.L., Grether, J.K., Hallmayer, J.F., (2007). Brief report: effect of maternal age on severity of autism. *J Autism Dev Disord* 37, 976–982.
- Beglinger, L., Smith, T., (2001). A Review of Subtyping in Autism and Proposed Dimensional Classification Model. *J autisme Dev Dis* 31, 411–422.
- Belmonte, M.K., Bourgeron, T., (2006). Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *Nat. Neurosci.* 9, 1221–1225.
- Ben-Sasson, A., Hen, L., Fluss, R., Cermak, S.A., Engel-Yeger, B., Gal, E., (2009). A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 39, 1–11.
- Benvenuto, A., Manzi, B., Alessandrelli, R., Galasso, C., Curatolo, P., (2009). Recent advances in the pathogenesis of syndromic autisms. *Int J Pediatr*, 198736.
- Berkel, S., Marshall, C.R., Weiss, B., Howe, J., Roeth, R., Moog, U., Endris, V., Roberts, W., Szatmari, P., Pinto, D., Bonin, M., Riess, A., Engels, H., Sprengel, R., Scherer, S.W., Rappold, G.A., (2010). Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. *Nat. Genet.* 42, 489–491.

- Betancur, C., (2011). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Research* 1380, 42–77.
- Bettelheim, 1998. *La Forteresse vide : l'autisme infantile et la naissance du soi*. Folio.
- Beversdorf, D.Q., Manning, S.E., Hillier, A., Anderson, S.L., Nordgren, R.E., Walters, S.E., Nagaraja, H.N., Cooley, W.C., Gaelic, S.E., Bauman, M.L., (2005). Timing of Prenatal Stressors and Autism. *J Autism Dev Disord* 35, 471–478.
- Bilder, D., Pinborough-Zimmerman, J., Miller, J., McMahon, W., (2009). Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 123, 1293–1300.
- Bill, B.R., Geschwind, D.H., (2009). Genetic advances in autism : heterogeneity and convergence on shared pathways. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 19, 271–278.
- Billstedt, E., Gillberg, C., Gillberg, C., (2005). Autism after Adolescence: Population-based 13-to 22-year Follow-up Study of 120 Individuals with Autism Diagnosed in Childhood. *J Autism Dev Disord* 35, 351–360.
- Bishop, S., Gahagan, S., Lord, C., (2007). Re-examining the core features of autism : a comparison of autism spectrum disorder and fetal alcohol spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 48, 1111–1121.
- Bishop, S.L., Hus, V., Duncan, A., Huerta, M., Gotham, K., Pickles, A., Kreiger, A., Buja, A., Lund, S., Lord, C., (2013). Subcategories of restricted and repetitive behaviors in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 43, 1287–1297.
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M.Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., Adler, A., Vera Garcia, C., Rohde, S., Say, L., Lawn, J.E., (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries : a systematic analysis and implications. *The Lancet* 379, 2162–2172.
- Blomquist, H.K., Bohman, M., Edvinsson, S.O., Gillberg, C., Gustavson, K.H., Holmgren, G., Wahlström, J., (1985). Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism. A Swedish multicenter study. *Clin. Genet.* 27, 113–117.
- Boddaert, N., Zilbovicius, M., Philipe, A., Robel, L., Bourgeois, M., Barthélemy, C., Seidenwurm, D., Meresse, I., Laurier, L., Desguerre, I., Bahi-Buisson, N., Brunelle, F., Munnich, A., Samson, Y., Mouren, M.-C., Chabane, N., (2009). MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PLoS ONE* 4, e4415.
- Bolton, P.F., Murphy, M., Macdonald, H., Whitlock, B., Pickles, A., Rutter, M., (1997). Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36, 272–281.
- Borden, M.C., Ollendick, T.H., (1994). An examination of the validity of social subtypes in autism. *J Autism Dev Disord* 24, 23–37.
- Boucher J. Redefining the concept of autism as a unitary disorder : multiple causal deficits of a single kind ? In Fein DA, editor. *The neuropsychology of autism*. New York : Oxford University Press, (2011) : 469-482
- Brimacombe, M., Ming, X., Lamendola, M., (2007). Prenatal and birth complications in autism. *Matern Child Health J* 11, 73–79.
- Bromley, R.L., Mawer, G., Clayton-Smith, J., Baker, G.A., (2008). Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 71, 1923–1924.
- Bruining, H., Eijkemans, M.J., Kas, M.J., Curran, S.R., Vorstman, J.A., Bolton, P.F., (2014). Behavioral signatures related to genetic disorders in autism. *Mol Autism* 5, 11.
- Bryson, S.E., Bradley, E.A., Thompson, A., Wainwright, A., (2008). Prevalence of autism among adolescents with intellectual disabilities. *Can J Psychiatry* 53, 449–459.

- Buchmayer, S., Johansson, S., Johansson, A., Hultman, C.M., Sparén, P., Cnattingius, S., (2009). Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity ? *Pediatrics* 124, e817–825.
- Buie, T., Campbell, D.B., Fuchs, G.J., Furuta, G.T., Levy, J., VandeWater, J., Whitaker, A.H., Atkins, D., Bauman, M.L., Beaudet, A.L., Carr, E.G., Gershon, M.D., Hyman, S.L., Jirapinyo, P., Jyonouchi, H., Kooros, K., Kushak, R., Levitt, P., Levy, S.E., Lewis, J.D., Murray, K.F., Natowicz, M.R., Sabra, A., Wershil, B.K., Weston, S.C., Zeltzer, L., Winter, H., (2010a). Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs : A Consensus Report. *PEDIATRICS* 125, S1–S18.
- Buie, T., Fuchs, G.J., 3rd, Furuta, G.T., Kooros, K., Levy, J., Lewis, J.D., Wershil, B.K., Winter, H., (2010b). Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics* 125 Suppl 1, S19–29.
- Burd, L., Severud, R., Kerbeshian, J., Klug, M.G., (1999). Prenatal and perinatal risk factors for autism. *J Perinat Med* 27, 441–450.
- Burstyn, I., Sithole, F., Zwaigenbaum, L., (2010). Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can* 30, 125–134.
- Burstyn, I., Wang, X., Yasui, Y., Sithole, F., Zwaigenbaum, L., n.d. Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort : Accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC Med Res Methodol* 11, 2–2.
- Buxbaum, J.D., Silverman, J.M., Smith, C.J., Kilifarski, M., Reichert, J., Hollander, E., Lawlor, B.A., Fitzgerald, M., Greenberg, D.A., Davis, K.L., (2001). Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* 68, 1514–1520.
- Caglayan, A.O., (2010). Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol* 52, 130–138.
- Campbell, D.B., Buie, T.M., Winter, H., Bauman, M., Sutcliffe, J.S., Perrin, J.M., Levitt, P., (2009). Distinct genetic risk based on association of MET in families with co-occurring autism and gastrointestinal conditions. *Pediatrics* 123, 1018–1024.
- Castelloe, P., Dawson, G., (1993). Subclassification of children with autism and pervasive developmental disorder : a questionnaire based on Wing's subgrouping scheme. *J Autism Dev Disord* 23, 229–241.
- Costeloe, K.L., Hennessy, E.M., Haider, S., Stacey, F., Marlow, N., Draper, E.S., (2012). Short term outcomes after extreme preterm birth in England : comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 345, e7976–e7976
- Chakrabarti, S., Fombonne, E., (2001). Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 285, 3093–3099.
- Chamak, B., (2013a). Autisme : nouvelles représentations et controverses. *Psychologie Clinique* N° 36, 59–67.
- Chamak, B., (2013b). Le militantisme des associations d'usagers et de familles: l'exemple l'autisme. *Sud/Nord* n° 25, 71–80.
- Chamak, B., Bonniau, B., Oudaya, L., Ehrenberg, A., (2010). The autism diagnostic experiences of French parents. *Autism*.
- Chan, R.C.K., Gottesman, I.I., (2008). Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia : a shooting star or a Northern star ? *Neurosci Biobehav Rev* 32, 957–971.
- Chandler, S., Carcani-Rathwell, I., Charman, T., Pickles, A., Loucas, T., Meldrum, D., Simonoff, E., Sullivan, P., Baird, G., (2013). Parent-Reported Gastro-intestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 1–11.
- Charman, T., Jones, C.R.G., Pickles, A., Simonoff, E., Baird, G., Happé, F., (2011). Defining the cognitive phenotype of autism. *Brain Res.* 1380, 10–21.

- Christensen, D., Van Naarden Braun, K., Doernberg, N.S., Maenner, M.J., Arneson, C.L., Durkin, M.S., Benedict, R.E., Kirby, R.S., Wingate, M.S., Fitzgerald, R., Yeargin-Allsopp, M., (2014). Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, (2008). *Dev Med Child Neurol* 56, 59–65.
- Christensen, J., Grønberg, T.K., Sørensen, M.J., Schendel, D., Parner, E.T., Pedersen, L.H., Vestergaard, M., (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 309, 1696–1703.
- Christian, S.L., Brune, C.W., Sudi, J., Kumar, R.A., Liu, S., Karamohamed, S., Badner, J.A., Matsui, S., Conroy, J., McQuaid, D., Gergel, J., Hatchwell, E., Gilliam, T.C., Gershon, E.S., Nowak, N.J., Dobyns, W.B., Cook, E.H., (2008). Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry* 63, 1111–1117.
- Cloninger, C. Robert (2002). Implications of Comorbidity for the Classification of Mental Disorders : The Need for a Psychobiology of Coherence. In Maj, Mario; Gaebel, Wolfgang; López-Ibor, Juan José et al. *Psychiatric Diagnosis and Classification*. pp. 79–106
- Coghill, D., Sonuga-Barke, E.J.S., (2012). Annual research review : categories versus dimensions in the classification and conceptualisation of child and adolescent mental disorders-implications of recent empirical study. *J Child Psychol Psychiatry* 53, 469–489.
- Cohen, D., (2012). Controverses actuelles dans le champ de l'autisme. *Annales Médico-psychologiques, Revue Psychiatrique* 170, 517–525.
- Cohen, D., Pichard, N., Tordjman, S., Baumann, C., Burglen, L., Excoffier, E., Lazar, G., Mazet, P., Pinquier, C., Verloes, A., Héron, D., (2005a). Specific genetic disorders and autism : clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord* 35, 103–116.
- Cohen, D., Pichard, N., Tordjman, S., Baumann, C., Burglen, L., Excoffier, E., Lazar, G., Mazet, P., Pinquier, C., Verloes, A., Héron, D., (2005b). Specific genetic disorders and autism : clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord* 35, 103–116.
- Coonrod, E.E., Stone, W.L., (2004). Early concerns of parents of children with autistic and nonautistic disorders. *Infants & Young Children* 17, 258.
- Côté, F., Fligny, C., Bayard, E., Launay, J.-M., Gershon, M.D., Mallet, J., Vodjdani, G., (2007). Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 329–334.
- Croen, L.A., Grether, J.K., Selvin, S., (2002). Descriptive epidemiology of autism in a California population : who is at risk? *J Autism Dev Disord* 32, 217–224.
- Croen, L.A., Grether, J.K., Yoshida, C.K., Odouli, R., Hendrick, V., (2011). Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 1104–1112.
- Croen, L.A., Matevia, M., Yoshida, C.K., Grether, J.K., (2008). Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol* 199, 234.e1–6.
- Croen, L.A., Najjar, D.V., Fireman, B., Grether, J.K., (2007). Maternal and Paternal Age and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161, 334–340.
- Croen, L.A., Yoshida, C.K., Odouli, R., Newman, T.B., (2005). Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics* 115, e135–138.

- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 45, 984–994.
- D'Souza, Y., Fombonne, E., Ward, B.J., (2006). No evidence of persisting measles virus in peripheral blood mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 118, 1664–1675.
- Dales L, Hammer S, Smith NJ, (2001). Time trends in autism and in mmr immunization coverage in california. *JAMA* 285, 1183–1185.
- Davis III, T.E., Moree, B.N., Dempsey, T., Reuther, E.T., Fodstad, J.C., Hess, J.A., Jenkins, W.S., Matson, J.L., (2011). The relationship between autism spectrum disorders and anxiety : The moderating effect of communication. *Research in Autism Spectrum Disorders* 5, 324–329.
- Davis, D.A., Bortolato, M., Godar, S.C., Sander, T.K., Iwata, N., Pakbin, P., Shih, J.C., Berhane, K., McConnell, R., Sioutas, C., Finch, C.E., Morgan, T.E., (2013). Prenatal Exposure to Urban Air Nanoparticles in Mice Causes Altered Neuronal Differentiation and Depression-Like Responses. *PLoS ONE*,
- Dawson, G., (2013). Review : More RCTs on early intensive behavioural intervention for young children with autism spectrum disorders needed. *Evid Based Ment Health* 16, 45.
- Dawson, S., Glasson, E.J., Dixon, G., Bower, C., (2009). Birth defects in children with autism spectrum disorders : a population-based, nested case-control study. *Am. J. Epidemiol* 169, 1296–1303.
- De Bruin, E.I., Ferdinand, R.F., Meester, S., De Nijs, P.F.A., Verheij, F., (2007). High rates of psychiatric co-morbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord* 37, 877–886.
- De Cock, M., Maas, Y.G.H., Van de Bor, M., (2012). Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders ? Review. *Acta Paediatrica* 101, 811–818.
- De Fossé, L., Hodge, S.M., Makris, N., Kennedy, D.N., Caviness, V.S., Mc Grath, L., Steele, S., Ziegler, D.A., Herbert, M.R., Frazier, J.A., Tager-Flusberg, H., Harris, G.J., (2004). Language-association cortex asymetry in autism and specific language impairment. *Ann. Neurol.* 56, 757–766.
- De Giacomo, A., Fombonne, E., (1998). Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *European Child & Adolescent Psychiatry* 7, 131–136.
- De Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Frolli, A., Iardino, P., Carteni, M., De Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., Militeri, R., Bravaccio, C., (2010). Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 51, 418–424.
- Delobel, M., Van Bakel, M.-E., Klapouszczak, D., Vignes, C., Maffre, T., Raynaud, J.-P., Arnaud, C., Cans, C. (2013). Prévalence de l'autisme et autres troubles envahissants du développement: données des registres français de population. *Généralisations 1995-2002. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 61, 23–30.
- De Long, G.R., (1999). Autism : new data suggest a new hypothesis. *Neurology* 52, 911–916.
- Delorme, R., Ey, E., Toro, R., Leboyer, M., Gillberg, C., Bourgeron, T., (2013). Progress toward treatments for synaptic defects in autism. *Nat. Med.* 19, 685–694.
- Demouy, J., Plaza, M., Xavier, J., Ringeval, F., Chetouani, M., Périsset, D., Chauvin, D., Viaux, S., Golse, B., Cohen, D., Robel, L., (2011). Differential language markers of pathology in Autism, Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified and Specific Language Impairment. *Research in Autism Spectrum Disorders* 5, 1402–1412.
- Demyer, W., Zeman, W., Palmer, C.G., (1964). The face predicts the brain: Diagnostic Significance Of Median Facial Anomalies For Holoprosencephaly (Arhinencephaly). *Pediatrics* 34, 256–263.

- Deutsch, C.K., Joseph, R.M., (2003). Brief Report: Cognitive Correlates of Enlarged Head Circumference in Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 33, 209–215.
- Deykin, E.Y., MacMahon, B., (1980). Pregnancy, delivery, and neonatal complications among autistic children. *Am. J. Dis. Child* 134, 860–864.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Source Information <http://www.nlm.nih.gov/research/umls/sourcereleasedocs/current/DSM4/>
- Dodds, L., Fell, D.B., Shea, S., Armson, B.A., Allen, A.C., Bryson, S., (2010). The Role of Prenatal, Obstetric and Neonatal Factors in the Development of Autism. *J Autism Dev Disord*.
- Downey, R., Rapport, M.J.K., (2012). Motor activity in children with autism: a review of current literature. *Pediatr Phys Ther* 24, 2–20.
- Dressler, A., Perelli, V., Bozza, M., Bargagna, S., (2011). The autistic phenotype in Down syndrome: differences in adaptive behaviour versus Down syndrome alone and autistic disorder alone. *Funct. Neurol.* 26, 151–158.
- Duncan, D., Matson, J.L., Bamburg, J.W., Cherry, K.E., Buckley, T., (1999). The relationship of self-injurious behavior and aggression to social skills in persons with severe and profound learning disability. *Res Dev Disabil* 20, 441–448.
- Durand, C.M., Betancur, C., Boeckers, T.M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., Nygren, G., Rastam, M., Gillberg, I.C., Anckarsäter, H., Sponheim, E., Goubran-Botros, H., Delorme, R., Chabane, N., Mouren-Simeoni, M.-C., De Mas, P., Bieth, E., Rogé, B., Héron, D., Burglen, L., Gillberg, C., Leboyer, M., Bourgeron, T., (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat. Genet.* 39, 25–27.
- Durkin, M.S., Maenner, M.J., Newschaffer, C.J., Lee, L.-C., Cunniff, C.M., Daniels, J.L., Kirby, R.S., Leavitt, L., Miller, L., Zahorodny, W., Schieve, L.A., (2008). Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am. J. Epidemiol* 168, 1268–1276.
- Duvall, J.A., Lu, A., Cantor, R.M., Todd, R.D., Constantino, J.N., Geschwind, D.H., (2007). A quantitative trait locus analysis of social responsiveness in multiplex autism families. *Am J Psychiatry* 164, 656–662.
- Eapen, V., (2011). Genetic basis of autism: is there a way forward ? *Curr Opin Psychiatry* 24, 226–236.
- Eaton, W.W., Mortensen, P.B., Thomsen, P.H., Frydenberg, M., (2001). Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. *J Autism Dev Disord* 31, 279–285.
- Eaves, L.C., Ho, H.H., Eaves, D.M., (1994). Subtypes of autism by cluster analysis. *J Autism Dev Disord* 24, 3–22.
- Eisenmajer, R., Prior, M., Leekam, S., Wing, L., Gould, J., Welham, M., Ong, B., (1996). Comparison of clinical symptoms in autism and Asperger's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35, 1523–1531.
- El Bekay, R., Romero-Zerbo, Y., Decara, J., Sanchez-Salido, L., Del Arco-Herrera, I., Rodríguez-de Fonseca, F., De Diego-Otero, Y., (2007). Enhanced markers of oxidative stress, altered antioxidants and NADPH-oxidase activation in brains from Fragile X mental retardation 1-deficient mice, a pathological model for Fragile X syndrome. *Eur. J. Neurosci.* 26, 3169–3180.
- Elliott, E.J., Payne, J., Morris, A., Haan, E., Bower, C., (2008). Fetal alcohol syndrome: a prospective national surveillance study. *Arch. Dis. Child.* 93, 732–737.
- Elichegaray, C., Bouallala, S., Maitre, A., Ba, M., (2010). État et évolution de la pollution atmosphérique. *Revue Française d'Allergologie* 50, 381–393

- Eriksson, M.A., Westerlund, J., Hedvall, Å., Åmark, P., Gillberg, C., Fernell, E., (2013). Medical conditions affect the outcome of early intervention in preschool children with autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 22, 23–33.
- Factor, D.C., Freeman, N.L., Kardash, A., (1989). Brief report: a comparison of DSM-III and DSM-III-R criteria for autism. *J Autism Dev Disord* 19, 637–640.
- Falissard B. Autisme et génétique : je t'aime, moi non plus. *Le Monde* du 26/05/2014.
- Fein, D., Stevens, M., Dunn, M., Waterhouse, L., Allen, D., Rapin, I., Feinstein, C., (1999). Subtypes of pervasive developmental disorder: Clinical characteristics. *Child Neuropsychology* 5, 1–23.
- Feinstein, A.R., (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases* 23, 455–468.
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J of Chronic Diseases*, 23 (7), 455-468
- Fernandez, T. V., Sanders, S. J., Yurkiewicz, I. R., Ercan-Sencicek, A. G., Kim, Y.-S., Fishman, D. O, State, M. W. (2012). Rare Copy Number Variants in Tourette Syndrome Disrupt Genes in Histaminergic Pathways and Overlap with Autism. *Biological Psychiatry*, 71 (5), 392-402
- Finegan, J.A., Quarrington, B., (1979). Pre-, peri-, and neonatal factors and infantile autism. *J Child Psychol Psychiatry* 20, 119–128.
- Finegold, S.M., Dowd, S.E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K.E., Wolcott, R.D., Youn, E., Summanen, P.H., Granpeesheh, D., Dixon, D., Liu, M., Molitoris, D.R., Green, J.A., 3rd (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 16, 444–453.
- First, M.B. (2005) Mutually exclusive versus co-occurring diagnostic categories : the challenge of diagnostic comorbidity. *Psychopathology* 38, 206–210.
- Fisch, G.S., Grossfeld, P., Falk, R., Battaglia, A., Youngblom, J., Simensen (2010). Cognitive-behavioral features of Wolf-Hirschhorn syndrome and other subtelomeric microdeletions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C, 417–426.
- Folstein, S., Rutter, M., (1977). Infantile autism : a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18, 297–321.
- Folstein, S.E., (2006). The clinical spectrum of autism. *Clinical Neuroscience Research - Clin Neurosci Res* 6, 113–117.
- Folstein, S.E., Bisson, E., Santangelo, S.L., Piven, J., (1998). Finding specific genes that cause autism : a combination of approaches will be needed to maximize power. *J Autism Dev Disord* 28, 439–445.
- Folstein, S. E., Bisson, E., Santangelo, S. L., & Piven, J. (1998). Finding specific genes that cause autism : a combination of approaches will be needed to maximize power. *J autisme Dev Dis*, 28(5), 439-445.
- Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism : a genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 18(4), 297-321.
- Folstein, Susan E. (2006). The clinical spectrum of autism. *Clinical Neuroscience Research - Clin Neurosci Res*, 6 (3), 113-117.
- Fombonne, E., (1993). [Contribution of epidemiology to etiological research in psychiatry: from risk factors to risk mechanisms]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 41, 263–276.
- Fombonne, E., (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr. Res* 65, 591–598.
- Fombonne, E., Bolton, P., Prior, J., Jordan, H., Rutter, M., (1997a). A family study of autism: cognitive patterns and levels in parents and siblings. *J Child Psychol Psychiatry* 38, 667–683.

- Fombonne, E., Du Mazaubrun, C., Cans, C., Grandjean, H., (1997b). Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36, 1561–1569.
- Fountain, C., Winter, A.S., Bearman, P.S., (2012). Six Developmental Trajectories Characterize Children With Autism. *Pediatrics* peds.2011–1601.
- Frazier, T.W., Youngstrom, E.A., Speer, L., Embacher, R., Law, P., Constantino, J., Findling, R.L., Hardan, A.Y., Eng, C., (2012). Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 28–40.e3.
- Froehlich-Santino, W., Londono Tobon, A., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L.A., Ozonoff, S., Lajonchere, C., Grether, J.K., O'Hara, R., Hallmayer, J., (2014). Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *J Psychiatr Res* 54, 100–108.
- Gabis, L.V., Pomeroy, J., (2014). An etiologic classification of autism spectrum disorders. *Isr. Med. Assoc. J.* 16, 295–298.
- Gardener, H., Spiegelman, D., Buka, S.L., (2009a). Prenatal risk factors for autism : comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 195, 7–14.
- Gardener, H., Spiegelman, D., Buka, S.L., (2011). Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism : A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics* 128, 344–355.
- Geier, D.A., Kern, J.K., Geier, M.R., (2009). A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 69, 189–197.
- Georgiades, S., Szatmari, P., Boyle, M., Hanna, S., Duku, E., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Fombonne, E., Volden, J., Mirenda, P., Smith, I., Roberts, W., Vaillancourt, T., Waddell, C., Bennett, T., Thompson, A., Pathways in ASD Study Team, (2013). Investigating phenotypic heterogeneity in children with autism spectrum disorder : a factor mixture modeling approach. *J Child Psychol Psychiatry* 54, 206–215.
- Georgieff, N. Qu'est-ce-que l'autisme ? (2008). Edition Dunot.
- Ghaziuddin, M., (1997). Autism in Down's syndrome: family history correlates. *J Intellect Disabil Res* 41 (Pt 1), 87–91.
- Gicquel, C., El-Osta, A., Le Bouc, Y., (2008). Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 22, 1–16.
- Gillberg, C., Coleman, M., (1996). Autism and medical disorders: a review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 38, 191–202.
- Gillberg, C., Coleman, M., (1996b). Autism and medical disorders : a review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 38, 191–202.
- Gillberg, C., Ehlers, S., Schaumann, H., Jakobsson, G., Dahlgren, S.O., Lindblom, R., Bågenholm, A., Tjuus, T., Blidner, E., (1990). Autism Under Age 3 Years : A Clinical Study of 28 Cases Referred for Autistic Symptoms in Infancy. *J Child Psychol & Psychiat* 31, 921–934.
- Gillberg, C., Steffenburg, S., (1987). Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions : a population-based study of 46 cases followed through puberty. *J Autism Dev Disord* 17, 273–287.
- Gillberg, C., Wing, L., (1999). Autism : not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand* 99, 399–406.
- Gillberg C. (1999). Autism and its spectrum disorders. In: Bouras N, editor. *Psychiatric and behavioral disorders in developmental disabilities and mental retardation*. Cambridge, MA: Cambridge University Press. pp 73–95.

- Gilman, S.R., Iossifov, I., Levy, D., Ronemus, M., Wigler, M., Vitkup, D., (2011). Rare De Novo Variants Associated with Autism Implicate a Large Functional Network of Genes Involved in Formation and Function of Synapses. *Neuron* 70, 898–907.
- Glascoe, F.P., Macias, M.M., Wegner, L.M., Robertshaw, N.S., November. Can a Broadband Developmental-Behavioral Screening Test Identify Children Likely to Have Autism Spectrum Disorder ? *Clinical Pediatrics* 46, 801 –805.
- Glascoe, F.P., MacLean, W.E., Stone, W.L., (1991). The importance of parents' concerns about their child's behavior. *Clin Pediatr (Phila)* 30, 8–11; discussion 12–14.
- Glasson, E.J., Bower, C., Petterson, B., De Klerk, N., Chaney, G., Hallmayer, J.F., (2004). Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 618–627.
- Glessner, J.T., Wang, K., Cai, G., Korvatska, O., Kim, C.E., et al., (2009). Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature* 459, 569–573.
- Godlee, F., Smith, J., Marcovitch, H., (2011). Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ* 342, c7452–c7452.
- Gonzalez, A., Lovic, V., Ward, G.R., Wainwright, P.E., Fleming, A.S., (2001). Intergenerational effects of complete maternal deprivation and replacement stimulation on maternal behavior and emotionality in female rats. *Dev Psychobiol* 38, 11–32.
- Gorrindo, P., Williams, K.C., Lee, E.B., Walker, L.S., McGrew, S.G., Levitt, P., (2012). Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation and associated factors. *Autism Research*.
- Gotham, K., Bishop, S.L., Hus, V., Huerta, M., Lund, S., Buja, A., Krieger, A., Lord, C., (2013). Exploring the relationship between anxiety and insistence on sameness in autism spectrum disorders. *Autism Res* 6, 33–41.
- Green, D., Charman, T., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Simonoff, E., Baird, G., (2009). Impairment in movement skills of children with autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 51, 311–316.
- Gregory SG, Anthopolos R, Osgood CE, Grotegut CA, Miranda M, (2013). Association of autism with induced or augmented childbirth in north carolina birth record (1990-1998) and education research (1997-2007) databases. *JAMA Pediatr* 167, 959–966.
- Grether, J.K., Anderson, M.C., Croen, L.A., Smith, D., Windham, G.C., (2009). Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. *Am. J. Epidemiol* 170, 1118–1126.
- Grover, S., Malhotra, S., Varma, S., Chakrabarti, S., Avasthi, A., Mattoo, S.K., (2013). Electroconvulsive Therapy in Adolescents: A Retrospective Study From North India. *J ECT*.
- Grzadzinski, R., Huerta, M., Lord, C., (2013). DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Mol Autism* 4, 12.
- Guillem, P., Cans, C., Guinchat, V., Ratel, M., Jouk, P.-S., (2006). Trends, perinatal characteristics, and medical conditions in pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 48, 896–900.
- Guinchat, V., Chamak, B., Bonniau, B., Bodeau, N., Perisse, D., Cohen, D., Danion, A., (2012a). Very early signs of autism reported by parents include many concerns not specific to autism criteria. *Research in Autism Spectrum Disorders* 6, 589–601.
- Guinchat, V., Thorsen, P., Laurent, C., Cans, C., Bodeau, N., Cohen, D., (2012b). Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91, 287–300.
- Hack, M., Taylor, H.G., Schluchter, M., Andreias, L., Drotar, D., Klein, N., (2009). Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *J Dev Behav Pediatr* 30, 122–130.

- Hack, M., Taylor, H. G., Schluchter, M., Andreias, L., Drotar, D., & Klein, N. (2009). Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 3 (2), 122-130
- Hacking, I., (2006). Making Up People. London Review of Books 23–26.
- Haglund, N.G.S., Källén, K.B.M., (2010). Risk factors for autism and Asperger syndrome : Perinatal factors and migration. *Autism*.
- Hales, C.N., Barker, D.J., (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35, 595–601.
- Hall, S.S., Lightbody, A.A., Hirt, M., Rezvani, A., Reiss, A.L., (2010). Autism in Fragile X Syndrome: A Category Mistake ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49, 921–933.
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L.A., Ozonoff, S., Lajonchere, C., Grether, J.K., Risch, N., (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 1095–1102.
- Hampson, D.R., Gholizadeh, S., Pacey, L.K.K., (2012). Pathways to drug development for autism spectrum disorders. *Clin. Pharmacol. Ther.* 91, 189–200.
- Happé, F., Ronald, A., (2008). The “fractionable autism triad”: a review of evidence from behavioural, genetic, cognitive and neural research. *Neuropsychol Rev* 18, 287–304.
- Happé, F., Ronald, A., Plomin, R., (2006). Time to give up on a single explanation for autism. *Nat. Neurosci.* 9, 1218–1220.
- Hilton, C., Wente, L., LaVesser, P., Ito, M., Reed, C., Herzberg, G., (2007). Relationship between Motor Skill Impairment and Severity in Children with Asperger Syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders* 1, 339–349.
- Himmelman, K., Hagberg, G., Beckung, E., Hagberg, B., Uvebrant, P., (2005). The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995–1998. *Acta Paediatrica* 94, 287–294.
- Hoeft, F., Walter, E., Lightbody, A.A., Hazlett, H.C., Chang, C., Piven, J., Reiss, A.L., (2011). Neuroanatomical differences in toddler boys with fragile x syndrome and idiopathic autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 295–305.
- Hoshino, Y., Kaneko, M., Yashima, Y., Kumashiro, H., Volkmar, F.R., Cohen, D.J., (1987). Clinical features of autistic children with setback course in their infancy. *Jpn. J. Psychiatry Neurol* 41, 237–245.
- Howlin, P., (2003). Outcome in High-Functioning Adults with Autism with and Without Early Language Delays: Implications for the Differentiation Between Autism and Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord* 33, 3–13.
- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., Rutter, M., (2004). Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 45, 212–229.
- Hu, D., Marcucio, R.S., Helms, J.A., (2003). A zone of frontonasal ectoderm regulates patterning and growth in the face. *Development* 130, 1749–1758.
- Huerta, M., Bishop, S.L., Duncan, A., Hus, V., Lord, C., (2012). Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders. *Am J Psychiatry* 169, 1056–1064.
- Hughes, C., Plumet, M.H., Leboyer, M., (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.
- Hultman, C.M., Sandin, S., Levine, S.Z., Lichtenstein, P., Reichenberg, A., (2010). Advancing paternal age and risk of autism : new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol. Psychiatry*.
- Hultman, C.M., Sparén, P., (2004). Autism-prenatal insults or an epiphenomenon of a strongly genetic disorder ? *Lancet* 364, 485–487.

- Hultman, C.M., Sparén, P., Cnattingius, S., (2002). Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology* 13, 417–423.
- Hus, V., Pickles, A., Cook, E.H., Risi, S., Lord, C., (2007). Using the autism diagnostic interview--revised to increase phenotypic homogeneity in genetic studies of autism. *Biol. Psychiatry* 61, 438–448.
- Ibrahim, S.H., Voigt, R.G., Katusic, S.K., Weaver, A.L., Barbaresi, W.J., (2009). Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism : a population-based study. *Pediatrics* 124, 680–686.
- Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis, (2013). . *The Lancet* 381, 1371–1379.
- Ingram, D.G., Takahashi, T.N., Miles, J.H., (2008). Defining autism subgroups: a taxometric solution. *J Autism Dev Disord* 38, 950–960.
- Jacquemont, M.-L., Sanlaville, D., Redon, R., Raoul, O., Cormier-Daire, V., Lyonnet, S., Amiel, J., Merrer, M.L., Heron, D., De Blois, M.-C., Prieur, M., Vekemans, M., Carter, N.P., Munnich, A., Colleaux, L., Philippe, A., (2006). Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet* 43, 843–849.
- Jakovljević, Miro; Crnčević, Željka (2012). "Comorbidity as an epistemological challenge to modern psychiatry". *Dialogues in Philosophy, Mental and Neuro Sciences* 5 (1): 1–13
- Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Rastam, M., Colineaux, C., Gillberg, I.C., Soderstrom, H., Giros, B., Leboyer, M., Gillberg, C., Bourgeron, T., (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34, 27–29.
- James, W.H., (2008). Further evidence that some male-based neurodevelopmental disorders are associated with high intrauterine testosterone concentrations. *Dev Med Child Neurol* 50, 15–18.
- Jeandidier B. L’homme «gèné». *Le Monde*. 04/04/2014
- Johnson, C.P., Myers, S.M., And the Council on Children With Disabilities, (2007). Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatric* 120, 1183–1215.
- Jorde, L.B., Mason-Brothers, A., Waldmann, R., Ritvo, E.R., Freeman, B.J., Pingree, C., McMahon, W.M., Petersen, B., Jenson, W.R., Mo, A., (1990). The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: genealogical analysis of familial aggregation. *Am. J. Med. Genet.* 36, 85–88.
- Jutapakdeegul, N., Casalotti, S.O., Govitrapong, P., Kotchabhakdi, N., (2003). Postnatal touch stimulation acutely alters corticosterone levels and glucocorticoid receptor gene expression in the neonatal rat. *Dev. Neurosci.* 25, 26–33.
- Juul-Dam, N., Townsend, J., Courchesne, E., (2001). Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics* 107, E63.
- Kaland, N., Smith, L., Mortensen, E.L., (2008). Brief Report: Cognitive Flexibility and Focused Attention in Children and Adolescents with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism as Measured on the Computerized Version of the Wisconsin Card Sorting Test. *J Autism Dev Disord* 38, 1161–1165.
- Kana, R.K., Libero, L.E., Moore, M.S., (2011). Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev* 8, 410–437.
- Kang, D.-W., Park, J.G., Ilhan, Z.E., Wallstrom, G., Labaer, J., Adams, J.B., Krajmalnik-Brown, R., (2013). Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS ONE* 8, e68322.
- Kanner, L., (1943). Autistic Disturbances of Affective Contact.

- Karmel, B.Z., Gardner, J.M., Meade, L.S., Cohen, I.L., London, E., Flory, M.J., Lennon, E.M., Miroshnichenko, I., Rabinowitz, S., Parab, S., Barone, A., Harin, A., (2010). Early medical and behavioral characteristics of NICU infants later classified with ASD. *Pediatrics* 126, 457–467.
- Kaufmann, W.E., Moser, H.W., (2000). Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation. *Cereb. Cortex* 10, 981–991.
- Kaye, J.A., Melero-Montes, M. del M., Jick, H., (2001). Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 322, 460–463.
- Kecmanović D (2011a). Why the mental disorder concept matters. *Dial Phil Ment Neuro Sci*; 4:1-9
- Keen, D.V., Reid, F.D., Arnone, D., (2010). Autism, ethnicity and maternal immigration. *Br J Psychiatry* 196, 274–281.
- Kent, L., Evans, J., Paul, M., Sharp, M., (1999). Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 41, 153–158.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U., Kendler, K.S., (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 8–19.
- Kessler RC, Chiu W, Demler O, Walters EE, (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 62, 617–627.
- Kielinen, M., Rantala, H., Timonen, E., Linna, S.-L., Moilanen, I., (2004). Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder : a population-based study. *Autism* 8, 49–60.
- Kielinen, M., Rantala, H., Timonen, E., Linna, S.-L., & Moilanen, I. (2004). Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder : a population-based study. *Autism: the international journal of research and practice*, 8 (1), 49-60
- Kim, K.C., Kim, P., Go, H.S., Choi, C.S., Yang, S.-I., Cheong, J.H., Shin, C.Y., Ko, K.H., (2010). The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett*.
- Kim, K. C., Kim, P., Go, H. S., Choi, C. S., Yang, S.-I., Cheong, J. H., Ko, K. H. (2010). The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters*.
- King, M.D., Fountain, C., Dakhllallah, D., Bearman, P.S. (2009). Estimated autism risk and older reproductive age. *Am J Public Health* 99, 1673–1679.
- Kinney, D.K., Munir, K.M., Crowley, D.J., Miller, A.M., (2008). Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 1519–1532.
- Klin, A., Lang, J., Cicchetti, D.V., Volkmar, F.R., (2000). Brief Report: Interrater Reliability of Clinical Diagnosis and DSM-IV Criteria for Autistic Disorder: Results of the DSM-IV Autism Field Trial. *J autisme Dev Dis* 30, 163–67.
- Knobloch, H., Pasamanick, B., (1975). Some etiologic and prognostic factors in early infantile autism and psychosis. *Pediatrics* 55, 182–191.
- Kobayashi, R., Murata, T., Yoshinaga, K., (1992). A follow-up study of 201 children with autism in Kyushu and Yamaguchi areas, Japan. *J Autism Dev Disord* 22, 395–411.
- Kolevzon, A., Gross, R., Reichenberg, A., (2007). Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161, 326–333.
- Kolvin, I., Ounsted, C., Humphrey, M., McNay, A., (1971). Studies in the childhood psychoses. II. The phenomenology of childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 118, 385–395.

- Kuban, K.C.K., O'Shea, T.M., Allred, E.N., Tager-Flusberg, H., Goldstein, D.J., Leviton, A., (2009). Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J. Pediatr* 154, 535–540.e1.
- Kupfer, D.J., Regier, D.A., (2011). Neuroscience, clinical evidence, and the future of psychiatric classification in DSM-5. *Am J Psychiatry* 168, 672–674.
- Kyllerman, M., (1982). Dyskinetic cerebral palsy. II. Pathogenetic risk factors and intra-uterine growth. *Acta Paediatr Scand* 71, 551–558.
- Lacaria, M., Spencer, C., Gu, W., Paylor, R., Lupski, J.R., (2012). Enriched rearing improves behavioral responses of an animal model for CNV-based autistic-like traits. *Hum. Mol. Genet.* 21, 3083–3096.
- Lai, M.-C., Lombardo, M.V., Chakrabarti, B., Baron-Cohen, S., (2013). Subgrouping the Autism “Spectrum”: Reflections on DSM-5. *PLoS Biol* 11, e1001544.
- Lam, K.S.L., Bodfish, J.W., Piven, J., (2008). Evidence for three subtypes of repetitive behavior in autism that differ in familiarity and association with other symptoms. *J Child Psychol Psychiatry* 49, 1193–1200.
- Lampi, K.M., Sourander, A., Gissler, M., Niemelä, S., Rehnström, K., Pulkkinen, E., Peltonen, L., Von Wendt, L., (2010). Brief report: validity of Finnish registry-based diagnoses of autism with the ADI-R. *Acta Paediatr* 99, 1425–1428.
- Langridge, A.T., Glasson, E.J., Nassar, N., Jacoby, P., Pennell, C., Hagan, R., Bourke, J., Leonard, H., Stanley, F.J., (2013). Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS ONE* 8, e50963.
- Larsson, H.J., Eaton, W.W., Madsen, K.M., Vestergaard, M., Olesen, A.V., Agerbo, E., Schendel, D., Thorsen, P., Mortensen, P.B., (2005). Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. *Am. J. Epidemiol* 161, 916–925 ; discussion 926–928.
- Laumonnier, F., Bonnet-Brilhault, F., Gomot, M., Blanc, R., David, A., Moizard, M.-P., Raynaud, M., Ronce, N., Lemonnier, E., Calvas, P., Laudier, B., Chelly, J., Fryns, J.-P., Ropers, H.-H., Hamel, B.C.J., Andres, C., Barthélémy, C., Moraine, C., Briault, S., (2004). 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.* 74, 552–557.
- Lauritsen, M., Mors, O., Mortensen, P.B., Ewald, H., (1999). Infantile Autism and Associated Autosomal Chromosome Abnormalities: A Register-based Study and a Literature Survey. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 40, 335–345.
- Lauritsen, M.B., Mors, O., Mortensen, P.B., Ewald, H., (2002). Medical disorders among inpatients with autism in Denmark according to ICD-8 : a nationwide register-based study. *J Autism Dev Disord* 32, 115–119.
- Le Couteur, A., Bailey, A., Goode, S., Pickles, A., Robertson, S., Gottesman, I., Rutter, M., (1996). A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *J Child Psychol Psychiatry* 37, 785–801.
- Leary, M.R., Hill, D.A., (1996). Moving on: autism and movement disturbance. *Ment Retard* 34, 39–53.
- Leblond, C.S., Heinrich, J., Delorme, R., Proepper, C., Betancur, C., et al., (2012). Genetic and functional analyses of SHANK2 mutations suggest a multiple hit model of autism spectrum disorders. *PLoS Genet.* 8.
- Levy, S., Zoltak, B., Saelens, T., (1988). A comparison of obstetrical records of autistic and nonautistic referrals for psychoeducational evaluations. *J Autism Dev Disord* 18, 573–581.

- Levy, S.E., Giarelli, E., Lee, L.-C., Schieve, L.A., Kirby, R.S., Cunniff, C., Nicholas, J., Reaven, J., Rice, C.E., (2010a). Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr* 31, 267–275.
- Levy, S.E., Giarelli, E., Lee, L.-C., Schieve, L.A., Kirby, R.S., Cunniff, C., Nicholas, J., Reaven, J., Rice, C.E., (2010b). Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr* 31, 267–275.
- Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., Godbout, R., (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 128, 1049–1061.
- Limperopoulos, C., Bassan, H., Sullivan, N.R., Soul, J.S., Robertson, R.L., Moore, M., Ringer, S.A., Volpe, J.J., Du Plessis, A.J., (2008). Positive screening for autism in ex-preterm infants : prevalence and risk factors. *Pediatrics* 121, 758–765.
- Limperopoulos, C., Bassan, H., Gauvreau, K., Robertson, R.L., Sullivan, N.R., Benson, C.B., Avery, L., Stewart, J., Md, J.S.S., Ringer, S.A., Volpe, J.J., duPlessis, A.J., (2007). Does Cerebellar Injury in Premature Infants Contribute to the High Prevalence of Long-term Cognitive, Learning, and Behavioral Disability in Survivors ? *Pediatrics* 120, 584–593.
- Lin, S., Herdt-Losavio, M.L., Chapman, B.R., Munsie, J.-P., Olshan, A.F., Druschel, C.M., National Birth Defects Prevention Study, (2013). Maternal occupation and the risk of major birth defects : a follow-up analysis from the National Birth Defects Prevention Study. *Int J Hyg Environ Health* 216, 317–323.
- Links, P.S., Stockwell, M., Abichandani, F., Simeon, J., (1980). Minor physical anomalies in childhood autism. Part I. Their relationship to pre- and perinatal complications. *J Autism Dev Disord* 10, 273–285.
- Liu, X.-Q., Paterson, A.D., Szatmari, P., Autism Genome Project Consortium, (2008). Genome-wide linkage analyses of quantitative and categorical autism subphenotypes. *Biol. Psychiatry* 64, 561–570.
- Loesch, D.Z., Bui, Q.M., Dissanayake, C., Clifford, S., Gould, E., Bulhak-Paterson, D., Tassone, F., Taylor, A.K., Hessel, D., Hagerman, R., Huggins, R.M., (2007). Molecular and cognitive predictors of the continuum of autistic behaviours in fragile X. *Neurosci Biobehav Rev* 31, 315–326.
- Lord, C., Jones, R.M., (2012). Re-thinking the classification of autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 53, 490–509.
- Lord, C., Risi, S., DiLavore, P.S., Shulman, C., Thurm, A., Pickles, A., ((2006)). Autism from 2 to 9 years of age. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 694–701.
- Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A., (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised : a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 24, 659–685.
- Lord, C., Schopler, E., (1989). The role of age at assessment, developmental level and test in the stability of intelligence scores in young autistic children. *J Autism Dev Disord* 19, 483–499.
- Lubsen, J., Vohr, B., Myers, E., Hampson, M., Lacadie, C., Schneider, K.C., Katz, K.H., Constable, R.T., Ment, L.R., (2011). Microstructural and functional connectivity in the developing preterm brain. *Semin. Perinatol.* 35, 34–43.
- Lung, F.-W., Shu, B.-C., Chiang, T.-L., Lin, S.-J., (2010). Parental concerns based general developmental screening tool and autism risk: the Taiwan National Birth cohort study. *Pediatr. Res* 67, 226–231.

- Luyster, R.J., Kadlec, M.B., Carter, A., Tager-Flusberg, H., (2008). Language assessment and development in toddlers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 38, 1426–1438.
- Lyall, K., Pauls, D.L., Spiegelman, D., Ascherio, A., Santangelo, S.L., (2012). Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res* 5, 21–30.
- Macintosh, K.E., Dissanayake, C., (2004). Annotation: The similarities and differences between autistic disorder and Asperger's disorder: a review of the empirical evidence. *J Child Psychol Psychiatry* 45, 421–434.
- Magiati, I., Tay, X.W., Howlin, P., (2014). Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin Psychol Rev* 34, 73–86.
- Magnusson, C., Rai, D., Goodman, A., Lundberg, M., Idring, S., Svensson, A., Koupil, I., Serlachius, E., Dalman, C., (2012). Migration and autism spectrum disorder: population-based study. *Br J Psychiatry* 201, 109–115.
- Mahoney, W.J., Szatmari, P., Maclean, J.E., Bryson, S.E., Bartolucci, G., Walter, S.D., Jones, M.B., Zwaigenbaum, L., (1998). Reliability and Accuracy of Differentiating Pervasive Developmental Disorder Subtypes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 37, 278–285.
- Maimburg, R.D., Bech, B.H., Vaeth, M., Møller-Madsen, B., Olsen, J., (2010). Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 126, 872–878.
- Maimburg, R.D., Vaeth, M., (2006). Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand* 114, 257–264.
- Maimburg, R.D., Vaeth, M., Schendel, D.E., Bech, B.H., Olsen, J., Thorsen, P., (2008). Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Paediatr Perinat Epidemiol* 22, 562–568.
- Maj, M., (2005). "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems? *BJP* 186, 182–184.
- Malhotra, S., Gupta, N., (2002). Childhood disintegrative disorder. Re-examination of the current concept. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 11, 108–114.
- Malvy, J., Barthélémy, C., Damie, D., Lenoir, P., Bodier, C., Roux, S., (2004). Behaviour profiles in a population of infants later diagnosed as having autistic disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13, 115–122.
- Mamidala, M.P., Polinedi, A., P.T.V., P.K., Rajesh, N., Vallamkonda, O.R., Udani, V., Singhal, N., Rajesh, V., (2013). Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: A comprehensive epidemiological assessment from India. *Research in Developmental Disabilities* 34, 3004–3013.
- Mann, J.R., McDermott, S., Bao, H., Hardin, J., Gregg, A., (2010). Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 40, 548–554.
- Margari, L., Lamanna, A.L., Craig, F., Simone, M., Gentile, M., (2014). Autism spectrum disorders in XYY syndrome: two new cases and systematic review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* 173, 277–283.
- Marshall, C.R., Noor, A., Vincent, J.B., Lionel, A.C., Feuk, L., Skaug, J., Shago, M., Moessner, R., Pinto, D., Ren, Y., Thiruvahindrapduram, B., Fiebig, A., Schreiber, S., Friedman, J., Ketelaars, C.E.J., Vos, Y.J., Ficicioglu, C., Kirkpatrick, S., Nicolson, R., Sloman, L., Summers, A., Gibbons, C.A., Teebi, A., Chitayat, D., Weksberg, R., Thompson, A., Vardy, C., Crosbie, V., Luscombe, S., Baatjes, R., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Fernandez, B., Szatmari, P., Scherer, S.W., (2008). Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 82, 477–488.

- Matson, M.L., Matson, J.L., Beighley, J.S., (2011). Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Research in Developmental Disabilities* 32, 2304–2308.
- Matsuishi, T., Yamashita, Y., Ohtani, Y., Ornitz, E., Kuriya, N., Murakami, Y., Fukuda, S., Hashimoto, T., Yamashita, F., (1999). Brief report: incidence of and risk factors for autistic disorder in neonatal intensive care unit survivors. *J Autism Dev Disord* 29, 161–166.
- Mayes, S.D., Calhoun, S.L., Murray, M.J., Pearl, A., Black, A., Tierney, C.D., (2014). Final DSM-5 under-identifies mild Autism Spectrum Disorder : Agreement between the DSM-5, CARS, CASD and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders* 8, 68–73.
- McGinnis, W.R., (2004). Oxidative stress in autism. *Altern Ther Health Med* 10, 22–36; quiz 37, 92.
- Medscape, (2014) <http://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>
- Meloni, I., Bruttini, M., Longo, I., Mari, F., Rizzolio, F., D’Adamo, P., Denvriendt, K., Fryns, J.P., Toniolo, D., Renieri, A., (2000). A mutation in the rett syndrome gene, MECP2, causes X-linked mental retardation and progressive spasticity in males. *Am. J. Hum. Genet.* 67, 982–985.
- Mesibov, G.B., Schopler, E., Caison, W., (1989). The Adolescent and Adult Psychoeducational Profile : assessment of adolescents and adults with severe developmental handicaps. *J Autism Dev Disord* 19, 33–40.
- Meyer, U., Yee, B.K., Feldon, J., (2007). The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse ? *Neuroscientist* 13, 241–256.
- Miles, J.H., (2011). Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genet. Med.* 13, 278–294.
- Miles, J.H., Takahashi, T.N., Bagby, S., Sahota, P.K., Vaslow, D.F., Wang, C.H., Hillman, R.E., Farmer, J.E., (2005). Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am. J. Med. Genet. A* 135, 171–180.
- Milutinovic, S., D’Alessio, A.C., Detich, N., Szyf, M., (2007). Valproate induces widespread epigenetic reprogramming which involves demethylation of specific genes. *Carcinogenesis* 28, 560–571.
- Ming, X., Brimacombe, M., Wagner, G.C., (2007). Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 29, 565–570.
- Moore, G.S., Kneitel, A.W., Walker, C.K., Gilbert, W.M., Xing, G., (2012). Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 206, 314.e1–314.e9.
- Mostofsky, S.H., Powell, S.K., Simmonds, D.J., Goldberg, M.C., Caffo, B., Pekar, J.J., (2009). Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. *Brain* 132, 2413–2425.
- Mottron, L., (2004). L’autisme, une autre intelligence : Diagnostic, cognition et support des personnes autistes sans déficience intellectuelle. Editions Mardaga.
- Mueller, B.R., Bale, T.L., (2007). Early prenatal stress impact on coping strategies and learning performance is sex dependent. *Physiol. Behav* 91, 55–65.
- Muhle, R., Trentacoste, S.V., Rapin, I., (2004). The genetics of autism. *Pediatrics* 113, e472–486.
- Mukaddes, N.M., Kilincaslan, A., Kucukyazici, G., Sevetoglu, T., Tuncer, S., (2007). Autism in visually impaired individuals. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 61, 39–44.
- Munson, J., Dawson, G., Sterling, L., Beauchaine, T., Zhou, A., Koehler, E., Lord, C., Rogers, S., Sigman, M., Estes, A., Abbott, R., (2008). Evidence for Latent Classes of IQ In Young Children with Autism Spectrum Disorder. *Am J Ment Retard* 113, 439–452.

- Mwaniki, M.K., Atieno, M., Lawn, J.E., Newton, C.R.J.C., (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 379, 445–452.
- Newschaffer, C.J., Croen, L.A., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J.K., Levy, S.E., Mandell, D.S., Miller, L.A., Pinto-Martin, J., Reaven, J., Reynolds, A.M., Rice, C.E., Schendel, D., Windham, G.C., (2007). The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health* 28, 235–258.
- Novara, F., Beri, S., Giorda, R., Ortibus, E., Nageshappa, S., Darra, F., Dalla Bernardina, B., Zuffardi, O., Van Esch, H., (2010). Refining the phenotype associated with MEF2C haploinsufficiency. *Clin. Genet.* 78, 471–477.
- O'Brien, S.K., (1996). The validity and reliability of the Wing Subgroups Questionnaire. *J Autism Dev Disord* 26, 321–335.
- Offit, P.A., MD, FAAP, (2008). *Autism's False Prophets: Bad Science, Risky Medicine, and the Search for a Cure*. Columbia University Press.
- Oh, J.-E., Chambwe, N., Klein, S., Gal, J., Andrews, S., Gleason, G., Shaknovich, R., Melnick, A., Campagne, F., Toth, M., (2013). Differential gene body methylation and reduced expression of cell adhesion and neurotransmitter receptor genes in adverse maternal environment. *Transl Psychiatry* 3, e218.
- Ohta, M., Nagai, Y., Hara, H., Sasaki, M., (1987). Parental perception of behavioral symptoms in Japanese autistic children. *J Autism Dev Disord* 17, 549–563.
- Oliveira, G., Ataíde, A., Marques, C., Miguel, T.S., Coutinho, A.M., Mota-Vieira, L., Gonçalves, E., Lopes, N.M., Rodrigues, V., Carmona da Mota, H., Vicente, A.M., (2007). Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol* 49, 726–733.
- Ozonoff, S., Heung, K., Byrd, R., Hansen, R., Hertz-Picciotto, I., (2008a). The onset of autism: Patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism Research* 1, 320–328.
- Ozonoff, S., South, M., Miller, J.N., (2000). DSM-IV-Defined Asperger Syndrome: Cognitive, Behavioral and Early History Differentiation from High-Functioning. *Autism* 4, 29–46.
- Ozonoff, S., Young, G.S., Goldring, S., Greiss-Hess, L., Herrera, A.M., Steele, J., Macari, S., Hepburn, S., Rogers, S.J., (2008b). Gross motor development, movement abnormalities, and early identification of autism. *J Autism Dev Disord* 38, 644–656.
- Ozonoff, S., Young, G.S., Steinfeld, M.B., Hill, M.M., Cook, I., Hutman, T., Macari, S., Rogers, S.J., Sigman, M., (2009). How early do parent concerns predict later autism diagnosis ? *J Dev Behav Pediatr* 30, 367–375.
- Pakula, A.T., Van Naarden Braun, K., Yeargin-Allsopp, M., (2009). Cerebral palsy : classification and epidemiology. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 20, 425–452.
- Pan, C.-Y., Tsai, C.-L., Chu, C.-H., (2009). Fundamental Movement Skills in Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Autism Dev Disord* 39, 1694–1705.
- Parracho, H.M., Bingham, M.O., Gibson, G.R., McCartney, A.L., (2005). Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol* 54, 987–991.
- Pasamanick, B., Rogers, M.E., Lilienfeld, A.M., (1956). Pregnancy experience and the development of behavior disorder in children. *Am J Psychiatry* 112, 613–618.
- Perera, F.P., Li, Z., Whyatt, R., Hoepner, L., Wang, S., Camann, D., Rauh, V., (2009). Prenatal airborne polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and child IQ at age 5 years. *Pediatrics* 124, e195–202.
- Perisse, D., Amiet, C., Consoli, A., Thorel, M.-V., Gourfinkel-An, I., Bodeau, N., Guinchat, V., Barthelemy, C., Cohen, D., (2010). Risk Factors of Acute Behavioral Regression in

- Psychiatrically Hospitalized Adolescents with Autism. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 19, 100–108.
- Périsse, D., Guinchat, V., Hellings, J.A., Baghdadli, A., (2012). Traitement pharmacologique des comportements problématiques associés aux troubles du spectre autistique : revue de la littérature. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence, Traitement pharmacologique en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 60, 42–51.
- Peters, J.M., Taquet, M., Vega, C., Jeste, S.S., Sanchez Fernandez, I., Tan, J., Nelson, C.A., 3rd, Sahin, M., Warfield, S.K., (2013). Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism : a graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC Med* 11, 54.
- Peters, S.U., Beaudet, A.L., Madduri, N., Bacino, C.A., (2004). Autism in Angelman syndrome : implications for autism research. *Clin. Genet.* 66, 530–536.
- Pinto, D., Pagnamenta, A.T., Klei, L., Anney, R., Merico, D., et al., (2010). Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 466, 368–372.
- Pinto, D., Delaby, E., Merico, D., Barbosa, M., Merikangas, A., Klei, L., Wang, Z. (2014). Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *American J of Human Genetics*, 94 (5), 677-694
- Piven, J., Palmer, P., (1997). Cognitive deficits in parents from multiple-incidence autism families. *J Child Psychol Psychiatry* 38, 1011–1021.
- Piven, J., Simon, J., Chase, G.A., Wzorek, M., Landa, R., Gayle, J., Folstein, S., (1993). The etiology of autism: pre-, peri- and neonatal factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32, 1256–1263.
- Ploeger, A., Raijmakers, M.E.J., Van der Maas, H.L.J., Galis, F., (2010). The association between autism and errors in early embryogenesis : what is the causal mechanism ? *Biol. Psychiatry* 67, 602–607.
- Potocki, L., Bi, W., Treadwell-Deering, D., Carvalho, C.M.B., Eifert, A., Friedman, E.M., Glaze, D., Krull, K., Lee, J.A., Lewis, R.A., Mendoza-Londono, R., Robbins-Furman, P., Shaw, C., Shi, X., Weissenberger, G., Withers, M., Yatsenko, S.A., Zackai, E.H., Stankiewicz, P., Lupski, J.R., (2007). Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup17p11.2) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am. J. Hum. Genet.* 80, 633–649.
- Provost, B., Lopez, B.R., Heimerl, S., (2007). A comparison of motor delays in young children : autism spectrum disorder, developmental delay and developmental concerns. *J Autism Dev Disord* 37, 321–328.
- Pulsifer, M.B., Hoon, A.H., Palmer, F.B., Gopalan, R., Capute, A.J., (1994). Maternal estimates of developmental age in preschool children. *J. Pediatr* 125, S18–24.
- Rai, D., Lee, B.K., Dalman, C., Golding, J., Lewis, G., Magnusson, C., (2013). Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders : population based case-control study. *BMJ : British Medical Journal* 346.
- Rai, D., Lewis, G., Lundberg, M., Araya, R., Svensson, A., Dalman, C., Carpenter, P., Magnusson, C., (2012). Parental Socioeconomic Status and Risk of Offspring Autism Spectrum Disorders in a Swedish Population-Based Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 51, 467–476.
- Rees, S., Harding, R., Walker, D., (2011). The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *Int. J. Dev. Neurosci.* 29, 551–563.
- Ritvo, E.R., Mason-Brothers, A., Freeman, B.J., Pingree, C., Jenson, W.R., McMahon, W.M., Petersen, P.B., Jorde, L.B., Mo, A., Ritvo, A., (1990). The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: the etiologic role of rare diseases. *Am J Psychiatry* 147, 1614–1621.

- Rodier, P.M., Bryson, S.E., Welch, J.P., (1997). Minor malformations and physical measurements in autism : data from Nova Scotia. *Teratology* 55, 319–325.
- Rogers, B.T., Booth, L.J., Duffy, L.C., Hassan, M.B., McCormick, P., Snitzer, J., Zorn, W.A., (1992). Parents' developmental perceptions and expectations for their high-risk infants. *J Dev Behav Pediatr* 13, 102–107.
- Rogers, S.J., Vismara, L.A., (2008). Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolesc Psychol* 37, 8–38.
- Ronald, A., Hoekstra, R.A., (2011). Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 156B, 255–274.
- Ronald, A., Simonoff, E., Kuntsi, J., Asherson, P., Plomin, R., (2008). Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 49, 535–542.
- Rondeau, E., Klein, L.S., Masse, A., Bodeau, N., Cohen, D., Guilé, J.-M., (2011). Is Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified Less Stable Than Autistic Disorder? A Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord* 41, 1267–1276.
- Rosenberg, R.E., Daniels, A.M., Law, J.K., Law, P.A., Kaufmann, W.E., (2009). Trends in autism spectrum disorder diagnoses : (1994-2007). *J Autism Dev Disord* 39, 1099–1111.
- Rosenbloom L. Dyskinetic cerebral palsy and birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol* (1994); 36 : 285-89.
- Rousseau, T., Amar, E., Ferdynus, C., Thauvin-Robinet, C., Gouyon, J.-B., Sagot, P., (2010). Variations de prévalence de la trisomie 21 en population française entre 1978 et (2005). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 39, 290–296.
- Rutter, M., (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Dev Disord* 2, 315–337.
- Rutter, M., (1983). Cognitive deficits in the pathogenesis of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 24, 513–531.
- Rutter, M., (2014). Addressing the issue of fractionation in autism spectrum disorder : A commentary on Brunson and Happé, Frazier et al., Hobson and Mandy et al. *Autism* 18, 55–57.
- Rutter, M., Andersen-Wood, L., Beckett, C., Bredenkamp, D., Castle, J., Groothues, C., Kreppner, J., Keaveney, L., Lord, C., O'Connor, T.G., (1999). Quasi-autistic patterns following severe early global privation. English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team. *J Child Psychol Psychiatry* 40, 537–549.
- Rutter, M., Bailey, A., Bolton, P., Le Couteur, A., (1994). Autism and Known Medical Conditions : Myth and Substance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 35, 311–322.
- Rutter, M., Kreppner, J., Croft, C., Murin, M., Colvert, E., Beckett, C., Castle, J., Sonuga-Barke, E., (2007). Early adolescent outcomes of institutionally deprived and non-deprived adoptees. III. Quasi-autism. *J Child Psychol Psychiatry* 48, 1200–1207.
- Rutter, M.L., (2011). Progress in understanding autism: (2007-2010). *J Autism Dev Disord* 41, 395–404.
- Rzhetsky, A., Bagley, S.C., Wang, K., Lyttle, C.S., Cook, E.H., Jr, Altman, R.B., Gibbons, R.D., (2014). Environmental and State-Level Regulatory Factors Affect the Incidence of Autism and Intellectual Disability. *PLoS Comput Biol* 10, e1003518.
- Sahin, M., (2012). Targeted treatment trials for tuberous sclerosis and autism : no longer a dream. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 895–901.
- Saint-Georges, C., Mahdhaoui, A., Chetouani, M., Cassel, R.S., Laznik, M.-C., Apicella, F., Muratori, P., Maestro, S., Muratori, F., Cohen, D., (2011). Do Parents Recognize Autistic Deviant Behavior Long before Diagnosis ? Taking into Account Interaction Using Computational Methods. *PLoS ONE* 6, e22393.

- Sakai, Y., Shaw, C.A., Dawson, B.C., Dugas, D.V., Al-Mohtaseb, Z., Hill, D.E., Zoghbi, H.Y., (2011). Protein interactome reveals converging molecular pathways among autism disorders. *Sci Transl Med* 3, 86ra49.
- Sanders, S.J., Ercan-Sencicek, A.G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M.T., et al., (2011). Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron* 70, 863–885.
- Sanders, S. J., Murtha, M. T., Gupta, A. R., Murdoch, J. D., Raubeson, M. J., Willsey, A. J., State, M. W. (2012). De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*, 485 (7397), 237-241.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C.M., Reichenberg, A., (2014). The familial risk of autism. *JAMA* 311, 1770–1777.
- Sasanfar, R., Haddad, S.A., Tolouei, A., Ghadami, M., Yu, D., Santangelo, S.L., (2010). Paternal age increases the risk for autism in an Iranian population sample. *Mol Autism* 1, 2.
- Schaaf, C.P., Zoghbi, H.Y., (2011). Solving the autism puzzle a few pieces at a time. *Neuron* 70, 806–808.
- Schendel, D., Bhasin, T.K., (2008). Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics* 121, 1155–1164.
- Schendel, D.E., Autry, A., Wines, R., Moore, C., (2009). The co-occurrence of autism and birth defects : prevalence and risk in a population-based cohort. *Dev Med Child Neurol* 51, 779–786.
- Schieve, L.A., Baio, J., Rice, C.E., Durkin, M., Kirby, R.S., Drews-Botsch, C., Miller, L.A., Nicholas, J.S., Cunniff, C.M., (2010). Risk for cognitive deficit in a population-based sample of U.S. children with autism spectrum disorders: variation by perinatal health factors. *Disabil Health J* 3, 202–212.
- Schieve, L.A., Rice, C., Devine, O., Maenner, M.J., Lee, L.-C., Fitzgerald, R., Wingate, M.S., Schendel, D., Pettygrove, S., Van Naarden Braun, K., Durkin, M., (2011). Have secular changes in perinatal risk factors contributed to the recent autism prevalence increase ? Development and application of a mathematical assessment model. *Ann Epidemiol* 21, 930–945.
- Schieve, L.A., Tian, L.H., Baio, J., Rankin, K., Rosenberg, D., Wiggins, L., Maenner, M.J., Yeargin-Allsopp, M., Durkin, M., Rice, C., King, L., Kirby, R.S., Wingate, M.S., Devine, O., (2014). Population attributable fractions for three perinatal risk factors for autism spectrum disorders, 2002 and 2008 autism and developmental disabilities monitoring network. *Ann Epidemiol* 24, 260–266.
- Schilbach, L., Bzdok, D., Timmermans, B., Fox, P.T., Laird, A.R., Vogeley, K., Eickhoff, S.B., (2012). Introspective Minds : Using ALE Meta-Analyses to Study Commonalities in the Neural Correlates of Emotional Processing, Social & Unconstrained Cognition. *PLoS ONE* 7, e30920.
- Schopler, D.E., Reichler, R.J., DeVellis, R.F., Daly, K., (1980). Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 10, 91–103.
- Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., Yamrom, B., Yoon, S., Krasnitz, A., Kendall, J., Leotta, A., Pai, D., Zhang, R., Lee, Y.-H., Hicks, J., Spence, S.J., Lee, A.T., Puura, K., Lehtimäki, T., Ledbetter, D., Gregersen, P.K., Bregman, J., Sutcliffe, J.S., Jobanputra, V., Chung, W., Warburton, D., King, M.-C., Skuse, D., Geschwind, D.H., Gilliam, T.C., Ye, K., Wigler, M., (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 316, 445–449.

- Sebat, J., Levy, D.L., McCarthy, S.E., (2009). Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders. *Trends Genet.* 25, 528–535.
- Sevin, J.A., Matson, J.L., Coe, D., Love, S.R., Matese, M.J., Benavidez, D.A., (1995). Empirically derived subtypes of pervasive developmental disorders: a cluster analytic study. *J Autism Dev Disord* 25, 561–578.
- Shattuck, P.T., Durkin, M., Maenner, M., Newschaffer, C., Mandell, D.S., Wiggins, L., Lee, L.-C., Rice, C., Giarelli, E., Kirby, R., Baio, J., Pinto-Martin, J., Cuniff, C., (2009). Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48, 474–483.
- Shelton, J.F., Tancredi, D.J., Hertz-Picciotto, I., (2010). Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Research* 3, 30–39.
- Shelton, J.F., Geraghty, E.M., Tancredi, D.J., Delwiche, L.D., Schmidt, R.J., Ritz, B., Hansen, R.L., Hertz-Picciotto, I., 2014. Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study. *Environmental Health Perspectives*.
- Short, A.B., Schopler, E., (1988). Factors relating to age of onset in autism. *J Autism Dev Disord* 18, 207–216.
- Silverman, J.M., Smith, C.J., Schmeidler, J., Hollander, E., Lawlor, B.A., Fitzgerald, M., Buxbaum, J.D., Delaney, K., Galvin, P., (2002). Symptom domains in autism and related conditions: Evidence for familiarity. *Am. J. Med. Genet.* 114, 64–73.
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., Baird, G., (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47, 921–929.
- Smalley, S.L., Asarnow, R.F., Spence, M.A., (1988). Autism and genetics. A decade of research. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 953–961.
- Smeets, E., Terhal, P., Casaer, P., Peters, A., Midro, A., Schollen, E., Van Roozendaal, K., Moog, U., Matthijs, G., Herbergs, J., Smeets, H., Curfs, L., Schrandt-Stumpel, C., Fryns, J.P., (2005). Rett syndrome in females with CTS hot spot deletions : a disorder profile. *Am. J. Med. Genet. A* 132A, 117–120.
- Snow, A.V., Lecavalier, L., (2011). Comparing autism, PDD-NOS, and other developmental disabilities on parent-reported behavior problems: little evidence for ASD subtype validity. *J Autism Dev Disord* 41, 302–310.
- Song, Y., Liu, C., Finegold, S.M., (2004). Real-Time PCR Quantitation of Clostridia in Feces of Autistic Children. *Appl Environ Microbiol* 70, 6459–6465.
- Spiker, D., Lotspeich, L.J., Dimiceli, S., Myers, R.M., Risch, N., (2002a). Behavioral phenotypic variation in autism multiplex families: evidence for a continuous severity gradient. *Am. J. Med. Genet.* 114, 129–136.
- Spiker, D., Lotspeich, L.J., Dimiceli, S., Myers, R.M., Risch, N., (2002b). Behavioral phenotypic variation in autism multiplex families: evidence for a continuous severity gradient. *Am. J. Med. Genet.* 114, 129–136.
- Sponheim, E., Skjeldal, O., (1998). Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *J Autism Dev Disord* 28, 217–227.
- State, M.W., Levitt, P., (2011). The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.* 14, 1499–1506.
- Steffenburg, S., (1991). Neuropsychiatric assessment of children with autism: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 33, 495–511.

- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Andersson, L., Gillberg, I.C., Jakobsson, G., Bohman, M., (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 30, 405–416.
- Steffenburg, S., Gillberg, C.L., Steffenburg, U., Kyllerman, M., (1996). Autism in Angelman syndrome: a population-based study. *Pediatr. Neurol.* 14, 131–136.
- Stevens, M.C., Fein, D.A., Dunn, M., Allen, D., Waterhouse, L.H., Feinstein, C., Rapin, I., (2000). Subgroups of children with autism by cluster analysis: a longitudinal examination. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39, 346–352.
- Sugie, Y., Sugie, H., Fukuda, T., Ito, M., (2005). Neonatal factors in infants with Autistic Disorder and typically developing infants. *Autism* 9, 487–494.
- Surén, P., Roth, C., Bresnahan, M., Haugen, M., Hornig, M., Hirtz, D., Lie, K.K., Lipkin, W.I., Magnus, P., Reichborn-Kjennerud, T., Schjølberg, S., Davey Smith, G., Øyen, A.-S., Susser, E., Stoltenberg, C., (2013). Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 309, 570–577.
- Szatmari, P., (2011). New recommendations on autism spectrum disorder. *BMJ* 342, d2456–d2456.
- Szatmari, P., Bryson, S., Duku, E., Vaccarella, L., Zwaigenbaum, L., Bennett, T., Boyle, M.H., (2009). Similar developmental trajectories in autism and Asperger syndrome: from early childhood to adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 50, 1459–1467.
- Szatmari, P., Bryson, S.E., Boyle, M.H., Streiner, D.L., Duku, E., (2003). Predictors of outcome among high functioning children with autism and Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 44, 520–528.
- Szatmari, P., Georgiades, S., Bryson, S., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Mahoney, W., Goldberg, J., Tuff, L., (2006). Investigating the structure of the restricted, repetitive behaviours and interests domain of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 47, 582–590.
- Szatmari, P., Jones, M.B., Holden, J., Bryson, S., Mahoney, W., Tuff, L., MacLean, J., White, B., Bartolucci, G., Schutz, C., Robinson, P., Hoult, L., (1996). High phenotypic correlations among siblings with autism and pervasive developmental disorders. *Am. J. Med. Genet.* 67, 354–360.
- Tabet, A.-C., Pilorge, M., Delorme, R., Amsellem, F., Pinard, J.-M., Leboyer, M., Verloes, A., Benzacken, B., Betancur, C., (2012). Autism multiplex family with 16p11.2p12.2 microduplication syndrome in monozygotic twins and distal 16p11.2 deletion in their brother. *Eur. J. Hum. Genet.* 20, 540–546.
- Tager-Flusberg, H., (2006). Defining language phenotypes in autism. *Clinical Neuroscience Research, Recent Advances in Autism and Related Disorders 85th Annual Conference of the ARNMD* 6, 219–224.
- Taniai, H., Nishiyama, T., Miyachi, T., Imaeda, M., Sumi, S., (2008). Genetic influences on the broad spectrum of autism: study of proband-ascertained twins. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 844–849.
- Taylor, B., Miller, E., Lingam, R., Andrews, N., Simmons, A., Stowe, J., (2002). Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism : population study. *BMJ* 324, 393–396.
- Thevenot JP, Philippe A, Casadebaig F. (2008). Suivi d’une cohorte d’enfants porteurs de troubles autistiques et apparentés en Ile-de-France de 2002 à 2007 : situation des enfants lors de l’inclusion available online at
<http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/Recherche/Rapports/InclusionAutistes.pdf>
- Tordjman, S., Anderson, G.M., Botbol, M., Toutain, A., Sarda, P., Carlier, M., Saugier-Veber, P., Baumann, C., Cohen, D., Lagneaux, C., Tabet, A.-C., Verloes, A., (2012). Autistic Disorder in Patients with Williams-Beuren Syndrome : A Reconsideration of the Williams-Beuren Syndrome Phenotype. *PLoS ONE* 7.

- Tordjman, S., Gutknecht, L., Carlier, M., Spitz, E., Antoine, C., Slama, F., Carsalade, V., Cohen, D.J., Ferrari, P., Roubertoux, P.L., Anderson, G.M., (2001). Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism. *Mol. Psychiatry* 6, 434–439.
- Tordjman, S., Maillhes, A.-S., (2009). Les troubles du développement de l'image du corps dans la petite enfance : une dimension commune partagée par la schizophrénie et l'autisme ? *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence, Schizophrénies précoces* Jeudi 15 mars 2007, Lille Place et fonction du psychologue clinicien en pédopsychiatrie Vendredi 23 novembre 2007, Paris 57, 6–13
- Tordjman S, Somoguy, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, Weismann-Arcache C, Botbol M, Lauth B, Guinchat V, Roubertoux P, Baburototh M, Kovess V, Geoffray MM, Xavier J. Gene X Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Role of Epigenetic Mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*, en revision...
- Toutain, A., Ayrault, A.D., Moraine, C., (1997). Mental retardation in Nance-Horan syndrome: clinical and neuropsychological assessment in four families. *Am. J. Med. Genet.* 71, 305–314.
- Tripi, G., Roux, S., Canziani, T., Bonnet Brillhault, F., Barthélémy, C., Canziani, F., (2008). Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early Hum. Dev* 84, 217–223.
- Tsuchiya, K.J., Matsumoto, K., Miyachi, T., Tsujii, M., Nakamura, K., Takagai, S., Kawai, M., Yagi, A., Iwaki, K., Suda, S., Sugihara, G., Iwata, Y., Matsuzaki, H., Sekine, Y., Suzuki, K., Sugiyama, T., Mori, N., Takei, N., (2008). Paternal age at birth and high-functioning autistic-spectrum disorder in offspring. *Br J Psychiatry* 193, 316–321.
- Turpin, W., Silverberg, M.S., Moreno-Hagelsieb, G., Kevans, D., Xu, W., Onay, V., Croitoru, K., Paterson, A.D., (2014). Tu1757 Intestinal Microbiota Is a Heritable Trait in Healthy Subjects. *Gastroenterology* 146, S-835.
- Van Borsel, J., De Grande, S., Van Buggenhout, G., Fryns, J.-P., (2004). Speech and language in Wolf-Hirschhorn syndrome: a case-study. *J Commun Disord* 37, 21–33.
- Van Praag HM. (1993) “Make-believes” in psychiatry or the perils of progress. Brunner/Mazel Publishers, New York,
- Venter, A., Lord, C., Schopler, E., (1992). A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Child Psychol Psychiatry* 33, 489–507.
- Vintzileos, A.M., Ananth, C.V., (2013). Does augmentation or induction of labor with oxytocin increase the risk for autism ? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 209, 502–504.
- Visser, J.C., Rommelse, N., Vink, L., Schrieken, M., Oosterling, I.J., Van der Gaag, R.J., Buitelaar, J.K., (2013). Narrowly versus broadly defined autism spectrum disorders: differences in pre- and perinatal risk factors. *J Autism Dev Disord* 43, 1505–1516.
- Voineagu, I., Eapen, V., (2013). Converging Pathways in Autism Spectrum Disorders : Interplay between Synaptic Dysfunction and Immune Responses. *Front Hum Neurosci* 7, 738.
- Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., Lowe, J.K., Tian, Y., Horvath, S., Mill, J., Cantor, R.M., Blencowe, B.J., Geschwind, D.H., (2011). Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 474, 380–384.
- Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, Mc Connell R, (2013). Traffic-related air pollution, particulate matter and autism. *JAMA Psychiatry* 70, 71–77.
- Volkmar, F., Stier, D., Cohen, D., (1985). Age of recognition of pervasive developmental disorder. *Am J Psychiatry* 142, 1450–1452.

- Volkmar, F.R., Cohen, D.J., Bregman, J.D., Hooks, M.Y., Stevenson, J.M., (1989). An examination of social typologies in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28, 82–86.
- Volkmar, F.R., Klin, A., Pauls, D., (1998). Nosological and genetic aspects of Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 28, 457–463.
- Wakefield, A.J., Murch, S.H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D.M., Malik, M., Berelowitz, M., Dhillon, A.P., Thomson, M.A., Harvey, P., Valentine, A., Davies, S.E., Walker-Smith, J.A., (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351, 637–641.
- Walder, D.J., Laplante, D.P., Sousa-Pires, A., Veru, F., Brunet, A., King, S., 2014. Prenatal maternal stress predicts autism traits in 6 ½ year-old children: Project Ice Storm. *Psychiatry Res* 219, 353–360.
- Wallace, A.E., Anderson, G.M., Dubrow, R., (2008). Obstetric and parental psychiatric variables as potential predictors of autism severity. *J Autism Dev Disord* 38, 1542–1554.
- Ward, A.J., (1990). A comparison and analysis of the presence of family problems during pregnancy of mothers of “autistic” children and mothers of normal children. *Child Psychiatry Hum Dev* 20, 279–288.
- Wass, S., (2011). Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. *Brain Cogn* 75, 18–28.
- Waterhouse, L., (2012). *Rethinking Autism: Variation and Complexity*, Édition : 1. ed. Academic Press, London; Waltham, MA.
- Weeden, M., Mahoney, A., & Poling, A. (2010). Self-injurious behavior and functional analysis: Where are the descriptions of participant protections ? *Research in Developmental Disabilities*, 31, 299–303.
- Wei, H., Malik, M., Sheikh, A.M., Merz, G., Ted Brown, W., Li, X., (2011). Abnormal cell properties and down-regulated FAK-Src complex signaling in B lymphoblasts of autistic subjects. *Am. J. Pathol.* 179, 66–74.
- Wier, M.L., Yoshida, C.K., Odouli, R., Grether, J.K., Croen, L.A., (2006). Congenital anomalies associated with autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 48, 500–507.
- Wilkerson, D.S., Volpe, A.G., Dean, R.S., Titus, J.B., (2002). Perinatal complications as predictors of infantile autism. *Int. J. Neurosci* 112, 1085–1098.
- Williams, B.L., Hornig, M., Parekh, T., Lipkin, W.I., (2012). Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio* 3.
- Williams, J.G., Higgins, J.P.T., Brayne, C.E.G., (2006). Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch. Dis. Child.* 91, 8–15.
- Williams, K., Helmer, M., Duncan, G.W., Peat, J.K., Mellis, C.M., (2008). Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child Care Health Dev* 34, 249–256.
- Williams, K.C., Fuchs, G.J., Furuta, G.T., Marcon, M.A., Coury, D.L., (2010). 511 Clinical Features Associated With GI Symptoms in Autism Spectrum Disorders (ASD). *Gastroenterology* 138, S–74.
- Windham, G.C., Zhang, L., Gunier, R., Croen, L.A., Grether, J.K., (2006). Autism Spectrum Disorders in Relation to Distribution of Hazardous Air Pollutants in the San Francisco Bay Area. *Environ Health Perspect* 114, 1438–1444.
- Wing, L., (1981). Sex ratios in early childhood autism and related conditions. *Psychiatry Res* 5, 129–137.

- Wing, L., Gould, J., (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 9, 11–29.
- Woolfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., Williams, K., (2012). A Systematic Review of the Diagnostic Stability of Autism Spectrum Disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders* 6, 345–354.
- Wulffaert, J., Van Berckelaer-Onnes, I.A., Scholte, E.M., (2009). Autistic disorder symptoms in Rett syndrome. *Autism* 13, 567–581.
- Xavier J, Bursztejn C. Maistri Stiskin , Cohen D. Autism spectrum disorders : A developmental and dimensional approach toward a tailored therapeutic program. En preparation.
- Young, D.J., Bebbington, A., Anderson, A., Ravine, D., Ellaway, C., Kulkarni, A., De Klerk, N., Kaufmann, W.E., Leonard, H., (2008). The diagnosis of autism in a female: could it be Rett syndrome? *Eur. J. Pediatr.* 167, 661–669.
- Young, R.L., Brewer, N., Pattison, C., (2003). Parental identification of early behavioural abnormalities in children with autistic disorder. *Autism* 7, 125–143.
- Zachar, P., (2009). Psychiatric Comorbidity: More Than a Kuhnian Anomaly. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 16, 13–22.
- Zerbo, O., Qian, Y., Yoshida, C., Grether, J.K., Water, J.V. de, Croen, L.A., (2013). Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 1–11.
- Zhang, X., Lv, C.-C., Tian, J., Miao, R.-J., Xi, W., Hertz-Picciotto, I., Qi, L., (2010). Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism in China. *J Autism Dev Disord*.
- Zollino, M., Murdolo, M., Marangi, G., Pecile, V., Galasso, C., Mazzanti, L., Neri, G., (2008). On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 148C, 257–269.
- Zwaigenbaum, L., Szatmari, P., Jones, M.B., Bryson, S.E., MacLean, J.E., Mahoney, W.J., Bartolucci, G., Tuff, L., (2002). Pregnancy and birth complications in autism and liability to the broader autism phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41, 572–5

