



# Apport des cohortes prospectives dans les TSA

Pr BAGHDADLI Amaria

# Sommaire

- 
- Epidémiologie du développement et cohortes sur les TSA

- 
- Facteurs de risque des TSA

# Première partie



# Questions relevant de l'épidémiologie du développement

- + Prévalence selon les pays ou les caractéristiques sociodémographiques
- + Causes ou facteurs de risques d'une condition
- + Evolution et trajectoires de développement avec l'âge et facteurs pronostiques

# Cohortes : définition

- + Grand groupe de sujets ayant des caractéristiques communes suivis longitudinalement à l'échelle individuelle pour identifier la survenue d'événements de santé d'intérêt.
- + Respecte un protocole pré-établi concernant la collecte d'informations et les modalités de suivi des sujets afin d'identifier sans biais, la survenue des événements de santé d'intérêt.

# Cohortes : enjeux pour les régulateurs

- + Etat de santé de la population générale
- + Etat de santé d'une population « malade »
  - + Evolution, et retentissement social de la maladie
- + Evaluation des stratégies de prise en charge
  - + Efficience des stratégies thérapeutiques en vraie vie ou dans des sous-groupes non étudiés

# Cohortes : enjeux pour les industriels

- + Définir les **orientations des développements cliniques** à partir des données épidémiologiques françaises
- + Définir des **populations cibles** pouvant bénéficier de traitements
- + **Renforcer l'attractivité de la France** par la possibilité d'accès aux données partagé entre secteurs public et privé

# Inconvénients des cohortes

- + Coûteuses (logistique lourde) et difficiles à financer par les AAP classiques ciblant des thèmes dont l'abord est souvent transversal
- + Attrition de la cohorte et des chercheurs
- + Risque de perte d'intérêt dans le temps à cause des délais de résultats et de publications



# Avantages des cohortes

- + Applicables à des expositions rares
- + Limitent les biais d'information, notamment des données manquantes
- + Capables de quantifier et suggérer une relation causale
- + Indispensables pour comprendre les processus développementaux

# Apport des cohortes dans l'étude des troubles du développement

- + Abord « vie entière » des trajectoires et des facteurs de risque/de protection avec leurs poids relatifs au cours du temps
- + Compréhension de l'ontogénèse des troubles, notamment des phénomènes de continuité/discontinuité des processus développementaux
- + Description des changements intra-individuels

# Cohortes & TSA : recherche biblio standardisée

## Pubmed (232 références)

Child Development Disorders,  
pervasive "[Mesh]AND "Cohort  
Studies"[Mesh] AND  
"humans"[MeSH Terms] AND  
((Comparative Study[ptyp] OR  
Evaluation Studies[ptyp] OR  
Multicenter Study[ptyp] OR  
Observational Study[ptyp] OR  
Review[ptyp] OR systematic[sb])  
AND "2005/10/31"[PDat] :  
"2015/10/28"[PDat] AND  
English[lang])

## PsycInfo (209 références)

DE "Pervasive Developmental  
Disorders"  
  
AND ((DE "Cohort Analysis") OR  
(DE longitudinal study) OR (DE  
followup study) OR cohort study)

# Recherche bibliographique standardisée sur les cohortes prospectives dans les TSA

- + Différents design mais les plus récentes sont mieux « caractérisées », notamment au plan du diagnostic de TSA, débutent très tôt dans l'enfance voire pendant la grossesse et impliquent un recueil de données très large.
- + Utilisation abusive du terme « cohorte »
  - + Suivi bref (< 12 mois).
  - + Faible effectif de patients (20)...
  - + Panel de patients plus que cohorte

# Exemples de cohortes pédiatriques

- + Cohortes de naissance généralistes avec « volet » TSA
  - + ALSPAC & Millennium (GB); HBC (Japon)
- + Cohortes de naissance spécifiques aux TSA étudiant les facteurs de risque de TSA
  - + ABC (Norvège) et EARLI (USA)
- + Cohortes prospectives à long terme d'enfants avec TSA étudiant le pronostic
  - + EPITED et ELENA (France)

## Avon Longitudinal study of parents and children - ALSPAC (GB)

- + Cohorte de naissance de **14000** enfants nés entre 91 et 92 avec recueil pré- et postnatal jusqu'à 8 ans (questionnaires parentaux; QI à 8 ans).
- + **Sous-groupe TSA** : identifié à 11 ans à partir des dossiers (médical et scolaire) des enfants « à besoins particuliers » : Prévalence 0,5 %

## Millenium Cohort (GB)

- + Cohorte de naissance de **16000** enfants nés entre 2000 et 2002 suivis à 9 mois, puis 3, 5 et 7 ans (cognition + recueil rétrospectif /PN, TN..)
- + **Sous-groupe TSA**: identifié par enquête déclarative auprès des parents : « les dg de TSA, TDAH ou les 2 ont ils été évoqués par un professionnel pour votre enfant ? » (prévalence : TSA 1,9 % ; ADHD 1,4% ; TSA + ADHD 0,3% )

## Hamamatsu Birth Cohort For Mothers and children - HBC (Japon)

- + Cohorte de naissance de **1258** nourrissons nés à Hamamatsu entre 2007 et 2011, suivis du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse à 8 ans (recueil tous les trimestre jusqu'à 2 ans, puis environ tous les deux ans).
- + **Sous-groupe avec TSA** : identifié grâce à MCHAT puis si positif ADOS à 2 ans (données non publiées car dg finalisé à 6 ans)



## Early autism risk longitudinal investigation - EARLY (USA)

- + Cohorte de naissance destinée à étudier les facteurs de risque de TSA, multicentrique et prospective de **1200** mères ayant déjà 1 enfant avec TSA, suivies de la 28 SA aux 3 ans de l'enfant.
- + Suivi des mères (questionnaires, entretiens téléphoniques) + des bébés (dès 6ème mois) + prélèvements sanguins (parents et bébé)

**Table 3 Domains of risk factor data collected from interviews, diaries and other self-report forms**

Risk factor domains	Interviews	Diaries	Other self-report forms <sup>a</sup>
Demographics	M, F		F
Medication exposure	M, F	M, S	M, F, S
Medical conditions	M	M	M, F, S
Pesticides		S	M, S
Diet	M	S	M
Home environmental exposures	M	M, S	M, F
Health behaviors/lifestyle		S	M, F
Mental condition/history/symptoms	M	M	M, F, S
Vaccine history		M, S	
Personal product use	M	M, S	M
Anthropometrics	M	M	M
Medical procedures	M	M, S	M, F
Occupational history			M, F

**Table 4 EARLI biosampling time points by biosample and participant type<sup>a</sup>**

Sample	Mother	Father	Proband	Infant sibling
Blood	E, pre-2nd, pre-3rd, post-6 months	E	E	Post-6 months, post-12 months, post-24 months
Hair	E, pre-2nd, pre-3rd, post-6 months			Post-6 months, post-12 months, post-24 months
Urine	E, pre-2nd, pre-3rd, post-6 months			Post-1 week, post-3 months, post-6 months, post-12 months, post-24 months
Semen		E		
Placenta, cord blood	D			
Heel stick blood, meconium				D
Breast milk	Post-1 week, post-3 months			

**Table 5 EARLI behavioral outcome assessments by infant sibling follow-up point<sup>a</sup>**

Assessments	6-month clinic visit	12-month clinic visit	18-month mailing	24-month clinic visit	36-month clinic visit
Autism assessments					
AOSI (Autism Observation Scale for Infants)	X	X			
ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised)					X
ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule)				X	X
SRS (Social Responsiveness Scale)					X
Other behavioral assessments					
CSBS-DP (Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile) Infant/Toddler Checklist	X	X	X		
CBCL (Child Behavior Checklist)					X
MCDI (MacArthur Communicative Development Inventories)		X	X	X	
M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers)			X	X	
Mullen Scales of Early Learning	X	X		X	X
Rothbart Temperament Questionnaires	X				X
SEQ (Sensory Experiences Questionnaire)		X		X	X
Vineland II (Vineland Adaptive Behavior Scales, 2 <sup>nd</sup> edition)	X	X	X	X	X

## Cohorte Autism Birth Cohort - ABC (Norvège, USA)

- + Constituée à partir des cas de TSA détectés dans la cohorte de naissance MoBa , du registre norvégien et d'inclusions directes par des professionnels
- + Screening des TSA dans MoBa à 18 mois (CHAT) et 36 mois (social communication questionnaire) : si positif, bilan (DSM IV, ADI, ADOS, Vineland, Mullen...)
- + **518** cas identifiés (prévalence = 0,7%) > via les registres et peu via screening précoce à 18 mois (peu sensible)

**Table 2.** ABC Study: Clinical Assessment Components.

<b>Dimension</b>	<b>Standardized instrument</b>	<b>Mode</b>
ASD symptoms	Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R) (5)	Parent interview
ASD symptoms	Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), First Edition (6)	Child structured observation
Cognitive function	<i>Children aged 3-5 years:</i> Stanford-Binet Intelligence Scale, 5 <sup>th</sup> Ed. (SB-5) (60)	Child test
	<i>Children aged ≥6 years:</i> Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (61)	Child test
	<i>Children too low-functioning for SB-5/WASI:</i> Mullen Scales of Early Learning (62)	Child test
Language function	Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) (63), communication sub-domain	Parent interview
Motor function	Mullen Scales of Early Learning (62), motor domain	Child test

**Other assessment components**

Physician history-taking: Full medical and developmental history

Physical examination: Neurological function, dysmorphic traits

Photography: Frontal and side photos of head, photos of skin lesions (if any)

Anthropometric measurements: Length, weight, head circumference

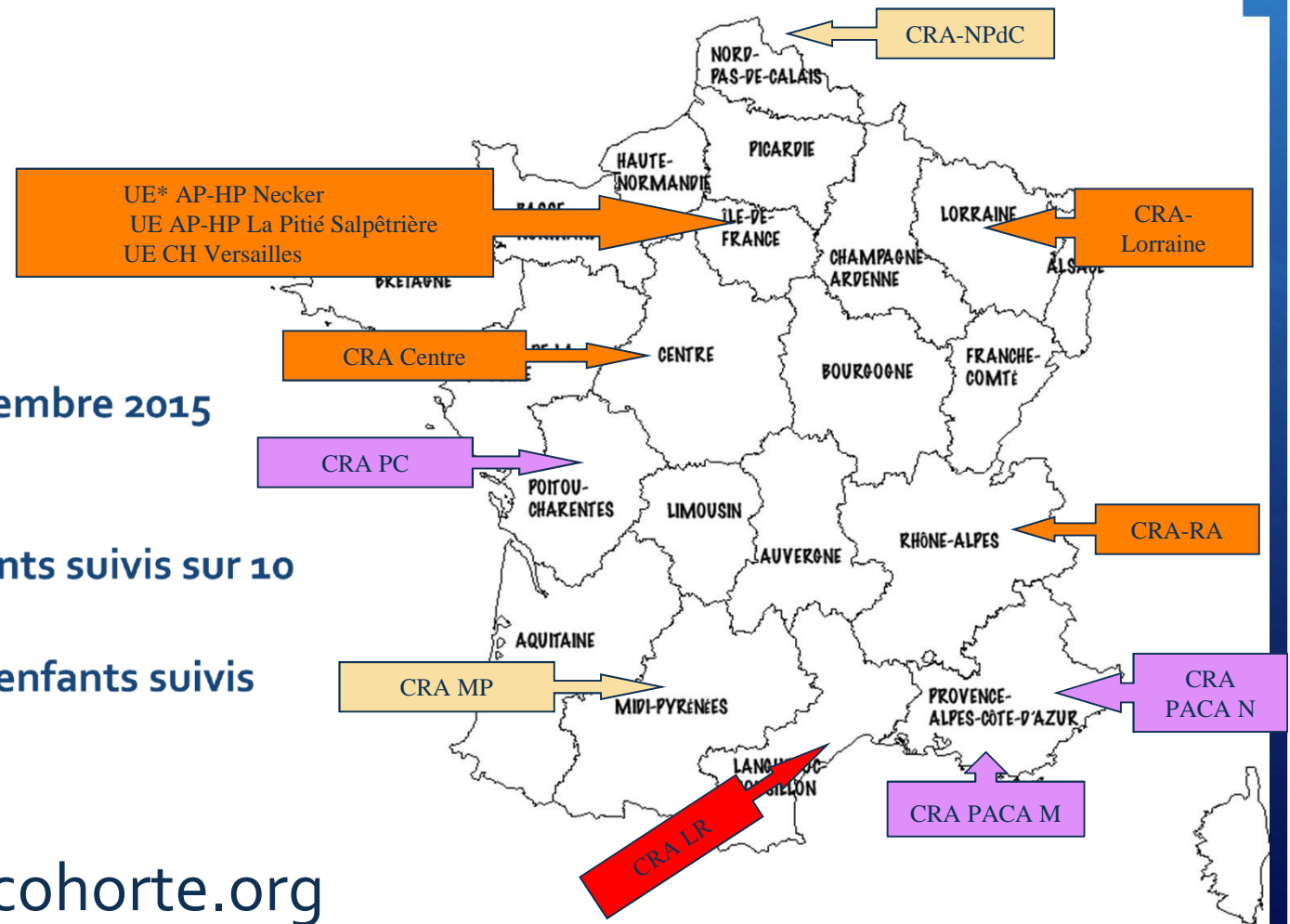
**Table 3.** ABC Study: Pre-Assessment Forms (Parents and Teachers).

<b>Dimension</b>	<b>Standardized instrument</b>
Psychiatric difficulties <sup>a</sup>	<i>Children aged 3-years:</i> Early Childhood Inventory – version 4 (ECI-4) (64,65) <i>Children aged ≥6 years:</i> Child Symptom Inventory – version 4 (CSI-4) (66)
Language function	Child Development Inventory (CDI) (67)
Executive function	Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (68,69) Preschool version for ages 3-years, regular version for ages ≥6 years
Temperament	<i>Parents only:</i> Child Behavior Questionnaire (CBQ) (70, 71)
Play and social interaction	<i>Teachers only:</i> Preschool Play Behavior Scale (PPBS) (72)

# Etude Longitudinale d'enfants avec autisme, cohorte ELENA (France)

- + Démarrage en septembre 2015
- + 15 centres
- + Objectif : 1000 enfants suivis sur 10 ans
- + Actuellement >350 enfants suivis

[www.elena-cohorte.org](http://www.elena-cohorte.org)





# Messages clés

- + Cohortes indispensables pour comprendre les processus développementaux et leurs troubles
- + Cohortes pédiatriques internationales peu nombreuses mais devenues très spécifiques et translationnelles impliquant des coûts élevés
- + Big data peu compatibles avec « phénotypage » précis
- + Différents design selon les objectifs : facteurs de risque (cohorte de naissance); facteurs pronostiques (cohorte à long terme)

# Deuxième partie



# Modèle biopsychosocial

- + Approche des maladies dans laquelle est envisagée l'implication simultanée possible de facteurs biologiques, psychologiques, socio-environnementaux.
- + Illustration du modèle :
  - + Perturbations sévères et irréversibles du développement cérébral lors de privation affective précoce

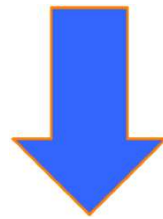
# Facteurs génétiques

## + Arguments épidémiologiques:

- + Familles multiplex : récurrence de TSA dans les fratries (7%)
- + Taux de concordance élevé chez les MNZ : 70% pour l'autisme et 90% pour le spectre
- + Traits autistiques (isolement social, comportements stéréotypés) chez les apparentés
- + .....

## Centaine de gènes incriminés mais...

- + certains aspects épidémiologiques inexpliqués par les seuls facteurs génétiques (ex: Tx concordance <100% chez MZG)



**Facteurs environnementaux interagissant avec les facteurs génétiques**

# Argument indirect : Prévalence des TSA

1975: 1/5000

1985: 1/2500

1995: 1/500

2000: 1/150

2004: 1/125

2006: 1/110

2008: 1/88

**2010: 1/68**

Consensus sur la hausse mais pas sur ses raisons (Croen 2002); seul 27% de cette hausse serait due au changement individuel de dg (RM / TSA) (King 2009).

# Argument direct : antécédents périnataux

**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

---

# Argument direct : exposition anténatale aux toxiques

- + Vulnérabilité établie du développement cérébral en cas d'exposition précoce aux toxiques
- + Nombreux toxiques incriminés chez l'homme dont les + connus = organophosphorés....
- + Milliers de produits chimiques de synthèse (médicaments, cosmétiques, aliments, carburant..) détectables dans l'air, l'eau voire dans le sang, l'urine, le lait maternel...dont l'effet est à découvrir...

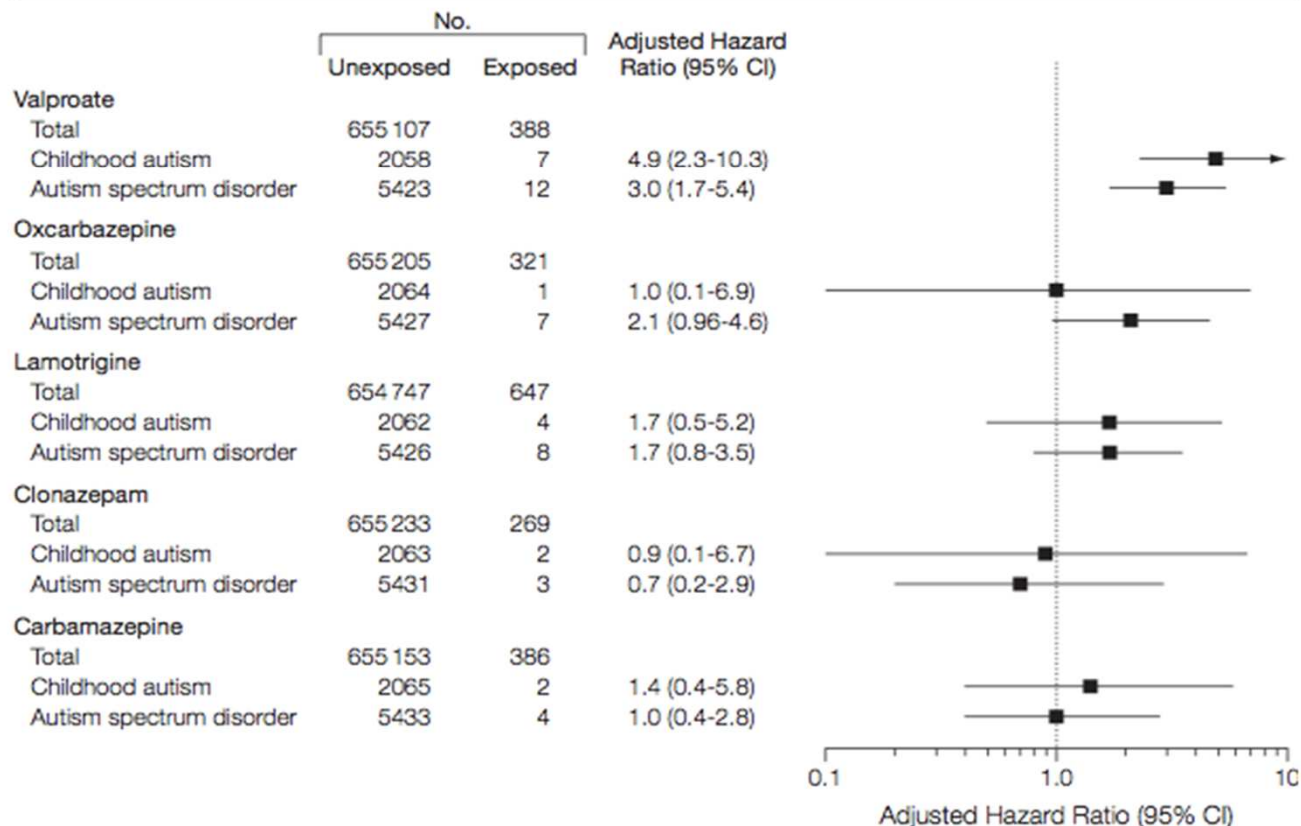


# Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism

2014 JAMA.

Jakob Christensen, PhD

**Importance** Valproate is used for the treatment of epilepsy and other neurological conditions. This study compares the risk of autism spectrum disorders and childhood autism in offspring of women who used antiepileptic drugs as monotherapy during pregnancy compared with offspring of women who did not use the individual antiepileptic drug.



PUBLISHED IN FINAL EDITED FORM AS:

*Pediatrics*. 2006 December ; 118(6): e1845–e1859. doi:10.1542/peds.2006-0338.

## **Impact of Prenatal Chlorpyrifos Exposure on Neurodevelopment in the First 3 Years of Life Among Inner-City Children**

**Virginia A. Rauh, ScD<sup>a</sup>, Robin Garfinkel, PhD<sup>a</sup>, Frederica P. Perera, DrPH<sup>a</sup>, Howard F. Andrews, PhD<sup>a</sup>, Lori Hoepner, MPH<sup>a</sup>, Dana B. Barr, PhD, DLS<sup>b</sup>, Ralph Whitehead, MPH<sup>b</sup>, Deliang Tang, DrPH<sup>a</sup>, and Robin W. Whyatt, DrPH<sup>a</sup>**

**Insecticide organophosphoré  
Cohorte d'enfants exposés durant la grossesse :  
gestation + courte, PN + faible, davantage de RM,  
hyperactivité et « TED »**

# Messages clés

- + interaction continue de facteurs génétiques et environnementaux, multiples et non spécifiques dans le risque de troubles du neuro-développement, notamment les TSA
- + Rôle de ces facteurs de risque encore mal définis mais indispensable à découvrir dans une perspective de santé publique et de prévention
- + Focus récent sur le rôle important de l'exposition précoce aux facteurs environnementaux jusque là moins étudiée

# Conclusion

- + Dans les TSA, processus développementaux complexes relevant de l'interaction continue de facteurs biologiques, et environnementaux encore mal connus.
- + Etudes de cohorte essentielles pour comprendre ces processus : doivent être de grande taille, débuter tôt avant l'apparition des TSA, prendre en compte de multiples variables d'intérêt et se poursuivre longtemps .

“Knowledge is the antidote to fear.”

-Ralph Waldo Emerson, Essayist, lecturer, poet

