



Autisme et Prématurité en Basse Normandie

Rapport d'activité : premiers résultats

Titre initial :

Mise en œuvre d'une enquête à domicile : Autisme et prématurité en Basse-Normandie

Porteur de projet et rédacteur du rapport d'activité : Anne Boissel

Sommaire :

1. Présentation générale :	3
1.1 Equipe de recherche :	3
1.2 Rappel et bref historique de la recherche :	4
2. Projet scientifique :	5
2.1. La question clinique:	6
2.2. Le contexte :	6
2.3. L'état de la question :	13
3. Les objectifs scientifiques	16
4. La méthodologie employée	17
4.1. Volet CRA-UD-PREMAT	17
4.2. Volet TOPP 5	17
5. Le déroulé de l'étude	19
6. Les résultats	19
6.1 Résultats du volet CRA-UD-PREMAT	19
6.2 Résultats du volet TOPP 5	36
7. Les limites de l'étude	39
8. La valorisation de l'étude	39
8.1. Publications en rapport avec le thème de l'étude :	39
8.2. Communications orales	40
8.3. Communication affichée :	40
9. Conclusion et perspectives	40
11. Bibliographie	42
Annexe : Grille conçue et utilisée pour le volet CRA-UD-PREMAT	47

1. Présentation générale :

Ce rapport d'activité concerne la convention de recherche :
CONVENTION DE RECHERCHE N°2200476941 NOTIFIÉE LE 7 NOVEMBRE 2011
Modifiée par l'avenant n°1 du 25 octobre 2012

1.1 Equipe de recherche :

Porteur de projet rédacteur du rapport d'activité : Anne Boissel

Maître de conférences à l'université de Rouen (depuis 2012), laboratoire PSYNCA et chercheur associé au laboratoire CERReV de l'Université de CAEN-Basse-Normandie

Co-direction de la recherche: Professeure Nadine Proia Lelouey, Laboratoire CERReV, UCBN.

Professeur Bernard Guillois, Service de Néonatalogie du CHRU de Caen

Professeur Jean-Marc Baleyte, Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHRU de Caen

Chercheurs associés:

- *Service de Néonatalogie :*
 - Docteur Valérie Datin-Dorrière.
- *Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent :*
 - Docteur Edgar Moussaoui, médecin coordonnateur du CRA
 - Docteur Laetitia Auffray praticien hospitalier
 - Laetitia Bon, neuropsychologue CRA
 - Docteur Gwenaëlle Andro praticien hospitalier.
- *Laboratoire CERReV, UCBN :*
 - Arielle Bataille, ingénieur de recherche
 - Cyril Coinaud, Ingénieur Support de la Plateforme Universitaire de Données de Caen
 - Caroline Hurvy, maître de conférences Université de Caen
 - Gladys Johnston, maître de conférences Université de Caen

1.2 Rappel et bref historique de la recherche :

Le projet : « Mise en œuvre d'une enquête à domicile : Autisme et prématurité en Basse-Normandie » a été déposé en septembre 2010. La convention de recherche a été signée en novembre 2011.

Ce projet prévoyait :

Les motivations :

Afin de préparer une recherche sur l'autisme et la grande prématurité (PHRC prévu en 2012 au CHU de Caen et à l'université de Caen-Basse-Normandie), nous souhaitons mettre en œuvre une pré-recherche sur la prévalence des syndromes autistiques chez les grands prématurés de Basse-Normandie par une étude rétrospective menée chez les enfants grands prématurés nés en 2005 au CHU de Caen.

Nous utiliserons le questionnaire ADI-R, recommandé par la Haute Autorité de la Santé dans son rapport sur « L'état des connaissances sur l'Autisme et autres troubles envahissants du développement. » réactualisé en janvier 2010, complété par un K.ABC pour l'évaluation de l'efficacité intellectuelle.

Cette évaluation est prévue à domicile lors d'un entretien de 4 h environ, afin de favoriser les échanges détendus hors du contexte de l'hôpital. De plus cela permet aux familles d'être maître du cadre de l'évaluation ce qui renverse la position habituelle du chercheur. Le responsable de la recherche a une longue expérience des visites à domicile que ce soit dans un cadre clinique ou de recherche.

Les objectifs :

- 1) Mise en œuvre de l'enquête à domicile « Autisme et Prématurité »*
- 2) Repérer l'existence d'un syndrome autistique chez les anciens grands prématurés de Basse Normandie nés en 2005.*
- 3) Comparer ces résultats avec ceux obtenus en Grande-Bretagne (étude EPICURE).*
- 4) Préparer une étude prospective plus vaste sur les critères de risque d'apparition d'un syndrome autistique chez les grands prématurés.*

Apports attendus :

Cette recherche est la première à être effectuée en France dans ce domaine précis. Les résultats permettront d'avoir une base d'échange et de comparaison avec les recherches à l'étranger et en particulier européennes (EPICURE).

Elle s'inscrit dans une démarche qualitative à côté de la grande étude EPIPAGE. Elle devra permettre la mise en place d'une recherche plus élargie sur le versant prospectif afin d'affiner le dépistage précoce de cette pathologie chez les grands prématurés.

Entre septembre 2010 et octobre 2012, nous avons au fil des séances du comité de pilotage comprenant le service de pédopsychiatrie du CHU de Caen dirigé par le Professeur BALEYTE, le service de néonatalogie dirigé par le Professeur GUILLOIS et le laboratoire CERReV de l'université de Caen représenté par le professeur Nadine PROIA –LELOUEY et moi-même (Anne Boissel, porteur du projet), modifié le projet présenté ci-dessus. En effet, malgré tout l'intérêt que présentait l'enquête à domicile, il y avait un risque important de perdus de vue ou de non réponses des familles. Ainsi dans un premier temps il a semblé préférable d'exploiter une base de données, la base PREMAS 32 dans le service de néonatalogie sur le suivi des anciens prématurés pour avoir un aperçu de l'existence de troubles de comportement pouvant s'apparenter à un Trouble du Spectre Autistique à 5 ans. D'autre part le service de pédopsychiatrie a proposé d'élargir la recherche rétrospective à l'examen de ses dossiers à l'intérieur du Centre Ressources Autismes et de l'Unité de Dépistage, c'est à dire partir des dossiers des enfants diagnostiqués autistes et prématurés.

Ce changement de méthodologie gardait l'objectif principal de l'étude à savoir : Le repérage ou non de syndromes autistiques dans la populations des enfants prématurés et si oui une première approche de leurs caractéristiques cliniques. Les résultats pouvant être comparés avec les résultats des études internationales. Enfin si ce travail de repérage qualitatif garde aussi l'objectif de servir de base à une enquête prospective ultérieure sur la prévalence de l'autisme chez les anciens prématurés, cette enquête s'oriente actuellement vers un projet de recherche multi-centrique.

C'est pourquoi en octobre 2012 nous avons demandé la modification de la convention avec la signature d'un avenant n° 1 dont l'objet était la modification de l'annexe financière (financement d'un chercheur pour l'exploitation des dossiers en remplacement des frais de déplacement) et la prolongation de la durée de la convention.

Dès lors, après accord de la DREES-MIRE et signature de l'avenant en octobre 2012, l'enquête rétrospective s'est faite sur dossiers et sur deux volets :

1. Un volet appelé « CRA-UD-PremaT » :
Étude rétrospective sur dossier du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHU de CAEN en particulier du Centre Ressources Autisme (CRA) et de l'Unité de Diagnostic (UD).
2. Un volet appelé TOPP 5: « T O (TrOubles) P(psycho) P (prema) 5 » :
Étude rétrospective sur dossier du service de néonatalogie à partir de la base PREMAS 32.
La base Prémas 32 est une base informatique anonyme de données remplies par les consultants du service de néonatalogie lors des consultations de suivi des grands prématurés ou par les parents eux-mêmes.

2. Projet scientifique :

2.1. La question clinique:

En avril 2010, paraissait dans la revue « The Journal Of Pediatrics » un article de Samantha Johnson, Neil Marlow et collaborateurs, faisant état des derniers résultats de l'étude Epicure en Grande-Bretagne : « Autism Spectrum Disorders in Extremely Preterm Children ». Cette étude montre que, chez les très grands prématurés (moins de 26 semaines), le risque de développer un syndrome autistique est multiplié par 65.

Il n'y a pas eu de recherche spécifiquement menée sur l'autisme chez les prématurés en France.

Si le risque moteur - 9% des enfants de la cohorte Epipage, (Ancel, 2010) - et cognitif (en particulier les difficultés visio-spatiales et les problèmes dyspraxiques) sont maintenant bien connus des équipes qui travaillent avec ces enfants (Barray, 2008) (Larroque, 2008), l'attention n'a jamais été vraiment portée en France sur cet aspect possible des séquelles. Pourquoi ?

- Est ce parce qu'il y a moins voire très peu de syndrome autistique chez les grands prématurés en France et dans ce cas :
 - Est-ce lié à la prise en charge médicale et néonatale plus efficace ?
 - Est-ce dû à la précocité de la prise en charge des enfants prématurés en France ?
- Ou bien il existe une proportion équivalente de syndrome autistique chez les grands prématurés en France que dans les études anglo-saxonnes mais nous ne les repérons pas parce que :
 - Nous n'utilisons pas les mêmes critères pour définir les syndromes autistiques ?
 - Nous ne dépistons pas systématiquement cette pathologie chez les grands prématurés parce que nous n'utilisons pas les mêmes outils que les équipes anglo-saxonnes ?

Autant de questions qui méritent de s'y attarder, ne serait-ce qu'en raison de l'importance démographique de la prématurité et de la connaissance de plus en plus fine des risques de séquelles cognitives et comportementales chez les grands prématurés.

L'enjeu est de taille.

D'une part, les enfants avec troubles précoces de l'instrumentation, c'est à dire liés à des séquelles neurodéveloppementales, des fonctions communicatives et émotionnelles ont une interaction avec les partenaires plus difficile à établir et maintenir, ce qui peut potentiellement accentuer leurs troubles. D'autre part, les troubles instrumentaux et l'autisme ne requièrent pas les mêmes prises en charge. Enfin, on sait que le devenir des troubles autistiques dépend de la précocité de la prise en charge. Il est donc primordial de pouvoir évaluer des facteurs de risque, afin de mieux dépister les TSA au sein de cette population, et de pouvoir le plus rapidement possible offrir des soins adaptés.

2.2. Le contexte :

2.2.1. La prématurité :

2.2.2.1. Définitions :

Est prématurée toute naissance qui survient avant 37 semaines d'aménorrhée (SA), soit 35 semaines de grossesse.

La durée d'une grossesse à terme est de 41 semaines d'aménorrhées, soit 39 semaines de grossesse.

Au sein de cette prématurité globale, il faut distinguer :

- La prématurité modérée et tardive : de 33 SA à 36 SA+ 6 jours
- Grande prématurité : de 28 à 32 SA + 6 jours
- L'extrême prématurité : avant 28 semaines.
- Avant 22 semaines d'aménorrhée, on parle de fausse-couche.

2.2.2.2. Epidémiologie

- En Europe on estime qu'elle varie suivant les pays de 5.5 à 11.4% - avec une moyenne de 7.1% des naissances vivantes.
- Aux Etats-Unis elle était de 12,7 % en 2005.
- En France, la prématurité représente environ 50 000 naissances par an. Elle augmente régulièrement depuis une vingtaine d'années. Elle est passée de 5,9% en 1995 à 7,4% en 2010 (données DREES, 2011)
- La grande prématurité représente environ 1,6% des naissances en France en 2005 (AUDIPOG, 2007)
- Les associations de parents (EFCNI¹) estiment ces chiffres sous-évalués en 2010. Ils énoncent 20% pour les E.U et 10% pour l'Allemagne.

2.2.2.3. Particularités de la prématurité :

2.2.2.3.1 : La prématurité augmente en France comme à l'étranger :

- Aux USA de 9,5% en 1981, elle atteint 12,7% en 2005
- En France de 5,9% en 1995 à 7,4 % en 2010 (DREES, 2011).
- En France, la grande prématurité < 33 SA, augmente régulièrement. Elle représentait 1,3 % en 2002 et 1,6 % en 2005
- Au Portugal, elle est passée de 6.8% in 2004 à 9.0% en 2008 – une augmentation de 32%.

2.2.2.3.2. : Augmentation de la prématurité.

Les causes de l'augmentation de la prématurité sont multiples citons parmi elles l'augmentation des grossesses multiples et des grossesses uniques par procréation médicalement assistée.

2.2.2.3.2.1. Les grossesses multiples :

Près de 50% des enfants nés de grossesses multiples sont prématurés (en dessous de 37 semaines), et 4,1% d'entre eux naissent à moins de 28 semaines.

Un tiers des enfants admis en service de néonatale intensive d'après EPIBEL (Vanhaesebrouck, 2006) est issu de grossesses multiple. Les données sont comparables en Europe (EPICURE et EPIPAGE).

¹ The European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI)

² Ces premières assises ont été organisées par SOS Préma et la Société Française de Néonatalogie en face de l'Assemblée Nationale. 7

³ Reed G, Daumerie N, Marsili M, Desmons P, Lovell A, Garcin V, Roelandt J-LL. *Développement de*

Elles ont augmenté entre les années 1975 (1% des naissances) et 2005 (3,5%). Mais elles sont stables depuis cette date. L'augmentation de la fréquence des naissances multiples, est liée d'abord à une augmentation de l'âge de la mère, mais aussi aux traitements contre l'infertilité (DREES, 2011).

Incidence de l'âge de la mère :

L'âge de la mère est supérieur à 35 ans dans 21% des grossesses multiples (double de celui observé dans l'ensemble de la population des femmes enceintes) de plus 18% des enfants étaient le fruit d'une procréation médicalement assistée, soit 5 fois le taux observé dans la population globale. Ceci suggère un lien très probable avec l'utilisation de techniques de procréation assistée.

Incidence de la situation sociale :

Le taux de prématurité des femmes ayant des ressources provenant d'aides publiques ou n'ayant aucune ressource était de 8,5 % au lieu de 6,3 % chez les femmes ayant des ressources provenant d'une activité professionnelle, et la proportion d'enfants de poids inférieur à 2500 grammes était respectivement de 9,6 et 5,9 % dans les deux groupes. Le taux de transfert ou d'hospitalisation particulière est également plus élevé dans le premier groupe (11,8 %) que dans le deuxième (8,1%).(DREES, 2011)

2.2.2.3.2.2. Les Procréations Médicalement Assistées : L'incidence des FIV

Toujours d'après le rapport de la DREES, « 6% des naissances font suite à un traitement contre l'infertilité. La part des accouchées ayant bénéficié d'un traitement contre l'infertilité est quasiment stable depuis 2003, entre 5 % et 6 %. Mais la fécondation in vitro (FIV) concerne désormais autant de femmes que le traitement par inducteur de l'ovulation seul, soit 2,3 % des accouchements, alors que l'insémination artificielle concerne un accouchement sur 100 ».

Les femmes bénéficiant d'une FIV ont en moyenne deux ans de plus que l'ensemble des femmes. Et 6% d'entre elles ont plus de 40 ans (contre 2% dans l'ensemble de la population)

2.2.2.3.3 : Les facteurs de risque d'un travail prématuré (Ancel, 2009)

les mécanismes en cause dans la survenue d'un travail prématuré se heurent encore au manque de connaissances dans ce domaine.

- L'existence d'un précédent accouchement prématuré (x2,5) (Mercer, 1999)
- La situation sociale défavorisée de la mère : les mères en France ayant un niveau d'études supérieures ont un taux de naissance prématurée de 4,2 % en 2003 contre 9,2% pour celles qui ont un niveau d'études primaire (AUDIPOG, 2003). Cette dimension sociale est soulignée dans les différentes études épidémiologiques, les mères présentant un haut niveau de stress psychologique ou social ayant un risque multiplié par 2 d'accouchement prématuré. (Goldenberg, 2008)
- La dépression pendant la grossesse (presque x2) (Dayan, 2006) (Orr, 1995).
- Le tabac (x1,2 à 1,3). On note une nette diminution du tabagisme depuis une douzaine d'années.
- L'âge de la mère : en dessous de 19 ans ou au-dessus de 37 ans.
 - Plus de 35 ans le risque de prématurité est multiplié de 1,3 à 1,5 (Goldenberg, 2008)

- L'infection intra-utérine.(Goldenberg, 2008)
- L'existence de naissance prématurée chez les ascendants (Porter, 1997) ou les sœurs (Winkvist, 1998).

On remarquera dans ces études, à côté de l'impact des facteurs médicaux, l'importance des facteurs environnementaux et sociaux dans la prématurité souvent intriqués aux premiers.

2.2.2.4. Le devenir des anciens prématurés

Les premières publications concernant le devenir à long terme des grands prématurés de faible poids se sont focalisées, dans un premier temps, sur l'identification des morbidités neurologiques, sensorielles, cognitives. La grande prématurité a un impact considérable sur le devenir neuro-développemental de ces enfants (Larroque, 2004). Elles soulignent le risque de handicap durable, alertent quant aux conséquences sur la qualité de vie l'enfant et de sa famille et insistent sur ses implications dans la société (Moster, 2008)

Plusieurs enquêtes ont été menées en Europe : d'abord en en Grande-Bretagne (sur les extrêmes prématurés : EPICure depuis 1995), puis en France (EPIPAGE depuis 1997), en Belgique (EPIBEL depuis 1999) et en Norvège (1999-2000) (Markestad, 2005), se sont penchées sur le devenir des anciens grands prématurés.

EPICure (Marlow, 2005) a montré l'existence d'un taux de handicap sévère à modéré pour la moitié des enfants de < 26 semaines à l'âge corrigé de 30 mois et des difficultés d'apprentissage importantes chez 40% à l'âge de 6 ans, 13% étaient dans un circuit spécialisé et 53% d'entre eux nécessitaient une aide spécialisée quand ils étaient à l'école ordinaire.

EPIPAGE (2008), en France, a donné les résultats suivants :

- À l'âge de 5 ans près de 40% des grands prématurés (< 33 semaines) présentent des troubles moteurs, sensoriels ou cognitifs.
- 1/3 ont encore besoin d'aide spécialisée, dont 42 % de très grands prématurés (< 28 semaines)
- 9% ont une paralysie cérébrale : un tiers de ces enfants ne marchent pas ou marche avec aide.

Il est à noter que ces résultats ont soulevé beaucoup d'émotions dans un premier temps, voire de doutes aussi bien dans les familles (cf. forum du site de SOS-Préma) que chez les professionnels (par exemple réactions des professionnels durant les congrès de l'ANECAMSP). Depuis le dépôt de notre dossier à la CNSA, le paysage en France a évolué, et la question des séquelles et du suivi des grands prématurés fait l'objet de nombreuses interventions et colloques. Cette mobilisation des familles et des professionnels a permis l'ouverture des premières assises sur la prématurité le 10 octobre 2013².

² Ces premières assises ont été organisées par SOS Préma et la Société Française de Néonatalogie en face de l'Assemblée Nationale.

2.2.2. L'autisme

2.2.2.1. Définition

En 1983, Lorna WING met en évidence trois traits caractéristiques en démontrant leur prévalence dans le cadre de l'autisme et des troubles du développement :

1. troubles de la communication verbale et non-verbale
2. troubles des relations sociales
3. centres d'intérêt restreints et/ou des conduites répétitives.

Dénommée plus tard *triade autistique*, elle est devenue un critère prépondérant d'identification et est utilisée dans les deux classifications internationales la CIM 10 et le DSM IV.

Si la triade autistique décrite par Lorna WING, tend à être appliquée à la définition de l'autisme dans sa forme mise en évidence par Léo Kanner en 1943, elle reste représentative d'un spectre plus large que cette première définition, qui est sous-tendu dans la notion de Troubles Envahissants de Développement.

La CIM-10, définit notamment les Troubles Envahissants du Développement (TED) par :

« Une perturbation caractéristique du fonctionnement dans chacun des trois³ domaines psychopathologiques suivants: interactions sociales réciproques, communication, comportement (au caractère restreint, stéréotypé et répétitif). »

Le DSM-IV reprend ces trois domaines:

1. La communication (on observe des déficiences qualitatives) ;
2. Les interactions sociales (on observe également des déficiences qualitatives) ;
3. Les centres d'intérêt (on note qu'ils sont restreints, répétitif, stéréotypés).

Et pour les deux classifications est ajouté le critère de **début avant 30 mois**.

L'autisme infantile est une des catégories des TED.

La Haute Autorité de la Santé recommande l'utilisation de la CIM 10 et du DSM IV pour diagnostiquer l'autisme et les troubles envahissants du développement.

On attend les conséquences des révisions prochaines, de ces deux classifications qui vont peut-être apporter des modifications à la définition actuelle de l'autisme (notamment avec l'introduction de la notion de Trouble du Spectre Autistique dans le DSM V, cf, plus loin).

Dans cette étude nous utiliserons la CIM 10.

Les TED (F84) sont classés par la CIM-10 dans les troubles du développement

³ Reed G, Daumerie N, Marsili M, Desmons P, Lovell A, Garcin V, Roelandt J-LL. *Développement de la CIM-11 de l'OMS dans les pays francophones*. L'Information psychiatrique 2013 ; 89 : 303-9

psychologique : « Les TED sont un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations ».

Dans la CIM 10, les TED se répartissent en :

Huit catégories de TED sont identifiées dans la CIM-10, dont les critères diagnostiques sont précisés :

1. autisme infantile : c'est un trouble envahissant du développement qui apparaît précocement dans l'enfance puis concerne tous les âges de la vie. Il peut altérer dès les premiers mois de vie la communication et l'interaction sociale;
2. autisme atypique : il se distingue de l'autisme infantile en raison de l'âge de survenue ou de la symptomatologie, ou de l'âge de survenue et de la symptomatologie
3. syndrome de Rett ;
4. autre trouble désintégratif de l'enfance ;
5. hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés;
6. syndrome d'Asperger ;
7. autres troubles envahissants du développement (critères diagnostiques non précisés par la CIM-10) ;
8. trouble envahissant du développement, sans précision (critères diagnostiques non précisés par la CIM-10).

Dans cette étude seront utilisés les termes d'autisme infantile typique et atypique, de syndrome d'Asperger et de Autres Trouble Envahissant du Développement. Les autres catégories diagnostiques n'ont pas été retrouvées dans notre population.

La notion de Troubles du Spectre Autistique introduite en 1988, permet d'inclure les autres troubles représentatifs de la triade autistique sans pour autant les confondre avec l'autisme infantile. Elle introduit un aspect dimensionnel à la notion d'autisme. Cette notion est largement utilisée dans les publications internationales, en particulier dans le domaine qui nous concerne celui de la prématurité et de l'autisme. Les définitions actuelles des troubles du spectre autistique intègrent les données suivantes :

- des manifestations dans la petite enfance, mais des formes atténuées peuvent apparaître plus tard ;
- des handicaps dans le langage et la communication, dans les interactions sociales; comportements et intérêts stéréotypés et répétitifs ;
 - le niveau intellectuel peut être déficient et/ou développement de talents inhabituels.

Cette notion va être introduite dans les prochaines classifications. Sauf dans le rapport des études internationales, nous n'utiliserons pas cette notion dans notre étude.

2.2.2.2. Données épidémiologiques

La fréquence exacte de l'autisme est toujours sujette à controverse. Ceci tient la plupart du temps à l'utilisation des définitions de l'autisme. Il est actuellement admis dans les publications internationales sur l'autisme, la référence à l'Autism Spectrum Disorder (ASD), donc aux troubles envahissants du développement ce qui élargit considérablement la population par rapport à une définition de l'autisme selon la description princeps de Leo Kanner.

Dans ce cadre international, plusieurs publications font état d'un taux de prévalence de plus de 60 enfants sur 10 000 touchés par une forme d'autisme, soit 1 enfant sur 156 (Fombonne, 2009).

Dans le document de l'HAS de 2010,

- La prévalence estimée pour l'ensemble des TED, dont l'autisme, est de 6 à 7 pour 1 000 personnes de moins de 20 ans ;
- La prévalence des TED avec retard mental est estimée entre 2 et 3 pour 1 000 personnes dans cette même population.
- La prévalence estimée pour l'autisme infantile (premier diagnostic de la CIM 10 et qui se rapproche le plus de la définition initiale de Kanner), est de 2 pour 1 000 personnes de moins de 20 ans, alors que celle de l'autisme selon la définition de l'époque était de 0,4/1 000 personnes dans les années 1960-1970.

Se pose la question de la raison de cette évolution de la prévalence d'autistes diagnostiqués. Les réponses proposées sont une amélioration du diagnostic, une inclusion plus large d'enfants auparavant considérés d'une autre manière, c'est-à-dire autrement diagnostiqués, ou encore une augmentation du nombre d'autistes.

Il est possible qu'avec l'introduction du DSM V, il y ait une modification de la prévalence dans le sens d'une diminution de diagnostic.

En appliquant les critères proposés pour le DSM-5 sur plusieurs centaines de dossiers, des chercheurs de l'université de Yale ont rapporté des conséquences importantes⁴: tandis que peu d'enfants non diagnostiqués avec le DSM-IV se voyaient attribuer un diagnostic avec les nouveaux critères, seulement 60 % de ceux qui avaient un diagnostic avec le DSM-IV le conservaient. Cette étude a fait l'objet de débats notamment sur l'existence d'autres catégories diagnostiques non prises en compte par les auteurs de Yale.

Quoi qu'il en soit, il se pourrait que la population définie avec le DSM-5 soit différente de celle définie avec le DSM-IV.

⁴ McPartland JC, Reichow B, Volkmar FR. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012 Apr;51(4):368-83.

2.3. L'état de la question :

2.3.1. Préambule

Nous avons dans un premier temps fait une recherche exhaustive de la littérature sur le lien entre autisme et prématurité.

Cette recherche a abouti à la rédaction d'un article co-signé par Lisa Ouss, Luis Alvarez et Anne Boissel paru en 2012 dans les « Archives de Pédiatrie » et intitulé « Autisme et prématurité, état des lieux ». Nous en extrayons ici les principales données en y insérant quelques nouvelles études.

Outre les conséquences sur le devenir cognitif, neurosensoriel et moteur, il est remarquable de noter dans les publications sur les séquelles des grands prématurés, la forte prévalence de troubles du comportement, troubles émotionnels, et troubles de l'attention tout au long de la vie, qui interfèrent donc avec les compétences sociales et communicatives (Hille E, 2001)

Ce n'est que depuis une dizaine d'années qu'ont été identifiés avec plus de précision des troubles appartenant aux Troubles du Spectre Autistique (TSA). Les études prospectives sur ce thème sont rares, et c'est donc les résultats de l'étude EPICURE chez les extrêmes prématurés en 2011 qui ont focalisé notre attention sur cette dimension psychopathologique.

Les raisons de cet intérêt tardif sont probablement de plusieurs ordres:

D'une part, ces troubles chez les anciens prématurés n'ont été identifiés comme tels que récemment, certainement grâce au fait d'une meilleure identification générale des TSA dans la population générale : leur prévalence estimée a augmenté depuis environ 20 ans pour se stabiliser actuellement à environ 0,6% de la population générale (Fombonne, 2005), alors que parallèlement la prévalence du retard mental a baissé : certains TSA étaient certainement à tort diagnostiqués comme des retards mentaux (Croen LA, 2002) .

D'autre part, il est difficile et coûteux d'identifier ces troubles au sein de larges populations, par ailleurs largement évaluées et suivies. L'identification de l'autisme requiert des équipes formées, des évaluations diagnostiques longues.

Enfin, la troisième raison a trait à la symptomatologie particulière des TSA parmi les patients avec atteinte neurologique, ce qui est probablement le cas des grands prématurés, et qui rend le diagnostic encore plus difficile.

Deux types d'études se sont succédés. Les unes rétrospectives, montrant le taux élevé de prématurés dans les cohortes d'enfants avec TSA, les secondes, plus récentes, prospectives, encore peu nombreuses, aux résultats variables mais soulignant aussi ce risque tout en le relativisant.

2.3.2. Les études rétrospectives :

En Norvège (Moster, 2008), une étude basée sur les registres de naissance de tous les nourrissons nés vivants en Norvège entre 1967 et 1983 en les croisant avec les

registres nationaux sur le handicap mental, et suivis jusqu'en 2003, alors qu'ils avaient entre 20 et 36 ans, a montré un taux de prévalence de l'autisme chez les personnes nées prématurées, proche de celui trouvé dans la population tout venant : 0,6%. Ce chiffre augmente avec la gravité de la prématurité (risque multiplié par 10 pour les naissances entre 23 et 27 SA). On peut cependant s'interroger sur le taux étonnamment faible de TSA dans cette cohorte (0,6%), proche de la prévalence des TSA dans la population générale. Il faut rappeler que cette étude a été faite à partir de registres ne recensant que les adultes recevant une pension d'invalidité pour handicap de type TSA réduisant la capacité de travail de plus de 50%, et ce biais a pu sous-évaluer les résultats. Une autre étude rétrospective publiée en 2009 par Buchmayer, a identifié, dans la base de données du registre national suédois des résumés d'hospitalisation, 1216 enfants ayant reçu des soins hospitaliers pour un TSA, diagnostiqué avant l'âge de 10 ans à l'aide de la CIM 10, entre 1987 et 2005. Parmi eux, 868 (71,4%) présentaient un autisme infantile et 348 (28,6%) avaient reçu un diagnostic d'autres troubles autistiques. Une population témoin de 6080 enfants a été appariée respectant le genre, l'année et le lieu de naissance, de sorte que pour chaque sujet, cinq enfants contrôles ont été choisis de manière randomisée. Dans un deuxième temps, les chercheurs sont allés puiser dans le registre national suédois de naissances des informations sur des indicateurs périnataux pour les deux cohortes, croissant ainsi deux bases de données nationales. Les naissances prématurées représentaient **9,8% des cas de la cohorte d'étude** (1,9% nés à ≤ 31 SA, avec un Odd Ratio (OR) de 2,05 et 7,9%, avec un OR de 1,55) contre **6,3% pour les témoins** (1% nés à ≤ 31 SA et 5,3% nés entre 32 et 36 SA). Pour les auteurs, la prise en compte de la part des indicateurs périnataux de morbidité maternelle et infantile expliquait dans une large mesure l'impact de la prématurité dans la survenue d'un TSA. Concernant la morbidité maternelle, le risque de développer un TSA augmente avec l'âge de la mère et se majore de 50% par l'antécédent de prééclampsie. Concernant la morbidité infantile, le retard de croissance et l'hypoglycémie doublent le risque et les antécédents d'hémorragie intracrânienne, d'œdème cérébral et de convulsions le triplent, alors que les malformations cardiaques (OR 2,2) et des organes génitaux (OR 2,6) sont surreprésentées. En conclusion, pour ces chercheurs, le risque important de survenue d'un TSA chez les anciens prématurés est le fait, dans une grande mesure, de l'accumulation d'accidents obstétricaux et néonataux, altérant précocement le développement cérébral chez des sujets présentant une vulnérabilité génétique aux contours mal différenciés.

2.3.3. Les études prospectives :

2.3.3.1. Avec outils de dépistage :

Les premières études sur des cohortes de jeunes enfants (Limperopoulos, 2008), (Kuban, 2009) ont trouvé des taux très élevés d'enfants anciens prématurés présentant un dépistage positif aux TSA, suggérant une prévalence entre 19 et 26% dans cette population. Cependant, ces études sont limitées par la méthodologie et surtout la nature des outils utilisés.

Limperopoulos retrouve chez 91 enfants nés à moins de 1500g 26% d'enfants présentant un dépistage positif à la Modified Checklist for Autisms in Toddlers (MCHAT). Ces scores significatifs à la MCHAT sont corrélés au poids de naissance, à l'âge gestationnel, au sexe masculin, à différents événements médicaux prénatals, et aux anomalies à l'IRM.

Kuban, sur une cohorte de 988 enfants nés à moins de 28 SA, (initialement 1249 enfants) survivants et dont les parents ont rempli le questionnaire du MCHAT trouve un premier chiffre de M-CHAT positif pour plus de 21% des enfants (212/988), résultat mis en perspective par l'utilisation d'une régression logistique faisant co-varier la positivité du M-CHAT avec la présence des troubles neuromoteurs, des troubles neurosensoriels et des troubles neurocognitifs.

A propos des troubles neuromoteurs, l'incapacité de marcher, la quadriparésie et la marche avec appareillage s'accompagnent respectivement des risques majorés 23, 13 et 7 fois. Quant aux déficiences neurosensorielles, les enfants sourds et malvoyants présentent un risque 8,4 fois plus important et ceux présentant un quotient de développement inférieur à 70 présentent un risque 13 fois plus élevé. Enfin, une fois les porteurs de ces lésions écartés de l'analyse statistique, 10% des enfants de la cohorte cotent positif au M-CHAT, risque bien supérieur à celui de la population générale, mais inférieur aux publications antérieures (Limperopoulos, 2008).

Les outils utilisés dans ces deux études sont des outils de dépistage et non de diagnostic et les enfants sont très jeunes.

En 2012, Stephens, propose devant le taux élevés de faux positifs au MCHAT chez les mois de 26 SA, de croiser trois outils de dépistage : le PDDST (Pervasive Developmental Disorders Screening test), et deux items de l'ADOS (la réponse au prénom, et à l'attention conjointe). Il exclue de la cohorte les enfants présentant une Infirmité Motrice Cérébrale, une déficience auditive ou visuelle. Sur un seul de ces outils les enfants présentaient un risque de TSA de près de 20%, qui descendait à 1% avec les trois outils. Seule une étude ultérieure avec diagnostic permettra de déterminer le taux effectif de TSA dans cette cohorte.

Ces trois études montrent la difficulté de trouver les outils adéquats pour dépister les enfants de moins de 24 mois, à risque de TSA.

2.3.3.2. Avec outils de diagnostic :

Deux études utilisent des outils diagnostiques, il s'agit d'EPICURE déjà cité avec la publication de 2010 et Pinto-Martin en 2011.

Pour EPICURE, 219 parents d'enfants de 11 ans nés à moins de 26 semaines en Grande Bretagne et Irlande ont été interviewés par téléphone, ou ont répondu à une enquête en ligne à une interview structurée psychiatrique, la Development and Wellbeing Assessment (DAWBA), et à l'aide du Social Communication Questionnaire (SCQ). La prévalence des TSA avec cet outil est de 8% chez ces enfants, et semble indépendamment corrélée au sexe masculin, à un âge de gestation bas, à des anomalies des échographies cérébrales précoces, et à l'absence d'allaitement maternel.

La récente publication de Pinto Martin (2011) relativise également ce risque. Son équipe a suivi de manière prospective et à long terme 1105 enfants au poids de naissance inférieur à 2000g, nés entre 1984 et 1989, et suivis jusqu'à 21 ans. Les adolescents ont été étudiés à 16 ans pour un screening des TSA (utilisant le Social Communication Questionnaire et le Autism Spectrum Questionnaire). A 21 ans, restaient 189 enfants. 60% des adolescents repérés positifs à 16 ans et 24% de ceux qui avaient été négatifs ont été évalués par l'ADI R et l'ADOS, outils diagnostiques. Les auteurs estiment la prévalence des TSA à 5% de leur cohorte, soit dix fois plus que dans la population générale. On notera également le nombre important de perdus de vue.

3. Les objectifs scientifiques

Il s'agit d'une étude rétrospective sur le risque autistique chez les enfants grands prématurés de Basse-Normandie.

L'objectif premier est de savoir :

1. si on retrouve une proportion significative d'anciens prématurés dans la population des enfants avec des Troubles Envahissants du Développement, suivis dans le service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHU de Caen et au Centre Ressource Autisme de Basse Normandie
2. si on retrouve une proportion significative d'enfants à risque d'évolution autistique, à partir de l'étude rétrospective des dossiers des prématurés de moins de 33 semaines suivis jusqu'à l'âge de 5 ans dans le service de néonatalogie.

Cette étude cherchera à établir des données croisées concernant :

- Le domaine neurologique et neuropsychologique ;
- Le domaine psychopathologique ;
- Les données environnementales.

L'idée de cette étude est issue d'une large concertation étroite avec les services de néonatalogie et de pédo-psychiatrie du CHU de Caen.

Les services y participant sont amenés à s'élargir à d'autres partenaires de la région.

L'objectif ultime étant de proposer une action de soutien précoce aux enfants à risque autistique et donc de définir des outils pour débiter cette action de façon ciblée.

Dans ces outils, l'élaboration d'une grille de facteurs de risque sera préconisée. Ces outils devraient permettre d'éviter d'une part les alarmes inutiles et désorganisantes pour l'enfant et sa famille lorsqu'il n'y a pas de risque autistique et d'autre part de permettre une aide thérapeutique et un soutien familial le plus rapidement possible.

L'action précoce a ainsi une visée aussi bien thérapeutique qu'éducative et développementale autant que de prévention du sur-handicap lié aux effets dévastateurs des troubles de la communication sur les interactions entre le bébé et sa famille.

4. La méthodologie employée

4.1. Volet CRA-UD-PREMAT

Étude rétrospective sur dossier du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHU de CAEN en particulier du Centre Ressources Autisme (CRA) et de l'Unité de Diagnostic (UD).

4.1.1. Population :

Les enfants diagnostiqués avec un Trouble Envahissant du Développement (TED) dans le service ci-dessus entre 2007 et 2012.

4.1.2. Méthodologie :

Étude sur dossier et remplissage manuellement d'une grille anonyme comportant des données du dossier du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et des données du service de néonatalogie. (cf annexe).

Les données sont remplies par les cliniciens des deux services.

4.1.2.1. Analyse quantitative :

Étude statistique : proportion et caractéristiques des enfants prématurés dans cette population. Croisement avec les données néonatales du service de néonatalogie du CHU de Caen. Lorsque les enfants sont nés hors du CHU, le médecin du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHU de Caen, demandera au titre du complément d'observation les données néonatales au service de néonatalogie ayant accueilli l'enfant.

4.1.2.2. Analyse qualitative :

Comparaison avec les autres enfants TED et mise en évidence de signes spécifiques dans la population d'anciens prématurés avec TED.

4.2. Volet TOPP 5

4.2.1. Première étape : Analyse des dossiers à 3 ans et demi :

Il est prévu de faire un repérage de la prévalence de certains items remplis lors de la consultation de suivi des trois ans.

De plus nous avons cherché dans les commentaires ce qui pourrait être un signe d'alerte suivant les recommandations de l'HAS (HAS, 2010), c'est à dire :

« Dès la première année, l'absence ou la rareté du sourire social, du contact par le regard, de l'orientation à l'appel du prénom.

Et au fur et à mesure du développement de l'enfant, des perturbations du langage (1) et de la socialisation (2), des comportements répétitifs ou stéréotypés (3). »

Nous avons retenu les items ci-dessous:

Et nous avons extrait les dossiers des enfants ayant au moins deux troubles notés sur trois.

Items concernés :

(Retranscription de la formulation de la base de données) :

1. perturbations du langage : deux items

« *Son entrée dans le langage* »

1.a. « *Il parle avec des phrases de 3 mots au moins et se fait comprendre ainsi, même au delà de la famille ?* »

1.b. « *Il tarde à démarrer le langage ?* »

2. Perturbations de la socialisation : deux items

« *Sociabilité* »

En dehors de la famille votre enfant

2.a. *Joue bien avec les autres enfants*

2.b. *Est capable de prêter ou échanger son jouet*

3. Comportement répétitifs ou stéréotypés. Aucun item de la base ne correspond vraiment à ce critère. Nous avons repris des critères montrant des troubles du comportement.

« *Comportement avec les frères et sœurs* »

3.a. *agressif*

« *Avec vous (les parents)* »

3.b. *ne supporte pas la frustration, fait des colères*

« *Sommeil* »

3.c. *Vous vous levez pour lui plus de 2 fois par semaine*

« *Sécurité* »

3.d. *Estimez vous qu'il se met trop souvent en danger dans ses jeux et activités ?*

Nous avons croisé avec

Une aide particulière est-elle en cours ?

1. *Psychothérapie*

2. *Psychomotricité*

3. *Kinésithérapie motrice*

4. *Fréquente t-il un CAMSP ?*

5. *Fréquente t-il un SESSAD ?*

Et les « commentaires » éventuels.

4.2.2. Deuxième étape :

À partir des dossiers repérés à 3 ans comme présentant un risque de Trouble Envahissant de Développement, étude des suivis des enfants à 5 ans et analyse des devenir cognitifs et scolaires :

4.2.2.1. Analyse quantitative :

- a) Recherche des suivis en cours (psychothérapie, soins en institution)
- b) Analyse du K-ABC à 5 ans. En particulier les dissociations entre les différentes échelles.
- c) Analyse du WPPSI III. En particulier les dissociations entre les différentes échelles.

4.2.2.2. Analyse qualitative

- d) Analyse des commentaires :
- e) Étude des plaintes des parents.
- f) Recherche de difficulté dans la scolarisation.
- g) Analyse des recommandations

4.2.3. Troisième étape

Retour aux données néonatales et recherche de co-occurrence.

Cette méthodologie permet de repérer les enfants qui ont pu alerter par leur comportement et de suivre les recommandations.

5. Le déroulé de l'étude

Etape 1 : Novembre 2011 – Octobre 2012

Préparation de l'étude, réunions du comité de pilotage, formalisation de la méthodologie.

L'étude a commencé par une recherche bibliographique actualisée sur le thème de la prématurité et de l'autisme.

Résultat : article paru dans les archives de pédiatrie en juin 2012.

Etape 2 : Octobre 2012 – Mars 2013

Préparation du volet CRA-UD-Premat : Création de la grille de recueil des données.

Formatage pour l'analyse statistique de la grille.

Résultat : grille (annexe 1)

Etape 3 : Mars 2013 – juillet 2013

Recueil des données dans les services de pédopsychiatrie et de néonatalogie du CHU de Caen.

Etape 4 : Juillet 2013 – début septembre 2013

Premier traitement statistique des données. Premiers résultats

Etape 5 : Volet TOPP juillet 2013 – interrompu par la démission@ du statisticien

Etape 6 : en cours

Comparaison avec un groupe témoin d'enfants appariés et diagnostiqués avec un TED dans le service de pédopsychiatrie.

6. Les résultats

6.1 Résultats du volet CRA-UD-PREMAT

Tri des dossiers :

Sur les 6 années, on retrouve 13 dossiers au CRA et 13 dossiers à l'UD.
Entre 2008 et 2011, nous avons trouvé 8 dossiers à l'UD sur 82 enfants diagnostiqués avec un Trouble Envahissant du Développement.

Nous retrouvons une proportion de près de 10% de dossiers de prématurés ce qui correspond aux études rétrospectives (Buchmayer, 2008)

Généralités :

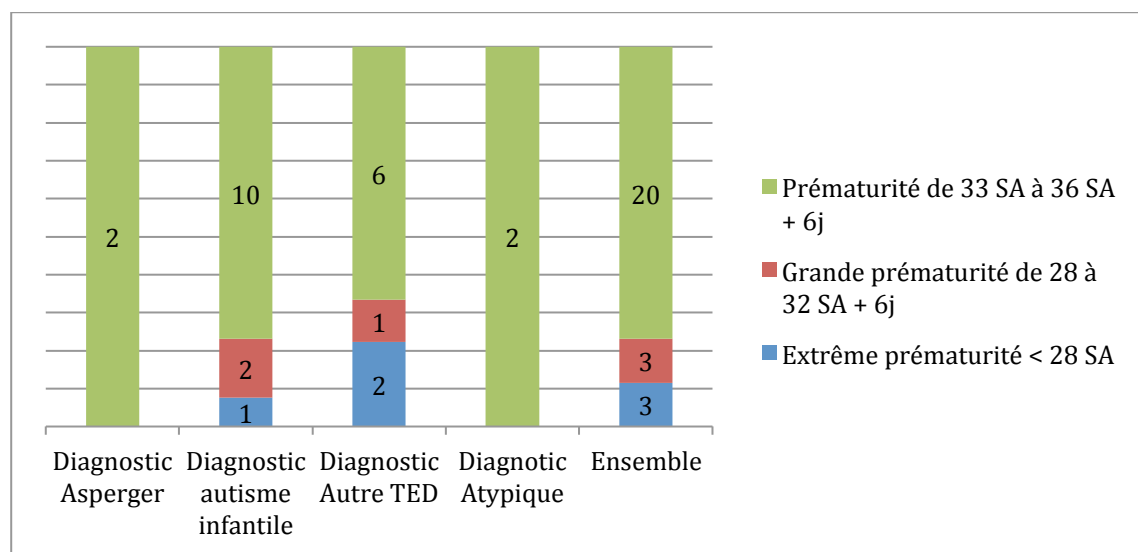
Nous avons regroupé les données en fonction du diagnostic et en fonction de la prématurité. Pour chaque item, nous présentons les deux résultats.

Terme et diagnostic :

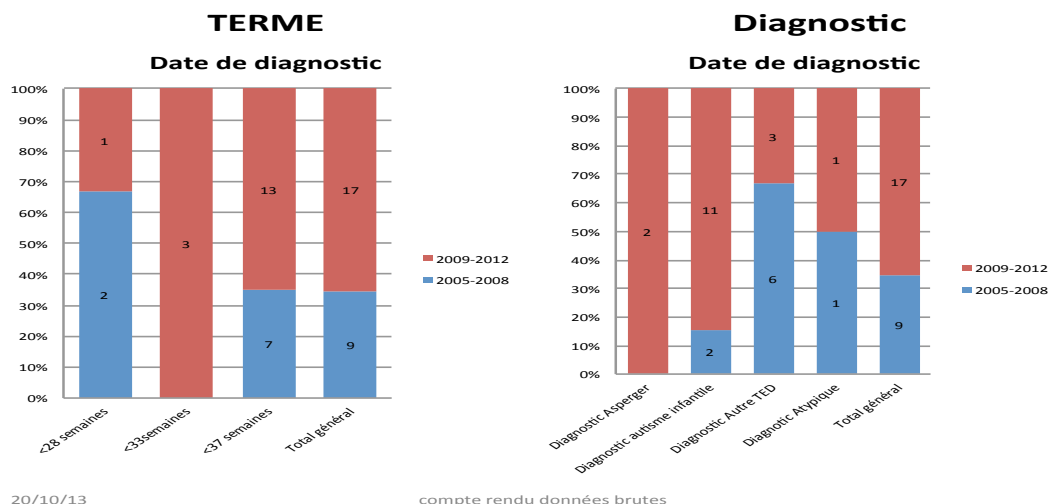
Nous avons donc retenu les enfants avec un diagnostic de TED suivant la classification CIM 10 et nés prématurément. La diagnostic global de TED se répartit dans notre échantillon, en 4 sous classes diagnostiques : Autisme infantile, Autisme atypique, Autres TED, syndrome d'Asperger

La classification de la prématurité est la suivante :

- La prématurité modérée et tardive : de 33 SA à 36 SA+ 6 jours
- Grande prématurité : de 28 à 32 SA + 6 jours
- L'extrême prématurité : avant 28 semaines.



Sexe de l'enfant :



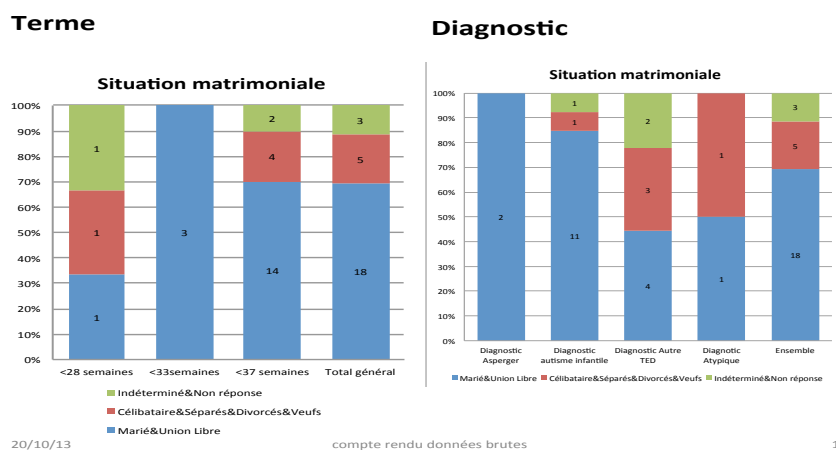
Les parents :

- Au moment du diagnostic :
 - 65% des enfants vivent chez leurs deux parents
 - 60% ont des parents en bonne santé
- Condition de vie économiques : 50% conditions favorables
- Condition affectives : 30% stables ; 15% défavorables
- Majorité CSP : Sans activité pro (6) ; retraités (2) ; ouvriers (2) ; employés (5) ; cadres (6) ; artisans (6) ; agriculteur (1) ; prof° intermédiaire (6) ;
- 50% ont de bonnes relations avec leur environnement.

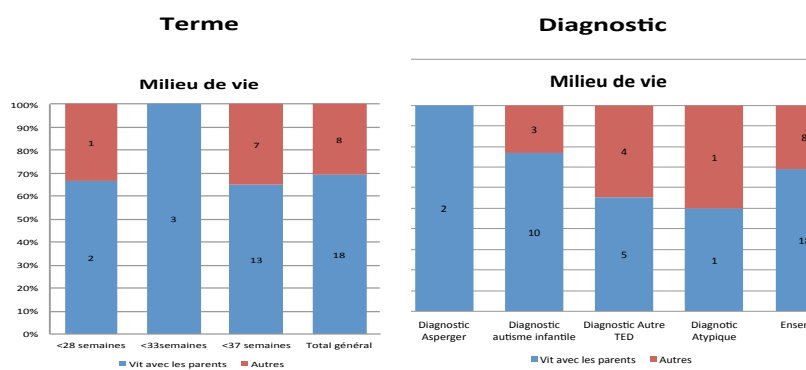
Les facteurs socio-économiques sont un facteur de risque de prématurité mais pas de TED.

Ces données seront comparées avec le groupe contrôle « autistes-non-prématurés ».

Situation matrimoniale :

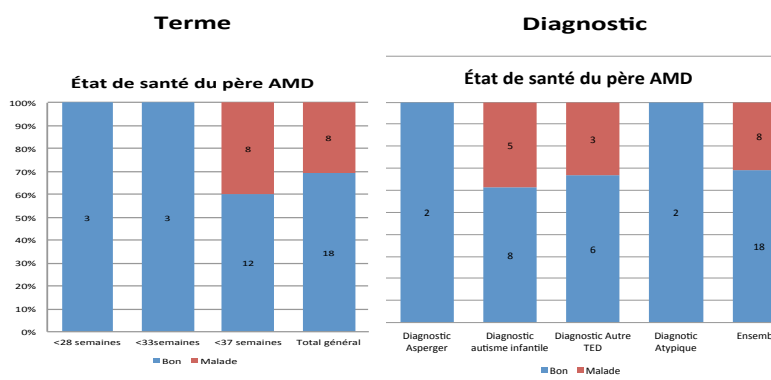


Milieu de vie :

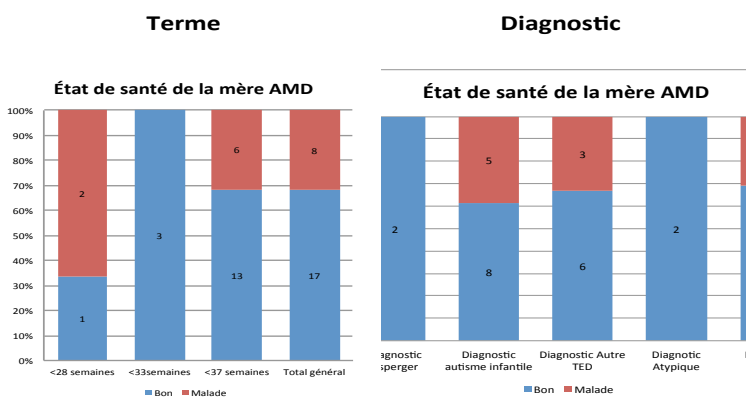


La situation familiale semble différente entre les enfants diagnostiqués « autisme infantile » et ceux « autres TED ». A confirmer par la comparaison avec les groupes témoin.

Etat de santé du père :



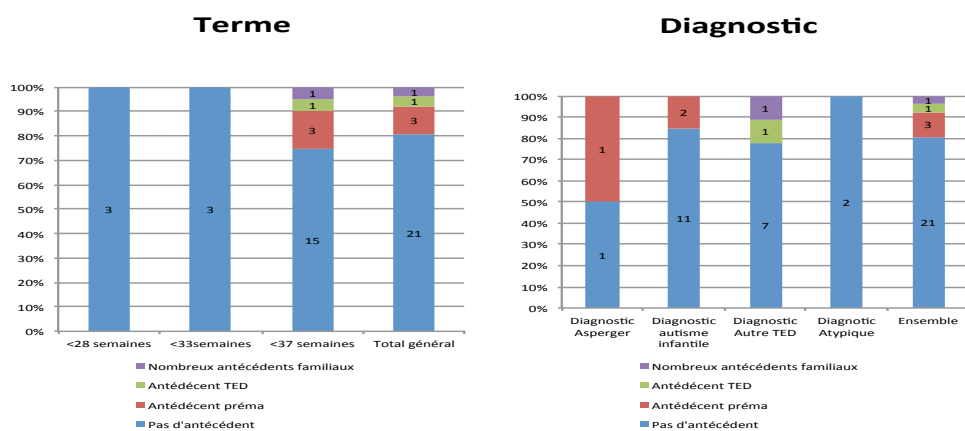
Etat de santé de la mère :



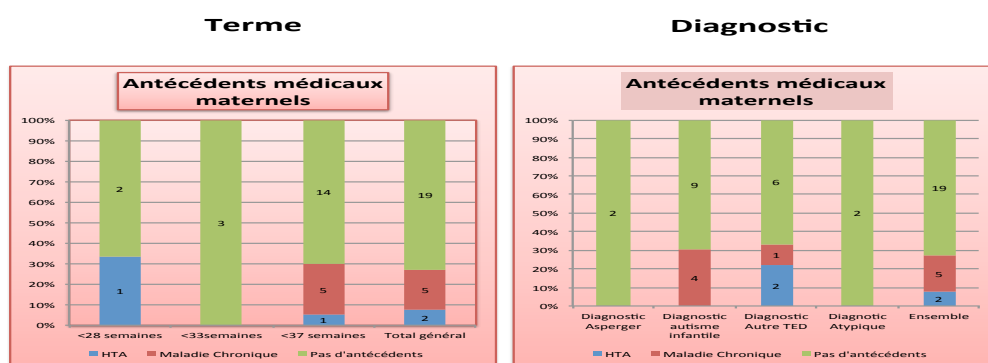
Au moment du diagnostic, près d'un tiers des deux parents sont malades. Là aussi une comparaison avec le groupe témoin sera importante, car cette proportion semble élevée.

La fratrie et la famille élargie :

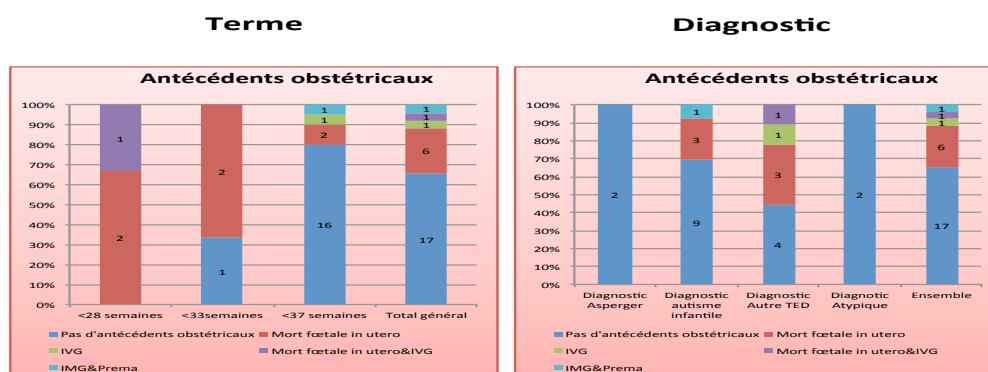
Antécédents des frères et sœurs et de la famille élargie :



Antécédents médicaux maternels :

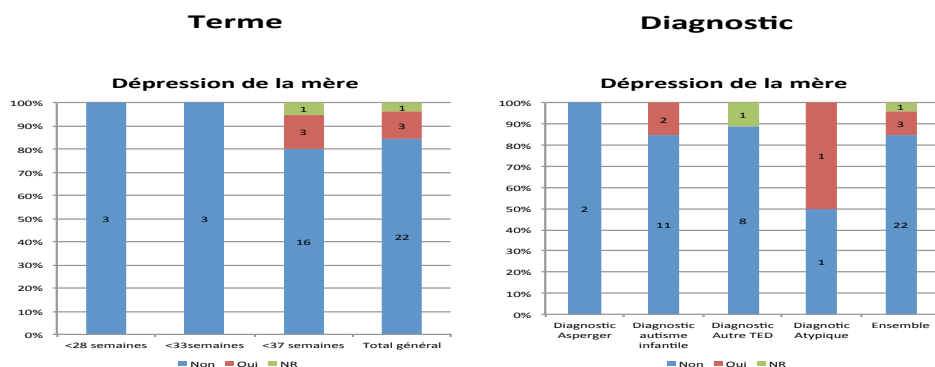


Antécédents obstétricaux

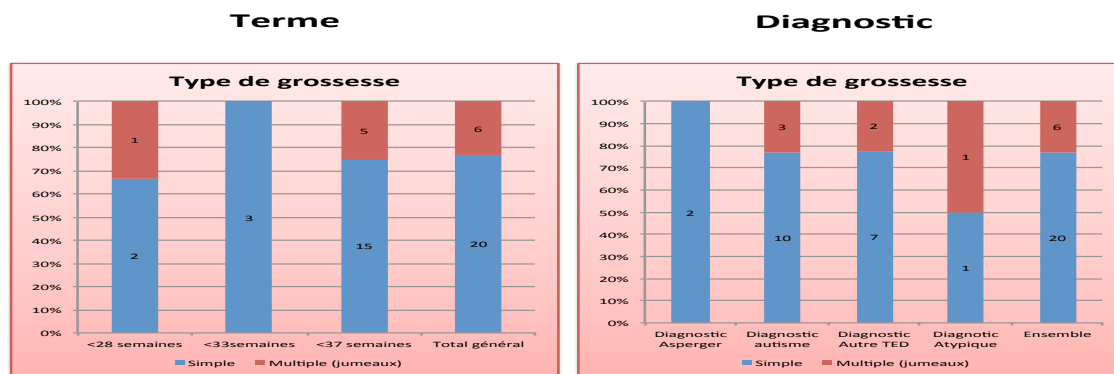


C'est un des résultats les plus remarquables de l'étude, plus d'un tiers des mères ont vécu une grossesse avec mort fœtale, IMG ou IVG. L'impact du deuil sur les grossesses subséquentes est à prendre en compte. On peut également se poser la question d'un facteur génétique.

Antécédents de dépression maternelle :

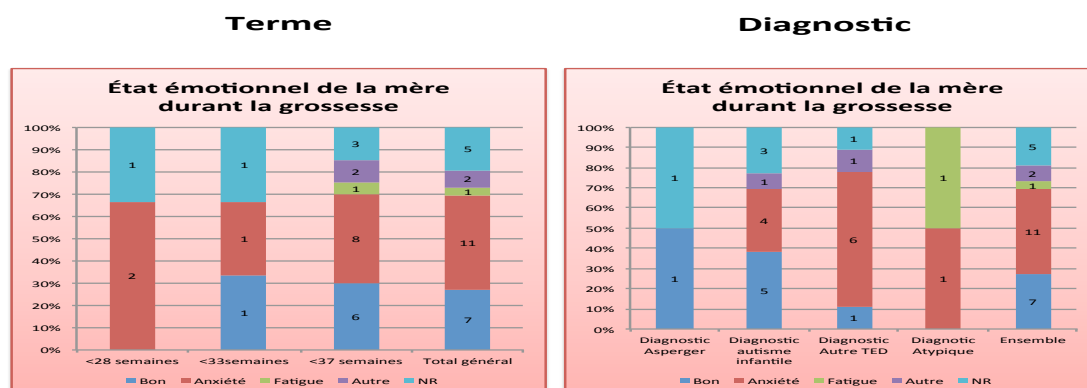


Grossesse :



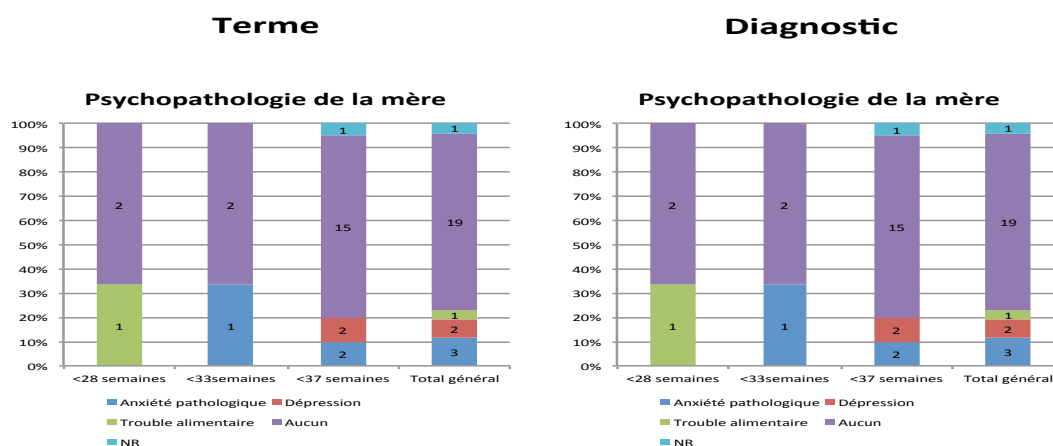
Il y a un quart de ces enfants qui sont issus d'une grossesse gémellaire. On sait que la gémellité est un facteur de risque de prématurité. Dans la population générale des prématurés, 20% de la prématurité totale est attribuable à une grossesse multiple. On a donc ici une proportion légèrement supérieure à ce chiffre.

Etat émotionnel de la mère pendant la grossesse.



L'anxiété maternelle pendant la grossesse est importante. Elle est présente pour un peu moins de la moitié des femmes quel que soit le terme de la grossesse. Et proportionnellement elle semble plus présente pour les autres TED que pour l'autisme infantile.

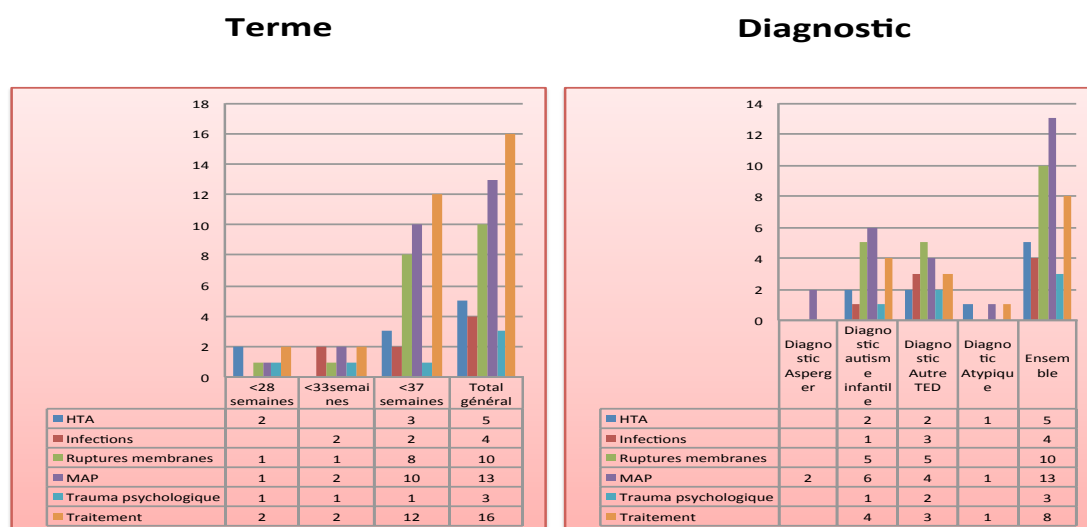
Psychopathologie de la mère :



Les indications sur ce point proviennent d'un jugement rétroactif, d'une reconstruction à partir des entretiens cliniques avec la mère au moment du diagnostic d'autisme. Elles sont donc sujettes à caution. Cependant, il ne semble pas qu'il y ait de tableau psychopathologique maternel particulier, mise à part l'anxiété maternelle pendant la grossesse, en particulier lié à la Menace d'Accouchement Précoce (MAP, voir plus loin).

La prématurité :

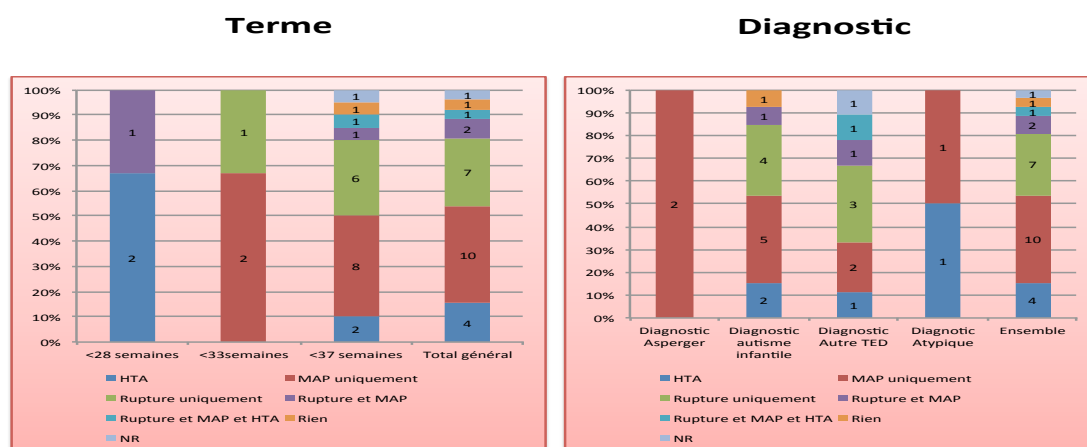
Les circonstances de la prématurité :



Il y a 10 situations inflammatoires liées à une Rupture Prématurée des Membranes, soit près de 40 pour cent de l'échantillon. Or dans la population des prématurés en général, ce taux n'excède pas un quart des naissances (Goldenberg, 2008). L'infection est associée dans trois cas à cette RPM. Le risque de souffrance cérébrale de ces enfants est donc élevé.

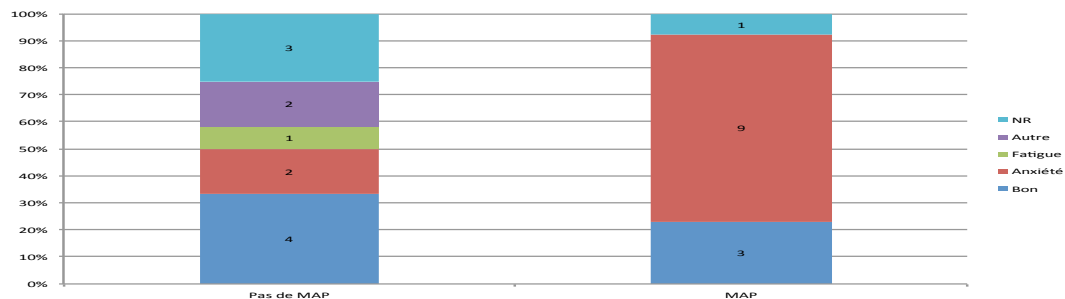
On retrouve ces situations dans les deux grands tableaux diagnostic, autisme infantile (5 sur 13) et autres TED (5 sur 9). Les enfants diagnostiqués « autres TED » présentent un risque plus élevé lié à ce facteur.

Les RPM peuvent être associées à une Menace d'Accouchement Prématuré et à une HyperTension Artérielle maternelle (HTA).



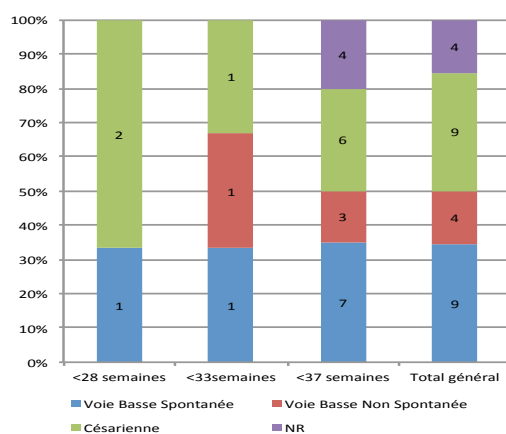
Par ailleurs le taux de Menace d'Accouchement Prématuro est aussi très élevé et est facteur d'anxiété important pendant la grossesse.

MAP et état psychique mère

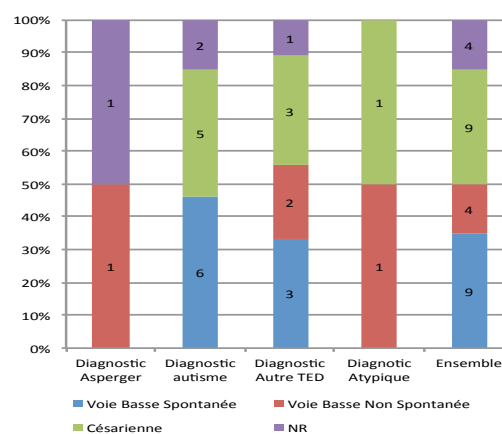


Accouchement

Terme

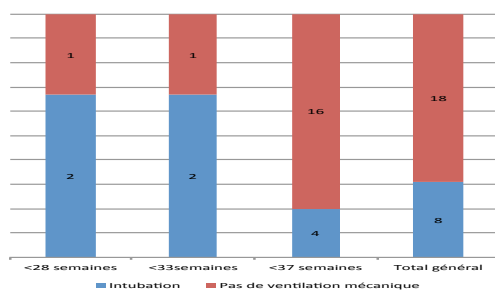


Diagnostic

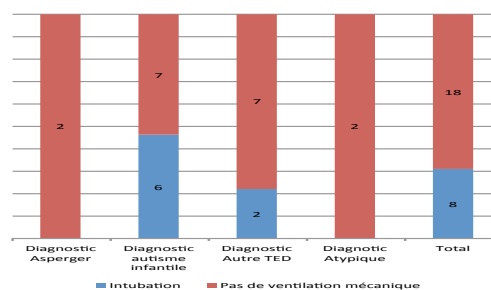


Réanimation :

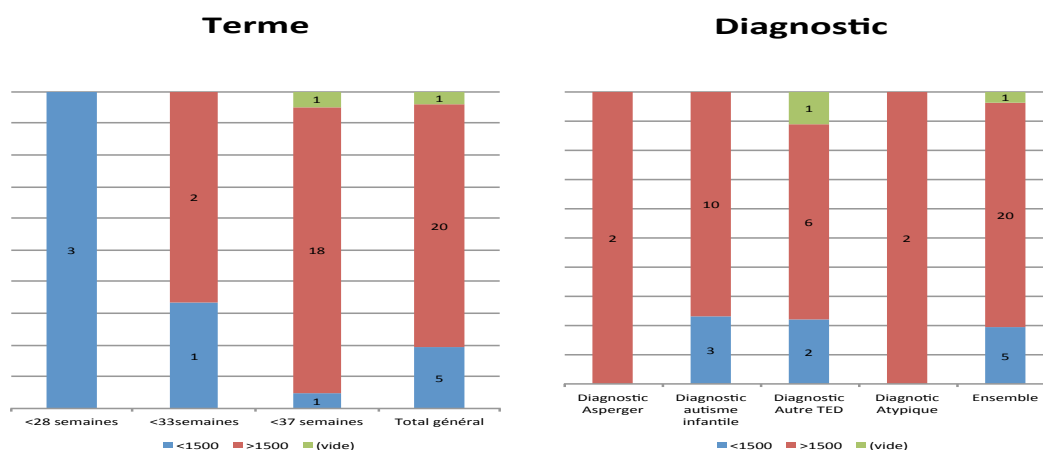
Terme



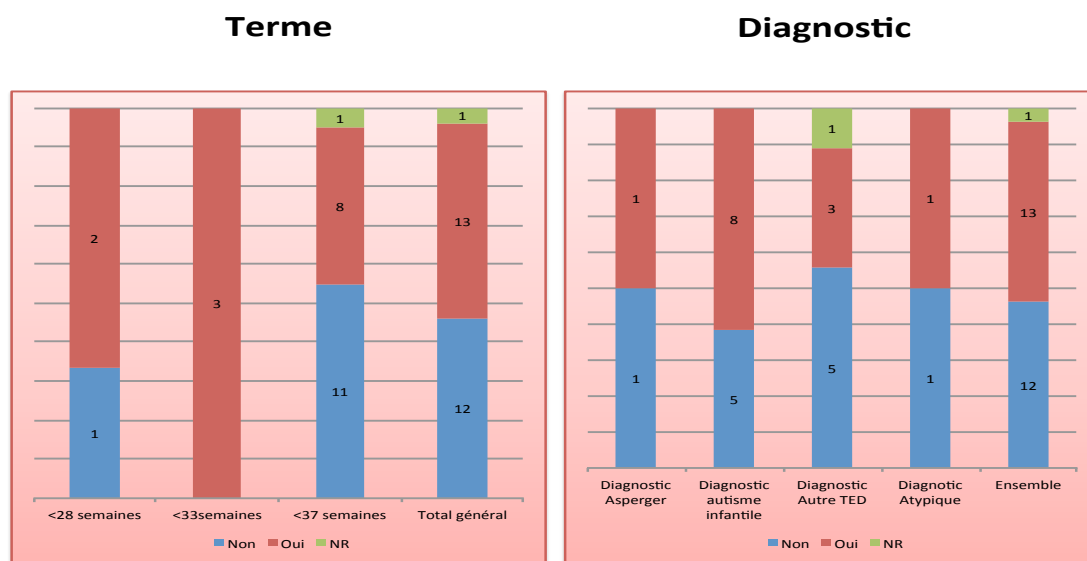
Diagnostic



Poids :

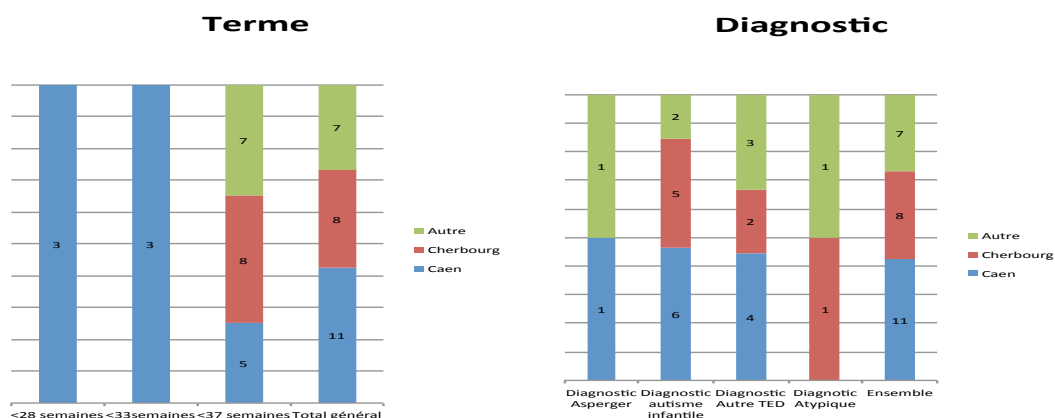


Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU)

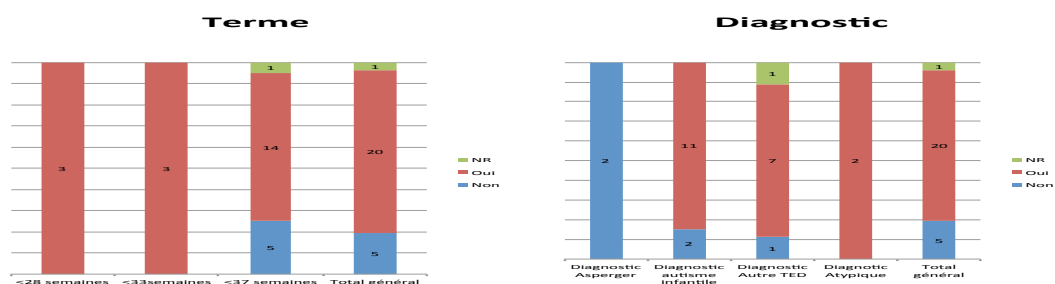


Plus que le poids, c'est le retard de croissance intra-utérin qui est retrouvé comme facteur de risque (Buchmayer, 2009) autistique. Nous retrouvons cette donnée avec la moitié de l'échantillon qui présente un RCIU et dans le diagnostic d'autisme infantile cette proportion atteint les deux tiers de la cohorte. Dans les études épidémiologiques sur les prématurés le pourcentage de RCIU atteint 15 à 30% suivant les critères déterminant le RCIU. (Lapeyre, 2004 ; Carvalho, 2009). Nous sommes de toute façon bien au-delà des 30%.

Lieu de naissance

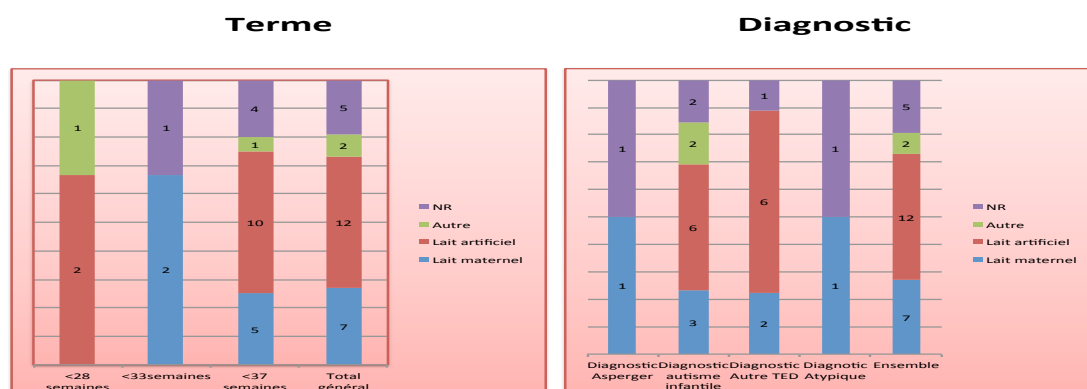


Hospitalisation en néonatalogie :



Cinq enfants n'ont pas été hospitalisés en néonatalogie :
 Les deux enfants avec un diagnostic d'Asperger, deux enfants « autisme infantile »
 et un enfant « autre TED ».

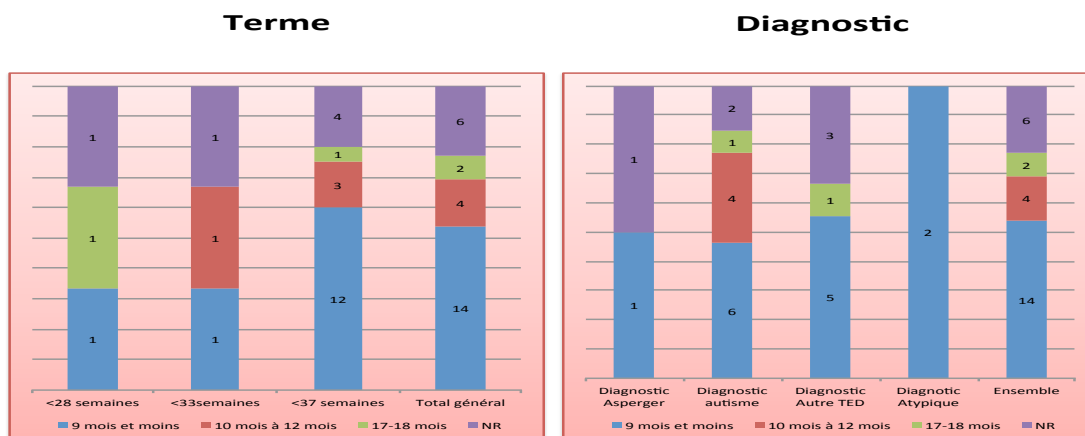
Alimentation :



Un quart des enfants a bénéficié de l'allaitement maternel au retour à la maison. Ce qui correspond au ratio trouvé dans l'étude EPIPAGE 1 (23%) et un peu plus que dans la cohorte LIFT de Nantes (19%) (Roze, 2012). L'étude de Roze et collaborateurs(2012) a montré l'impact positif de l'allaitement maternel sur le développement des prématurés.

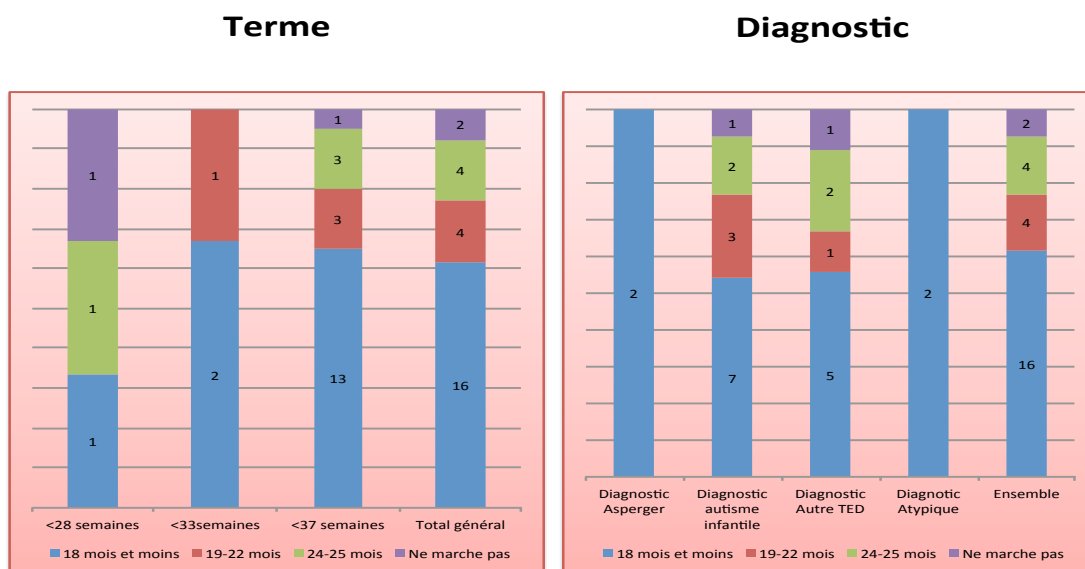
Développement psychomoteur

Station assise en âge corrigé



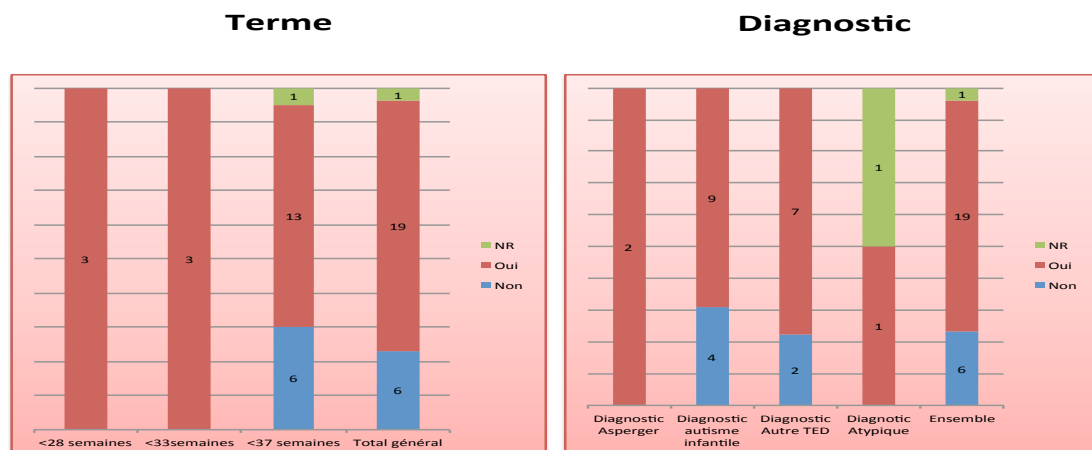
Un retard de la station assise est constaté pour plus de la moitié des enfants avec un diagnostic d'autisme infantile. La comparaison avec le groupe contrôle est nécessaire.

Marche sans aide (en âge corrigé)



Près de la moitié des enfants avec un diagnostic d'autisme infantile et autres TED ont un retard de marche autonome important. Un enfant de 4 ans au moment du diagnostic ne marche pas seul.

Troubles psychomoteurs : (troubles du geste, de la coordination oculomotrice, de la coordination dynamique générale)

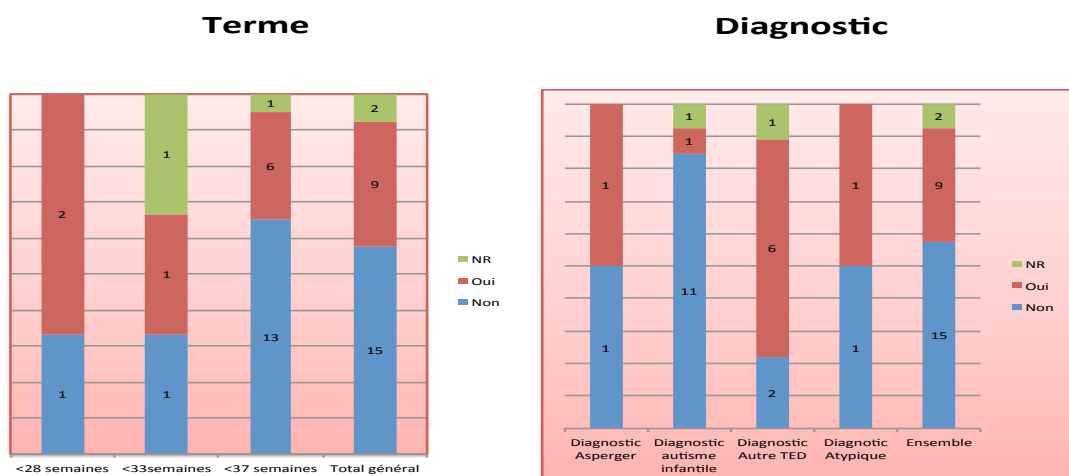


Les troubles psychomoteurs sont très importants pour la majorité des enfants. Les 6 enfants non concernés sont diagnostiqués « autisme infantile » et « autres TED ». Ils sont tous nés entre 33 et 37 SA.

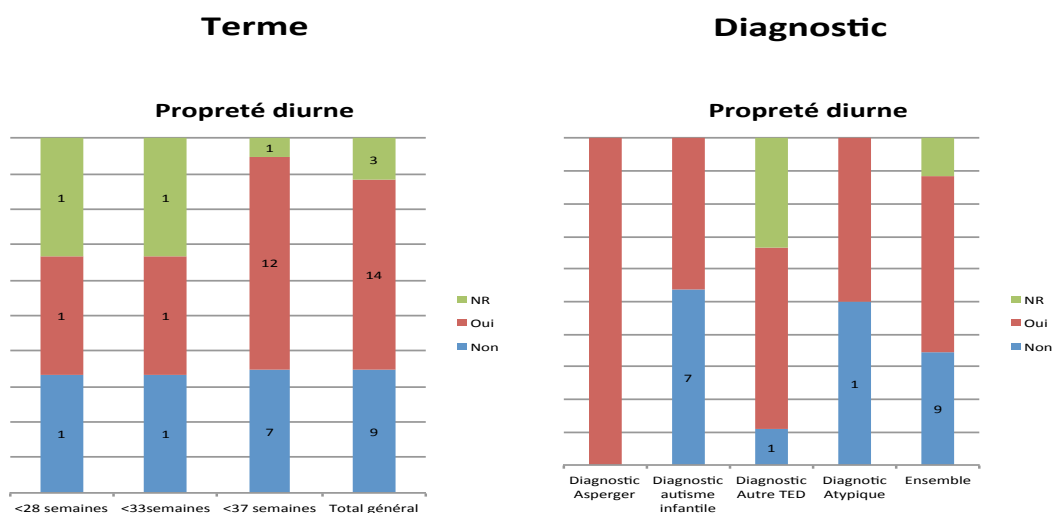
Description des troubles psychomoteurs :

On retrouve dans les dossiers, des descriptions larges comme enfant pataud, maladroît, difficulté à faire du vélo sans roulettes, marche sur la pointe des pieds, etc..

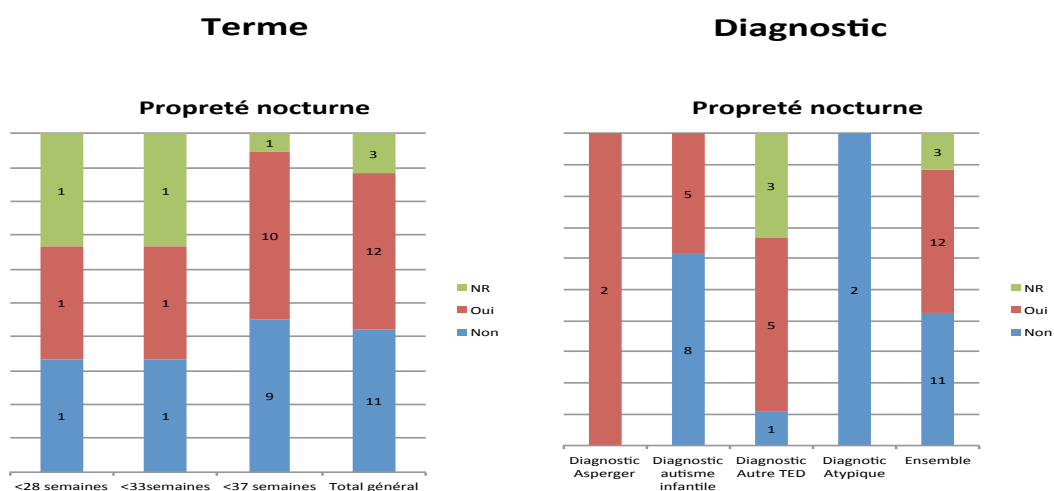
Troubles oculomoteurs :



Les troubles oculomoteurs sont importants près d'un tiers des enfants en présentent.
 Les enfants « autres TED » sont particulièrement touchés.
 Propreté diurne acquise au moment du diagnostic. La propreté peut donc être acquise relativement tardivement
 Même avec cette grande souplesse, la propreté n'est pas acquise pour plus d'un tiers des enfants en majorité avec un autisme infantile. Les « autres TED » sont moins touchés.



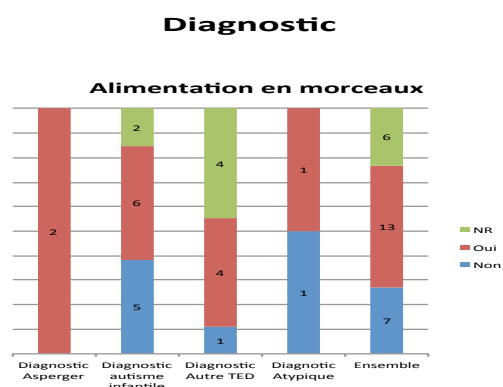
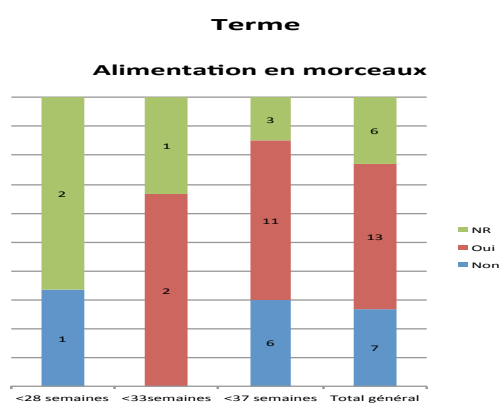
Propreté nocturne :



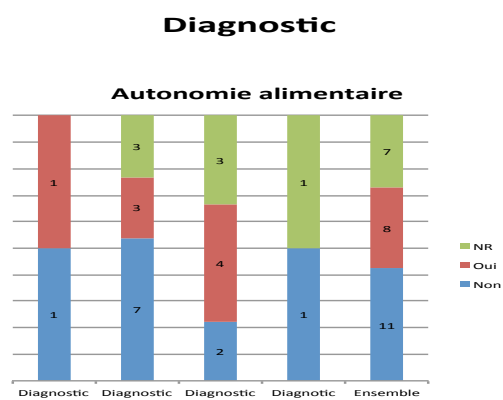
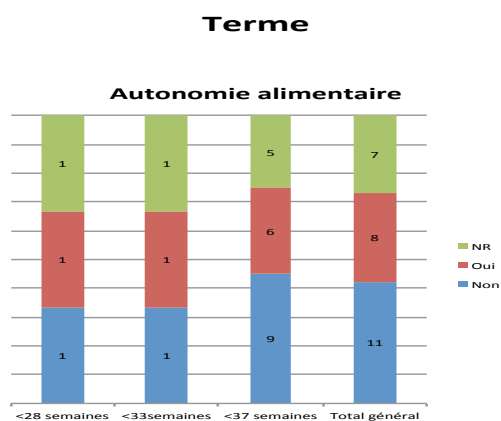
Comme pour la propreté diurne, la propreté nocturne n'est pas acquise pour la majorité des « autismes infantiles » et atypiques (10/15). Ce trait est lié à la gravité du syndrome autistique.

Alimentation avec des morceaux.

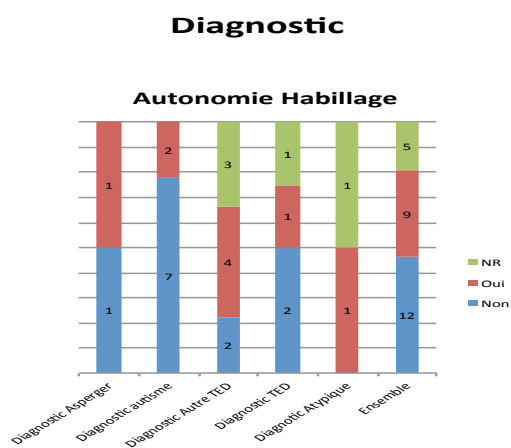
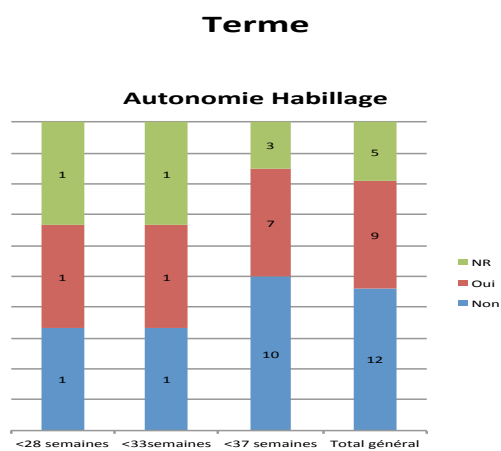
Ce sont là aussi dans les diagnostics d'autisme (6/15) que l'on retrouve ce symptôme fréquent dans la pathologie.



Autonomie alimentaire :

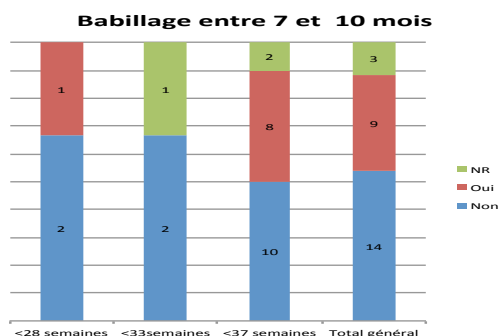


Autonomie habillage

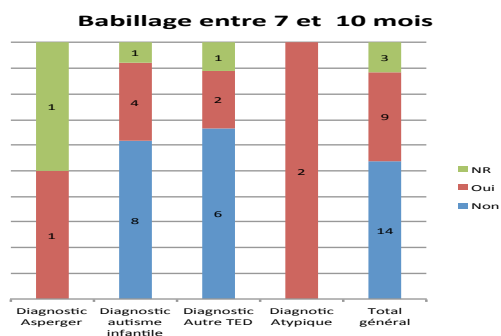


Langage

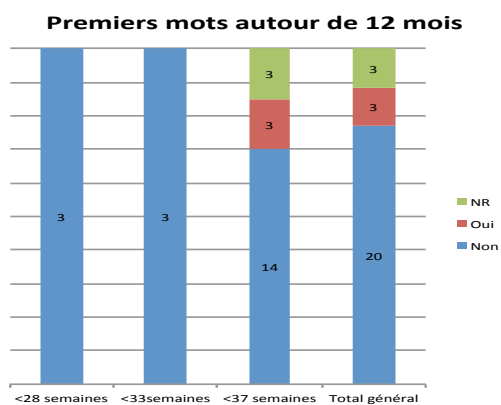
Terme



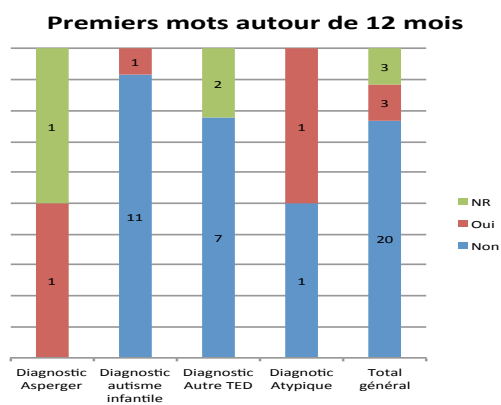
Diagnostic



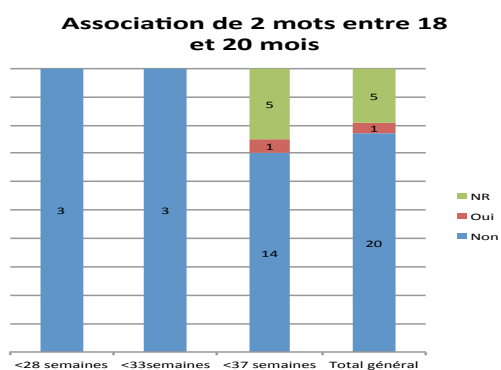
Terme



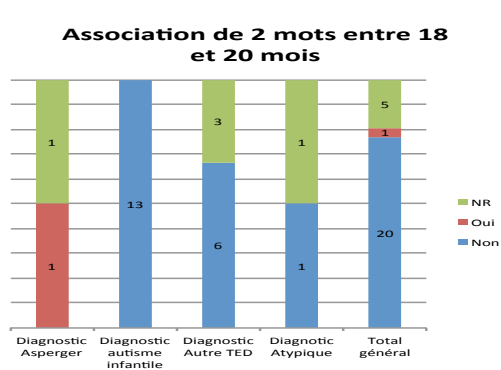
Diagnostic



Terme



Diagnostic



Le moment du diagnostic

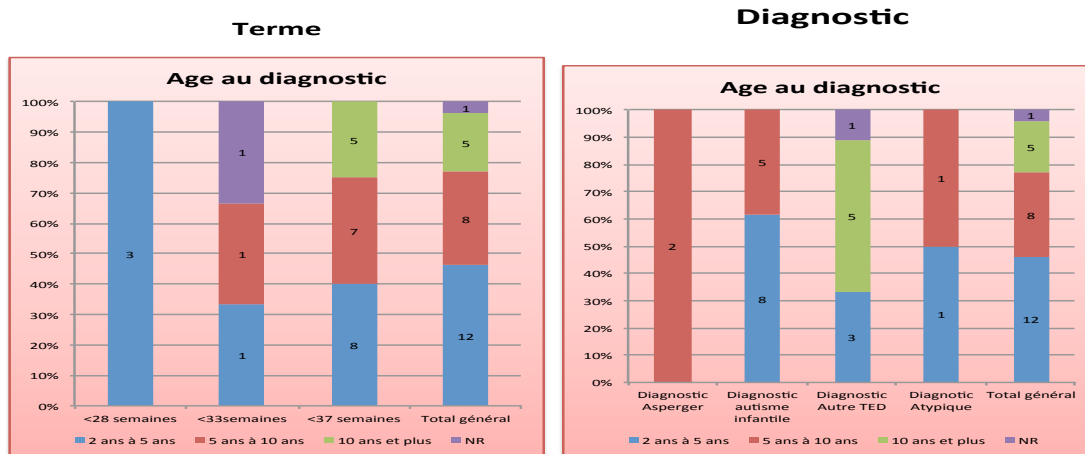
60 % des enfants sont décrits comme trop calmes/passif pendant la première année.
40% retrouve une fuite du regard pendant la première année.

70% min ont un retard dans la communication : pas de pointage à 8 mois, pas de jeux de faire semblant à 2 ans et pas de jeux symboliques.

Retard du langage : 65% ont un retard global de langage. Chez 30% on retrouve l'apparition d'un babillage entre 7 et 10 mois puis un déclin, et un retard d'apparition des premiers mots et d'associations de mots.

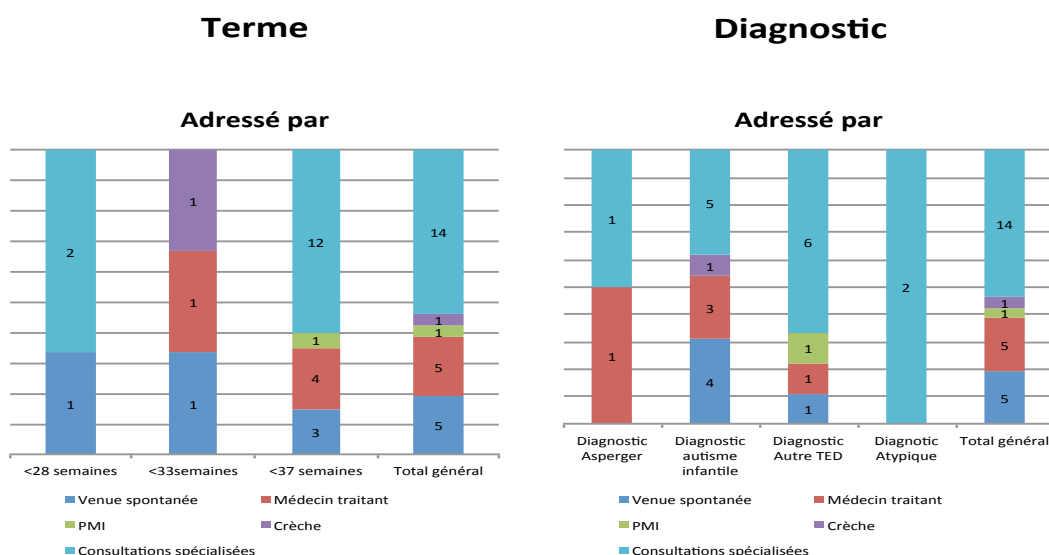
Les renseignements médicaux sont difficiles à obtenir d'autant plus qu'

L'âge au moment du diagnostic.



Les diagnostics « autres TED » sont effectués tardivement pour la moitié d'entre eux à plus de 10 ans.

Les venues spontanées des parents sont encore nombreuses pour le diagnostic d'autisme infantile.



6.2 Résultats du volet TOPP 5

Rappel

il s'agissait à partir des items de la grille prémas 32 de sortir dans le questionnaire des « trois ans et demie » des items pouvant être un signe d'alerte de Trouble Envahissant du Développement, tel que le définit l'HAS et de les suivre à 5 ans.

Extraction des données.

Avant 2008 :

Nous avons pris tous les dossiers des patients nés avant 2008, avec les données de grossesse, de l'accouchement, de néonatalogie.

1148 dossiers complets et 555 complets avec le questionnaire à 3 ans.

Perdus de vue = 593, soit 52%

Pour ces 555 dossiers nous avons recherché ceux présentant deux ou trois troubles dans une sphère définie par l'HAS, comme pouvant être un signe d'alerte des Troubles Envahissants du Développement (langage, socialisation, comportement)

1. Perturbations du langage : deux items

« *Son entrée dans le langage* »

1.a. « *Il parle avec des phrases de 3 mots au moins et se fait comprendre ainsi, même au delà de la famille ?* »

1.b. « *Il tarde à démarrer le langage ?* »

2. Perturbations de la socialisation : deux items

« *Sociabilité* »

En dehors de la famille votre enfant

2.a. *Joue bien avec les autres enfants*

2.b. *Est capable de prêter ou échanger son jouet*

3. Comportement répétitifs ou stéréotypés. Aucun item de la base ne correspond vraiment à ce critère. Nous avons repris des critères montrant des troubles du comportement.

« *Comportement avec les frères et sœurs* »

3.a. *agressif*

« *Avec vous (les parents)* »

3.b. *ne supporte pas la frustration, fait des colères*

« *Sommeil* »

3.c. *Vous vous levez pour lui plus de 2 fois par semaine*

« *Sécurité* »

3.d. *Estimez vous qu'il se met trop souvent en danger dans ses jeux et activités ?*

Résultats :

Type de Sphère	Pourcentage	Nombre avec Sphère	Nb Observations	Nbre manquant
sphere_comport	64%	355	553	2
sphere_langage	7%	41	547	8
sphere_sociabilite	29%	160	547	8

nb_spheres	Fréquence	Pourcentage
0	165	30,44
1	230	42,44
2	130	23,99
3	17	3,14

Il y a 30% des enfants ne présentant aucun des signes recherchés. 42% avec un signe, 24% avec deux signes et 17 avec trois signes.

Nous avons recherché si ces enfants bénéficiaient d'une aide psychothérapique/

nb_spheres	aide	Fréquence			
0	0	152			
0	1	6	4%		
1	0	216			
1	1	6	3%		
2	0	106			
2	1	9	8%		
3	0	12			
3	1	4	25%		

Valeur(s) manquante(s) = 44

Les enfants ayant des signes dans les trois domaines ont pour un quart d'entre eux, un suivi psychothérapique. Avec deux signes, 8% sont suivis. Et si ils ont un seul signe ou aucun, on retrouve des suivis psychologiques pour, respectivement, 3 et 4 % d'entre eux.

Pour les 130 enfants avec deux ou trois signes d'alerte :
En fonction du terme :

nb spheres	terme	Fréquence	Pourcentage de grands prématurés
2	<28	23	18%
2	>=28	107	
3	<28	4	24%

3	>=28	13
---	------	----

En fonction du sexe :

Nb spheres	SEXE	Fréquence	Pourcentage Garçon par catégorie
2	G	75	58%
2	F	55	
3	G	14	82%
3	F	3	

L'analyse par régression logistique donne les résultats suivants :

Procédure LOGISTIC					
Profil de réponse					
Valeur ordonnée	NB de Sphères	Fréquence totale			
1	>=2	143			
2	<2	386			
Note: 13 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.					
Etat de convergence du modèle					
Critère de convergence (GCONV=1E-8) respecté.					
Statistiques d'ajustement du modèle					
Critère	Constante uniquement	Constante et covariables			
AIC	619,426	621,484			
SC	623,697	664,194			
-2 Log	617,426	601,484			
Test de l'hypothèse nulle globale : BETA=0					
Test	Khi-2	DDL	Pr > Khi-2		
Rapport de vrais	15,942	9	0,0681		
Score	15,735	9	0,0726		
Wald	15,2449	9	0,0844		
Estimations par l'analyse du maximum de vraisemblance					
Paramètre	DDL	Valeur estimée	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	1,4647	1,6202	0,8173	0,366
TERME	1	-0,107	0,0541	3,9077	0,0481
SEXE 0	1	-0,1631	0,1023	2,5436	0,1107
INVITRO 0	1	0,2486	0,2219	1,2545	0,2627
RCIU 0	1	0,000785	0,1362	0	0,9954
AMNIOTI 0	1	0,1995	0,1751	1,2971	0,2547
RPPDE 0	1	0,0196	0,1143	0,0293	0,864
HTAGRAVI 0	1	0,1782	0,1425	1,5649	0,211
MASQUE 0	1	-0,2962	0,1237	5,735	0,0166

On observe en particulier que plus l'enfant est prématuré plus la probabilité de présenter un signe au moins dans deux ou trois sphères (langage, sociabilité, comportement)est importante.

Le fait d'avoir porté un masque à la naissance semble aussi être associé à un risque plus important.

Enfin, nous ne trouvons pas de lien avec le RCIU, les infections du cordon, la rupture prématurée des membranes et l'HTA gravidique.

A cinq ans, 13 sur 17 enfants avec un signe dans trois sphères ont été revus. Et 94 enfants avec un signe dans deux des trois sphères. Les analyses des KABC et des WPPSI sont en cours.

nb spheres	kabc	wppsi	Fréquence	Pourcentage avec KABC ou WPPSI
2	0	0	36	72%
2	0	1	62	
2	1	0	31	
2	1	1	1	
3	0	0	4	76%
3	0	1	10	
3	1	0	3	

L'étude des WPPSI et des K-ABC est en cours.

7. Les limites de l'étude

Le volet CRA-UD-Neonat a pour objectif de proposer un profil clinique de ces enfants.

Nous n'avons pas encore complètement affiné nos résultats en particulier, il nous manque le groupe contrôle.

D'autre part, le nombre d'enfants est peu élevé et les données néonatales sont parfois incomplètes.

Le volet TOPP5, a des limites liées au nombre de perdus de vue et à l'absence de critères proprement psychopathologiques recueillis dans la base. On ne peut qu'estimer un risque à partir d'observations parentales.

Enfin, nous avons sous-estimé l'importance des données statistiques et leur traitement. De plus la démission du statisticien de la MRSH de Caen en septembre a bloqué l'étude à un moment particulièrement délicat. Le poste n'est toujours pas pourvu et les données récentes ont été traitées manuellement.

8. La valorisation de l'étude

Actuellement des interventions nous sont demandées sur le thème de l'étude, l'état des connaissances. Nous avons présenté aussi des vignettes cliniques.

8.1. Publications en rapport avec le thème de l'étude :

- Ouss, L. ; Alvarez L. ; Boissel A. (2012). « Autisme et prématurité : état des lieux », *Archives de Pédiatrie*.
- Boissel A. (2013). Déficience intellectuelle et prématurité. Une lecture psychopathologique multidimensionnelle. In Broca R. et coll.; « *La déficience intellectuelle, face au défi du progrès des neurosciences* ». Lyon, Chronique Sociale.

- Ouss L ;Boissel A, Alvarez L (à paraître) : Risques psychiatriques ultérieurs chez un enfant né avant terme».

8.2. Communications orales

- Boissel A, Auffray L. (14-18 juin 2014) *Preterm Children with Autism : Who are they ?* Congrès de la WAIMH internationale, Edimbourg.
- Boissel A (2013, 10 décembre). *Prématurité et devenir psychologique : les liens mis à l'épreuve*. Journées du CDI. Nantes. . [Invitée]
- Boissel A. (2013, 18 Octobre). *Autisme et prématurité : exemple d'une approche multidimensionnelle et de ses conséquences dans le suivi des grands prématurés*. Colloque de l'association « La Bourguette-Autisme » : « Autisme : des parcours de vie » Aix en Provence. [Invitée]
- Boissel A. ; Moussaoui E. (2012, 22 novembre). *Autisme et prématurité*. Journées scientifiques de l'ANECAMSP, « Autisme et action médico-sociale précoce ».Paris . [Invitée]
- Boissel A. (2012, 23 mars). *Le bébé cérébro-lésé: le lien mis à l'épreuve*. Journée WAIMH.fr. *Bébé acteur, bébé pensant*. Rennes. . [Invitée]

8.3. Communication affichée :

- Boissel A. ; Baleyte J.M. ; Guillois B. ; Proia-Lelouey N. ; et coll. (2012). *Autisme et prématurité en Basse Normandie*. Colloque de l'ANCRA, Caen, 28-29 septembre.

9. Conclusion et perspectives

Malgré ces imperfections, l'étude retrouve la vulnérabilité des enfants prématurés à un risque autistique.

Cependant, le tableau clinique semble montrer des caractéristiques telles que l'importance des retards et des troubles psychomoteurs associés, des antécédents de mort fœtale ou d'IMG.

Les tableaux cliniques semblent intriquer également des signes autistiques avec des troubles neuro-développementaux plus classiques des prématurés (troubles de la coordination gestuelle, oculo-moteurs, et du langage).

L'impact des antécédents de grossesses précédentes interrompues peut être lié à la problématique de deuil mais aussi à des risques peut-être génétiques.

Ces éléments seront infirmés ou confirmés par la comparaison avec le groupe contrôle. Deux grands tableaux cliniques se dessinent : un tableau avec les enfants présentant un autisme infantile ou un autisme atypique et un tableau concernant les enfants présentant un « Autre TED ».

Le nombre restreint de cas ne nous permet pas de faire une comparaison avec l'étude EPICURE qui porte uniquement sur les moins de 26 SA. On retrouve dans notre échantillon par contre une proportion autour de 10% en rétrospectif parmi les enfants diagnostiqués avec un TED, comme dans l'étude de Buchmayer (2009) L'étude montre également l'importance de la prise en compte des données néonatales dans l'anamnèse des enfants avec un TED et prématurés, y compris prématurés tardifs (entre 34 et 36 SA+ 6j).

Cette population de prématurés est importante en nombre mais ne bénéficie pas encore à l'heure actuelle d'études approfondies.

Enfin la population des prématurés avec un diagnostic « autre TED » semble accéder plus tardivement aux soins et semble présenter des tableaux avec des intrications fortes en éléments plus complexes du point de vue développemental (retard global, souffrance neurologique)

Des études de cas approfondies sont nécessaires sur cette population.

La vulnérabilité de ces enfants prématurés et TED nécessitent une approche de dépistage qui inclue ces facteurs de risque. D'autre part l'association avec la prématurité et les troubles envahissants du développement incite à une approche thérapeutique spécifique : la prise en compte des facteurs neuro-développementaux et environnementaux dans une approche globale semble indispensable. Beaucoup de ces enfants peuvent avoir accès aux soins globaux tardivement en raison de la prise en compte d'une dimension privilégiée dans la petite enfance comme le retard psychomoteur.

L'étude avait pour but de faire un premier repérage de ces troubles parmi la population des prématurés, mais elle demande à être poursuivie par une étude prospective de plus grande ampleur, multicentrique. Des démarches sont en cours pour la faisabilité de cette étude qui demandera des moyens plus importants.

11. Bibliographie

1. Anderson P, Doyle LW. Neurobehavioural outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *Jama* 2003 ; 298(24) : 3264-3272.
2. Alvarez L., Cayol V, Magny JF, Morisseau L. L'ombre des traumatismes périnataux sur les premiers liens. *La psychiatrie de l'enfant* 2010 ; 53 : 609-638.
3. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, O'Boyle JG, Schultz RT, Pearlson GD. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage* 2010 ; 53(1):247-56.
4. Beckwith L, Roding C. Dyadic processes between mothers and preterm infants: development at ages 2 to 5 years. *Infant Ment Health J* 1996 ; 17 : 322-333.
5. Bhutta A, Cleves M, Casey P. et al., Cognitive and behavioural outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama* 2002 ; 14 (288) : 728-737.
6. Boardman JP, Craven C, Valappil S, Counsell SJ, Dyet LE, Rueckert D, Aljabar P, Rutherford MA, Chew AT, Allsop JM, Cowan F, Edwards AD. A common neonatal image phenotype predicts adverse neurodevelopmental outcome in children born preterm. *Neuroimage* 2010 ; 52(2):409-14.
7. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics* 2009 ; 124(5):e817-25.
8. Burgoine E., Wing L. Identical triplets with Asperger's syndrome. *British Journal of Psychiatry* 1983 ;143 : 261-265.
9. Chapieski ML, Evankovich KD. Behavioral effects of prematurity. *Semin Perinatol* 1997 ; 21(3):221-39
10. Courchesne E. An MRI study of autism : the cerebellum revisited. *Neurology* 1999 ; Mar 23;52(5):1106-7.
11. Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S. The changing prevalence of autism in California. *J Autism Dev Disord* 2002; 32(3): 207-15.
12. Dayan J, Creveuil C, Marks MN, et al. Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: a prospective cohort study among women with early and regular care. *Psychosom Med* 2006; 68: 938-46.

13. DREES, La situation périnatale en France en 2010 Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale Synthèse effectuée par le bureau État de santé de la population à partir de l'analyse et du rapport réalisé par Béatrice BLONDEL et Morgane KERMARREC U953 INSERM, 2011 ; 775.
14. Feldman R, Eidelman A. Maternal Postpartum behaviour and the emergence of infant-mother and infant-father synchrony in preterm and full-term infants: the role of neonatal vagal tone. *Dev Psychobiol* 2007 ; 49 : 290-302.
15. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl) 10: 3-8.
16. Goldenberg R L , Culhane J F , Iam J D, Romero R, Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84
17. Glasson EJ, Bower C, Petterson B. et al., Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004 ; 61(6) : 618-627.
18. Halsey CL, Collin MF, Anderson CL. Extremely low birth weight children and their peers: a comparison of school-age outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 ; 150: 790-794.
19. Hille E, Ouden A, Saigal A, et al. Behavioural problems in children who weight 1000g or less at birth in four countries. *Lancet* 2001; 357:1641-3.
20. Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, Fayers P, Brubakk AM. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004. 89(5): 445-50.
21. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J Pediatr* 2010;156(4):525-31.
22. Johnson S, Marlow N. Positive screening results on the Modified Checklist for Autism in Toddlers: Implications for very preterm population. *J Pediatr* 2009 ; 154, 478-480.
23. Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the Modified Checklist for Autisms in Toddlers (M-chat) in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 2009 ; 154(4) : 534-540.
24. Landry SH, Smith KE, Swank P. The importance of parenting during early childhood for school-age development. *Dev Neuropsychol* 2003 ; 24 : 559-591.

25. Landry SH, Denson SE, Swank P. Effects of medical risk and socioeconomic status on the rate of change in cognitive and social development for low birth weight children. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997 ; 19 : 261-274.
26. Larroque B, Bréart G, Kamiski M et al., Survival of very preterm infants: epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004 ; 89 (2) : 139-144.
27. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 2008 ; 121(4):758-65.
28. Limperopoulos C. Autism spectrum disorders in survivors of extreme prematurity. *ClinPerinatol* 2009 ; 36 : 791-805.
29. Limperopoulos C, Soul JS, Gavreau K et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 2005 ; 115(3) : 688-695.
30. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, 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(3):584-93.
31. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216–21.
32. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, Zanussi G, Englund IE, Skjaerven R, Irgens LM; Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Early Death, Morbidity, and Need of Treatment Among Extremely Premature Infants, *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1289-98.
33. Miceli PJ, Goeke-Morey MC, Whitman TL et al. Birth status, medical complications and social environment: individual differences in development of preterm, very low birth weight infants. *J Pediatr Psychol* 2000 ; 25 : 353-358.
34. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (3) : 262-273.
35. Muller-Nix C. Prématurité, vécu parental et relations parents/ enfants : éléments cliniques et données de recherche. *La Psychiatrie de l'Enfant* 2009 ; 52(2) : 423-450.
36. Orr ST, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome: review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 165–71.

37. Patteson DM, Barnard KE. Parenting of low birth weight infants: a review of issues and interventions. *Infant Mental Health J* 1990 ; 11 : 37-57.
38. Peterson BS. Brain imaging studies of the anatomical and functional consequences of preterm birth for human brain development. *Ann ny Acad Sci* 2003 ; 1008 : 219-237
39. Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, Whitaker AH. Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing <2000 grams. *Pediatrics* 2011; 128(5):883-91.
40. Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH, Varner MW. The risk of preterm birth across generations. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 63–67.
41. Roze´ J-C, Darmaun D, Boquien C-Y, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2:
42. Samara M, Marlow N, Wolke D. Pervasive behaviour problems at 6 years of age in a total-population sample of children born at ≤ 25 weeks of gestation. *Pediatrics* 2008 ; 122(3) : 562-573.
43. Skranes J, Vangberg TR, Kulseng S, et al. Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight. *Brain* 2007 ; 130(3) :654-666.
44. Stephens, B ; Screening for Autism Spectrum Disorders in Extremely Preterm Infants. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 2012 ; 33(7): 535–541
45. M. Vessie`re-Varignya*, R. Garlante´zecb, G. Gremmo-Fegerc, M. Colletc, J. Sizuna ; Breastfeeding in a population of preterm infants: A prospective study in a university-affiliated hospital *Arch Ped* 2010 .
46. Vanhaesebrouck P, Gent U, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, François A, Haumont D, Lombet J and Rigo J, et al. EPIBEL: Prévalence et pronostic de la prématurité extrême en Belgique (2006) *HOSPITALS.BE*. 4(2) : 28-34
47. Winkvist A, Mogren I, Hogberg U. Familial patterns in birth characteristics: impact on individual and population risks. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 248–54
48. Woods NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000 ; 343(6) : 378-384

49. Zelkowitz P, Papageoriou A, Bardin C, Wang T. Persistent maternal anxiety affects the interaction between mothers and their very low birthweight children at months. *Early Human Development* 2009 ; 85 : 51-58.
50. Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends Neurosci* 2006; 29(7):359-66.

Annexe : Grille conçue et utilisée pour le volet CRA-UD-PREMAT