

Année 2021/2022

N°

## Thèse

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

par

**Sarah BENCHAÏBA**

Née le 4 juillet 1992 à TOURS (37)

---

**Trajectoire neurodéveloppementale des patients ayant bénéficié de bilans diagnostiques au centre universitaire de pédopsychiatrie du CHRU de Tours**

---

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2022 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Frédérique BONNET-BRILHAULT, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Joëlle MALVY, Pédopsychiatrie, PH, CHU - Tours

Docteur Monique OLLAND, Psychiatrie, PH, EPSM - Orléans

Directeur de thèse :

Docteur Emmanuelle HOUY DURAND, Psychiatrie, PH, CHU - Tours

## Résumé

**Objectifs** : Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble neurodéveloppemental précoce. Cela signifie qu'il affecte le développement des personnes et que la symptomatologie varie au cours de la vie. Mieux comprendre et caractériser cette trajectoire neurodéveloppementale nous permet de repérer les facteurs qui l'influent et ainsi de mieux adapter la prise en soins. L'objectif de cette étude est d'observer et analyser la trajectoire neurodéveloppementale des patients autistes diagnostiqués au Centre de Ressources Autisme de la région Centre – Val de Loire hébergé par le CHRU de Tours.

**Méthodes** : Cette étude rétrospective inclut tous les patients ayant bénéficié d'au moins deux bilans d'évaluation au Centre Universitaire de Pédopsychiatrie de Tours, entre 1990 et 2022. Nous proposons d'analyser les données grâce à une régression linéaire binomiale.

**Résultats** : Parmi les 321 dossiers de patients inclus, 196 (61%) concluent en faveur d'un même diagnostic entre T0 (premier bilan diagnostique) et T1 (dernier bilan diagnostique). 125 dossiers (39%) font état d'un changement de diagnostic entre les deux temps d'évaluation étudiés. La majorité des diagnostics des patients reste toutefois « dans le spectre » du TSA. On constate que le changement de diagnostic le plus fréquent est le passage d'un autisme atypique à un autisme typique (selon les critères CIM 10). La précocité du diagnostic, le genre, la déficience intellectuelle ne semblent pas influencer la trajectoire symptomatologique des patients. En revanche, le niveau de langage au moment du diagnostic initial pourrait représenter un facteur prédictif de cette évolution et du changement de profil comportemental.

**Conclusion** : Malgré de trop nombreuses données cliniques manquantes qui ne permettent pas d'analyser finement les trajectoires de nos jeunes patients, notre étude semble souligner l'importance du profil langagier initial dans l'évolution symptomatique des patients diagnostiqués porteurs d'un TSA.

## Abstract

**Introduction** : Autism spectrum disorder (ASD) is an early onset neurodevelopmental disorder. This means that it affects the patients development and the symptomatology varies throughout life. Understanding and characterizing the neurodevelopmental trajectory allows us to identify the factors that influence it and thus let caregivers better adapt care. The goals of this study is to observe and analyze the neurodevelopmental trajectory of patients with autism, diagnosed at the Autism Resource Center of the University Hospital of Tours.

**Methods** : This retrospective study includes all patients who have benefited from at least two evaluation assessments at the Autism Resource Center of Tours, from 1990 to 2022. We will analyze the data using a binomial linear regression.

**Results** : Among the 321 patient files included, 196 (61%) concluded in favor of the same diagnosis between T0 (first diagnostic assessment) and T1 (last diagnostic assessment). 125 cases (39%) report a change in diagnosis between the two evaluation times studied. However, the majority of patient diagnoses remain “in the spectrum” ASD. The most frequent change in diagnosis is the passage from atypical autism to typical autism (according to the ICD 10 criteria). Early diagnosis, gender, intellectual disability do not seem to influence the symptomatological trajectory of patients. On the other hand, the level of language at the time of the initial diagnosis could represent a predictive factor of evolution. Symptoms of Autism Spectrum Disorder seems to improve over time, although difficulties persist in some patients.

**Conclusion** : Despite too many missing clinical data that do not allow a fine analysis of the trajectories of our young patients, our study seems to underline the importance of the initial language profile in the symptomatic evolution of patients diagnosed with ASD.

UNIVERSITÉ DE TOURS  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS**

**DOYEN**  
Pr Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**  
Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**  
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Carole ACCOLAS  
\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962* Pr  
Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Pascal DUMONT  
Pr Bernard FOUQUET  
Pr Yves GRUEL  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Dominique PERROTIN  
Pr Philippe ROSSET

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

ANDRES Christian ..... Biochimie et biologie moléculaire  
ANGOULVANT Denis ..... Cardiologie  
APETOH Lionel ..... Immunologie  
AUPART Michel ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BABUTY Dominique ..... Cardiologie  
BAKHOS David ..... Oto-rhino-laryngologie  
BALLON Nicolas ..... Psychiatrie ; addictologie  
BARILLOT Isabelle ..... Cancérologie ; radiothérapie  
BARON Christophe ..... Immunologie  
BEJAN-ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie clinique  
BERHOUEZ Julien ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BERNARD Anne ..... Cardiologie  
BERNARD Louis ..... Maladies infectieuses et maladies tropicales  
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ..... Biologie cellulaire  
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire  
BONNET-BRILHAULT Frédérique ..... Physiologie  
BOURGUIGNON Thierry ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BRILHAULT Jean ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BRUNEREAU Laurent ..... Radiologie et imagerie médicale  
BRUYERE Franck ..... Urologie  
BUCHLER Matthias ..... Néphrologie  
CALAIS Gilles ..... Cancérologie, radiothérapie  
CAMUS Vincent ..... Psychiatrie d'adultes  
CORCIA Philippe ..... Neurologie  
COTTIER Jean-Philippe ..... Radiologie et imagerie médicale  
DEQUIN Pierre-François ..... Thérapeutique  
DESOUBEAUX Guillaume ..... Parasitologie et mycologie  
DESTRIEUX Christophe ..... Anatomie  
DIOT Patrice ..... Pneumologie  
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... Anatomie & cytologie pathologiques  
DUCLUZEAU Pierre-Henri ..... Endocrinologie, diabétologie, et nutrition  
EL HAGE Wissam ..... Psychiatrie adultes  
EHRMANN Stephan ..... Médecine intensive – réanimation  
FAUCHIER Laurent ..... Cardiologie  
FAVARD Luc ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
FOUGERE Bertrand ..... Gériatrie  
FOUQUET Bernard ..... Médecine physique et de réadaptation  
FRANCOIS Patrick ..... Neurochirurgie  
FROMONT-HANKARD Gaëlle ..... Anatomie & cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe ..... Néphrologie

GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

GOUPILLE Philippe.....Rhumatologie

GRUEL Yves.....Hématologie, transfusion

GUERIF Fabrice .....Biologie et médecine du développement et de la reproduction

GUILLOIN Antoine .....Médecine intensive – réanimation

GUYETANT Serge .....Anatomie et cytologie pathologiques

GYAN Emmanuel .....Hématologie, transfusion

HALIMI Jean-Michel.....Thérapeutique

HANKARD Régis.....Pédiatrie

HERAULT Olivier .....Hématologie, transfusion

HERBRETEAU Denis.....Radiologie et imagerie médicale

HOURIOUX Christophe .....Biologie cellulaire

IVANES Fabrice .....Physiologie

LABARTHE François.....Pédiatrie

LAFFON Marc.....Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence

LARDY Hubert .....Chirurgie infantile

LARIBI Saïd.....Médecine d'urgence

LARTIGUE Marie-Frédérique.....Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

LECOMTE Thierry ..... Gastroentérologie, hépatologie

LESCANNE Emmanuel .....Oto-rhino-laryngologie

LINASSIER Claude .....Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent.....Dermato-vénéréologie

MAILLOT François .....Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain .....Pneumologie

MARRET Henri .....Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel.....Dermatologie-vénéréologie

MEREGHETTI Laurent.....Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MITANCHEZ Delphine .....Pédiatrie

MORINIERE Sylvain .....Oto-rhino-laryngologie

MOUSSATA Driffa .....Gastro-entérologie

MULLEMAN Denis.....Rhumatologie

ODENT Thierry.....Chirurgie infantile

OUAISSI Mehdi .....Chirurgie digestive

OULDAMER Lobna .....Gynécologie-obstétrique

PAINTAUD Gilles.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

PATAT Frédéric .....Biophysique et médecine nucléaire

PERROTIN Franck .....Gynécologie-obstétrique

PISELLA Pierre-Jean.....Ophtalmologie

PLANTIER Laurent .....Physiologie

REMERAND Francis.....Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence

ROINGEARD Philippe .....Biologie cellulaire

ROSSET Philippe .....Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 RUSCH Emmanuel.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
 SAINT-MARTIN Pauline.....Médecine légale et droit de la santé  
 SALAME Ephrem.....Chirurgie digestive  
 SAMIMI Mahtab.....Dermatologie-vénéréologie  
 SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....Biophysique et médecine nucléaire  
 THOMAS-CASTELNAU Pierre .....Pédiatrie  
 TOUTAIN Annick .....Génétique  
 VAILLANT Loïc .....Dermato-vénéréologie  
 VELUT Stéphane .....Anatomie  
 VOURC'H Patrick .....Biochimie et biologie moléculaire  
 WATIER Hervé.....Immunologie  
 ZEMMOURA Ilyess .....Neurochirurgie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
 LEBEAU Jean-Pierre

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

---

MALLET Donatien.....Soins palliatifs  
 ROBERT Jean ..... Médecine Générale

#### **PROFESSEUR CERTIFIÉ DU 2<sup>ND</sup> DEGRÉ**

---

MC CARTHY Catherine .....Anglais

#### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra .....Médecine interne  
 BARBIER Louise.....Chirurgie digestive  
 BINET Aurélien .....Chirurgie infantile  
 BISSON Arnaud.....Cardiologie (CHRO)  
 BRUNAUT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie  
 CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication  
 CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo .....Rhumatologie  
 CLEMENTY Nicolas .....Cardiologie  
 DENIS Frédéric.....Odontologie  
 DOMELIER Anne-Sophie..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
 DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire  
 ELKRIEF Laure .....Hépatologie – gastroentérologie  
 FAVRAIS Géraldine.....Pédiatrie  
 FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques  
 GOUILLEUX Valérie.....Immunologie  
 GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure .....	Génétique

#### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

#### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

---

BARBEAU Ludivine .....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle .....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe .....	Médecine Générale
SAMKO Boris .....	Médecine Générale

#### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE**

---

BECKER Jérôme .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne .....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253  
LE MERREUR Julie ..... Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253  
MAMMANO Fabrizio ..... Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259  
MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259  
PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100  
RAOUL William ..... Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069  
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100  
SUREAU Camille ..... Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259  
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

#### **CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT**

---

##### ***Pour l'École d'Orthophonie***

DELORE Claire ..... Orthophoniste  
GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier

##### ***Pour l'École d'Orthoptie***

BOULNOIS Sandrine ..... Orthoptiste  
SALAME Najwa ..... Orthoptiste

##### ***Pour l'Éthique Médicale***

BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
De mes chers condisciples  
Et selon la tradition d'Hippocrate,  
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
Et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
Et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
Ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
Les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
À corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
Je rendrai à leurs enfants  
L'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
Si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
Et méprisé de mes confrères  
Si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Frédérique Bonnet-Brilhault. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Vos conseils m'ont guidé lors de mes questionnements. Votre soutien et votre bienveillance m'ont permis d'évoluer sereinement tout au long mon internat. Merci.

A Monsieur le Professeur Vincent Camus, merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Merci également pour votre investissement et votre disponibilité auprès de tous les internes en psychiatrie.

Au Docteur Joelle Malvy, merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Merci pour votre bienveillance, vos enseignements et votre sourire !

Au docteur Monique Olland, merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Merci pour ton énergie, ta fougue, ta curiosité. Grâce à toi j'ai pu découvrir une nouvelle façon d'entrevoir la psychiatrie.

Au docteur Emmanuelle Houy Durand, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci de m'avoir soutenue et suivie aux cœurs de tous ces rebondissements. Ta disponibilité, ton franc parler, tes remarques toujours justes qui ont permis de nourrir ma réflexion m'ont rassurée tout au long de ce travail. Je suis heureuse qu'on ait pu partager cette aventure.

A Frederic Briend, merci pour ta bonne humeur, et surtout pour aide précieuse pour l'élaboration de ce travail de thèse.

Aux Docteurs Laurine Egreteau, Xavier Angibault, Adrien Gateau, Nicolas Mouly, Thibaut Houstin, François Parrot, Pascale Vagapoff, Coralie Langlet, Alexandre Guillard, Clémence Couturier, Agathe Saby, Magdalena Edom, Mathieu Chicoisne, Geneviève Jany, qui m'ont transmis leurs connaissances et leur passion.

A Sophie François, merci pour tout. Ces mois à Orléans n'auraient pas été les mêmes sans toi.

Aux équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler, merci pour tous ces beaux moments, merci pour votre soutien. Grâce à vous j'ai pu grandir en tant que médecin.

Min, je vais pas m'étaler... You know, I know... tout est dit !

Sar, tu vas pouvoir lâcher ton mi-temps de coach thèse et reprendre à plein temps ton travail dans le divertissement... tmtc

Anou, merci d'être là depuis si longtemps

A Laura, Stéphanie, Nour, merci de partager mes aventures depuis tant de temps !

A ALINE, Hélène, Aude, PE, Amaury, Justine, Alix, merci pour tous ces rires, toutes ces soirées, ces potins, la zumba, le roller, les perruques, votre soutien, toutes ces belles années !

A ma famille, dont le soutien indéfectible m'a portée jusqu'ici.

## Table des matières

Résumé.....	2
Abstract .....	3
Introduction.....	14
Méthode.....	16
Résultats .....	22
Discussion .....	31
Bibliographie .....	36
Annexes .....	40

## Introduction

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est actuellement considéré comme étant un trouble neurodéveloppemental (TND) précoce. Les TND sont caractérisés par une altération qui peut survenir à toutes les étapes du développement cognitif, émotionnel, langagier et moteur. Les étiologies de ces troubles sont hétérogènes et peuvent entraîner une altération de la cognition, de la communication et du comportement. En effet, ces atteintes touchent toutes les sphères du développement cérébral c'est à dire les systèmes sensoriels, moteurs, de la parole et du langage (1,2). Les TND constituent un problème de santé publique, affectant plus de 3 % des enfants dans le monde (3). Le TSA en particulier touche environ 1% de la population générale (4). Ce dernier est caractérisé par un déficit dans la communication et l'interaction sociale ainsi que par des comportements répétitifs et restreints. Ces symptômes doivent être présents dans la petite enfance pour pouvoir évoquer le diagnostic selon le DSM 5 (5).

Notre capacité à diagnostiquer précocement et avec précision les TSA s'est considérablement améliorée au fil des années. Les efforts fournis pour caractériser les différents phénotypes et dépister les enfants à haut risque ont contribué à faire progresser nos connaissances des trajectoires neurodéveloppementales précoces (6). Les revues systématiques de la littérature suggèrent que l'autisme est un diagnostic relativement stable dans le temps, bien qu'une proportion non négligeable d'enfants (en particulier ceux qui ont des diagnostics d'autisme atypique ou un « trouble envahissant du développement non spécifique » au sens de la CIM10 (7)) changent de diagnostic voire dans certains cas, « sortent » du spectre (8–11). D'autres études sur des adultes avec autisme mettent en lumière diverses trajectoires évolutives (12–14). En effet, près de 20 % des personnes atteintes de TSA évoluent favorablement, 30% progressent modérément, et la moitié restante, à long terme, ne progressent que très peu voire pas, au regard de la qualité de la vie, l'indépendance, les amitiés et l'emploi (15). À ce jour, la plupart des études longitudinales sur les TSA ont examiné des changements cliniques/symptomatologiques spécifiques au cours du temps, en s'attardant plus particulièrement sur le langage (16), l'attention conjointe (17) et les capacités cognitives (18). La plupart de ces études mettent en évidence une amélioration

dans ces domaines et une stabilité globale ou une légère réduction des symptômes de l'autisme au fil du temps.

D'autres études ont examiné les trajectoires des symptômes du TSA de l'enfance et du début de l'adolescence. Par exemple, sur un échantillon de 345 enfants suivis de 2 à 15 ans, Gotham et al. (19) ont identifié quatre types d'évolution à l'aide de l'Autism Diagnostic Observation Schedule [ADOS ; Lord et coll., 1999 ; Lord et al., 2012] (20) ; deux groupes majoritaires (84%) stables dans le temps avec des enfants présentant une atteinte modérée ou sévère et deux autres groupes qui présentent respectivement une aggravation des compétences globales (9%) ou une amélioration (7%). Tous les groupes ont une tendance à augmenter leur QI verbal (QIV) mais le groupe qui progresse montre des gains globaux de QIV plus précoces et plus importants par rapport aux autres groupes, ce qui suggère un rôle essentiel des capacités verbales dans la trajectoire du TSA. Une autre étude réalisée par l'équipe de Bal (21) montre que dans un échantillon de 140 patients atteints de TSA suivis de 2 à 19 ans, l'ensemble des symptômes de communication sociale s'améliorait au cours de l'enfance et de l'adolescence. Ces améliorations suggèrent que les symptômes marqueurs de TSA chez les jeunes enfants pourraient ne plus être des marqueurs diagnostiques chez les adolescents et les adultes. Ainsi, une meilleure compréhension des trajectoires neurodéveloppementales paraît nécessaire pour favoriser le développement d'outils d'évaluation et d'interventions appropriés. C'est dans cette optique que nous avons réalisé notre étude.

A notre connaissance, un nombre restreint d'études s'est intéressé aux trajectoires neurodéveloppementales des personnes avec autisme en France (22–25). Ainsi, l'objectif de notre travail est d'analyser la trajectoire neurodéveloppementale des patients avec autisme diagnostiqués au Centre de Ressources Autisme ou au Centre Universitaire de Pédopsychiatrie du CHRU de Tours en observant l'évolution du diagnostic ainsi que différentes variables cliniques associées au cours du temps (à T0 : 1<sup>ère</sup> évaluation et à T1 : dernière évaluation). Dans un second temps, nous chercherons quels éléments, parmi les critères diagnostiques et les marqueurs cliniques, permettraient d'expliquer la trajectoire neurodéveloppementale des patients.

## Méthode

### Population

Nous avons conduit une étude longitudinale rétrospective monocentrique en incluant dans notre analyse tous les patients ayant bénéficié d'au moins deux bilans d'évaluation au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours ou ayant été hospitalisé à l'hôpital de jour du centre universitaire de pédopsychiatrie du CHRU de Tours pour une prise en soin d'un trouble du spectre de l'autisme (n=339). Les données cliniques ont été récoltées de 1990 à Juillet 2022, au sein d'une base de données nommée « LINDA » (Logiciel de l'Institut du Neurodéveloppement et de l'autisme).

### Ethique

Ce travail se situe dans le cadre de la recherche non-interventionnelle. La demande est faite sous le nom « Trajectoires évolutives cliniques et thérapeutiques des sujets TSA adultes « TrajeT » qui a reçu l'accord du comité d'éthique du CHRU de Tours le 4 août 2021 (projet de recherche n° 202148) et porte sur des données rétrospectives qui relèvent du seul avis de la CNIL. L'ensemble des informations comportementales et cliniques est extrait de la banque de données biocliniques « LINDA » qui permet le recueil et l'archivage des données collectées auprès des patients hospitalisés ou venant en bilan dans le Centre Universitaire de Pédopsychiatrie (base de données hébergée par le CHRU de Tours). Celle-ci a reçu un avis favorable de la CNIL le 02/12/1992, suite à la demande d'avis n°275708, en application des articles 40-1 et suivants de la loi "Informatique & Libertés" du 6 janvier 1978. Les modifications apportées depuis cette date ont été enregistrées auprès du correspondant CNIL du CHRU (n° 2010\_015 v 1).

### Mesures diagnostiques

Les éléments sur lesquels nous nous sommes appuyés pour faire cette étude sont des données collectées dans une base nommée « LINDA ». Elle a été créée en 1990 à des fins de recherche clinique. Elle recense des éléments cliniques qui sont recueillis grâce à une fiche clinique (annexe 1) remplie par les soignants à l'issue d'un bilan diagnostique ou lors d'un bilan

d'évolution (pour les patients hospitalisés en hôpital de jour). On y retrouve le diagnostic principal retenu, le ou les diagnostics associés, les scores ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised )(26), ADOS (20) et CARS (Childhood Autism Rating Scale)(27). On retrouve également l'âge développemental, le quotient développemental, le quotient intellectuel, le niveau de langage, le poids, la taille, l'âge chronologique, le genre, des éléments psychosociaux, les antécédents familiaux, des éléments cliniques périnataux, des informations sur les explorations génétiques s'il y en a eu, les traitements et le type de soin actuel. Il faut noter que la structure de la base a énormément évolué au cours du temps. En effet, au fil des avancées scientifiques dans le domaine de l'autisme, de nouveaux scores diagnostiques y ont été ajoutés ou modifiés, expliquant pourquoi pour de nombreux patients des données soient manquantes.

Les bilans sont effectués par une équipe pluridisciplinaire incluant psychologue, psychiatre, infirmière, psychomotricien, ergothérapeute et orthophoniste, ayant de l'expérience dans le diagnostic de l'autisme et des autres troubles du neurodéveloppement. Les personnes sont évaluées par ces cliniciens à l'aide d'entretiens semi-structurés (ADOS, ADI), d'échelles d'évaluation (CARS), de bilans psychométrique, orthophonique, psychomoteur, ergothérapeutique, d'observation clinique et d'entretien psychiatrique. Le diagnostic est finalement posé par le psychiatre en s'appuyant sur les critères du DSM5 (28), et coté sur la fiche clinique à l'aide de la CIM 10 (7).

## Outils et Variables

**Autism Diagnostic Interview—Revised (26) :** L'ADI-R est un entretien semi-structuré standardisé dont la passation est assurée par des cliniciens formés. Il rassemble des informations complètes dans trois domaines du développement : interactions sociales réciproques (ADI IR), communication globale, verbale et non verbale (ADI C ; ADI CV ; ADI CNV), intérêts et comportements stéréotypés (ADI R), et anomalies du développement (ADI D). L'algorithme de diagnostic bien qu'antérieur au Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux-5e édition (DSM-5 ; American Psychiatric Association 2013), tient compte des critères diagnostiques du DSM5, à savoir des anomalies de communication (score seuil =8)

et interactions sociales (score seuil=10) associées à des particularités sensori-motrices et des comportements stéréotypés ou intérêts restreints (score seuil=3).

**Autism Diagnostic Observation Schedule (20)** : l'ADOS est une observation semi-structurée standardisée utilisée pour l'évaluation de la sévérité des symptômes du TSA. Elle comporte cinq modules adaptés au niveau de langage et à l'âge de l'individu pour assurer la cohérence des scores de sévérité de l'autisme à travers les niveaux cognitifs et les différents groupes d'âge, des nourrissons aux adultes. L'ADOS explore la communication, les interactions sociales, les comportements répétitifs et les capacités imaginatives de l'individu. Les scores obtenus et participant au diagnostic (global et composites) sont : ADOS C (communication), ADOS IC N (affect social), ADOS SS (sévérité) et ADOS RN (comportements répétés et restreints).

**Childhood Autism Rating Scale (CARS) (27)**: échelle d'évaluation observationnelle pour évaluer différents symptômes de TSA par des professionnels ayant de l'expérience dans le domaine des TSA par le biais d'un entretien avec un parent/soignant, l'observation de l'individu, un examen des antécédents et/ou une combinaison de ces sources. Le score indique la sévérité du trouble (de 0 à 60).

**Echelle Brunet-Lézine (29)**: Cette échelle évalue le fonctionnement développemental actuel de nourrissons et jeunes enfants dans quatre domaines : la posture, la coordination, compétences linguistiques (compréhension et capacités d'expression) et la socialisation (la conscience de soi, relations aux autres, gestes, mimiques, adaptation aux situations sociales). La performance de l'enfant sur ces échelles détermine un quotient de développement (QD). Le score moyen est de 100. Ce test permet également de calculer le quotient développemental verbal (QDV), le quotient développemental non verbal (QDNV), l'âge développemental verbal (ADV) et l'âge développemental non verbal (ADNV). Des tests équivalents adaptés à une population plus âgée sont également utilisés pour le calcul de ces variables, tel que les EDEI-R (Echelles Différentielles d'Efficiences Intellectuelles révisée) (30).

**Les échelles de Wechsler (WISC, WAIS, WASI) (31–33):** les échelles de Wechsler sont composées de divers sous-tests à points dont la somme permet de calculer un quotient intellectuel (QI) global. Elles permettent également de calculer différents indices qui sont les suivants : ICV (Indice de Compréhension Verbale), IRP (Indice de Raisonnement Perceptif), IMT (Indice de Mémoire de Travail) et IVT (Indice de Vitesse de Traitement).

## Analyse statistique

Deux questions animent ce travail de thèse. Premièrement, nous cherchons à quantifier les différences cliniques entre les patients qui ne changent pas de diagnostic et ceux qui changent de diagnostic. Cette différence sera calculée comme le delta entre le temps T0 (la 1ère venue) et T1 (la dernière venue) des variables cliniques décrites ci-dessus. En outre, ce delta nous permettra d’observer les possibles améliorations symptomatologiques ayant pu subvenir au sein de ces groupes. Pour comparer ces scores, vu le faible nombre de données disponible, nous utiliserons le test de Student (ou son pendant non paramétrique si besoin : le test de Wilcoxon-Mann-Whitney), plutôt que des analyses de régressions linéaires.

Dans un second temps, nous chercherons à comprendre ces changements de diagnostics en cherchant à savoir quelles modalités cliniques pourraient expliquer/prédire ce changement de trajectoire. Pour ce faire, des régressions logistiques binomiales (RLB) ont été utilisées avec les scores cliniques à T0, en rapportant les odd-ratios ajustés (OR) et les intervalles de confiance à 95%. Comme rappelé dans l’introduction, Le TSA est caractérisé par deux critères diagnostiques principaux : un déficit socio-émotionnel via un défaut de la communication et de la réciprocité sociale et un déficit comportemental qui se manifeste par des schémas comportementaux répétitifs (stéréotypies), des intérêts et/ou activités restreints (IR). Ainsi, une première RLB portera sur les variables liées à la communication : ADOS C ; ADI C ; ADI CV ; ADI CNV ; âge des premiers mots. Une seconde RLB portera sur les variables « comportements répétés » : ADOS R N et ADI R. Enfin, une dernière régression logistique binomiale portera sur les variables liées au développement intellectuel : QVD ; QDNV ; ADV ; ADN.

La signification statistique a été fixée à  $p < 0.05$ . Les analyses statistiques ont été effectuées en R (<http://cran.r-project.org>).

### Définitions des groupes

Comme abordé dans l'introduction, le besoin d'identifier des sous-groupes au sein du TSA se justifie non seulement par le besoin de comprendre leur étiologie, mais aussi de développer une approche de médecine personnalisée pour traiter les symptômes principaux et associés du TSA. Dans les essais cliniques, la nécessité d'étudier des sous-groupes bien caractérisés et spécifiquement choisis a comme avantage d'augmenter la puissance statistique et de permettre le test d'hypothèses spécifiques. C'est pour ces mêmes raisons que nous avons constitué des sous-groupes pour cette étude. Les deux premiers groupes ont été créés en fonction du changement ou non de diagnostic entre T0 et T1. Le groupe « trajectoire 1 » correspond aux patients qui n'ont pas changé de diagnostic principal. Le groupe « trajectoire 2 » correspond aux patients qui ont changé de diagnostic principal entre T0 et T1. Nous avons ensuite formé un groupe par entité clinique d'intérêt, en nous basant sur le DSM 5 et la CIM 10 : « autisme typique », « autisme atypique », « autre trouble du neurodéveloppement » et « déficience intellectuelle ».

	<b>CIM 10</b>
Groupe 1 « Autisme typique »	84.0 ; 84.5
Groupe 2 « Autisme atypique »	84.1 ; 84.8 ; 84.9
Groupe 3 « Autre trouble du neurodéveloppement »	80 ; 81 ; 82 ; 83
Groupe 4 « Déficience intellectuelle »	70 ; 71 ; 72 ; 73 ; 78 ; 84.4

N'ont pas été inclus dans le deuxième temps de l'analyse (régressions logistiques binomiales) les patients dont les diagnostics principaux à T0 et/ou à T1 ne rentrent pas dans le trouble du spectre de l'autisme (tous patients hors groupe 1 et groupe 2).

## Résultats

Le tableau 1 représente les caractéristiques des patients inclus dans cette étude (n=339). On dénombre 63 femmes et 276 hommes. Les patients sont âgés en moyenne de 70.03 mois ( $\sigma = 41,97$ ). Le patient le plus jeune est âgé de 9 mois et le plus âgé 418 mois ( $\approx 34$  ans). Le diagnostic associé le plus fréquemment retrouvé est celui des troubles du développement intellectuel (66,08%), suivi par les troubles spécifiques du développement de la parole et du langage (5,01%), les troubles spécifiques du développement moteur (2,36%) et la perturbation de l'activité et de l'attention (1,47%). Le groupe majoritaire est le groupe 1 « autisme typique » représentant 52.80% de la cohorte. Les groupes 2, 3 et 4 représentent respectivement 42,77% ; 2,06% et 0,29% de la cohorte. Les 2,06% restants correspondent à des patients dont les diagnostics à T0 ne rentrent pas dans les critères des groupes prédéfinis, à savoir F98.5 ; F84.2 ; F91.3 ; F90.0 ; Q85.1 ; F88.0 ; G40.0. Sur les 339 patients, 230 conservent le même diagnostic de T0 à T1 tandis que 109 patients changent de diagnostic.

*Tableau 1 : caractéristiques de la population*

<b>T0</b>	<b>n=239</b>	<b>%</b>
<b>Sexe</b>		
Masculin	276	81,42
Féminin	63	18,58
<b>Trajectoire</b>		
Trajectoire 1	230	67,85
Trajectoire 2	109	32,15
<b>Diagnostic T0</b>		
Groupe 1 « autisme typique »	179	52,80
Groupe 2 « autisme atypique »	145	42,77
Groupe 3 « Autre trouble du neurodéveloppement »	7	2,06
Groupe 4 « Déficience intellectuelle »	1	0,29
Autres	7	2,06
<b>Diagnostics associés</b>		
Déficience intellectuelle	224	66,08
Troubles spécifiques du développement de la parole et du langage	17	5,01
Trouble spécifique du développement moteur	8	2,36
Perturbation de l'activité et de l'attention	5	1,47
Trouble anxieux	4	1,18
Trouble du spectre de l'autisme	2	0,59
Troubles spécifiques du développement des acquisitions scolaires	2	0,59
Trouble oppositionnel, avec provocation	2	0,59
Troubles du fonctionnement social	2	0,59
Trouble émotionnel de l'enfance	2	0,59
Épilepsie et syndromes épileptiques idiopathiques	1	0,29
Hostilité	1	0,29
Autres modifications durables de la personnalité	1	0,29
Aucun	68	20,06
<b>Age (mois)</b>		
Moyenne	70,03 ± 41,97	
Maximum	418	
Minimum	9	

La figure 1 représente les trajectoires diagnostiques individuelles des patients de T0 à T1. On peut constater que l'essentiel des mouvements se fait entre les groupes diagnostiques « autisme typique » et « autisme atypique » (tels que nous les avons prédéfinis et non au sens CIM10). Cela est confirmé par la figure 2 qui, elle, représente les mouvements par effectif. Pour observer de manière plus précise ces mouvements il faut s'intéresser à la figure 3. En effet, de T0 à T1, 24 patients passent du groupe 1 vers le groupe 2 ; 49 passent du groupe 2 vers le groupe 1 ; 10 passent du groupe 2 vers le groupe 3 et 9 passent du groupe 2 vers le groupe 4. Parmi les 12 patients restants, 6 évoluent vers des diagnostics autres (F98.5 ; F84.2 ; F90 ; F93.2).

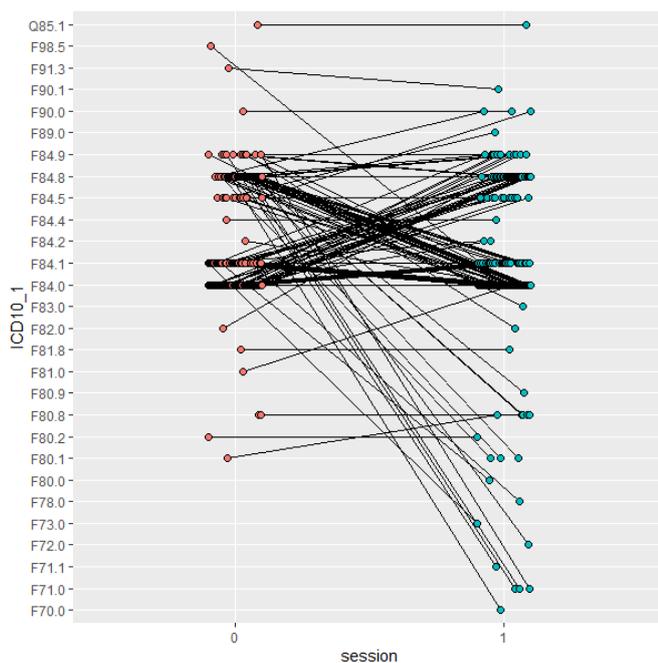


Figure 2: trajectoires individuelles de T0 à T1  
ICD10= diagnostic selon CIM10 ; session =  
temporalité (T0 et T1)

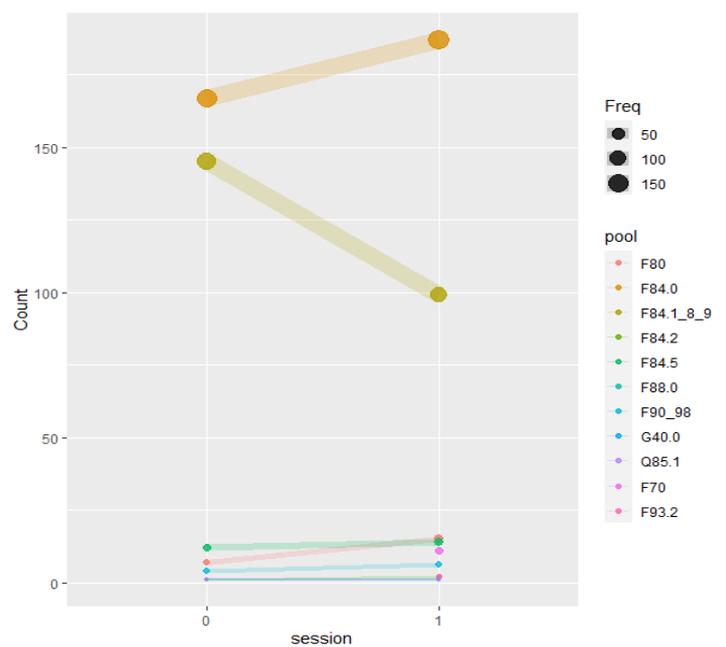


Figure 1: Effectifs par catégorie diagnostic de T0 à T1  
count= effectif ; session = temporalité (T0 et T1)

## TRAJECTOIRE 2

■ Groupe 1 ■ Groupe 2 ■ Groupe 3 ■ Groupe 4

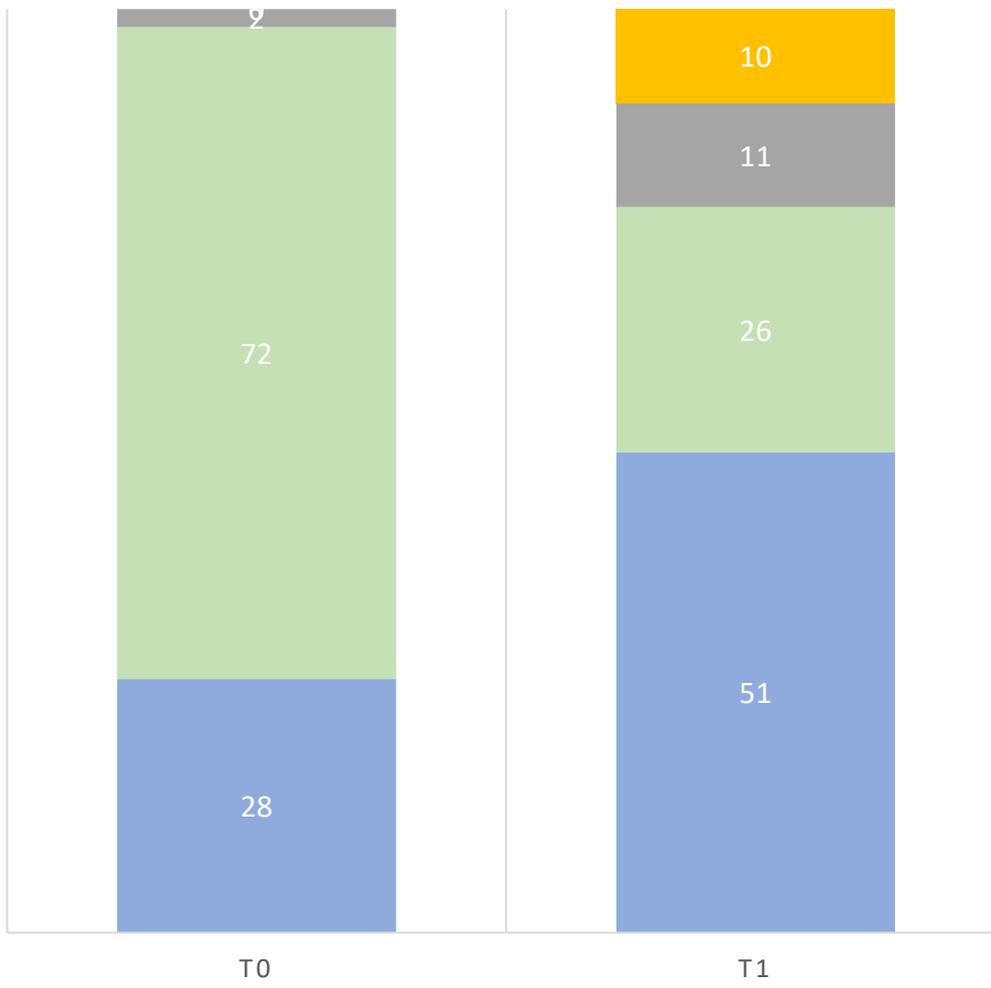


Figure 3: Effectifs par groupe de Trajectoire 2

**Tableau 2 : Effectif par groupe du groupe Trajectoire 1**

<b>Trajectoire 1</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
Groupe 1	151	65,65%
Groupe 2	73	31,74%
Groupe 3	5	2,17%
Groupe 4	1	0,43%
<b>Totaux</b>	<b>230</b>	<b>100</b>

Le tableau 2 représentant les effectifs par groupe de Trajectoire 1, montre qu'il est principalement composé de patients appartenant au groupe « autisme typique » (65,65%), et de patients appartenant au groupe « autisme atypique » (31,74%).

L'ensemble des résultats portant sur la recherche de différences cliniques entre les patients qui ne changent pas de diagnostic (Trajectoire 1) et ceux qui changent de diagnostic (Trajectoire 2) sont reportés dans le tableau 3. Aucune différence significative n'est retrouvée entre le groupe Trajectoire 1 et le groupe Trajectoire 2 pour les scores cliniques ADOS communication ( $p < 0,938$ ); ADOS affect social ( $p < 0,353$ ); ADOS comportements répétés et restreints ( $p < 0,087$ ); ADOS score de sévérité ( $p < 0,408$ ); ADI interaction sociale ( $p < 0,438$ ); ADI communication verbale ( $p < 0,211$ ); ADI communication non verbale ( $p < 0,199$ ); ADI développement ( $p < 0,349$ ); ADI comportements répétés et restreints ( $p < 1$ ); l'âge des premiers mots ( $p < 0,983$ ).

Le delta correspond au différentiel entre les variables à T0 et à T1 des groupes Trajectoire 1 et Trajectoire 2. Sa positivité signe une diminution du score mesuré et donc amélioration clinique. Pour le groupe Trajectoire 2, on retrouve un delta est positif pour les variables ADOS communication, score de sévérité ADOS, ADI interaction sociale. Pour le groupe Trajectoire 1, le delta est positif pour les variables ADOS communication, ADI communication verbale, ADI communication non verbale, ADI développement. A l'inverse, le delta négatif correspond à l'augmentation des scores des variables mesurées et donc l'aggravation des symptômes présentés. Pour Trajectoire 2, ce sont les variables ADI communication verbale, ADI communication non verbale, ADI développement qui présentent un delta négatif. Pour Trajectoire 1, le delta est négatif pour les variables ADOS comportements répétés et restreints, ADOS score de sévérité, ADI interaction sociale, ADI communication.

Table 3. Delta T0-T1 des groupes Trajectoire 1 et Trajectoire 2

	Trajectoire 2	Trajectoire 1	Trajectoire 2	Trajectoire 1	Trajectoire 2	Trajectoire 1	
	T0	T0	T1	T1	delta = T0 - T1	delta = T0 - T1	<i>Team 0 vs Team 1</i>
	n=104 (NA)	n=230 (NA)	n=104 (NA)	n=230 (NA)	n=104 (NA)	n=230 (NA)	<i>T.test/W.test, p-value</i>
Age [mois]	68,96 ± 42,55 (0)	70,52 ± 41,99 (0)	/	/	/	/	0,755
Genre (% fille)	21,15 (0)	16,95 (0)	/	/	/	/	<i>Chi<sup>2</sup> = 0,44</i>
<i>Score "communication"</i>							
ADOS_C	4,56 ± 2,2 (79)	5,69 ± 2,31 (165)	5,73 ± 3,49 (82)	5,24 ± 2,33 (164)	0,33 ± 0,81 (98)	0,37 ± 1,42 (200)	0,938
ADOS_IC_N	15,31 ± 4,63 (72)	14,64 ± 5,1 (171)	14,55 ± 4,69 (64)	14,30 ± 4,93 (166)	0 ± 0 (81)	-0,33 ± 2,19 (190)	0,353
ADOS_SS	6,26 ± 2,22 (70)	6,70 ± 1,84 (176)	6,68 ± 2,14 (64)	6,92 ± 2,07 (168)	0,08 ± 0,91 (79)	-0,13 ± 1,09 (192)	0,408
ADI_I	15,16 ± 6,49 (61)	17,53 ± 6,55 (130)	17,24 ± 6,90 (54)	19,16 ± 6,68 (118)	0,15 ± 1,01 (78)	-0,05 ± 1,54 (157)	0,438
ADI_C	14,18 ± 4,42 (93)	12,15 ± 5,21 (196)	13,69 ± 5,45 (91)	14,43 ± 4,69 (207)	0 (103)	-0,56 ± 1,67 (221)	<i>Effectif insuffisant</i>
ADI_CV	10,3 ± 6,09 (94)	14,0 ± 9,94 (202)	12,94 ± 5,67 (87)	14,33 ± 5,43 (190)	-0,40 ± 0,89 (99)	0,92 ± 3,35 (217)	0,211
ADI_CNV	8,1 ± 3,63 (74)	9,45 ± 3,54 (166)	8,61 ± 3,50 (71)	9,30 ± 3,72 (154)	-0,61 ± 2,09 (86)	0,05 ± 0,31 (189)	0,199
ADI_D	4,59 ± 4,55 (65)	4,61 ± 3,66 (140)	6,66 ± 9,46 (57)	4,88 ± 4,37 (127)	-1,13 ± 6,57 (81)	0,23 ± 3,12 (169)	0,349
Age 1er mots [mois]	23,95 ± 14,55 (37)	23,91 ± 17,30 (90)	23,95 ± 14,56 (37)	23,91 ± 17,30 (90)	/	/	0,983
<i>Score "Comportements répétés"</i>							
ADI_R	4,61 ± 2,26 (61)	5,60 ± 3,11 (132)	5,14 ± 2,60 (54)	6,0 ± 3,06 (118)	0 ± 0 (78)	0 ± 0,41 (158)	1
ADOS_R_N	2,64 ± 1,88 (73)	3,33 ± 1,76 (185)	2,89 ± 2,27 (66)	3,15 ± 1,20 (169)	-0,13 ± 0,46 (81)	0,27 ± 1,20	0,087

NA: Not available; ADI: Autism Diagnostic Interview; ADOS: Autistim Diagnostic Observation Schedule; le faire pour tous les acronymes

Pour la dernière partie de notre questionnaire, nous avons cherché à comprendre les changements de diagnostics du groupe Trajectoire 2 en cherchant à savoir quelles modalités cliniques pourraient expliquer ce changement de trajectoire. Nous nous sommes donc concentrés sur les mouvements entre les groupes TSA. Cela correspond aux patients évoluant du groupe 2 vers le groupe 1 (groupe 2-1) et du groupe 1 vers le groupe 2 (groupe 1-2). Cette analyse concerne également les patients dont le diagnostic évolue du groupe 3 vers le groupe 1 (groupe 3-1) et ceux du groupe 3 vers le groupe 2 (groupe 3-2). Cependant les effectifs sont trop faibles (1 patient par groupe) pour que nous puissions réaliser notre analyse. De façon notable, aucun patient n'a vu son diagnostic varier du groupe 4 vers le groupe 1, à savoir d'un trouble spécifique du développement vers un autisme typique ou vers un autisme atypique

Ici nous cherchons donc à comprendre si les comportements répétés et restreints ou si la communication verbale et non verbale influencent la trajectoire des patients appartenant aux groupes 2-1 et 1-2. Grâce à un modèle statistique de régression linéaire binomiale, nous pouvons déterminer dans cette étude si une de ces variables (ADI R ; ADOS RN ; QDV ; QDNV) augmente les chances des patients d'évoluer vers le groupe 1 ou vers le groupe 2 à T1.

En ce qui concerne les comportements répétés et restreints (symptômes mesurés par les scores ADOS RN et ADI R), il n'y a pas d'effet significatif sur l'orientation dans un groupe plutôt que l'autre (tableau 4). Nous pouvons donc conclure la sévérité des comportements répétés et restreints n'a pas d'impact de sur la trajectoire neurodéveloppemental des patients de notre cohorte.

Pour ce qui est des groupes 3-1 et 3-2, trop de données manquantes nous ont empêché de réaliser l'analyse via un modèle RLB (tableau 6).

<b>Variabes</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>p-value</b>
<b>ADOS R N</b>	0,63	0,20-1,49	0,30
<b>ADI R</b>	0,88	0,39-1,79	0,70

OR= rapport de cotes ; IC = intervalle de confiance

*Tableau 4 : Résultats de la régression logistique binaire regardant les sous-groupes diagnostics en fonction des variables ADOS comportements répétés et restreints, ADI comportements répétés et restreints.*

Quant à la communication verbal et non verbal, l'ensemble des quotients sont significatifs. Ainsi, plus le QD verbal est élevé, plus les patients ont une probabilité forte d'appartenir au groupe 2-1 (tableau 5. OR = 1,45 [IC<sub>95%</sub> : 1,08-2,21], p< 0,05). Inversement, plus le QD non verbal est élevé, plus les patients ont une probabilité forte d'appartenir au groupe 1-2. Cela signifie donc que les patients avec un meilleur profil langagier ont plus de chance d'appartenir au groupe qui évolue vers un autisme typique.

Ces résultats sont à mettre en parallèle des résultats du tableau 6. En effet les scores de la CARS et ceux du QD global sont significativement meilleurs pour les patients appartenant au groupe 2-1 (comparativement au groupe 1-2) à T0. Tout cela tend à montrer que les patients qui évoluent le plus favorablement présentent initialement un meilleur profil tant cognitif que langagier.

<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>p-value</b>
<b>QDV</b>	1,45	1,08-2,21	0,010*
<b>QDNV</b>	0,79	0,60-0,95	0,012*

OR= rapport de cotes ; IC = intervalle de confiance ; \* significativité

*Tableau 5 : Résultats de la régression logistique binaire regardant les sous-groupes diagnostics en fonction des variables QD verbal, QD non verbal ou IRP, AD verbal et AD non verbal.*

Tableau 6. Informations démographiques des sous-groupes de Trajectoire 2 et comparaison des sous-groupes 2-1 et 1-2.

<b>T0</b>					
	Groupe 21	Groupe 12	Groupe 21 vs 12	Groupe 31	Groupe 32
	n=49 (NA)	n= 24 (NA)	<i>W.test, p-value</i>	n=1	n=1
<b>Age (mois)</b>	76,14 ± 52,09 (0)	61,04 ± 29,14 (0)	0,117	156	47
<b>Genre (% fille)</b>	16,32 (0)	20,83 (0)	<i>Chi<sup>2</sup> = 0.88</i>	0	0
<b>Fréquence de venue</b>	2,69 ± 1,12 (0)	2,54 ± 0,83 (0)	0,51	2	2
<b>CARS</b>	30,88 ± 3,80 (20)	34,58 ± 5,22 (7)	0,016*	NA	NA
<b>QVD</b>	48,86 ± 22,05 (20)	36,45 ± 16,79 (13)	0,068	NA	96
<b>QDG</b>	59,38 ± 20,92 (15)	45,75 ± 20,95 (8)	0,04*	NA	NA
<b>T1</b>					
	Groupe 21	Groupe 12	Groupe 21 vs 12	Groupe 31	Groupe 32
	n=49 (NA)	n= 24 (NA)	<i>W.test, p-value</i>	n=1	n=1
<b>Age (mois)</b>	173,18 ± 94,43 (0)	107,95 ± 58,73 (0)	2,66	169	97
<b>CARS</b>	30,08 ± 4,76 (17)	32,38 ± 5,55 (3)	0,126	NA	NA
<b>QVD</b>	59,09 ± 31,08 (19)	46,86 ± 22,59 (19)	0,145	86	NA
<b>QDG</b>	63,91 ± 29,53 (26)	52,78 ± 20,95 (10)	0,19	84	NA

NA: Not available; *W.test*= wilcon test

## Discussion

Notre étude rétrospective longitudinale semble en faveur d'une stabilité diagnostique et d'une trajectoire neurodéveloppementale vraisemblablement linéaire pour les patients diagnostiqués porteurs d'un TSA au CHRU de Tours. La majorité des patients qui changent de diagnostic évolue d'un autisme atypique vers un autisme typique ou vers un autre trouble neurodéveloppemental voire un TDI. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de sévérité entre les patients qui changent de diagnostic (Trajectoire 2) et les patients qui ne changent pas de diagnostic (Trajectoire 1) entre T0 et T1. Pour les patients qui changent de diagnostic (Trajectoire 2), leur trajectoire est significativement influencée par leurs capacités cognitives et plus particulièrement par leur niveau de langage. En effet plus le quotient -développemental verbal d'un patient avec autisme atypique (Groupe 2) est élevé à T0, plus sa probabilité d'évoluer vers un autisme typique (Groupe 1) augmente.

Notre cohorte est plus majoritairement masculine que ce qui est décrit habituellement dans la littérature. En effet dans cette étude le sex-ratio est de 1 fille pour 5 garçons alors qu'une revue de la littérature récente montre que dans les populations cliniques étudiées, le sex-ratio serait plutôt d'une fille pour 3 garçons (34). La population ici étudiée est jeune, avec un âge moyen d'environ 6 ans à T0, et environ 12 ans à T1. La comorbidité la plus fréquemment retrouvée est le trouble du développement intellectuel (66.08%). On peut également s'étonner de la faible proportion des troubles du neurodéveloppement et plus particulièrement du trouble de l'attention et/ou de l'hyperactivité (2% à T0) sachant que dans la littérature on rapporte une prévalence allant de 14 à 78% chez les patients avec troubles du spectre de l'autisme (19 ; 20). Ces différences s'expliquent sans doute du fait de l'ancienneté des données de la base LINDA ainsi que de l'histoire du centre de ressources autisme du CHRU de Tours. En effet, le centre accueillait initialement de nombreux patients déficients, d'où la probable surreprésentation du TDI dans cette cohorte.

Le groupe « Trajectoire 1 » (66,87% de la cohorte) présente une légère amélioration à T1 de certaines variables : ADOS communication (globale) ; ADOS comportements répétés et intérêts restreints. En revanche, d'autres scores augmentent légèrement à T1 : ADOS d'affect social et sévérité. Ces derniers résultats sont contradictoires, non interprétables et cela pour

différentes raisons. Premièrement, la distribution des scores ADOS est très étendue ce qui diminue la puissance des tests statistiques. De cela peut découler que le seuil de significativité n'est pas atteint pour la comparaison à T0 et à T1 de ces variables. De plus, étant donné que de nombreuses prises en charge ciblent des compétences spécifiques telles que le pointage ou la verbalisation, il est important de noter que les scores des domaines définis au sens large (communication, comportements répétés, etc...) peuvent ne pas refléter les gains liés aux soins car les améliorations des compétences individuelles peuvent être masquées par d'autres symptômes (37,38).

Le diagnostic des personnes initialement diagnostiquées avec un autisme atypique (69,23% du groupe trajectoire 2) est majoritairement plus instable que les patients diagnostiqués avec un autisme typique (26,92%). Une conclusion similaire a été tirée dans l'étude de Baghdadli et al (24) ainsi que dans celle de Rondeau et al (39). Dans notre étude, la majorité des mouvements entre les différents sous-groupes se fait du groupe 2 vers le groupe 1 (groupe 2-1), c'est-à-dire, d'un autisme dit atypique vers une forme plus typique correspondant aux descriptions princeps de Léo Kanner ou Hans Asperger(40,41). En regardant plus attentivement les patients du groupe 2-1, on constate que plus le quotient développemental verbal est élevé à T0, plus l'enfant présentant un trouble autistique atypique évoluera vers une présentation typique ( $p=0,010$ ). En effet, cette évolution est significativement corrélée aux compétences cognitives verbales du patient dans notre étude. En parallèle on observe également une amélioration significative des scores de la CARS pour ce même groupe. On pourrait en conclure que le niveau de développement intellectuel et le niveau de langage des patients sont des facteurs prédictifs de l'évolution symptomatique. Giserman-Kiss et al, en 2020, ont montré que les capacités cognitives, plus particulièrement les compétences linguistiques expressives, lors de l'évaluation initiale, prédisent de manière significative les capacités cognitives et verbales lors du suivi. Dans leur cohorte, les enfants avec de plus fortes compétences en langage expressif lors de l'évaluation initiale ont montré des scores cognitifs et verbaux globaux plus élevés que les autres groupes présent dans la cohorte, qui malgré une amélioration certaine ne progressent pas autant que ce groupe là (42). On retrouve des résultats similaires dans d'autres études(12,37,38,43,44). Cette constatation met en évidence le besoin critique d'évaluer et de surveiller de près les étapes précoces du

langage et d'intervenir rapidement lorsque ce développement est retardé ou atypique afin de s'assurer que l'enfant puisse atteindre son plein potentiel.

En revanche notre modèle statistique n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes 2-1 et 1-2 sur l'axe des comportements répétés et intérêts restreints. On peut supposer que les variabilités interindividuelles sont telles qu'aucune conclusion n'est possible. Effectivement, l'évolution symptomatologique est souvent hétérogène. Les changements dans les domaines de la communication sociale et des comportements répétitifs et intérêts restreints ne se font pas toujours simultanément comme le montre l'étude de Kim et al (37) ou peut-être plus tardivement puisque nos groupes étudiés n'évoluent en moyenne qu'entre 6 et 12 ans (âges moyens entre T0 et T1).

Enfin, le grand nombre de données manquantes à l'analyse des sous-groupes 2-1 et 1-2 participe probablement à la difficulté d'interprétation de nos résultats. Cela est probablement dû au fait que de nombreux patients n'aient pas été en capacité d'être évalués par les échelles de Wechsler soit du fait de leur TDI, soit du fait de leur profil cognitif trop hétérogène, soit enfin du fait de leur indisponibilité pour ce type d'évaluations, liée à la sévérité comportementale de leur autisme. Pour ces patients, d'autres outils, tels que le test de Brunet Lézine (29) ou les EDEI-R (échelles différentielles d'efficacités intellectuelles – forme révisée (30)), ont été employés pour notamment calculer leurs âges développementaux, non comparables et moins fiables que les quotients issus des échelles de Wechsler. Les informations obtenues par ces échelles donnent des indications aux soignants et aux proches sur le potentiel cognitif et les possibilités d'émergence des compétences de ces patients. Ces informations permettent également d'orienter les approches thérapeutiques proposées au plus près de leur « zone proximale de développement ». De plus, l'âge développemental n'est pas un outil fiable car non étalonné depuis plus de 30 ans, raison pour laquelle nous ne l'avons pas inclus dans cette étude. L'intérêt de cette variable est surtout psycho-éducatif et fonctionnel.

## Limites et forces

Notre étude comprend une large cohorte (n=339) particulièrement diversifiée, au regard de tous les facteurs sociodémographiques mesurés. En outre, des procédures diagnostiques de

référence (outils répertoriés comme « gold standard » par les recommandations HAS (45)), des mesures standardisées ainsi que les critères du DSM-5 ont été employés, maximisant la validité et la généralisation à long terme des diagnostics. De plus, l'étude contribue au nombre croissant de publications concernant la trajectoire des diagnostics de TSA précoces. Ces études, en l'absence de bio-marqueurs permettant d'identifier des sous-groupes évolutifs de TSA, tentent d'identifier des marqueurs cliniques, cognitifs et développementaux « protecteurs » ou « pronostiques » susceptibles de participer à une meilleure évolution et donc à soutenir plus particulièrement par des approches thérapeutiques ciblées.

Cependant, les résultats de notre étude sont à interpréter au regard des nombreuses limites citées. Il s'agit d'une étude monocentrique, ce qui peut entraîner un biais de sélection et ne permet pas de généralisation des résultats. Le Centre Universitaire de Pédopsychiatrie du CHRU de Tours comprend un Centre d'Excellence sur l'Autisme et les Troubles du Neurodéveloppement labellisé en 2019 issu, en particulier, de l'expertise clinique et scientifique reconnue et historique pour l'autisme. Ainsi, les populations accueillies n'y sont pas forcément représentatives des populations cliniques d'autres centres diagnostiques. Les patients autistes avec trouble du TDI y sont diagnostiqués et traités depuis les années 1980 (46). Il est probable que les patients réévalués plusieurs fois soient ceux dont l'évolution est de moins bon pronostic à cause de la gravité de leurs troubles. On peut supposer que les patients qui s'améliorent voire qui sortent du spectre ne reviennent pas consulter à nouveau pour un bilan diagnostique fonctionnel ou évolutif.

La nature rétrospective de l'étude implique un biais d'information. En effet, de nombreuses données manquantes pèsent sur l'analyse en réduisant l'effectif des sous-groupes et ainsi diminuant la puissance statistique. De plus ce modèle est sans interaction, ne rendant donc pas compte de la réalité clinique du TSA.

## CONCLUSION

En conclusion, nous avons observé une hétérogénéité de trajectoire neurodéveloppementale des patients diagnostiqués avec autisme au CHRU de Tours. Bien que la majorité des patients ait eu une trajectoire stable, une partie non négligeable de la cohorte a vu son diagnostic principal changer à T1. Nous avons pu montrer que les patients évoluant

le plus favorablement sont ceux qui, au moment du diagnostic initial, avaient un meilleur niveau cognitif et plus particulièrement de meilleures compétences verbales. Une étude ultérieure sur une cohorte plus large pour exploiter plus de données cliniques serait pertinente. Notre base de données cliniques est riche mais ne nous permettait pas d'inclure l'analyse des trajectoires de soins. Cette connaissance exacte des prises en charge à mettre en perspective des profils évolutifs aurait contribué à l'interprétation de nos résultats et à leur application clinique. L'une des perspectives issues de ce travail sera, en premier lieu, une nouvelle évolution du recueil de ces données cliniques visant à réduire l'écueil des données manquantes, ou bien d'utiliser des modèles statistiques imputant les données manquantes.

## Bibliographie

1. Martens G, van Loo K. Genetic and Environmental Factors in Complex Neurodevelopmental Disorders. *Curr Genomics*. 1 nov 2007;8(7):429-44.
2. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BWM, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. juill 2014;511(7509):344-7.
3. Niemi MEK, Martin HC, Rice DL, Gallone G, Gordon S, Kelemen M, et al. Common genetic variants contribute to risk of rare severe neurodevelopmental disorders. *Nature*. oct 2018;562(7726):268-71.
4. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *2018*;67(6):28.
5. Lord C, Bishop SL. Recent Advances in Autism Research as Reflected in DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder. *Annu Rev Clin Psychol*. 28 mars 2015;11(1):53-70.
6. Zwaigenbaum L, Penner M. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *BMJ*. 21 mai 2018;k1674.
7. ICD-10 Version:2008 [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr>
8. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Williams K. A systematic review of the diagnostic stability of Autism Spectrum Disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 1 janv 2012;6(1):345-54.
9. Daniels AM, Rosenberg RE, Law JK, Lord C, Kaufmann WE, Law PA. Stability of Initial Autism Spectrum Disorder Diagnoses in Community Settings. *J Autism Dev Disord*. janv 2011;41(1):110-21.
10. Kleinman JM, Ventola PE, Pandey J, Verbalis AD, Barton M, Hodgson S, et al. Diagnostic Stability in Very Young Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. avr 2008;38(4):606-15.
11. Turner LM, Stone WL. Variability in outcome for children with an ASD diagnosis at age 2. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(8):793-802.
12. McCauley JB, Elias R, Lord C. Trajectories of co-occurring psychopathology symptoms in autism from late childhood to adulthood. *Dev Psychopathol*. oct 2020;32(4):1287-302.
13. Woodman AC, Mailick MR, Greenberg JS. Trajectories of internalizing and externalizing symptoms among adults with autism spectrum disorders. *Dev Psychopathol*. mai 2016;28(2):565-81.
14. Howlin P, Magiati I. Autism spectrum disorder: outcomes in adulthood. *Curr Opin Psychiatry*. mars 2017;30(2):69-76.

15. Steinhausen HC, Mohr Jensen C, Lauritsen MB. A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133(6):445-52.
16. Whyte EM, Nelson KE. Trajectories of pragmatic and nonliteral language development in children with autism spectrum disorders. *J Commun Disord.* mars 2015;54:2-14.
17. Gulsrud AC, Hellemann GS, Freeman SFN, Kasari C. Two to Ten Years: Developmental Trajectories of Joint Attention in Children With ASD Who Received Targeted Social Communication Interventions: Developmental trajectories of joint attention. *Autism Res.* avr 2014;7(2):207-15.
18. Howlin P, Savage S, Moss P, Tempier A, Rutter M. Cognitive and language skills in adults with autism: a 40-year follow-up. *J Child Psychol Psychiatry.* janv 2014;55(1):49-58.
19. Gotham K, Pickles A, Lord C. Trajectories of Autism Severity in Children Using Standardized ADOS Scores. *Pediatrics.* nov 2012;130(5):e1278-84.
20. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal BL, DiLavore PC, et al. The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A Standard Measure of Social and Communication Deficits Associated with the Spectrum of Autism. *J Autism Dev Disord.* 1 juin 2000;30(3):205-23.
21. Bal VH, Kim SH, Fok M, Lord C. Autism spectrum disorder symptoms from ages 2 to 19 years: Implications for diagnosing adolescents and young adults: Bal et al. \ASD 2 to 19. *Autism Res.* janv 2019;12(1):89-99.
22. Chamak B, Bonniau B. Trajectories, Long-Term Outcomes and Family Experiences of 76 Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* mars 2016;46(3):1084-95.
23. Baghdadli A, Rattaz C, Michelon C, Pernon E, Munir K. Fifteen-Year Prospective Follow-Up Study of Adult Outcomes of Autism Spectrum Disorders Among Children Attending Centers in Five Regional Departments in France: The EpiTED Cohort. *J Autism Dev Disord.* juin 2019;49(6):2243-56.
24. Baghdadli A, Michelon C, Pernon E, Picot MC, Miot S, Sonié S, et al. Adaptive trajectories and early risk factors in the autism spectrum: A 15-year prospective study. *Autism Res.* 2018;11(11):1455-67.
25. Baghdadli A, Assouline B, Sonié S, Pernon E, Darrou C, Michelon C, et al. Developmental Trajectories of Adaptive Behaviors from Early Childhood to Adolescence in a Cohort of 152 Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* juill 2012;42(7):1314-25.
26. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* oct 1994;24(5):659-85.
27. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* mars 1980;10(1):91-103.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *BMC Med.* (2013). [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.hakjisa.co.kr/common\\_file/bbs\\_DSM-5\\_Update\\_October2018\\_NewMaster.pdf](https://www.hakjisa.co.kr/common_file/bbs_DSM-5_Update_October2018_NewMaster.pdf)

29. Brunet O, Lézine I. Le développement psychologique de la première enfance. [The psychological development of early childhood.]. 75006 Paris, France: Presses Universitaires de France; 1951. vii, 129 p. (Le développement psychologique de la première enfance).
30. Perron-Borelli M. EDEI R : Echelles Différentielles d'Efficiences Intellectuelles : forme révisée: Manuel. Editions EAP; 2000. 225 p.
31. WISC-V - Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents - 5ème édition [Internet]. Pearson Clinical & Talent Assessment. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pearsonclinical.fr/wisc-v>
32. Wechsler Adult Intelligence Scale--Fourth Edition - PsycNET [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2F15169-000>
33. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence | Second Edition [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pearsonclinical.co.uk/store/ukassessments/en/Store/Professional-Assessments/Cognition-%26-Neuro/Wechsler-Abbreviated-Scale-of-Intelligence-%7C-Second-Edition/p/P100009075.html>
34. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juin 2017;56(6):466-74.
35. Mannion A, Leader G. Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Res Autism Spectr Disord.* déc 2013;7(12):1595-616.
36. Gargaro BA, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Tonge BJ, Sheppard DM. Autism and ADHD: How far have we come in the comorbidity debate? *Neurosci Biobehav Rev.* avr 2011;35(5):1081-8.
37. Kim SH, Bal VH, Benrey N, Choi YB, Guthrie W, Colombi C, et al. Variability in Autism Symptom Trajectories Using Repeated Observations From 14 to 36 Months of Age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* nov 2018;57(11):837-848.e2.
38. Georgiades S, Bishop SL, Frazier T. Editorial Perspective: Longitudinal research in autism – introducing the concept of ‘chronogeneity’. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(5):634-6.
39. Rondeau E, Klein LS, Masse A, Bodeau N, Cohen D, Guilé JM. Is Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified Less Stable Than Autistic Disorder? A Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord.* sept 2011;41(9):1267-76.
40. Gyawali S, Patra BN. Trends in concept and nosology of autism spectrum disorder: A review. *Asian J Psychiatry.* 1 févr 2019;40:92-9.
41. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *J Autism Dev Disord.* 1 déc 2021;51(12):4253-70.
42. Giserman-Kiss I, Carter AS. Stability of Autism Spectrum Disorder in Young Children with Diverse Backgrounds. *J Autism Dev Disord.* sept 2020;50(9):3263-75.
43. Riglin L, Wootton RE, Thapar AK, Livingston LA, Langley K, Collishaw S, et al. Variable Emergence of Autism Spectrum Disorder Symptoms From Childhood to Early Adulthood. *Am J Psychiatry.* 1 août 2021;178(8):752-60.

44. Szatmari P, Georgiades S, Duku E, Bennett TA, Bryson S, Fombonne E, et al. Developmental Trajectories of Symptom Severity and Adaptive Functioning in an Inception Cohort of Preschool Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry*. 1 mars 2015;72(3):276.
45. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2018;45.
46. Barthelemy C, Martineau J, Bruneau N, Garreau B, Jouve J, Muh JP, et al. [Clinical (behavior scale items), electrophysiologic (conditioned evoked potentials) and biochemical (urinary homovanillic acid) markers in infantile autism]. *L'Encephale*. 1 mai 1985;11(3):101-6.



## FICHE CLINIQUE

Fiche LINDA utilisée  
lors des bilans  
diagnostiques

Nom :  
Prénom :  
**étiquette**  
Date de Naissance :  
Sexe :

Date :  
nom du père :  
profession du père :  
date de naissance du père :

Médecin coordinateur :  
nom de la mère :  
profession de la mère :  
date de naissance de la mère :

Structure				
HJ	BS	CRA	EA	CE

profession du patient :  
statut marital du patient :  
statut juridique du patient :

niveau d'étude du patient :  
Enfant à charge du patient :  
patient adopté : Oui / Non

Poids	Taille	PC
<b>Latéralité</b>		

Diagnostic DSM5 TSA	
Comm. et inter. sociale	
C2R	

	Absent	Léger	Moyen	Sévère	Très sévère
<b>Syndrome comportemental (autisme)</b>	1	2	3	4	5
<b>Trouble du développement intellectuel</b> HPI <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ?	1	2	3	4	5
<b>Syndrome neurologique</b>	1	2	3	4	5
<b>Syndrome langage</b>	1	2	3	4	5
<b>Syndrome environnemental</b>	1	2	3	4	5

CIM10	Diagnostic principal	diagnostics associés	CARS	AQ	EQ

ADI	date	A/NA	interaction sociale		communication		C2R
			verbale	non verbale	verbale	non verbale	
ADOS							score début ADI [0-5] :
ADOS 2							module ADOS/ADOS 2 (1-4, Toddler : 0) :
							<b>Sc. sévérité ADOS 2</b> (mod. 1 à 4) :
							<b>Niv. de Préoccupation</b> (Toddler : 1-3*) :

\* 1: Pas ou peu de préoccupation / 2: Préoccupation légère à modérée / 3: Préoccupation modérée à sévère

date:	verbal		non verbal	
	global	ICV*	IRP*	ou IVS* & IRF*
QD-QI	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N			
AD	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N			
Outil utilisé :	<b>IAG</b>	IMT*	IVT*	

\* échelles de Weschler

O  N: Hétérogénéité verbal/non-verbal, Oui ou Non

Langage						
expressif	0	1	2	3	4	5
réceptif	0	1	2	3	4	5
âge des 1 <sup>ers</sup> mots (mois) :						

Antécédents	
<b>Antécédents familiaux :</b> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
Si oui, précisez :	
<b>Grossesse</b>	
- gémellaire :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> donnée manquante
- diabète gestationnel :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui, quand ?
- infection :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui, quand ?
- obésité maternelle :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> donnée manquante
- autre (asthme, maladie auto-immune, ...):	
<b>Accouchement eutocique :</b> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
si non, précisez :	
Score Apgar :	
<b>Complications obstétricales :</b> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
si oui, lesquelles :	
Age de la marche (mois) :	
<b>Naissance</b>	
- terme (SA) :	
- poids (g) :	
- taille (cm) :	
- PC (cm) :	
	<b>PC à 1 an :</b>
	<b>PC à 2 ans :</b>
	<b>PC à 3 ans :</b>

Explorations génétiques	
<b>Caucasien</b> (Eur, Moyen-Orient, Afrique du Nord) :    oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
Cas isolé TSA <input type="checkbox"/> Cas familial TSA <input type="checkbox"/> Cas familial TND <input type="checkbox"/>	
<b>Caryotype :</b>	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/> donnée manquante <input type="checkbox"/>
<b>Exome :</b>	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/> donnée manquante <input type="checkbox"/>
<b>CGH :</b>	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/> donnée manquante <input type="checkbox"/>
si anormal, précisez:	
<b>Xfra :</b>	<b>négatif</b> <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> donnée manquante <input type="checkbox"/>
<b>Autre :</b>	

Age de début du TSA (mois): .....                      **Symptômes :** .....

**Régression :** oui  non     Age régression (mois): ....    Domaines régression : .....

Traitement :	Traitement .....	Posologie : .....	mg/jour
	Traitement .....	Posologie : .....	mg/jour
	Traitement .....	Posologie : .....	mg/jour
	Traitement .....	Posologie : .....	mg/jour

<b>Soins actuel (type &amp; fréquence) :</b>	
<b>Orientation :</b>	

Version de Juillet 2022

Vu, la Directrice de Thèse

le 26-09-2022

A handwritten signature in red ink, consisting of a large, stylized 'S' shape with a horizontal line crossing it near the top.

D<sup>r</sup> HOUY-DURAND  
Emmanuelle

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le