



**HAL**  
open science

**Intervention précoce dans les Troubles du Spectre de  
l'Autisme : évolution du suivi du regard chez des enfants  
pris en charge sur l'Unité d'Intervention  
Développementale Précoce du CHU de Rouen**

Esther Cohen

► **To cite this version:**

Esther Cohen. Intervention précoce dans les Troubles du Spectre de l'Autisme : évolution du suivi du regard chez des enfants pris en charge sur l'Unité d'Intervention Développementale Précoce du CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02075022

**HAL Id: dumas-02075022**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02075022>**

Submitted on 21 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen**

**ANNEE 2019**

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

**(Diplôme d'Etat)**

Par

COHEN Esther

Née le 01/08/1990 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 12/03/2019

**Intervention précoce dans les Troubles du Spectre de  
l'Autisme : évolution du suivi du regard chez des enfants  
pris en charge sur l'Unité d'Intervention  
Développementale Précoce du CHU de Rouen**

Président du Jury : Pr Priscille GERARDIN  
Directeur de thèse : Dr Claire MIRANDA-MARCHAND  
Membres du Jury : Pr Stéphane MARRET  
Pr Véronique MERLE  
Dr Antoine ROSIER

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato -Vénéréologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
<b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie



Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL**(PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire(Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire(UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

**Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

## Remerciements

A Madame le Professeur GERARDIN, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Pour m'avoir confortée dans mon désir de faire ce métier, dès la PCEM 1. Veuillez recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur MARRET, qui me fait l'honneur de juger ce travail. Pour m'avoir chaleureusement accueillie sur le CAMSP afin de réaliser ce projet. Veuillez recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur MERLE, qui a gentiment accepté de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur ROSIER, qui me fait l'honneur de juger ce travail. Pour m'avoir accueillie au CRA/SE et avoir développé mon intérêt pour l'autisme. Veuillez recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur MIRANDA-MARCHAND, qui a dirigé ce travail. Pour avoir pensé à moi pour ce projet et m'avoir permis de le réaliser. Pour ta disponibilité et ton soutien, même à l'autre bout du monde. Je te suis sincèrement reconnaissante.

A Madame Julie BRISSON, qui m'a énormément aidée dans la réalisation de ce travail. Pour ta présence et tes encouragements dans la période critique. Je te suis également sincèrement reconnaissante.

A tous les médecins et toutes les équipes qui ont contribué à ma formation, et plus particulièrement à ceux de Duchène pour leur gentillesse et leur humanité face à toutes les épreuves de la vie, aux filles du CMP de Pavilly qui m'ont adorablement accueillie comme une deuxième famille et à l'équipe du CMP de Petit Quevilly qui m'a encouragée pendant l'écriture de cette thèse.

A Monsieur le Docteur BOUSSAD, qui m'a connue à l'âge des enfants inclus dans ce travail.

### *Un grand merci à ma famille :*

A toi, Maman, pour m'avoir amenée jusque là, pour n'avoir jamais cessé de croire en moi, et pour tellement plus encore!

A toi, Papa, pour m'avoir transmis ton esprit scientifique, ta patience, et pour avoir toujours été fier de moi!

A ma grande sœur, ma deuxième maman, qui m'a permis de découvrir le plaisir de s'occuper d'un enfant.

A ma moyenne sœur, ma sœurette, pour m'avoir appris à rire, à m'amuser, et m'avoir aidée à battre Reptar.

A ma Reb, qui a suivi le déroulement de l'écriture de ce travail en m'apportant les bouffées d'oxygène nécessaires.

A mes oncles, mes tantes, et tous les couz', qui ont contribué à faire de moi celle que je suis.

A toi, Mamie, j'aurais tellement voulu que tu puisses voir tout ça...

Merci à mes ami(e)s de longue date, Angéline, Clo, JP, Xav, Hélène, pour nos soirées de détente et nos fous rires, mais aussi aux plus récentes, Doriane pour avoir avancé avec moi sur ce chemin de l'internat, Alexandra pour les meilleures pauses dèj' de tous les temps!

Merci à tous mes professeurs qui m'ont permis de réussir.

Merci à toi, Vincent, pour avoir supporté toutes ces heures de révisions, de travail, et mon sale caractère face à l'angoisse. Merci pour ton amour inconditionnel.

Et bien sûr, merci à toi ma Suzie chérie, mon rayon de soleil qui illumine mes journées et me fait fondre à longueur de temps. Je t'aime fort-fort-fort!

## Liste des abréviations

ABA : analyse appliquée du comportement

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule

BECS : batterie d'évaluation cognitive et socio-émotionnelle

BL-R : Brunet-Lézine révisé

CAMSP : centre d'action médico-sociale précoce

CARS : Childhood Autism Rating Scale

CGI-I : impression clinique globale - amélioration

CNV : variation du nombre de copies des gènes

E : échec

ECSP : échelle d'évaluation de la communication sociale précoce

EEG : électro-encéphalographie

EPU : unité de traitement externe

ESDM : modèle de Denver pour jeunes enfants

GABA : acide gamma-aminobutyrique

IDEPA : intervention développementale précoce autisme

IRM : imagerie par résonance magnétique

JASPER : attention conjointe, jeu symbolique, engagement et régulation

M-CHAT : Modified Checklist Autism for Toddlers

MSEL : Mullen Scale of Early Learning

PEP-3 : profil psycho-éducatif 3ème édition

PMA : procréation médicalement assistée

PSOC : échelle du ressenti des compétences parentales

QD : quotient de développement

QI : quotient intellectuel



QRS : questionnaire des ressources et stress

RBS : échelle des comportements répétitifs

SCERTS : communication sociale, régulation émotionnelle et supports transactionnels

SCQ : questionnaire de la communication sociale

SD : suivi du regard différé

SI : suivi du regard immédiat

TDAH : trouble de déficit de l'attention/hyperactivité

TEACCH : traitement et éducation pour enfants avec autisme ou handicap de la communication

TED : trouble envahissant du développement

TSA : trouble du spectre de l'autisme

UNIDEP : unité d'intervention développementale précoce

VABS-II : échelle de Vineland 2ème édition

VI : visage

## Table des matières

I- Introduction.....	20
1) Contexte .....	20
2) Historique, définition et classifications .....	21
3) Epidémiologie et facteurs de risque des TSA .....	24
a) Prévalence.....	24
b) Comorbidités et facteurs associés.....	25
1) Comorbidités.....	25
2) Facteurs génétiques.....	26
i) Anomalies chromosomiques .....	26
ii) Anomalies géniques.....	26
c) Facteurs de risque .....	27
1) Facteurs de risque avérés .....	27
2) Facteurs de risque hypothétiques.....	28
3) Facteurs écartés.....	29
4) Physiopathologie et hypothèses étiologiques .....	30
a) La plasticité cérébrale .....	30
b) Aspects neuro-développementaux.....	31
1) Théories cognitives .....	32
2) Données de l'imagerie.....	32
3) Explorations neurofonctionnelles.....	34
4) Aspects neuro-biologiques.....	35
c) Aspects génétiques : études de jumeaux et fratries .....	36
5) Dépistage et diagnostic.....	37
6) Prise en charge des TSA .....	39
II- Les prises en charge précoces dans l'autisme et le modèle de Denver.....	42
1) Revue des différents modèles d'intervention précoce.....	42
a) La méthode iBASIS-VIPP .....	42
b) L'intervention JASPER.....	43
c) Le projet Autism 1-2-3 .....	43
d) L'apprentissage médiatisé de l'attention conjointe.....	43
e) Le programme SCERTS.....	44
f) Les programmes de formation parentale .....	44
g) Le programme TEACCH.....	44

2) L'Early Start Denver Model ou modèle de Denver pour jeunes enfants.....	45
a) Historique.....	45
b) Description du modèle .....	46
1) Construction du projet personnalisé.....	47
2) Déroulement de la séance .....	47
c) Validité de l'ESDM .....	48
1) Efficacité de l'ESDM.....	48
2) Implication parentale .....	50
3) Retentissement cérébral de l'ESDM.....	51
4) Facteurs prédictifs de résultats.....	51
5) ESDM proposé en groupe .....	52
3) Déclinaison de l'ESDM à l'UNIDEP du CHU de Rouen.....	53
III- Exploration oculométrique : tâche de suivi oculaire.....	54
1) Histoire de l'oculométrie .....	54
2) Suivi du regard typique.....	55
3) Données de l'oculométrie dans l'autisme .....	56
a) Suivi du regard chez l'enfant avec autisme.....	56
b) Exploration d'une scène sociale .....	58
c) Le traqueur oculaire comme outil diagnostic.....	58
4) Matériel et stimuli utilisés au CHU de Rouen .....	59
a) Traqueur oculaire : Tobii Pro X3 .....	60
b) Stimuli .....	60
c) Stimulus inter-stimuli.....	61
IV- Etude du suivi du regard en oculométrie chez des enfants avec autisme suivis dans une unité d'intervention développementale précoce .....	63
1) Présentation de l'étude .....	63
2) Objectifs du travail .....	63
3) Matériel et méthode .....	64
a) Population.....	64
b) Procédure.....	64
1) Accueil et installation du participant .....	64
2) Schéma de l'étude.....	65
c) Analyse des données.....	65
4) Résultats .....	67
a) Description de la population .....	67

b) Résultats en oculométrie .....	68
1) Nombre et durée moyenne des fixations.....	68
2) Durées totales de fixation et de visite .....	71
3) Patterns d'exploration.....	73
5) Discussion.....	76
a) Intérêt du travail et justification de la méthodologie .....	76
b) Evolution des trois enfants.....	77
b) L'enjeu diagnostique .....	79
c) Utilisation dans le suivi de l'évolution du trouble .....	80
V- Conclusion.....	81
Bibliographie.....	82
Annexes.....	93

# I- Introduction

## 1) Contexte

Ce travail de thèse a pour but d'étudier les stratégies d'exploration visuelle des stimuli sociaux des très jeunes enfants avec autisme à l'aide d'un traqueur oculaire. Il s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche prospectif plus large dont le but est d'évaluer l'efficacité d'un programme d'intervention précoce issu du modèle de Denver pour jeunes enfants et délivré par l'équipe de l'UNIDEP (Unité d'intervention développementale précoce) du CHU de Rouen.

La prévalence de l'autisme est en constante augmentation ces dernières décennies. Ce trouble est ainsi un enjeu majeur en terme de santé publique. Un des objectifs actuels est le dépistage précoce des enfants, avant l'âge de 3 ans, afin d'établir le plus tôt possible le diagnostic de trouble du spectre de l'autisme (TSA) et de permettre l'intervention adaptée à chacun au moment le plus propice du développement du jeune enfant.

En effet, les interventions précoces dans l'autisme ont été au centre du 3ème plan autisme en France. Présenté en 2013 pour la période de 2013 à 2017, il prévoyait cinq axes de travail dans le but d'améliorer la prise en charge et l'inclusion des personnes avec autisme dans la société. Ce travail de thèse entre dans le cadre de 2 de ces 5 axes :

- l'axe 1 : dont les objectifs étaient le diagnostic et l'intervention précoce. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande une mise en place d'interventions développementales dès l'âge de 18 mois. Pour cela, un réseau national de repérage, diagnostic et intervention a été organisé. Géré par les Centres Ressources pour l'Autisme régionaux, il se divise en trois niveaux de repérage et d'intervention :

- le niveau 1 : le « réseau d'alerte » , constitué des professionnels de la petite enfance, des médecins de ville (pédiatres, généralistes, psychiatres), de l'éducation nationale, des Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP), de la Protection Maternelle et Infantile
- le niveau 2 : le « réseau de diagnostic simple », se compose des médecins généralistes, pédiatres, pédopsychiatres, des CAMSP, et des Centres Médicaux Psycho-Pédagogiques. Des équipes pluridisciplinaires

spécialisées sont également créées dans chaque département afin d'accompagner et guider ce réseau (Equipe Territoriale d'Appui au Diagnostic de l'Autisme en Haute-Normandie)

- le niveau 3 : le « réseau de diagnostic complexe » est assuré par les Centres de Ressources pour l'Autisme

Afin de favoriser la prise en charge précoce des enfants ayant été diagnostiqués, un renforcement du réseau d'intervention précoce était également prévu. L'UNIDEP s'inscrit dans ce réseau d'intervention précoce en Seine Maritime.

- l'axe 4 : il est quant à lui défini par la poursuite des efforts de recherche dans l'autisme. Un des buts de nombreux travaux est de renforcer les capacités de diagnostic, notamment par la recherche d'outils de diagnostic précoce. Le recueil de données concernant les stratégies d'exploration visuelle chez les très jeunes enfants pourrait permettre à terme d'utiliser le traqueur oculaire comme marqueur diagnostique et de suivi des enfants avec TSA.

La stratégie nationale pour l'autisme et les troubles du neurodéveloppement a été annoncée en 2018 et fait suite au 3ème plan. Elle se concentre sur 5 engagements, parmi lesquels l'intervention précoce et la recherche scientifique figurent toujours. L'objectif concernant l'intervention précoce est la réduction des délais de prise en charge avec la création de plateformes d'intervention et de coordination. Les coûts des prises en charge pour les parents sont également évoqués, avec le projet de mise en place d'un "forfait intervention précoce" pour les professionnels non conventionnés par l'Assurance Maladie (par exemple les psychomotriciens, ergothérapeutes).

## **2) Historique, définition et classifications**

L'autisme est décrit pour la première fois par Léo Kanner (1) en 1943 sous le terme de "trouble autistique du contact affectif". Il parle alors d'un trouble inné caractérisé par un isolement avec un défaut de liens affectifs, un besoin d'immuabilité, des comportements répétitifs, un langage atypique avec une impression de surdité et des talents particuliers. Hans Asperger explique en 1944 la "psychopathie autistique" (2) qu'il analyse comme étant une perturbation du contact avec des difficultés sur le plan de la communication et des exploits

intellectuels malgré des capacités limitées. Dans les années 1980, Lorna Wing reprend et complète les travaux d'Hans Asperger afin de donner une définition de ce qu'elle appelle le syndrome d'Asperger (3). Elle fait état pour la première fois de la notion de spectre autistique, justifiant une continuité entre l'autisme décrit par Kanner et d'autres formes telles que le syndrome d'Asperger.

Les troubles du spectre de l'autisme sont définis selon les critères diagnostiques de deux grandes classifications internationales, la *Classification Internationale des Maladies – 10<sup>ème</sup> édition* (CIM 10, OMS, 1993(4)) et le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - cinquième édition* (DSM-5, APA, 2013 (5)), par des difficultés persistantes sur le plan de la communication sociale ainsi que par des comportements stéréotypés et intérêts restreints. Ces symptômes d'intensité variable sont présents dès la petite enfance mais peuvent être mis en évidence plusieurs années après.

L'intensité des troubles peut effectivement varier en fonction du niveau de développement cognitif et des comorbidités. Les répercussions fonctionnelles et donc le handicap sont variables d'un bout à l'autre du spectre, définissant le niveau de sévérité du trouble dans le DSM 5.

Cliniquement, les troubles de la communication sociale correspondant à une absence ou un retard de langage peuvent être observés. Pour les enfants ayant acquis un langage, il est souvent peu fonctionnel, dans un but qui n'est pas communicatif. La gestion de la conversation réciproque est difficile. Le langage peut être utilisé de façon stéréotypée et écholalique. Dans le cas des personnes n'ayant pas accès au langage, la communication non verbale fait également défaut. La gestuelle ainsi que les expressions faciales sont généralement pauvres et ne permettent pas de compenser l'absence de langage verbal. La reconnaissance et l'expression des émotions représentent une difficulté supplémentaire. Chez les personnes ayant un bon niveau de développement cognitif, on peut constater ces mêmes difficultés concernant la communication non verbale ainsi qu'un déficit en théorie de l'esprit (difficultés à comprendre l'implicite, l'ironie ou le second degré).

Concernant les interactions sociales, l'isolement peut être repéré dès le plus jeune âge avec une absence de poursuite oculaire, voire un évitement du regard. Par la suite, l'enfant ne recherche pas la relation avec l'autre. Les jeux fonctionnels et symboliques restent très pauvres. Des difficultés de compréhension et d'utilisation des codes sociaux peuvent être observées, tout comme des difficultés à prendre en compte le contexte, à s'ajuster à son

environnement. La complexité à comprendre le monde peut générer une étrangeté, une naïveté ainsi qu'un manque d'empathie.

Enfin, les comportements stéréotypés et intérêts restreints peuvent se traduire par des stéréotypies motrices telles que le flapping, des balancements, des stéréotypies plus complexes (torsion), des maniérismes des mains et des doigts... Ces stéréotypies motrices surviennent souvent dans des contextes d'anxiété ou d'excitation. Certains objets, utilisés de façon non fonctionnelle, peuvent susciter des intérêts sensoriels particuliers. On observe ainsi parfois des hypo ou hypersensibilités aux bruits, au toucher ou encore à la lumière, qui peuvent conduire à la recherche de ces sensations par des autostimulations. Les rituels sont un reflet de l'intolérance aux changements et peuvent être à l'origine d'une angoisse intense lorsqu'ils ne sont pas suivis (changement de trajet par exemple).

La notion de troubles du spectre de l'autisme est apparue en 2013 dans la cinquième édition du DSM et remplace la notion de troubles envahissants du développement (TED). Le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance et les TED non spécifiques, anciennement différenciés dans le DSM IV (APA, 1994 (6)), sont regroupés dans les troubles du spectre de l'autisme. Le syndrome de Rett constitue une entité à part. Un autre changement majeur apporté par le DSM-5 est la notion de sévérité, classée en trois niveaux en fonction de la nécessité d'un soutien simple, substantiel ou très substantiel.

Dans la CIM 10, la notion de TED est encore utilisée, différenciant comme dans le DSM IV plusieurs catégories de troubles : l'autisme infantile, l'autisme atypique, le syndrome de Rett, le syndrome d'Asperger ou encore le trouble désintégratif de l'enfance.

La 11ème édition de la Classification Internationale des Maladies est actuellement en cours de publication par l'OMS. Elle va être proposée à l'Assemblée Mondiale de la Santé en mai 2019. Elle devrait être mise en application à partir de janvier 2022.



DSM IV	CIM 10	DSM-5
Trouble autistique	Autisme infantile	Trouble Du Spectre De l'autisme
Trouble désintégratif de l'enfance	Autre trouble désintégratif de l'enfance	
Syndrome d'Asperger	Syndrome d'Asperger	
Trouble envahissant du développement non spécifié	Autres troubles envahissants du développement	
	Autisme atypique	
	Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés	
Syndrome de Rett	Syndrome de Rett	Syndrome de Rett

Tableau 1 : Comparaison des différentes classifications sur la notion d'Autisme

### 3) Epidémiologie et facteurs de risque des TSA

#### a) Prévalence

La prévalence de l'autisme est estimée à environ 1% de la population générale. En effet, en 2009, *Fombonne et al* (7) rapportaient une prévalence de 63,7/10000, en constante évolution depuis les années 1970. Une revue de la littérature de *Baxter et al.* (2015) (8) retrouvait une prévalence des TSA équivalente à 7,2/1000 soit 1/132. Un rapport récent réalisé aux Etats-Unis donnait une prévalence beaucoup plus élevée, atteignant 16.7/1000, mais avec une grande disparité en fonction des états (*Baio et al.*, 2018 (9)).

Le sex ratio est désormais estimé à 3 garçons pour 1 fille (*Loomes et al*, 2017 (10)).

## b) Comorbidités et facteurs associés

### 1) Comorbidités

Un certain nombre de troubles sont fréquemment associés à l'autisme :

#### 1) Les troubles du développement :

- **Déficiência intellectuelle** : la prévalence des troubles du développement intellectuel en association avec les TSA est difficile à établir et varie selon les pays et systèmes de soins. Une étude de *Christensen et al. (2016)* (11) estime que les enfants avec TSA ont pour 38% d'entre eux un quotient intellectuel inférieur ou égal à 70. Le niveau de développement cognitif des personnes avec autisme est en général hétérogène, avec des performances verbales faibles mais des capacités de mémorisation élevées dans les formes typiques.

- **Trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)** : la prévalence du TDAH chez les enfants présentant un TSA est également difficile à estimer. Certaines études se basent sur le TSA afin de rechercher un TDAH associé. D'autres partent du postulat inverse. *Schieve et al. (2012)* (12) ont retrouvé un TDAH chez 40,8% des enfants présentant un TSA. *Levy et al. (2010)* (13) ont estimé cette prévalence à 21,3%.

2) Les troubles neurologiques : l'épilepsie est la pathologie neurologique la plus fréquemment associée aux TSA. *Kohane et al. (2012)* (14) estimaient à 19,4% sa prévalence alors que *Levy et al. (13)* l'estimaient à 15,5%. Ces derniers mettaient également en avant l'implication avec les encéphalopathies (5,9%).

3) Les pathologies psychiatriques : les données sur la prévalence des troubles psychiatriques dans les TSA fluctuent considérablement d'une étude à l'autre, notamment en fonction des populations étudiées. *Levy et al. (13)* ont évalué à 10% la prévalence de ces

troubles, avec en premier lieu les comportements problématiques (4%), puis les troubles anxieux (3,4%) et les troubles de l'humeur (2,3%). *Kohane et al.* (14) mettaient en avant la schizophrénie (2,43%) et les troubles du sommeil (1,12%). *Xue et al. (2008)* (15) retrouvaient des résultats plus importants avec 52% de troubles du sommeil, 32% de troubles du comportement et 26% de troubles de l'humeur.

4) Les troubles de l'alimentation : la sélectivité alimentaire est très fréquente. Elle peut être en lien avec des particularités sensorielles (texture ou couleur des aliments) ou des rituels.

## 2) Facteurs génétiques

### i) Anomalies chromosomiques

Plusieurs syndromes génétiques avec anomalies chromosomiques augmentent le risque de survenue d'un TSA. *Kohane et al.* (14) ont évalué les prévalences de l'X fragile (0,5%), de la trisomie 21 (0,9%) ainsi que de la sclérose tubéreuse de Bourneville (0,8%).

Le syndrome d'Angelman, caractérisé par des anomalies sur le chromosome 15, a peu fait l'objet d'études. On retrouve cependant un TSA chez 50 à 81% des personnes porteuses du syndrome d'Angelman (*Moss et al, 2009* (16)).

### iii) Anomalies géniques

Des études génétiques, basées sur l'analyse des variations du nombre de copies des gènes (CNV) ont pu mettre en évidence une augmentation de ces variations chez les personnes avec TSA (*Pinto et al., 2014* (17)). Les analyses ont démontré une grande hétérogénéité génétique. Une grande part de CNV *de novo* a pu être mise en évidence dans les TSA, s'ajoutant à la contribution génétique héréditaire, estimée à 36%.

Des études sur les polymorphismes génétiques ont également été réalisées ces dernières années. Plusieurs gènes synaptiques ont été impliqués dans les TSA, notamment les gènes SHANK3, localisés sur le chromosome 22 (*Monteiro et al, 2017 (18)*). Les synapses constituent l'unité de base de la transmission de l'information, de l'ajustement des comportements aux stimuli environnementaux, du contrôle des émotions et de la mémoire. Les gènes SHANK 3 sont des gènes synaptiques qui jouent un rôle important dans le maintien de la structure et de la fonction de la synapse.

### **c) Facteurs de risque**

L'autisme est un trouble d'origine multifactorielle. A ce jour, la principale hypothèse retenue concernant la cause des TSA est celle d'un mécanisme épigénétique, c'est-à-dire de l'interaction entre la génétique et l'environnement. Les facteurs de risque impliqués dans l'autisme constituent un point essentiel de la recherche.

#### **1) Facteurs de risque avérés**

Le sexe masculin (*Loomes et al, 2017 (10)*) et l'antécédent d'autisme dans la fratrie (*Sandin et al, 2014 (19)*) sont des facteurs de risque avérés de TSA. Plusieurs études ont démontré une augmentation du risque de TSA en lien avec l'âge du père (*Frans et al., 2013 (20)*) et de la mère (*Rahbar et al., 2012 (21)*). Une revue de la littérature a récemment confirmé cette hypothèse. (*Wu et al, 2017 (22)*). Les mutations de novo et les variations du nombre de copies génomiques, augmentant avec l'âge paternel, pourraient expliquer le lien avec les TSA. (*Kong et al., 2012 (23)*). Enfin, plusieurs études ont associé l'exposition prénatale à l'acide valproïque à un risque accru de TSA (*Christensen et al., 2013 (24)*, *Smith et al., 2014 (25)*).

## 2) Facteurs de risque hypothétiques

L'implication de nombreux autres facteurs, notamment des facteurs physiologiques, a été étudiée. Ils sont encore discutés et nécessitent des explorations complémentaires afin de pouvoir ou non les confirmer. On peut à ce jour distinguer :

### - Les facteurs prénataux, périnataux et post-nataux :

D'une manière générale, les complications lors de la grossesse seraient associées à une augmentation du risque de TSA (*Dodds et al., 2011 (26)* ; *Lyall et al., 2012 (27)*).

**Facteurs prénataux** : certaines pathologies chroniques comme le diabète gestationnel pourraient favoriser l'apparition de TSA. Il n'y a pour l'instant pas de preuve avérée, les études sur le sujet étant contradictoires (*Krakowiak et al., 2012 (28)* ; *Visser et al., 2013 (29)*). *Hadjkacem et al. (2016) (30)* ont étudié différents facteurs prénataux, périnataux et post-nataux. Ils n'ont pu mettre en évidence aucune différence significative dans le risque de survenue de TSA concernant les facteurs prénataux évalués (infections gestationnelles, saignements).

**Facteurs périnataux** : la prématurité ainsi que la détresse fœtale augmentaient de façon significative le risque de TSA (*Schieve et al., 2014 (31)*). *Froehlich-Santino et al. (2014) (32)* soulignaient également l'implication de la détresse respiratoire dans la survenue d'un TSA. Une naissance prématurée ainsi qu'un petit poids de naissance (inférieur à 2500g) ont été relevés comme des facteurs de risque de TSA dans d'autres études (*Gardener et al., 2011(33)* ; *Lampi et al., 2012 (34)*).

**Facteurs post-nataux** : Les infections respiratoires survenant dans les 6 premiers mois de vie seraient le seul facteur augmentant significativement le risque de TSA.

- La procréation médicalement assistée (PMA): les études en lien avec des aides à la procréation montrent à l'heure actuelle des résultats contradictoires (*Grether et al., 2013 (35)* ; *Lehti et al., 2013 (36)*). Certains facteurs associés à la PMA tels que l'âge maternel élevé ou les naissances multiples seraient également associés à une augmentation du risque de TSA (*Hvidtjørn et al., 2011(37)* ; *Sandin et al., 2013 (38)*).

- Anomalies immunitaires : il existerait un lien entre le TSA et l'immunité, à la fois par le biais de l'auto-immunité avec une augmentation des autoanticorps sériques du récepteur folique, entraînant des anomalies de fermeture du tube neural (*Braunschweig et al., 2013 (39); Ramaekers et al., 2013 (40)*) et par le biais de l'inflammation cérébrale survenant notamment lors d'une infection, d'un traumatisme ou encore en cas d'anxiété (*Bjørklund. et al., 2016 (41); Theoharides et al., 2013 (42)*).

- Inflammation cérébrale : Les infections maternelles au cours de la grossesse pourraient entraîner une inflammation au niveau cérébral chez le fœtus, entravant le bon développement du système nerveux central. Ce processus inflammatoire a pu être mis en lien avec la survenue de TSA (*Hagberg et al., 2012 (43)*).

### 3) Facteurs écartés

Certains facteurs environnementaux ont fait l'objet d'études et ont pu être écartés. On retrouve parmi eux :

- Des facteurs chimiques :

- **Les métaux lourds** : le mercure est le métal ayant le plus été étudié en raison de la ressemblance entre les symptômes de l'exposition au mercure et de l'autisme. Les résultats de ces études étaient cependant très hétérogènes. Il est pour le moment impossible de conclure à une implication de l'exposition au mercure dans les TSA (*Kern et al., 2010 (44); Woods et al., 2010 (45)*). D'autres métaux comme le plomb, l'arsenic, l'aluminium et le cadmium ont également été étudiés, sans toutefois pouvoir établir de corrélation avec la survenue de TSA.
- **La pollution** : quelques études avaient fait le lien entre l'exposition durant la grossesse ou lors de la première année de vie à certaines particules atmosphériques telles que l'ozone, le dioxyde d'azote ou encore les particules fines et la survenue d'un TSA (*Becerra et al., 2013 (46); Volk et al., 2013 (47)*).

- **Les vaccins** : la question de l'implication du ROR dans les TSA s'était posée mais avait été écartée par plusieurs études (e.g. *Smeeth et al., 2004* (48)). Le thimérosal, conservateur utilisé dans la fabrication de certains vaccins avait également fait l'objet d'études. Aucune association n'avait été retrouvée avec les TSA (*Young et al., 2008* (49)).
  - **Les médicaments** : les études sur les antidépresseurs n'ont prouvé aucune association entre la prise d'antidépresseurs sérotoninergiques pendant la grossesse et la survenue de TSA (*Rai et al., 2013* (50)).
  - **Les toxiques** : aucune corrélation entre la consommation d'alcool et les TSA n'a pu être mise en évidence (*Visser et al., 2013* (29)). En ce qui concerne le tabac, les résultats des études sont pour le moment hétérogènes (*Lee et al., 2012* (51) ; *Tran et al., 2013* (52)).
- Des facteurs nutritionnels : aucune corrélation n'a pu être établie entre le TSA et l'alimentation bien que de nombreuses études aient été menées sur ce sujet (*Kočovská et al., 2012* (53) ; *Surén et al., 2013* (54)).

## 4) Physiopathologie et hypothèses étiologiques

### a) La plasticité cérébrale

Pendant la grossesse et les premières années de vie d'un enfant, des connections se forment entre les neurones. On constate par exemple une multiplication par deux de la densité synaptique dans le cortex préfrontal et dans les zones du langage (aires de Wernicke et de Broca) (*Pierce et al., 2016* (55)). Cette création de synapses se réalise en fonction de l'environnement dans lequel évolue le jeune enfant, des échanges qu'il peut avoir avec les différentes personnes autour de lui. Ce processus est maximal jusqu'à l'âge de 5 ans et définit la plasticité cérébrale. Par la suite, on observe un élagage synaptique avec conservation des liaisons les plus effectives, les plus fréquemment utilisées et disparition des connexions neuronales faibles, peu empruntées. Ainsi, des circuits neuronaux spécifiques sont constitués. Cette sélection et spécialisation est donc guidée par l'expérience de chaque individu et par ses

interactions avec le monde qui l'entoure. Il est donc fondamental d'interagir avec l'enfant et de le stimuler dans ses premières années de vie.

## **b) Aspects neuro-développementaux**

Le trouble du spectre de l'autisme est un trouble neuro-développemental et résulte d'un ensemble de processus neurologiques survenus très tôt dans le développement du fœtus puis de l'enfant. Ces processus sont favorisés par un certain nombre de facteurs génétiques et environnementaux et par l'interaction de ces facteurs entre eux. Ces facteurs de risque, environnementaux et génétiques, jouent un rôle dans le développement et la maturation cérébrale.

Plusieurs observations ont été faites concernant les TSA :

- connectivité anormale : La plasticité cérébrale est guidée par l'environnement dans lequel évolue l'enfant. La présence de particularités dans l'environnement des jeunes enfants peut conduire à des dysfonctionnements lors de l'élagage synaptique et ainsi entraîner des anomalies dans la formation des circuits neuronaux spécifiques. Des anomalies de connectivité ont pu être constatés chez des individus porteurs de TSA à la fois à l'échelle des neurones et à l'échelle des faisceaux de substance blanche (*Desaunay et al, 2014 (56)*). Ces défauts de connectivité décrits dans l'autisme entraînent des difficultés d'apprentissage des comportements complexes, nécessitant la coordination des différentes régions cérébrales.

- neurones miroirs : Ils sont retrouvés dans le lobe pariétal inférieur, le cortex frontal inférieur, l'aire de Broca du lobe temporal, le sillon temporal supérieur et le cortex moteur. Ils s'activent lorsqu'une personne exécute une action intentionnelle ou observe une autre personne exécuter cette action. Ils permettent le développement de l'imitation, de la communication gestuelle non verbale ainsi que de la communication verbale et la compréhension des émotions. Ils favorisent l'empathie et la théorie de l'esprit, grâce à la coordination avec l'expérience de l'autre. Lors d'une interaction entre deux personnes, les expressions du visage sont perçues par le cortex visuel primaire avant d'être analysées dans le lobe temporal. Les neurones miroirs sont ensuite recrutés afin de pouvoir imiter ces expressions dans le futur (*Sato W. et al, 2013*



(57)). Chez les personnes présentant un TSA, l'information du visage n'est pas correctement capturée et analysée, entraînant une assimilation moins importante de l'information par les neurones miroirs.

- augmentation du périmètre crânien (*Dawson, 2008 (58)*): Deux hypothèses ont été formulées pour expliquer cette augmentation : l'absence d'élagage neuronal, décrit précédemment, et l'existence d'un processus inflammatoire.

## **1) Théories cognitives**

Plusieurs hypothèses cognitives ont été mises en avant concernant les TSA. En 1985, *Baron-Cohen et al. (59)* ont évoqué un déficit en théorie de l'esprit, avec des difficultés à comprendre les intentions d'autrui, à anticiper leur comportement ainsi qu'à analyser les conséquences de ses propres comportements. Un autre modèle a été présenté par *Ozonoff et al. en 1991 (60)* et affirme un déficit des fonctions exécutives. Les auteurs mettent en avant les difficultés de planification, d'organisation et le manque de flexibilité constatées chez les individus présentant un TSA. *Frith et Happé (61)* ont parlé en 1994 d'une "faiblesse de la cohérence centrale". Les individus neurotypiques enregistrent et regroupent les informations de l'environnement. Au contraire, les personnes porteuses de TSA se concentrent sur des détails de leur environnement sans en voir la globalité. Une dernière hypothèse a été exposée par *Mottron en 2004 (62)* et évoque des différences dans le traitement des perceptions. Ainsi, les individus avec TSA possèdent un fonctionnement perceptif plus important dans certains domaines ou au contraire plus faible que les individus neurotypiques.

## **2) Données de l'imagerie**

De nombreuses particularités ont pu être observées grâce à l'imagerie chez des personnes autistes, appuyant les différentes hypothèses soutenues. Des études basées sur l'IRM fonctionnelle ont pu montrer:

- une activation moindre du lobe frontal lors de la présentation de visages et d'émotions chez des individus avec TSA (*Dapretto et al, 2006 (63)*)

- une réduction du corps calleux (*Frazier et al., 2009* (64))

- des anomalies de la connectivité : *Just et al (2007)* (65) ont constaté une réduction de la connectivité inter-hémisphérique par le corps calleux chez des individus présentant un TSA, conduisant à une diminution des connections entre le lobe frontal et le lobe pariétal. Ce manque de connectivité entre les deux hémisphères a également été démontré chez des jeunes enfants de 1 à 3 ans lors de l'écoute de mots pendant le sommeil (*Dinstein et al., 2011* (66)).

Sur le plan du langage, l'IRM fonctionnelle retrouve une activation moins importante de l'aire de Broca lors de la lecture de phrases complexes chez des individus présentant un TSA (*Just et al., 2004* (67)). Parallèlement à la diminution de la connectivité dans la région fronto-temporale, *Kana et al. (2006)* (68) ont rapporté une majoration de l'activation dans les régions pariétales gauches et occipitales lors de la lecture de phrases. Des stratégies visuo-spatiales seraient donc utilisées par les individus avec TSA pour le traitement du langage.

Sur le plan des interactions sociales, *Ameis et al (2011)* (69) ont identifié des anomalies de connectivité entre le lobe frontal et les régions impliquées dans le fonctionnement émotionnel telles que l'amygdale ou l'hippocampe, traduisant une altération du lien entre l'émotion et son intégration cognitive.

Le circuit de la récompense a également fait l'objet d'études chez les personnes présentant un TSA. *Scott-Van Zeeland et al. (2010)* (70) ont observé une activation moins importante du striatum ventral face à une récompense sociale chez des adolescents porteurs de TSA. Chez des adolescents neurotypiques, la récompense sociale entraîne une activation du cortex préfrontal ventral, du striatum et du cortex cingulaire antérieur. Ces différentes zones cérébrales ont un rôle dans la régulation des émotions. Les adolescents avec TSA possèdent donc une réponse neuronale moins importante à la récompense sociale.

De manière générale, on peut conclure à une hypoconnectivité entre les régions cérébrales antérieures et postérieures et des hyperconnectivités locales dans les régions postérieures (*Kana et al., 2011* (71)).

### 3) Explorations neurofonctionnelles

Des informations peuvent également être tirées des explorations électrophysiologiques. La mesure du champ électrique à la surface du cuir chevelu en réponse à un stimulus permet d'analyser les potentiels évoqués (*Dawson et al., 2005 (72)*). Les amplitudes de ces potentiels ainsi que les latences après un stimulus peuvent varier selon les individus. Des études ont pu déterminer un potentiel s'activant lors du traitement des visages, le potentiel N170, se trouvant dans le lobe temporal postérieur (*Bentin et al., 1996 (73)*). Un pic est observé 170 millisecondes après le stimulus, son amplitude étant plus importante pour l'observation de visages que pour des objets ou des visages inversés (*Rebai et al., 2001 (74)*). Les mouvements du visage jouent également un rôle dans l'amplitude du potentiel évoqué (*Puce et al., 2000 (75)*).

Chez les personnes avec autisme, *McPartland et al. (2004) (76)* ont constaté une différence de motif du potentiel N170. Dans une étude chez des enfants âgés de 3 à 6 ans, *Webb et al. (2006) (77)* ont pu montrer des latences plus importantes dans le traitement des visages que dans le traitement d'objets chez les enfants présentant un TSA. L'inversion des visages n'avait aucun effet sur les temps de latence. De plus, comparativement à des enfants neurotypiques, les enfants avec autisme affichaient des latences plus importantes pour les visages mais moins importantes pour les objets.

La perception des émotions a également fait l'objet d'études sur les potentiels évoqués. Chez des enfants âgés de 3 à 4 ans et porteurs de TSA, *Dawson et al. (2004) (78)* ont rapporté un ralentissement des réponses cérébrales précoces face à des émotions de peur. Contrairement aux enfants typiques, les amplitudes n'étaient pas modifiées face à ces stimuli.

Ces différentes études appuient le fait que les troubles dans le traitement des visages apparaissent tôt dans le développement de l'enfant et sont déjà présents à l'âge de 3 ans.

*Duffy et al. (79)* ont réalisé en 2012 une étude électro-encéphalographique chez des enfants âgés de 2 à 12 ans. Ils ont ainsi exploré les faisceaux de substance blanche et ont pu démontrer une hypoconnectivité au niveau fronto-temporal gauche, indiquant une connectivité anormale du faisceau arqué gauche chez les enfants présentant un TSA. Ces anomalies, présentes chez les jeunes enfants, peuvent expliquer en partie les troubles du langage des enfants porteurs de TSA.

#### 4) Aspects neuro-biologiques

Des différences neuro-chimiques ont pu être mises en évidence chez des individus présentant un TSA. La dopamine est un neuro-transmetteur impliqué dans le circuit de la récompense. L'ocytocine, synthétisée au niveau cérébral dans un noyau paraventriculaire, module l'activité de la dopamine sur la voie mésocorticolimbique, en agissant sur l'aire tegmentale ventrale, l'amygdale et le noyau accumbens (*Gordon et al., 2016* (80)). De la même façon, la vasopressine est un autre neuro-modulateur de la dopamine. Une hypothèse neurologique des troubles du spectre de l'autisme serait la réduction de la connectivité au niveau mésocorticolimbique. Une étude d'IRM fonctionnelle chez des enfants et adolescents présentant un TSA a cherché à appuyer cette hypothèse. Lors d'un apport en ocytocine, une augmentation des interactions entre le noyau accumbens droit et une région du cortex préfrontal ventral a pu être observée. Une autre étude de *Greene et al. (2018)* (81) réalisée chez des enfants et adolescents de 10 à 17 ans porteurs de TSA démontre une activation plus importante du noyau accumbens, du cortex cingulaire antérieur, du cortex frontal orbital et du cortex frontal supérieur après l'administration d'ocytocine. L'administration d'ocytocine chez des enfants porteurs de TSA entraînerait donc une augmentation de l'activité cérébrale dans les régions impliquées dans la perception socio-émotionnelle.

D'autres études, portant sur la neurobiologie des TSA, ont permis de démontrer une altération des signaux GABAergiques dans les troubles autistiques par le biais de plusieurs mécanismes (*Lemonnier et al., 2012* (82)):

- une modification du rapport excitation/inhibition (*Pizzarelli et al., 2011* (83))
- une diminution des oscillations gamma et d'autres fréquences, ayant un rôle dans les fonctions cognitives supérieures et générées par des neurones GABAergiques (*Brown et al., 2005* (84))
- une augmentation du chlorure intracellulaire, entraînant un déplacement de la polarité des actions du GABA de l'inhibition à l'excitation, probablement en lien avec les manifestations comportementales des TSA (*Nardou et al., 2011* (85)).

### c) Aspects génétiques : études de jumeaux et fratries

Les études menées sur des jumeaux mono et dizygotes avec autisme suggèrent également l'existence de multiples facteurs génétiques dans les TSA. *Hallmayer et al* (86) ont étudiés en 2011 la part liée à l'hérédité et la part liée à l'environnement partagé entre des jumeaux mono et dizygotes. La mesure principale de cette étude était la proportion de jumeaux présentant un TSA ayant un jumeau également porteur de ces troubles. Elle retrouvait :

- Pour l'autisme infantile :
  - Chez les garçons : 58% de jumeaux monozygotes tous deux porteurs des troubles, 21% chez les jumeaux dizygotes
  - Chez les filles : 60% chez les jumelles monozygotes et 27% chez les jumelles dizygotes
- Pour l'ensemble des TSA :
  - Chez les garçons : 77% chez les jumeaux monozygotes et 31% chez les dizygotes
  - Chez les filles : 50% chez les jumelles monozygotes et 36% chez les dizygotes

Après modélisation informatique, la composante génétique a pu être estimée à 37%, alors que la part liée à l'environnement partagé représentait 55%.

Une étude récente de *Palmer et al* (2017) (87) a évalué l'association entre le sexe et la récurrence des TSA dans les fratries. Les auteurs concluaient que le fait d'avoir une sœur porteuse de TSA était un facteur prédictif plus fort que le fait d'avoir un grand frère porteur de TSA.

Ces différentes études, s'intéressant aux jumeaux ou aux fratries, mettent en lumière l'importance des interactions entre la génétique et l'environnement.

En conclusion, l'ensemble des données scientifiques actuelles soutient l'hypothèse d'un trouble neurodéveloppemental dont l'origine serait multifactorielle, par des interactions entre les gènes et l'environnement. La période de vie in utero ainsi que les premières années sont une période clé du développement cérébral. Par ailleurs, l'expérience joue un rôle clé dans

l'évolution de l'enfant et stimule la formation de réseaux neuronaux grâce à la plasticité cérébrale. Les interactions précoces sont donc à soutenir plus particulièrement chez les enfants avec autisme afin d'optimiser le développement du cerveau social.

## 5) Dépistage et diagnostic

Afin de pouvoir mettre en place des interventions adaptées pour les enfants à risque de TSA, et ce le plus tôt possible dans leur développement, le dépistage précoce a été promu par le 3ème plan autisme. Un certain nombre de signes d'alerte sont à rechercher chez tous les jeunes enfants. Les professionnels de la petite enfance (crèches et collectivités, Protection Maternelle et Infantile, médecins généralistes, pédiatres...) devront être attentifs dans les situations suivantes (*Haute Autorité de Santé, 2018 (88)*):

- avant l'âge de 18 mois : une absence de babillage, de pointage ou autre geste social de communication, un enfant trop calme ou au contraire agité, des troubles du sommeil, des difficultés lors de la diversification alimentaire, une difficulté dans la régulation des émotions entraînant des crises de colère, une exploration inhabituelle des objets (particularités sensorielles).
- A 18 mois : difficultés dans les relations avec les pairs, particularités de la réponse et de la réactivité sociale (par exemple, réponse à l'appel de son prénom), altération de la réciprocité sociale et de l'engagement relationnel, retard de langage à la fois expressif et réceptif, absence de jeu d'imitation et symbolique.
- A tout moment : régression dans le développement de l'enfant, inquiétude des parents à propos de l'évolution développementale de leur enfant, existence d'un antécédent de TSA dans la fratrie.

Le diagnostic de TSA repose sur l'observation clinique et la reconnaissance d'un cumul de particularités dans le développement de la communication sociale et des comportements, permettant de valider les critères diagnostiques des TSA (Annexe 1 : critères DSM 5).

Le diagnostic, évoqué sur les critères cliniques, pourra si besoin être confirmé par des évaluations diagnostiques et fonctionnelles dans le cadre d'observations pluridisciplinaires.

Les outils diagnostiques validés sont :

- **L'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2)** (*Lord et al., 1989* (89)) : mise en situation semi-structurée permettant d'évaluer les interactions et comportements sociaux ainsi que la communication par la réalisation d'activités. Elle comporte 5 modules dépendant de l'âge et du niveau de langage de la personne.
- **L'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)** (*Lord et al., 1994* (90)) : entretien semi-structuré avec les parents qui consiste en une série de questions portant sur le développement des compétences sociales, de la communication et du jeu dans l'enfance ainsi que sur les stéréotypies et intérêts restreints.
- **La Childhood Autism Rating Scale (CARS)** (*Schopler et al., 1980* (91)) : échelle d'évaluation des comportements autistiques, elle cote différents items tels que l'imitation, la relation avec l'autre, l'expression des émotions, les stéréotypies, les particularités visuelles et auditives, la communication verbale et non verbale de 1 (normal) à 4 (très anormal), et permet ainsi de déterminer un niveau de sévérité.

D'autres échelles sont utiles dans le cadre du diagnostic fonctionnel pour l'évaluation du niveau développemental et du retentissement dans la vie quotidienne :

- **Le Profil Psycho-Educatif 3<sup>ème</sup> édition (PEP-3)** (*Schopler et al., 2005* (92)) : permet d'évaluer le comportement (expression des affects, réciprocité sociale) et les compétences développementales (langage, motricité). Il comporte une partie d'évaluation par l'observation de l'enfant et un questionnaire à destination des parents, sur l'observation de l'enfant au quotidien (autonomie, comportements adaptatifs, comportements problèmes). Chaque item est coté en réussite, émergence ou échec. Il est utilisé pour les enfants de 2 à 7 ans.
- **L'échelle de Vineland 2<sup>ème</sup> édition (VABS-II)** (*Sparrow et al., 2005* (93)) : entretien avec les parents comportant une série d'items permettant de mesurer les capacités socio-adaptatives, la communication, la motricité et les capacités dans la vie quotidienne.

Dans l'optique d'un dépistage et d'un diagnostic précoces, certains outils sont disponibles. La M-CHAT (Modified Checklist Autism for Toddlers ; *Robins et al, 2001 (94)*) est une échelle en 23 items destinée au repérage des enfants à risque de TSA de 16 à 30 mois. La CARS peut également être réalisée chez les enfants dès l'âge de 2 ans.

Dans la deuxième version de l'ADOS, le module Toddler, destiné aux enfants entre 12 et 30 mois, a été ajouté.

Concernant l'évaluation développementale et comportementale, le PEP-3 est adapté pour des enfants à partir de 2 ans. Deux autres outils permettent de déterminer le profil de développement des tout-petits :

- Le Brunet-Lézine Révisé (BL-R) (*Josse, 1997 (95)*) : il évalue le développement psychomoteur des enfants de 2 à 30 mois. Quatre domaines sont pris en compte : la posture, la coordination oculomotrice, le langage et les relations sociales. Des quotients de développement partiels sont calculés pour chaque domaine ainsi qu'un quotient de développement global.
- La Batterie d'Evaluation Cognitive et Socio-émotionnelle (BECS) (*Adrien, 2007 (96)*) : elle permet d'analyser le développement cognitif et socio-émotionnel des enfants à partir de l'âge de 4 mois. Elle calcule des âges de développement se situant dans l'intervalle de 4 à 24 mois. Elle se décompose en sept sous-échelles dans le domaine cognitif (permanence de l'objet, relations spatiales, moyens pour atteindre un but, causalité opérationnelle, qualité d'organisation des schèmes, jeu symbolique et image de soi) et neuf dans le domaine socio-émotionnel (régulation du comportement, interactions sociales, attention conjointe, langage expressif et compréhensif, imitation vocale et gestuelle, relation affective et expression émotionnelle). Les âges de développement sont calculés pour chaque sous-échelle, pour les deux domaines, ainsi que de façon globale.

## 6) Prise en charge des TSA

Les interventions éducatives, comportementales et développementales constituent la prise en charge principale des troubles du spectre de l'autisme. En effet, la plasticité cérébrale est



majeure avant 5 ans et maximale avant 3 ans et les interventions visant à créer des interactions avec l'enfant seront favorable au développement du cerveau social.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé en 2012, la prise en charge doit débiter avant l'âge de 4 ans et dans les 3 mois suivant le diagnostic de TSA.

Les interventions doivent être :

- Précoces pour optimiser les chances d'amélioration des différents troubles.
- Intensives : au moins 20 heures par semaine, avec un taux d'encadrement d'un adulte pour un enfant.
- Personnalisées et adaptées à chaque enfant. Il est nécessaire d'évaluer les besoins particuliers de chaque enfant, ses aptitudes, ses difficultés, afin d'établir un programme personnalisé et répondant au mieux aux besoins spécifiques de l'enfant.
- Basées sur des objectifs à court et moyen terme, intégrant l'imitation, le langage, la communication, le jeu, les interactions sociales, l'organisation et la planification des actions, les capacités adaptatives, ainsi que des stratégies pour prévenir et limiter les comportements problèmes.
- Réalisées en partenariat avec l'enfant et les parents. L'enfant doit être acteur dans l'élaboration de son programme de soins. Les parents doivent être informés des répercussions des TSA et des difficultés de leur enfant, ainsi que des stratégies d'intervention. Ils peuvent participer de manière active aux interventions et les poursuivre à domicile.

Les différentes approches recommandées à l'heure actuelle sont le programme développemental de Denver pour jeunes enfants (*Rogers et Dawson, 2013 (97)*), les interventions basées sur l'analyse appliquée du comportement (ABA, *Lovaas, 1987 (98)*) et le programme « traitement et éducation pour enfants avec autisme ou handicap de la communication » (TEACCH, *Schopler, 1984 (99)*).

Sur le plan médicamenteux, il n'existe à l'heure actuelle aucune molécule spécifique des troubles du spectre de l'autisme. Les médicaments utilisés dans le cadre de ces troubles peuvent avoir pour objectif le traitement de pathologies associées aux TSA comme

l'épilepsie, la douleur ou les éventuelles comorbidités somatiques. Ils peuvent également être utilisés, de façon temporaire et non systématique pour traiter des symptômes fréquemment associés aux TSA comme les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression, et les troubles du comportement.

Ainsi, les antipsychotiques tels que la risperidone ou l'aripiprazole pourront être prescrits dans le cadre des troubles du comportement chez la personne avec TSA. Les antidépresseurs ont pu montrer un effet positif sur les comportements répétitifs, ritualisés et les intérêts restreints (*Hollander et al., 2000* (100); *King et al., 2009* (101)). Les thymorégulateurs réduisent l'irritabilité chez les personnes porteuses de TSA (*Hollander et al., 2010* (102)). Une étude de *Siegel et al.(2014)* (103) met en évidence une diminution de l'irritabilité après un traitement par lithium. Parmi les traitements psychostimulants, le méthylphénidate est utilisé pour le traitement de l'hyperactivité associée aux TSA (*Pearson et al., 2013* (104)). L'atomoxétine dispose d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation pour les TDAH associés aux TSA. La mélatonine est utilisée pour le traitement des troubles du sommeil associés aux TSA.

Des études récentes désignent l'ocytocine comme nouvelle piste thérapeutique. L'ocytocine permettrait une amélioration des comportements sociaux, de l'empathie, de la théorie de l'esprit (*Preckel et al., 2014* (105); *Preckel et al., 2015* (106)). Les résultats sont cependant hétérogènes (*Dadds et al., 2014* (107)) et nécessitent de poursuivre les recherches.

Les diurétiques sont depuis quelques années une cible thérapeutique en cours de développement. Leur mécanisme d'action est basé sur les altérations des signaux GABAergiques qui ont été mises en évidence chez des patients porteurs de TSA. Un des mécanismes expliquant ces altérations serait l'augmentation du chlore intracellulaire neuronal. En effet, l'efficacité de l'inhibition GABAergique est dépendante du taux de chlore dans la cellule. Des taux élevés entraînent une inversion de la polarité des actions GABA, passant de l'inhibition à l'excitation. Le Bumétanide, antagoniste du transporteur NKCC1 (importateur du chlore dans la cellule), permet la diminution du chlore intracellulaire. *Lemonnier et al.(2017)* (108) ont pu démontrer une amélioration significative à la CARS et de la CGI-I suite à un traitement de 3 mois par Bumétanide.

## II- Les prises en charge précoces dans l'autisme et le modèle de Denver

### 1) Revue des différents modèles d'intervention précoce

L'intervention survenant très tôt dans le développement de l'enfant avec trouble du spectre de l'autisme apporte de nombreux bénéfices, tant sur le plan de l'évolution du trouble et de ses répercussions que sur le coût des prises en charge futures. En effet, le cerveau des jeunes enfants présente une plasticité maximale, et cela avant l'âge de 5 ans. Il est donc essentiel d'intervenir précocement afin de permettre une amélioration optimale du développement de l'enfant, malgré le trouble autistique.

Les interventions précoces dans l'autisme sont, dans ce contexte, en plein essor. Elles reflètent la volonté de la part des spécialistes de l'autisme d'innover, de trouver des méthodes de plus en plus adaptées aux besoins de chaque enfant.

Au cours des dernières années, de nombreuses équipes ont pu évaluer différents modèles d'intervention précoce. Une revue de la littérature sur les différentes méthodes d'intervention précoce dans l'autisme a été conduite par *French et Kennedy (2018)* (109). Il en ressort 32 modèles différents pour des enfants âgés de moins de 6 ans. Les différentes études répertoriées font état de modèles mis en pratique pour la majorité en milieu hospitalier, mais aussi à domicile, en milieu de garde ou encore des modèles combinés domicile et hôpital ou domicile et milieu de garde.

Nous nous intéressons ici aux seize études concernant les enfants de moins de 3 ans. Au total, 10 modèles d'intervention sont décrits dans des essais randomisés.

#### a) La méthode iBASIS-VIPP

Évaluée par *Green et al. (2015)* (110), la méthode iBASIS-VIPP consiste à montrer aux parents des vidéos de leur enfant précédemment filmé lors de moments d'interaction à travers

le jeu. L'objectif est de mieux comprendre la façon de communiquer propre à l'enfant afin de s'y adapter. Cette méthode est la seule destinée à des enfants de moins de 18 mois.

## **b) L'intervention JASPER**

L'intervention JASPER (pour Joint Attention, Symbolic Play, Engagement and Regulation) consiste en une guidance parentale active autour de séances de jeu avec l'enfant et a pour objectif de stimuler la communication sociale par l'augmentation des périodes d'attention conjointe et de jeu symbolique. *Kasari et al.* (2015) (111) ont montré le bénéfice de cette intervention par rapport à un programme de psycho-éducation parentale à raison de deux séances hebdomadaires de 30 minutes pendant 10 semaines. *Shire et al.*(2017) (112) ont évalué l'intervention JASPER en milieu scolaire, réalisée par des assistants d'enseignement lors de séances quotidiennes de 30 minutes.

## **c) Le projet Autism 1-2-3**

Ce projet constitue une approche comportementale intensive sur une courte période de guidance parentale afin d'inciter les enfants à utiliser le contact visuel, les gestes et les vocalisations. *Wong et Kwan (2010)* (113) ont étudié cette approche délivrée pendant 15 jours au cours de séances quotidiennes de 30 minutes.

## **d) L'apprentissage médiatisé de l'attention conjointe**

L'apprentissage médiatisé de l'attention conjointe est une forme de guidance parentale autour de séances hebdomadaires à domicile, mettant l'accent sur la communication sociale (attention conjointe, contact visuel). Il vise à aider l'enfant à regarder le visage de l'adulte, à s'engager dans un jeu de réciprocité et d'attention conjointe autour de jouets (*Schertz et al.* 2018 (114)).

### **e) Le programme SCERTS**

Le programme SCERTS (pour Social communication, Emotional Regulation and Transactional Supports) est une méthode qui valorise les efforts de communication dans les activités habituelles, aide à la compréhension et à la régulation des émotions afin de faire face au stress et apporte un soutien aux parents pour les aider à répondre aux besoins de leurs enfants. L'objectif est de permettre aux enfants d'être plus accessibles aux apprentissages. *Wetherby et al. (2014)* (115) ont mis en parallèle deux conditions de réalisation du programme SCERTS : en individuel ou en groupe. Les parents reçus en individuel bénéficiaient de 3 séances par semaine pendant 6 mois puis 2 séances par semaine pendant 3 mois. Les groupes de parents assistaient à une séance par semaine pendant les 9 mois de l'intervention. Les enfants étaient évalués au début et à la fin de l'intervention. Les enfants dont les parents étaient reçus en individuel ont amélioré de façon significativement plus importante les domaines "communication" et "vie quotidienne" de la VABS ainsi que le langage réceptif évalué par la Mullen Scale of Early Learning (MSEL, *Mullen, 1995* (116)).

### **f) Les programmes de formation parentale**

De nombreux programmes ont été décrits : l'intervention ciblée sur le jeu de *Kasari et al. (2014)* (117), comprenant une phase de jeu filmée avec l'enfant puis un retour vidéo avec les parents; le programme "plus que des mots" axé sur la communication, le jeu et l'imitation (*Carter et al., 2011* (118)) ou encore la synchronie interpersonnelle (*Landa et al., 2011* (119)) travaillant la réciprocité sociale et l'imitation.

### **g) Le programme TEACCH**

Le programme TEACCH (pour Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped CHildren) est basé sur l'enseignement aux parents des caractéristiques de l'autisme, l'aménagement de l'environnement et l'utilisation d'aides visuelles. Il a été évalué chez les jeunes enfants par *Turner-Brown et al (2016)* (120).

## 2) L'Early Start Denver Model ou modèle de Denver pour jeunes enfants

### a) Historique

L'Early Start Denver Model (ESDM) a été créé par Géraldine Dawson et Sally Rogers dans les années 1980. Il a été fondé sur la base de cinq modèles, explicités dans un ouvrage récent : *L'intervention précoce en autisme : le modèle de Denver pour jeunes enfants (2013) (97) :*

- le modèle de Denver : développé par *Rogers et al.* en 1981 (50), il a été conçu pour des jeunes enfants, de 24 à 60 mois. Il est basé sur l'élaboration de relations entre l'enfant et le professionnel afin de permettre le développement social et communicatif, à la fois verbal et non verbal. Les principes du modèle sont de suivre les initiatives de l'enfant en favorisant l'imitation de gestes, de mouvements faciaux, d'expressions ou encore de l'utilisation d'objets. Les séances s'inscrivent dans des routines de jeu dyadique, en partenariat avec les parents. L'enfant est suivi par une équipe interdisciplinaire.

- le modèle de développement interpersonnel dans l'autisme de *Rogers et Pennington (1991) (121) :* l'autisme est décrit comme un trouble précoce de l'imitation. Il en résulte des difficultés de coordination avec les émotions de l'autre et des difficultés pour les parents de refléter les émotions de leur enfant. Cela constitue un obstacle au développement par la suite de la compréhension des sentiments par l'enfant.

- l'hypothèse de la motivation sociale : *Dawson et al. (2008) (58)* ont supposé que l'autisme est en partie lié à un manque de motivation sociale, expliqué par une diminution de la sensibilité à la gratification sociale. Tout cela entraîne une diminution du partage émotionnel et par conséquent une carence dans l'apprentissage social. Il en découlerait une altération sur le plan développemental mais également au niveau cérébral.

- l'entraînement des réponses pivot (*Koegel et al, 1999 (122)*): basée sur la prise en compte du choix de l'enfant dans l'enseignement, cette méthode alterne des tâches acquises avec des tâches en cours d'acquisition. Des renforçateurs sont utilisés pour renforcer les réussites mais également les tentatives.

## b) Description du modèle

L'ESDM est destiné à des jeunes enfants, de 12 à 36 mois, dont les compétences développementales se situent entre 9 mois et 48 mois. Il est dispensé par des professionnels de l'enfance ayant été formés à la pratique de l'ESDM. Chaque enfant est suivi par une équipe interdisciplinaire, avec un professionnel référent. Les professionnels formés à l'ESDM sont régulièrement évalués par les formateurs par le biais de vidéos des séances réalisées pour garantir la fidélité de reproduction du modèle. Un système d'évaluation de la fidélité du traitement a été établi par Rogers et Dawson.

L'ESDM a pour buts de :

- développer le langage lors de contextes sociaux : de multiples occasions de communication, à la fois verbales et non verbales, sont proposées lors de chaque séance. L'objectif est d'inciter l'enfant à réclamer une activité, protester, partager l'attention, ou encore accueillir des adultes connus. La séance est dirigée par l'enfant et par les moyens de communication qu'il met en place.
- construire des comportements complexes tels que l'imitation, l'attention conjointe, le jeu symbolique et le langage : ces comportements sont intégrés dans les différentes activités, en commençant par des tâches simples pour arriver progressivement à des tâches plus complexes.

Le programme de l'ESDM est personnalisé pour chaque enfant, selon son niveau développemental, selon ses préférences de jeu en séance, mais également selon la volonté des parents et ce qu'ils jugent le plus important à un instant donné.

L'ESDM est un programme intensif, qui a fait ses preuves chez des enfants bénéficiant d'au moins 20 heures de prise en charge par semaine. La participation des parents au programme est indispensable afin de poursuivre la stimulation en dehors des séances.

## **1) Construction du projet personnalisé**

Avant d'intégrer le programme, l'enfant est évalué par le professionnel selon une liste de contrôle des compétences, visant à déterminer son profil développemental, appelée le curriculum. Quelques émergences sont extraites de ce curriculum dans chaque domaine développemental. Elles constituent les objectifs à travailler en séance durant les 12 semaines qui suivent. Le curriculum est à nouveau réalisé au terme de ces 12 semaines et de nouveaux objectifs sont alors définis.

Une fois les objectifs établis, ils sont décomposés en plusieurs étapes intermédiaires, partant de ce que l'enfant réalise pour arriver à l'objectif précisément déterminé.

## **2) Déroulement de la séance**

Les séances se déroulent de préférence en présence des parents. L'objectif est d'inciter les parents à prendre petit à petit part au jeu avec l'enfant, pour qu'ils puissent par la suite reproduire la même chose à la maison.

L'enfant est pris en charge en individuel par le professionnel. Le but de celui-ci est de réussir à devenir un partenaire de jeu pour l'enfant. Pour cela, il cherchera des activités qui l'intéressent et le motivent. Le matériel de jeu doit être suffisamment stimulant et varié pour répondre aux motivations spécifiques de chaque enfant. Après avoir déterminé les intérêts propres à l'enfant, le professionnel pourra chercher à attirer son attention. L'objectif est de pouvoir capter le regard de l'enfant afin d'établir une relation duelle. Par la suite et une fois la relation établie, le professionnel pourra prendre un rôle dans le jeu de l'enfant, par le biais de l'imitation dans un premier temps. L'enfant sera petit à petit dirigé vers des activités conjointes telles que des tours de rôle, des routines sociales sensorielles.

Lors des séances, le professionnel fait une pause toutes les 15 minutes afin de noter les réussites de l'enfant par rapport aux objectifs fixés.



## c) Validité de l'ESDM

Plusieurs études ont été menées depuis 2010 dans le but de valider la prise en charge précoce des troubles du spectre de l'autisme à travers le modèle de Denver pour jeunes enfants.

### 1) Efficacité de l'ESDM

Le premier essai randomisé, mené par *Dawson et al.* en 2010 (123), compare une prise en charge selon le modèle de Denver pour jeunes enfants à une prise en charge plus classique habituellement proposée aux enfants porteurs de troubles du spectre de l'autisme. Ainsi, 48 enfants âgés de 18 à 30 mois ayant reçu un diagnostic de TSA ont été répartis en deux groupes de façon randomisée. Le groupe ESDM bénéficiait de 20 heures par semaine d'intervention en 1 pour 1 avec guidance parentale. Les parents pratiquaient également l'ESDM à domicile au minimum 5 heures par semaine.

L'autre groupe, groupe communautaire, a pu bénéficier en moyenne de 9,1 heures de thérapie individuelle et 9,3 heures de groupe par semaine.

La réalisation de la Mullen Scale of Early Learning (MSEL) ainsi que la Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) à l'inclusion, à 1 an puis à 2 ans du début de l'intervention a permis de montrer une amélioration significative des capacités cognitives, avec une augmentation de 15,4 points de quotient intellectuel à 1 an dans le groupe ESDM versus 4,4 points dans le groupe communautaire. A 2 ans, on obtenait une amélioration de 17,6 points dans le groupe ESDM par rapport à 7 points dans le groupe communautaire. Le langage expressif et le langage réceptif étaient les deux domaines de la MSEL pour lesquels l'amélioration était significative.

Une différence significative a également été constatée sur le plan des comportements adaptatifs de la VABS avec un déclin dans le groupe communautaire, non mis en évidence dans le groupe ESDM.

Aucune différence n'a été démontrée concernant les scores obtenus à l'ADOS ainsi qu'à la Repetitive Behavior Scale (RBS, *Lam et Aman, 2007* (124)).

En 2014, *Fulton et al.* (125) ont cherché à démontrer l'efficacité de l'ESDM sur la réduction des comportements inappropriés. Ainsi, 38 enfants de 2 à 6 ans ont été inclus en Australie. La VABS, le Social Communication Questionnaire (SCQ, *Rutter et al.*, 2003 (126)) et la MSEL étaient réalisés à l'entrée dans l'étude ainsi qu'à la sortie. Les différents comportements étaient codés selon le système de codage des comportements "ESDM behavior rating" élaboré par Rogers et Dawson et cotés sur une échelle de 1 pour les problèmes les plus sévères à 6 lorsque l'enfant était excité par l'activité. La cotation était réalisée à l'entrée, à 12 semaines puis à la fin de l'intervention.

Les résultats ont pu montrer une diminution des comportements problèmes. A l'entrée dans l'étude, seul un enfant présentait des comportements cotés à 5 ou 6. A 12 semaines, 26 enfants avaient des comportements allant de 5 à 6. Une augmentation de 3 points ou plus était alors observée chez 25 enfants soit 68%. A la fin, seuls 24% des enfants n'avaient pas répondu, 30 des 38 enfants présentaient des comportements cotés 5 ou 6.

La réalisation de l'échelle de Vineland a permis de définir le profil des enfants répondeurs. Ainsi, les répondeurs obtenaient de meilleurs résultats en communication, en motricité et dans les comportements quotidiens à l'entrée dans l'étude. Les comportements adaptés étaient associés à la motricité fine, au langage expressif et réceptif, ainsi qu'aux comportements du quotidien (habitudes de vie).

L'efficacité et la faisabilité de l'ESDM ont été évaluées par *Vivanti et al (2014)* (127) chez des enfants de 18 à 60 mois. Le groupe ESDM bénéficiait de 15h de prise en charge en 1 pour 1 par semaine. Les sujets contrôles bénéficiaient d'une prise en charge classique en groupe de 2 à 4 enfants pour un professionnel. Le groupe ESDM bénéficiait également de 6 fois deux heures d'information parentale.

Ont été pris en compte pour mesurer la faisabilité:

- l'acceptabilité
- la demande après le programme
- la fidélité de mise en œuvre
- l'aspect pratique

- l'adaptation et l'intégration : changements nécessaires dans le quotidien.

Après 12 mois d'intervention, 90% des parents étaient d'accord ou fortement d'accord sur le caractère satisfaisant de l'ESDM. Au total, 255 familles étaient en demande d'une prise en charge selon le modèle de Denver. Certaines séances ont été filmées et envoyées aux personnes ayant développé l'ESDM afin d'évaluer la fidélité de reproduction du programme.

Une évaluation indépendante a été menée par le gouvernement australien pour juger de l'adaptation et de l'intégration. L'ESDM était alors décrit comme une méthode de prise en charge de référence, souhaitée par un grand nombre de famille.

## **2) Implication parentale**

*Rogers et al (2012)* (128) ont réalisé une étude randomisée ayant pour objectif de montrer l'importance de la participation active des parents dans la prise en charge de leur enfant selon le modèle de Denver pour jeunes enfants. Ainsi, 98 enfants ont été inclus de façon aléatoire dans deux groupes : le groupe ESDM recevant 12 sessions de 1h de prise en charge parent-enfant, et le groupe communautaire sans prise en charge spécifique des parents.

Une amélioration du QI à la MSEL a été démontrée dans les deux groupes, sans qu'il n'ait pu être mis en évidence de différence significative. Le nombre d'heures passées avec l'enfant était quant à lui corrélé à une amélioration de l'ADOS, du QI global et du QI verbal.

*Estes et al.* (129) ont publié en 2014 une étude sur l'effet d'un accompagnement parental comme décrit dans le modèle de Denver sur le stress parental. Ils ont également recherché les facteurs prédictifs de stress, qu'ils soient liés à l'enfant ou à la famille.

Au total, 98 enfants ont été inclus et répartis de façon randomisée dans deux groupes : l'un bénéficiant d'une prise en charge selon le modèle de Denver ; l'autre bénéficiant de la prise en charge habituellement proposée dans la région.

Des questionnaires ont été soumis aux parents :

- le Parent Sense of Competence (PSOC, *Konstantareas et al., 1992* (130))

- le Questionnaire of Ressources and Stress (QRS, *Johnston et al., 1989*(107))

L'accompagnement parental était proposé à raison d'une heure par semaine pendant 12 semaines, en présence de l'enfant. Chaque séance comportait 6 périodes de 10 minutes comprenant du jeu, des démonstrations ainsi que des conseils.

Les résultats ont permis d'objectiver une diminution du stress parental sur le QRS dans le groupe ESDM. Aucune différence n'a été démontrée sur le PSOC. Les événements de vie négatifs ont représenté un facteur prédictif d'une augmentation du stress (augmentation du QRS) ainsi qu'une diminution du sentiment de compétence (diminution du PSOC).

### **3) Retentissement cérébral de l'ESDM**

L'étude menée par *Dawson et al.* en 2012 (131) étudiait le retentissement cérébral de l'ESDM chez les jeunes enfants.

Pour cela, l'activité cérébrale mesurée par le biais de l'électro-encéphalographie (EEG) a été étudiée lors de la visualisation de stimuli sociaux (visages) et non sociaux (jouets) chez 48 enfants porteurs de TSA bénéficiant d'une prise en charge précoce. La moitié d'entre eux étaient pris en charge selon le modèle de Denver, la seconde moitié profitait d'une prise en charge classique (design identique à l'étude de janvier 2010). Les résultats EEG ont été comparés à l'activité cérébrale de témoins sains du même âge.

Les résultats mettaient en évidence une activation corticale plus importante pour les visages dans le groupe ESDM ainsi que dans le groupe témoin comparativement au groupe communautaire. Ils soulignaient également le fait que l'attention était majoritairement dirigée vers les visages dans les groupes ESDM et témoin contrairement au groupe communautaire où les objets suscitaient une attention plus importante.

### **4) Facteurs prédictifs de résultats**

En 2013, une étude menée par *Vivanti et al.* (132) s'intéresse aux facteurs prédictifs de résultats chez des enfants bénéficiant de l'ESDM.

Quatre domaines ont été évalués chez 21 enfants âgés de 22 à 58 mois : l'utilisation fonctionnelle d'objets, la compréhension d'un but, l'attention sociale et l'imitation. La MSEL a également été réalisée.

Les résultats montrent une amélioration significative au niveau de la réception visuelle, de la motricité fine et du langage, à la fois expressif et réceptif, à la MSEL.

L'étude des facteurs prédictifs a permis de mettre en évidence plusieurs résultats :

- l'utilisation fonctionnelle d'objet est un facteur prédictif de l'amélioration de la réceptivité visuelle.
- des bons résultats en matière d'imitation favorisent une amélioration de la motricité fine.
- la compréhension des objectifs est associée à une amélioration plus particulière du langage réceptif.
- la sévérité des symptômes conditionne l'évolution du langage expressif.

## **5) ESDM proposé en groupe**

Alors que les études font généralement l'état de séances en individuel, *Eapen, Crnčec et Walter (2013)* (133) ont cherché à évaluer l'efficacité d'un programme d'intervention précoce proposé à un groupe d'enfants. Ainsi, 26 enfants de 2 à 6 ans ont été inclus et recevaient :

- 15 à 20h par semaine de séances en groupe
- deux séances de 30 minutes en individuel chaque semaine.

Chaque groupe était composé de 10 enfants. Le ratio était de 1 adulte pour 4 enfants.

La guidance parentale n'était pas systématiquement proposée mais réalisée sur demande.

La MSEL, la VABS II et le SCQ étaient proposés aux enfants et aux parents une première fois à l'inclusion dans le programme puis une seconde fois à 1 an du début de l'intervention ou à la sortie du programme.

Les résultats de cette étude ont pu montrer une amélioration globale de la MSEL avec augmentation de la réception visuelle, du langage réceptif et expressif. Aucune amélioration n'a été démontrée concernant la motricité fine. La communication réceptive ainsi que la motricité globale étaient améliorées sur la VABS II.

### **3) Déclinaison de l'ESDM à l'UNIDEP du CHU de Rouen**

C'est dans le cadre du 3ème plan autisme qu'a été créée en 2016 au CHU de Rouen l'Unité d'Intervention Développementale Précoce (UNIDEP). Des enfants âgés de moins de 36 mois y sont pris en charge pendant une année. La méthode d'intervention précoce dont bénéficient les enfants est une version adaptée du modèle de Denver pour jeunes enfants. En effet, les enfants sont reçus lors de séances individuelles en présence des parents au sein de la structure, mais également au domicile et dans le lieu de garde (crèche, école). Des curriculum sont réalisés à l'inclusion dans le programme puis toutes les douze semaines afin d'élaborer un projet d'intervention personnalisé pour chaque enfant. Le modèle de Denver pour jeunes enfants est un modèle intensif qui préconise une prise en charge d'au moins 20 heures par semaine. Pour des raisons de moyens, les enfants pris en charge sur l'UNIDEP bénéficient de quatre séances d'une heure par semaine avec les professionnels, deux sur la structure, une à domicile et une sur le lieu de garde de l'enfant. L'inclusion en collectivité est en effet organisée dès l'admission de l'enfant à l'UNIDEP. Le but de l'intervention dans différents milieux et avec différents partenaires est la généralisation des compétences travaillées.

D'autres unités d'intervention précoce ont vu le jour en France, et notamment dans la région à Dieppe, Evreux ou encore au Havre.

### III- Exploration oculométrique : tâche de suivi oculaire

L'attention conjointe est un des points clé du développement de l'enfant, faisant défaut chez l'enfant avec TSA. Elle est définie comme une relation triadique entre deux individus et un objet, ou encore par la capacité à partager quelque chose avec l'autre, à attirer son attention sur un objet, une situation, et à prendre en compte les sollicitations de l'autre. Elle constitue un élément important dans la communication avec autrui.

Elle peut se traduire de différentes façons, allant d'un regard simple dirigé vers une cible à une verbalisation, associée ou non à un pointage.

Nous nous concentrerons pour ce travail sur l'attention conjointe à travers le suivi du regard. L'analyse du regard se fait par le biais de l'oculométrie.

#### 1) Histoire de l'oculométrie

Le mouvement des yeux a été décrit pour la première fois par un ophtalmologue français, Emile Javal, en 1879. Il s'était alors concentré sur le mouvement oculaire au cours de la lecture et différenciait des mouvements rapides, les saccades, de mouvements de fixation (*Lupu et Ungureanu, 2013 (134)*).

Le premier appareil d'exploration de l'œil a été conçu par Edmund Burke au début des années 1900. Cet appareil, invasif, était composé d'une lentille de contact connectée à un pointeur en aluminium. Huey a pu exposer ses observations dans un livre, *The Psychology and Pedagogy of Reading*, en 1908 (135).

Un système non invasif basé sur la réflexion de la lumière sur la cornée a été développé par Dodge et Cline (*Dodge, 1901 (136)*). Cet instrument était capable de prendre en compte uniquement les mouvements horizontaux. Quelques années plus tard, Jugg et Bushwell ont mis au point un appareil susceptible d'analyser à la fois les mouvements horizontaux et les mouvements verticaux. En 1948, Hartridge élabore un traqueur oculaire directement fixé sur un casque et permettant d'enlever les artefacts liés aux mouvements de la tête. En 1967, Yarbus (137) expose dans un livre les différents mouvements des yeux et explique que les fixations sont liées aux intérêts de chacun.

Le traquage oculaire a d'abord été développé dans un but d'éducation, et notamment pour étudier la façon de lire. Aujourd'hui, il est utilisé dans différents domaines : le marketing, la communication visuelle, l'entraînement sportif, la publicité ou encore la recherche médicale ou cognitive (*Duchowski, 2002 (138); Kredel et al., 2017 (139)*). Plusieurs systèmes existent et peuvent être fixes, attachés à un écran ou mobiles, embarqués sur les personnes.

Les traqueurs oculaires sont de plus en plus performants et possèdent de plus en plus de fonctionnalités. Ils permettent non seulement d'analyser la position et le déplacement du regard mais peuvent également mesurer la dilatation pupillaire.

## 2) Suivi du regard typique

Les premiers travaux sur le suivi du regard ont été menés par Butterworth dans les années 1990. Ces études étaient réalisées sans matériel d'oculométrie. L'enfant était assis en face de sa mère au centre d'une pièce. Différentes cibles étaient placées dans la pièce. La mère, après avoir engagé une interaction avec son enfant, déplaçait le regard en direction d'une des cibles. Le regard de l'enfant vers l'objet cible était alors étudié. Cette procédure a été appliquée chez des enfants de 6, 12 et 18 mois (*Butterworth et Jarrett, 1991 (140)*). Le visionnage de films familiaux a également permis d'analyser le suivi du regard.

Le suivi du regard par le biais de l'oculométrie chez les jeunes enfants a été étudié à plusieurs reprises. Dans les premières études, le traqueur oculaire se situait sur la personne, fixé par exemple à un casque ou à des lunettes. L'enfant était alors en relation avec quelqu'un en face de lui. Aujourd'hui, les procédures sont informatisées. Le matériel de traquage oculaire peut être fixé sur un écran et relié à un ordinateur afin de montrer à l'enfant des images ou vidéos standardisées.

A l'âge de deux mois, le suivi du regard n'est pas encore présent. Il se développe et s'intensifie au cours des mois suivants. Lors d'une étude chez 40 familles, *Gredebäck et al (2010) (141)* ont analysé le suivi du regard chez des bébés de 2 à 8 mois. Leur mère, ou une femme inconnue, interagissait avec l'enfant avant de regarder vers un objet posé sur une table devant elle. Les résultats montraient un nombre plus important de changements de direction du regard à 4, 6 et 8 mois qu'à 2 mois. Les mouvements dans le regard s'observaient



significativement plus lorsque les enfants étaient face à une personne étrangère que lorsqu'ils étaient face à leur mère.

*Senju et Csibra (2008)* (142) ont montré qu'à 6 mois, les nourrissons ont la capacité de suivre le regard d'autrui. Dans cette étude, des nourrissons de 6 mois ont observé des vidéos au cours desquelles un modèle féminin regarde vers le bas puis tourne la tête vers un objet placé à côté. Dans une première expérimentation, le modèle levait la tête vers l'enfant avant de regarder l'objet. On constatait alors une augmentation du regard des nourrissons vers l'objet cible. Dans une seconde expérience, un dessin animé cachait le visage du modèle avant le déplacement du visage. On n'observait alors pas de déplacement du regard des nourrissons vers l'objet cible.

En 2007, *Theuring et al* (143) ont mené une étude chez 16 enfants âgés de 12 mois. Des vidéos leur ont été proposées, mettant en scène une femme et deux jouets posés sur une table devant elle. Au cours de la vidéo, la femme regardait d'abord l'enfant pendant quelques secondes puis, dans un second temps, tournait la tête vers un des deux jouets. Plusieurs vidéos ont été montrées à chaque enfant, alternant la position du jouet cible. La femme regardait systématiquement vers le même jouet. Les résultats montraient que les enfants passaient de manière générale plus de temps à regarder le visage que les jouets. Lors de l'orientation du regard du modèle vers le jouet cible, les enfants regardaient de façon significativement plus importante vers le jouet attendu que vers l'autre jouet.

### **3) Données de l'oculométrie dans l'autisme**

#### **a) Suivi du regard chez l'enfant avec autisme**

Différentes études se sont intéressées au suivi du regard chez l'enfant avec autisme. L'objectif de ces études était de savoir si les troubles de l'attention conjointe pouvaient être décelés dès le plus jeune âge grâce aux tâches de suivi oculaire en oculométrie.

*Billeci et al (2016)* (144) ont montré que les enfants porteurs de TSA étaient capables de suivre un regard jusqu'à un objet. En effet, l'étude de 32 enfants âgés de 18 à 30 mois (17 avec TSA, 15 au développement typique) a permis d'observer que les enfants, sans distinction de groupe, regardaient en premier lieu vers l'objet cible lors d'une tâche de suivi du regard. Par

contre, les enfants présentant un TSA regardaient de façon plus importante l'objet cible et passaient moins de temps dans la transition entre le visage et l'objet.

Une étude de *Chawarska et al. (2012)* (145) a proposé à des jeunes enfants de 13 à 25 mois quatre situations d'oculométrie, évaluant notamment l'attention conjointe par le suivi du regard. Les enfants avec TSA regardaient moins l'écran lors des séquences d'attention conjointe que les enfants avec retard de développement et les enfants au développement typique. Par ailleurs, ils avaient tendance à regarder de façon plus soutenue les mains et regardaient moins le visage et la bouche.

Cette tendance à passer moins de temps sur les visages était retrouvée par *Franchini et al. (2017)* (146) chez 30 enfants porteurs de TSA âgés de 19 à 55 mois. Ils répondaient également moins souvent aux opportunités de suivi de regard que les 21 enfants au développement typique.

*Bedford et al. (2012)* (147) ont étudié le suivi du regard chez 104 enfants (54 à haut risque d'autisme dans le cadre d'une fratrie de TSA, 50 témoins), âgés de 7 puis 13 mois. Une évaluation diagnostique pour l'autisme a ensuite été réalisée à 24 et 36 mois. A 7 mois, les nourrissons regardaient majoritairement l'objet cible, sans distinction de groupe et quelque soit le diagnostic final. A 13 mois, l'objet cible était également privilégié. Cependant, les enfants diagnostiqués TSA par la suite passaient moins de temps à regarder l'objet cible que les enfants au développement typique.

Dans la majorité des tâches proposées en oculométrie, les sujets orientent les yeux et la tête vers l'objet cible. *Thorup et al. (2016)* (148) ont cherché à différencier le suivi d'un mouvement simple des yeux vers l'objet, du suivi d'un mouvement des yeux associé à celui de la tête. Un spectacle de marionnettes a été proposé à 64 enfants de 10 mois (47 à haut risque de TSA, 17 à faible risque). Dans la tâche présentée, le sujet regardait l'une des deux marionnettes, soit par un mouvement des yeux isolé, soit par un mouvement de la tête associé au regard. Tous les nourrissons étaient en capacité de suivre le regard de l'examineur. Les enfants à haut risque de TSA avaient cependant plus de difficultés à suivre le regard seul et étaient manifestement aidés par l'orientation de la tête vers la marionnette.

## **b) Exploration d'une scène sociale**

*Chawarska et al. (2013)* (149) ont montré que lors de la présentation d'une scène sociale complexe (attention conjointe et langage) les nourrissons ultérieurement diagnostiqués TSA s'intéressaient moins au visage que les autres.

*Constantino et al (2017)* (150) se sont intéressés à l'exploration visuelle de scènes sociales chez des jumeaux comparativement à des enfants porteurs de TSA et des contrôles. Pour cela, une épreuve de traquage oculaire a été proposée à des jeunes enfants, dont la moyenne d'âge était de 21,3 mois. Deux types de vidéos ont été diffusées : des vidéos montrant une actrice parlant à la caméra, permettant d'analyser l'exploration visuelle dans le cas d'une relation dyadique et des vidéos présentant des enfants qui interagissent dans une garderie, permettant l'analyse dans le cas d'une relation triadique avec des pairs. Plusieurs éléments ont été observés :

- au niveau "macro", le positionnement du regard sur quatre régions cibles : les yeux, la bouche, le corps et les objets.
- au niveau "micro", les fixations sur l'image, leur nombre ainsi que leur durée.

Chez les enfants porteurs de TSA, les auteurs ont pu mettre en évidence une atypicité significative dans l'exploration visuelle des visages avec une absence de préférence pour la région des yeux et de la bouche.

## **c) Le traqueur oculaire comme outil diagnostic**

*Frazier et al. (151)* ont publié en novembre dernier une étude évaluant le traquage oculaire comme outil de mesure quantitative et objective du risque de survenue d'un TSA. Pour cela, 201 enfants ont été recrutés au sein d'une clinique d'évaluation des TSA. Un entretien avec les parents, des tests cognitifs ainsi que l'ADOS-2 ont été proposés aux participants. Le diagnostic de TSA a finalement été retenu pour 91 des 201 enfants.

Sept types de stimuli ont été présentés aux enfants, incluant des visages seuls ou par deux, des épreuves de suivi du regard et d'attention conjointe, des scènes sociales, des conversations

impliquant l'humour, des mises en parallèle d'activité humaine face à des formes abstraites et des images d'intérêt face à des stimuli sociaux. Ces différents stimuli sont ceux que l'on retrouve dans la littérature concernant les stratégies d'exploration visuelle chez les individus avec TSA.

Les stimuli avaient été proposés en amont à 6 enfants sans TSA afin d'observer une exploration visuelle "typique" et de déterminer des aires d'intérêt. Plusieurs paramètres avaient alors été analysés, comme le nombre de fixation, la durée moyenne de fixation ou encore la durée de la première fixation. Grâce aux performances des différents groupes d'enfants (enfants sains, enfants évalués non TSA, enfants avec TSA), les auteurs avaient élaboré un index de risque autistique. L'analyse des scores à l'ADOS-2 et à ses sous-échelles a permis la création d'un index de symptômes autistiques.

Les auteurs ont ainsi pu corrélérer l'index de risque autistique au diagnostic final de TSA, mais également à la sévérité du TSA à l'ADOS.

Cette étude est la première à mettre en relation des mesures quantitatives en oculométrie et un niveau de sévérité du diagnostic de TSA. L'index de risque autistique en oculométrie permettait d'orienter vers le diagnostic de TSA et avait un bon niveau de preuve diagnostique. Parmi les enfants inclus dans cette étude, seuls 17 avaient moins de 30 mois. Il serait intéressant de pouvoir réaliser des études de plus grande ampleur, ciblant particulièrement les jeunes enfants.

Le traquage oculaire pourrait donc permettre de confirmer le risque de TSA et d'évaluer la réponse aux prises en charge développementales.

#### **4) Matériel et stimuli utilisés au CHU de Rouen**

Dans l'étude de *Frazier et al* (151), le traqueur oculaire était fixé sur un moniteur, en bas de l'écran. Ce dispositif est celui que l'on retrouve généralement dans le cadre de l'étude des stratégies d'exploration visuelle chez des personnes présentant un TSA.

## **a) Traqueur oculaire : Tobii Pro X3**

Afin d'analyser les stratégies d'exploration visuelle et plus particulièrement le suivi de la ligne de regard de l'enfant, un dispositif de traquage oculaire est mis en place. Le matériel est composé d'un ordinateur, sur lequel est installé le logiciel de tracking Tobii Studio. Sur un moniteur externe est fixée la barrette de traquage, recueillant les informations sur le regard de l'enfant. La barrette est placée en dessous de l'écran, et reliée par un câble USB 3 à une unité de traitement externe (EPU). Cette unité reçoit et collecte les informations de la barrette au moment où elles sont captées. A la fin de la séquence, l'EPU, relié à l'ordinateur par un câble Ethernet, retransmet toutes les informations au logiciel qui les enregistre. Le moniteur externe est également relié à l'ordinateur. Lors d'une séquence, les stimuli sont donc envoyés du logiciel vers le moniteur externe. L'EPU permet de soulager le processeur de l'ordinateur au moment où celui-ci envoie les stimuli. L'unité est d'autant plus utile lorsque les stimuli comprennent des vidéos et doivent être projetés dans un temps précis.

Une paire d'enceintes ainsi qu'une webcam sont associées à ce dispositif. Les enceintes permettent de diriger le son vers le participant. La webcam permet de garder un regard sur l'enfant afin de détecter une perte d'attention. Deux autres caméras se trouvent dans la barrette du traqueur et permettent d'estimer la position du regard de l'enfant sur l'écran. Ainsi, l'expérimentateur peut ajuster la position de l'enfant à tout moment lors de la tâche.

Le traqueur utilisé, Tobii Pro X3, possède une fréquence d'échantillonnage à 120Hz avec un rafraichissement de l'écran à 60Hz. Cela permet à la fois de pouvoir analyser les fixations et saccades dans le regard de l'enfant et de permettre une bonne continuité dans les vidéos proposées. L'écran dispose d'une résolution de 1280 x 1024 pixels.

## **b) Stimuli**

Plusieurs stimuli sont proposés au participant. Chaque vidéo présente un visage neutre, masculin ou féminin, autour duquel sont placés trois objets cibles : un en haut, un à droite et un à gauche du visage. Quatre acteurs ont été filmés, deux femmes et deux hommes, pour un total de 7 vidéos. La dimension de l'écran est de 17'. Le visage regarde initialement droit

devant lui. Deux stimuli différents sont alors proposés : dans le premier, le regard de l'acteur se déplace vers l'un des trois objets; dans le second, le regard est accompagné d'un mouvement de la tête de l'acteur. Plusieurs stimuli de même nature sont exposés à l'enfant. L'objet cible regardé par l'acteur varie selon les vidéos. Les objets utilisés pour chaque vidéo sont de même couleur et de même genre : 3 instruments à cordes, 3 fleurs jaunes... Ils sont également de taille équivalente en terme de surface sur l'écran. Chaque stimulus dure 6 secondes. Nous ne différencierons pas dans cette étude les stimuli de suivi du regard simple des suivis avec mouvement de la tête.

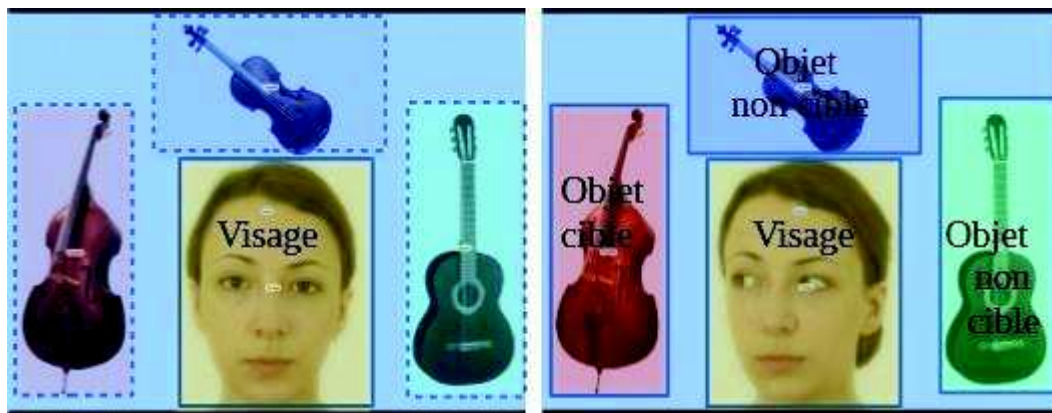


Figure 1 : extraite de Garry, 2018, p 133, Exemple de stimulus avec début (à gauche) et fin (à droite) de la vidéo et les quatre zones d'intérêt.

### c) Stimulus inter-stimuli

Entre les stimuli de suivi du regard décrits précédemment et constituant le sujet de notre travail sont projetés deux autres types de stimuli, appelés stimulus inter-stimuli. Le premier représente une image animée et sonore, présentée au milieu de l'écran. Il permet de recentrer le regard de l'enfant afin qu'il regarde au bon endroit de l'écran au moment où le stimulus d'intérêt débute. Ce type de stimulus inter-stimuli est affiché entre chaque stimulus d'intérêt et dure 2 secondes. Le second type de stimulus inter-stimuli constitue une comptine pour enfants. Il permet d'engager l'attention de l'enfant en cas de perte du regard au cours des stimuli précédents. Contrairement aux autres stimuli, les comptines n'ont pas de durée déterminée. C'est à l'expérimentateur que revient le rôle de passer au stimulus suivant. Il peut

alors, grâce à la caméra placée sur le moniteur externe, attendre que l'enfant soit concentré sur l'écran avant de passer au stimulus suivant. Les comptines sont proposées au participant tous les quatre stimuli.

# **IV- Etude du suivi du regard en oculométrie chez des enfants avec autisme suivis dans une unité d'intervention développementale précoce**

## **1) Présentation de l'étude**

L'UNIDEP a été créée en 2016 dans le cadre de la promotion de la prise en charge précoce des TSA. Cette unité s'appuie sur le programme d'intervention de l'ESDM. Il a toutefois été nécessaire d'adapter ce modèle à l'activité ambulatoire d'un CAMSP.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude IDEPA (Intervention développementale précoce autisme). Cette étude est un projet de recherche visant à évaluer l'efficacité du programme d'intervention précoce délivré à l'UNIDEP (Annexe 2 : Projet de recherche). Il s'agit d'une étude prospective, non -randomisée, contrôlée.

## **2) Objectifs du travail**

L'objectif principal de l'étude IDEPA est l'évaluation de l'intervention dispensée dans l'unité, à travers la réalisation d'évaluations diagnostiques et fonctionnelles standardisées.

L'objectif de ce travail est l'étude de données en oculométrie concernant les stratégies d'exploration visuelle chez des enfants recevant un diagnostic de TSA avant l'âge de 3 ans. L'objectif secondaire est d'étudier l'évolution des stratégies au fur et à mesure de la prise en charge dans les deux groupes.



### **3) Matériel et méthode**

#### **a) Population**

Le recrutement des enfants a eu lieu lors d'une consultation au Centre d'Action Médico-Sociale Précoce du Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen. L'étude a été systématiquement présentée et proposée aux parents des enfants entrant sur l'UNIDEP à partir du mois de janvier 2018. Concernant les enfants du groupe témoin, l'étude a été proposée aux parents consultant au CAMSP, dès lors que l'enfant répondait aux critères d'inclusion.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient la présence d'un risque élevé de développer un TSA selon l'ADOS-2 module Toddler et l'âge (18-30 mois). Les enfants présentant un syndrome génétique ou un handicap moteur ou sensoriel étaient exclus.

Une lettre d'information a été remise aux parents, expliquant les enjeux de l'étude et les différents tests réalisés. Ils ont par la suite donné leur consentement par écrit. La lettre d'information ainsi que le formulaire de consentement figurent parmi les annexes (Annexe 3). Le projet de recherche a été soumis et validé par un comité d'éthique local.

#### **b) Procédure**

##### **1) Accueil et installation du participant**

L'enfant et son parent sont accueillis et conduits dans la salle où se trouve le matériel. Pour éviter toute stimulation extérieure, la pièce contient peu d'objets à la vue de l'enfant. La lumière naturelle extérieure est occultée pour permettre un fonctionnement optimal du traqueur. Une source de lumière artificielle est présente dans la pièce. L'enfant est assis sur les genoux de son parent et se tient face au moniteur externe, à environ 60 centimètres de l'écran. L'ordinateur et le moniteur externe sont positionnés dos à dos, l'expérimentateur se situant derrière l'ordinateur, face à l'enfant.

Une calibration du traqueur est réalisée afin de paramétrer la poursuite. Pour la calibration, une cible animée et sonore est projetée successivement à cinq endroits de l'écran : dans les quatre coins de l'écran puis au centre. Cela permet le balayage complet de l'écran. Les stimuli sont ensuite présentés à l'enfant. La présentation des stimuli dure entre 3 et 4 minutes selon la disponibilité des participants.

## **2) Schéma de l'étude**

Le suivi des enfants se déroule sur un an, ce qui correspond à la durée de prise en charge des enfants sur l'UNIDEP. Les enfants sont inclus dans l'étude au moment où ils rentrent sur l'UNIDEP ou au moment où le diagnostic de TSA est posé pour le groupe témoin. Les différents tests psychométriques sont réalisés à l'inclusion dans l'étude puis à la sortie du programme ou au bout d'un an.

Un examen oculométrique est réalisé au moment de l'inclusion puis tous les 3 mois en parallèle des évaluations intermédiaires du programme de Denver puis lors des évaluations finales. Cinq séances de traquage doivent donc être proposées.

Le travail présenté porte sur les deux premiers temps d'évaluation : le temps 1, correspondant à l'entrée dans le programme et la première réalisation de la tâche en oculométrie; et le temps 2, correspondant à la seconde réalisation du traquage oculaire, à 3 mois de la première.

## **c) Analyse des données**

Nous avons effectué pour ce travail deux types d'analyses, une analyse quantitative et une analyse qualitative :

- Pour l'analyse quantitative, cinq zones d'intérêt ont été caractérisées pour chaque stimulus présenté en oculométrie : la scène, le visage, l'objet positionné en haut de l'acteur, l'objet de gauche et l'objet de droite (cf Figure 1). La scène, représentant l'image dans sa globalité, avait pour dimensions la taille de l'écran (1280 x 1024 pixels). Les dimensions des aires des trois objets étaient identiques pour chaque stimulus afin de pouvoir

être comparées. Nous avons étudié le nombre et la durée des moments où l'enfant fixe chaque zone d'intérêt. Nous nous sommes également intéressés aux saccades entre les fixations.

Les différentes mesures ont ensuite été analysées à partir du moment où le mouvement des yeux ou de la tête de l'acteur débute. Ce moment est qualifié de "point de départ". Il est important de distinguer les regards de l'enfant vers les différentes aires avant et après ce "point de départ". En effet, un regard vers l'objet cible avant le mouvement de l'acteur ne signifie pas que l'enfant a repéré et utilisé l'information provenant du visage. L'ordre des fixations est donc un point fondamental pour assurer une bonne réception de l'information.

- Pour l'analyse qualitative, quatre patterns d'exploration ont été définis, à partir du moment où l'enfant prend l'information sur le visage jusqu'au moment où son regard atteint l'objet cible :

- **L'échec (E)** : l'enfant ne fixe à aucun moment le visage de l'acteur à partir du point de départ. Il n'intercepte donc pas l'indice envoyé par le mouvement des yeux.

- **Le visage (VI)** : A partir du point de départ, l'enfant fixe au moins à une reprise le visage mais ne s'oriente jamais vers l'objet cible. Il peut alors regarder les autres objets ou poursuivre l'exploration du visage.

- **Le suivi du regard différé (SD)** : L'enfant fixe d'abord le visage à partir du point de départ puis il fixe l'objet cible. Il passera cependant par une fixation intermédiaire sur un (ou plusieurs) objet non cible avant d'utiliser l'information reçue.

- **Le suivi du regard immédiat (SI)** : A partir du point de départ, l'enfant fixe d'abord le visage puis il dirige son regard immédiatement sur l'objet cible.

Ces différents modèles ont été codés manuellement en analysant les enregistrements de l'exploration visuelle de chacun des enfants sur le logiciel d'eye-tracking.

## 4) Résultats

### a) Description de la population

Au total, 5 patients ont été inclus dans l'étude à ce jour. Trois participants bénéficiaient du programme de l'UNIDEP et deux témoins bénéficiaient d'un suivi ambulatoire. La moyenne d'âge était de 28,4 mois au moment de l'inclusion. L'écart-type était de 1,95 mois. Tous étaient des garçons.

Ce travail ne s'intéresse qu'aux résultats des participants de l'étude suivis à l'UNIDEP. En effet, dans le cadre de cette étude prospective, nous ne disposons pas encore de données suffisantes pour le groupe témoin.

Les trois enfants sont donc pris en charge sur l'Unité d'Intervention Développementale Précoce du CHU du Rouen. Ils bénéficient de 4 séances d'une heure par semaine d'intervention avec des professionnels formés au modèle de Denver pour jeunes enfants. Deux des séances se déroulent dans l'unité, en présence d'un parent. Une séance a lieu au domicile des parents. La dernière séance est dispensée sur le lieu de garde de l'enfant (crèche). Afin d'adapter au mieux le programme selon les profils des enfants, une des séances réalisées sur l'UNIDEP a été remplacée au bout de 3 mois par une séance à la crèche pour l'un d'entre eux.

Le diagnostic de TSA a été posé par un pédopsychiatre du CAMSP après un entretien avec les parents et la réalisation et cotation de l'ADOS-2 module Toddler. Pour les 3 enfants, l'intensité du trouble était modérée à sévère. Des tests psychométriques ont été proposés aux enfants au moment de l'inclusion, afin d'établir le profil de chacun :

- la BECS (*Adrien, 2007 (96)*) et le Brunet-Lézine (*Josse, 1997 (95)*)
- l'ECSP (Echelle d'évaluation de la Communication Sociale Précoce) (*Guidetti et Tourette, 1992 (152)*)
- l'échelle de Vineland IIème édition (*Sparrow et al., 2005 (93)*)

La table 1 reprend les résultats des différentes passations proposées aux enfants au moment de l'inclusion.

enfant	ADOS	Vineland1	BL-R1					BECS1			ECSP1
	Score	Note composite	QD global	QD Posture	QD Coordination	QD Langage	QD Sociabilité	Niveau Global	Niveau Cognitif	Niveau Socio-émotionnel	Score total
UNIDEP 1	25	43	het	76	62	28	31	het	2,8	1,6	15,9
UNIDEP 2	24	59	het	69	66	33	25	1,9	2,6	1,44	12,09
UNIDEP 3	20	76	84	93	99	60	79	2,5	3,14	2,0	83,8

Table 1 : Résultats des tests à l'inclusion pour chaque enfant (het: quotient/niveau hétérogène, impossibilité de calculer un quotient/niveau global, QD : quotient de développement).

## b) Résultats en oculométrie

### 1) Nombre et durée moyenne des fixations

Nous pouvons constater que les trois enfants ont tendance à regarder plus le visage que les objets, quels qu'ils soient. Cela se retrouve à la fois dans le nombre de fixations et dans la durée moyenne de chaque fixation (Table 2).

Durée de fixation	Visage	Objet
UNIDEP1 T1	0,25	0,19
UNIDEP1 T2	0,37	0,23
UNIDEP2 T1	0,21	-
UNIDEP2 T2	0,19	0,11
UNIDEP3 T1	0,26	0,24
UNIDEP3 T2	0,17	0,17

Table 2: Durée moyenne de fixation en secondes de chaque enfant sur le visage et sur les objets à l'inclusion (T1) et à 3 mois (T2).

Concernant l'enfant 1, on constate entre le premier et le deuxième temps une diminution du nombre de fixations, que ce soit sur le visage ou sur les objets. Cependant, la durée moyenne des fixations augmente sur le visage entre les deux temps (Figure 2). On peut supposer que l'enfant est plus engagé visuellement dans l'exploration du visage. Quel que soit le temps, il regarde peu les objets et ne porte pas plus le regard sur l'objet d'intérêt que sur les autres. La question de la prise de l'information ou non sur le visage peut alors se poser.

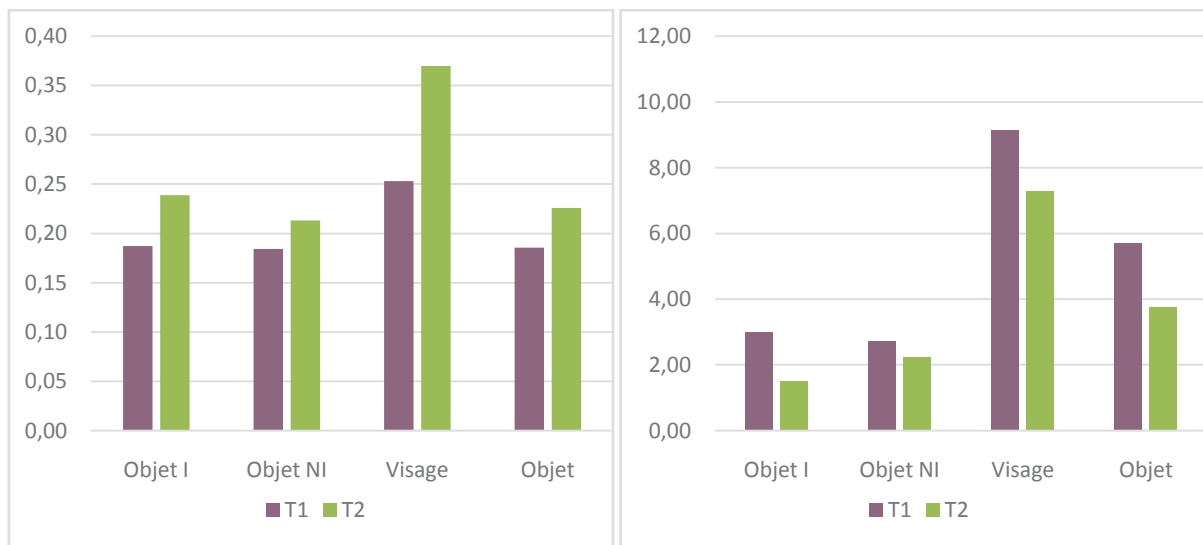


Figure 2 : Durée moyenne des fixations en secondes (à gauche) et nombre de fixations (à droite) de l'enfant 1 à l'inclusion (T1) et à 3 mois (T2).

Nous pouvons observer pour l'enfant 2 une évolution entre les deux temps. En effet, il n'explore, au cours de la première séance, que le visage et ne dirige à aucun moment son regard vers les objets (Figure 3). Lors de la deuxième séance, on remarque un début d'exploration des objets, malgré une préférence persistante pour le visage. De plus, il regarde davantage l'objet cible que les autres objets. On peut alors penser qu'il tire l'information nécessaire du visage pour diriger le regard vers l'objet d'intérêt.



*Figure 3 : Durée moyenne des fixations à l'inclusion (T1) et à 3 mois (T2) chez l'enfant 2 (en secondes).*

Le 3ème enfant regarde également en grande majorité le visage. La durée moyenne de chaque fixation sur le visage n'est cependant pas plus élevée que sur les objets. L'enfant revient donc plus fréquemment regarder le visage mais ne s'y attarde pas. On note, entre les deux temps, une diminution du nombre de fixations de manière globale, ainsi qu'une diminution de la durée moyenne des fixations sur le visage et les objets (Figure 4).

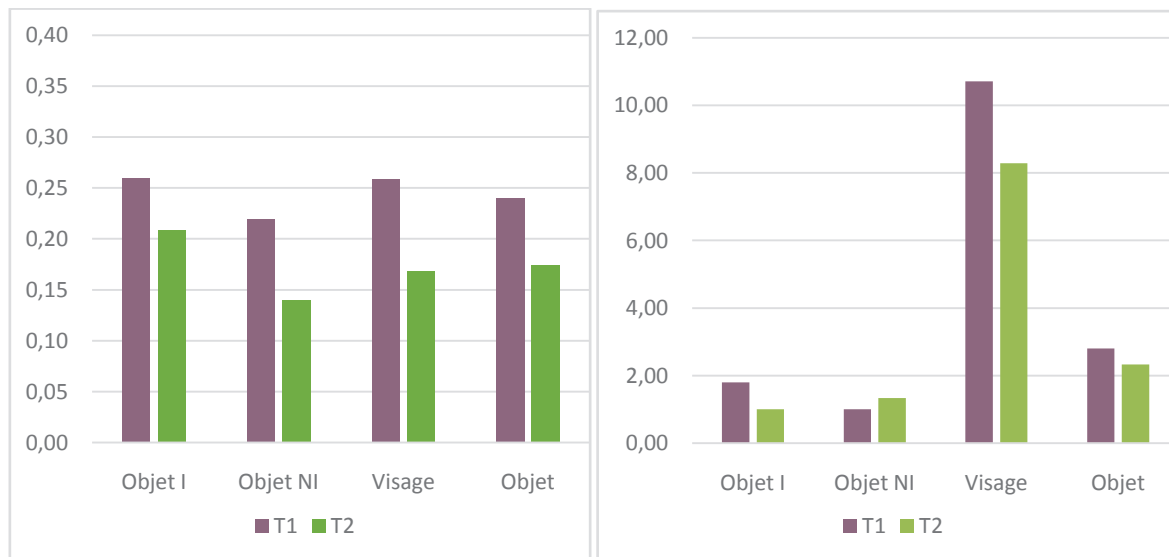


Figure 4 : Durée moyenne des fixations en secondes (à gauche) et nombre de fixations (à droite) de l'enfant 3 à l'inclusion (T1) et à 3 mois (T2).

## 2) Durées totales de fixation et de visite

On observe des différences dans la durée totale de fixation, à la fois entre les deux temps d'évaluation pour chacun des enfants, et entre les enfants (Figure 5). Le deuxième enfant passe moins de temps à fixer l'image que les deux autres enfants. Pour l'enfant 1 et l'enfant 2, on remarque une évolution entre les deux temps avec une augmentation de la durée totale de fixation. Cependant, pour l'enfant 3, la durée totale de fixation est fortement diminuée lors de la deuxième séance.



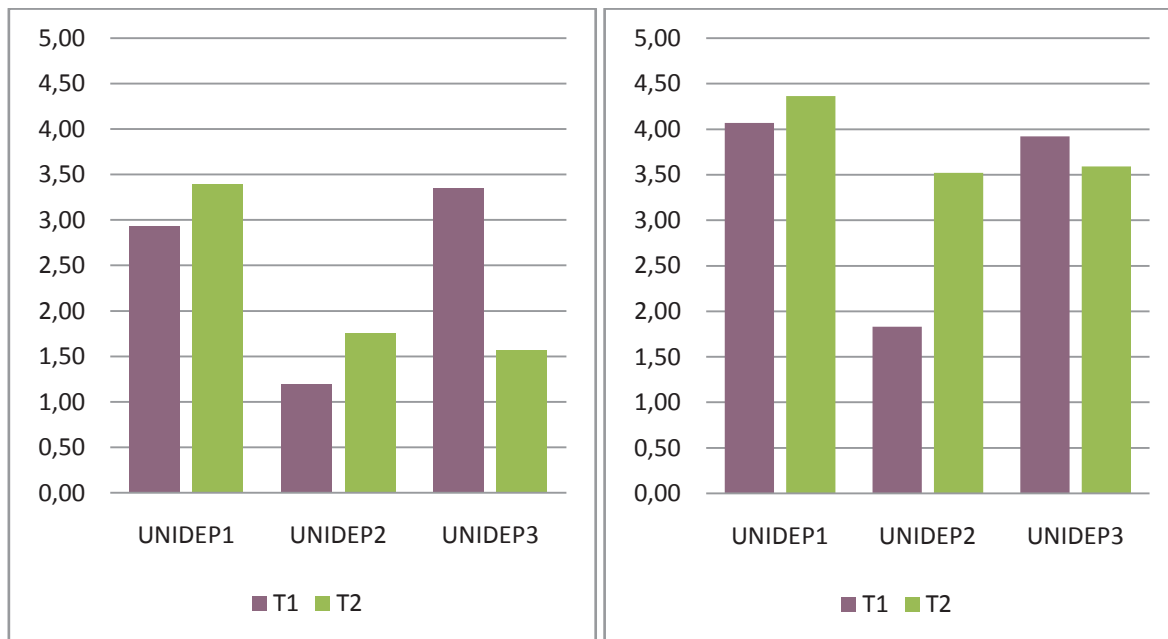


Figure 5 : Durée totale de fixation (à gauche) et de visite (à droite) de la scène à l'inclusion (T1) et à 3 mois (T2) pour les 3 enfants (en sec).

Lorsque l'on prend en compte la durée totale de visite, incluant à la fois les fixations et les saccades, on constate une homogénéisation entre les trois enfants. Lors de la première séance de l'enfant 2, la durée totale de visite reste bien inférieure à celle des autres enfants. L'enfant 2 a passé environ deux fois moins de temps à regarder l'écran que les autres enfants. On peut en déduire une difficulté à engager l'attention de l'enfant lors de ces stimuli. Au 2ème temps, la durée totale de visite est quasiment doublée. Cela montre une amélioration de l'engagement de l'attention de l'enfant sur la vidéo.

Nous avons pu observer pour l'enfant 3 une diminution de la durée totale de fixation au temps 2. Lorsque l'on prend en compte les saccades, l'écart constaté entre les deux temps d'évaluation est nettement diminué. L'enfant parcourt donc l'écran sans parvenir à fixer son regard en un endroit précis. On peut émettre l'hypothèse d'un problème de concentration ou d'une perte de l'attention de l'enfant lors de cette deuxième séance.

### 3) Patterns d'exploration

Aucun échec (E) n'a été observé (Tables 3 et 4).

Enfant	E 1	VI 1	SD 1	SI 1	Nombre essais valides 1
UNIDEP1	0	5	2	0	7
UNIDEP2	0	3	0	0	3
UNIDEP3	0	1	1	5	7

Table 3 : Patterns d'exploration des enfants à l'inclusion (T1) (E: échec; VI: visage; SD: suivi différé; SI: suivi immédiat).

Enfant	E 2	VI 2	SD 2	SI 2	Nombre essais valides 2
UNIDEP1	0	4	3	0	7
UNIDEP2	0	6	0	0	6
UNIDEP3	0	2	2	3	7

Table 4 : Patterns d'exploration des enfants après 3 mois d'intervention (T2).

On remarque en analysant les vidéos à partir du "point de départ" que l'enfant 2 ne présente que des patterns "visage". Il ne dirige à aucun moment son regard vers l'objet cible (Figure 6). Dans les analyses précédentes, on observait une augmentation des fixations sur les objets au second temps. Ces fixations surviennent donc avant le point de départ et ne sont pas en lien avec une prise de l'information sur le visage de l'acteur. Il apparaît donc que l'enfant 2 explore le visage sans intégrer l'information transmise.

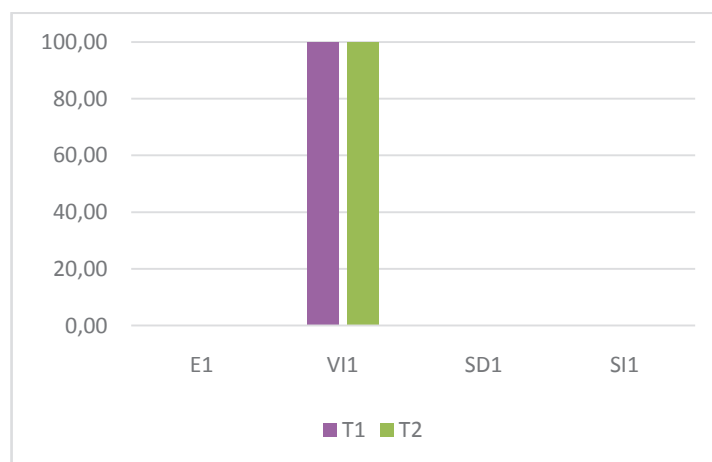
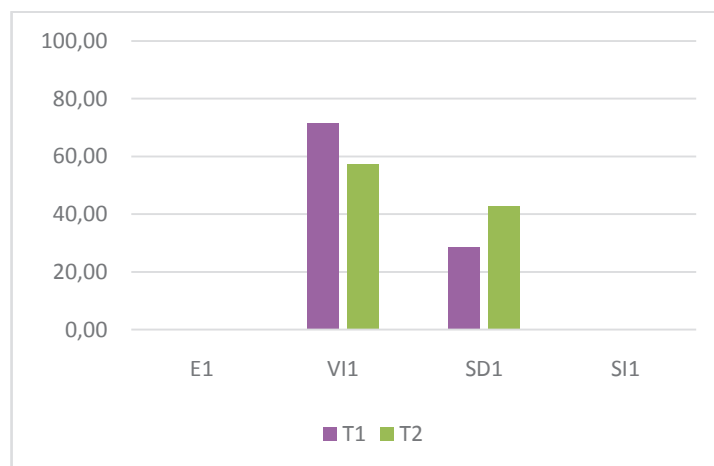


Figure 6 : Pourcentage de chaque pattern d'exploration pour l'enfant 2 à l'inclusion (T1) et à 3 mois (T2).

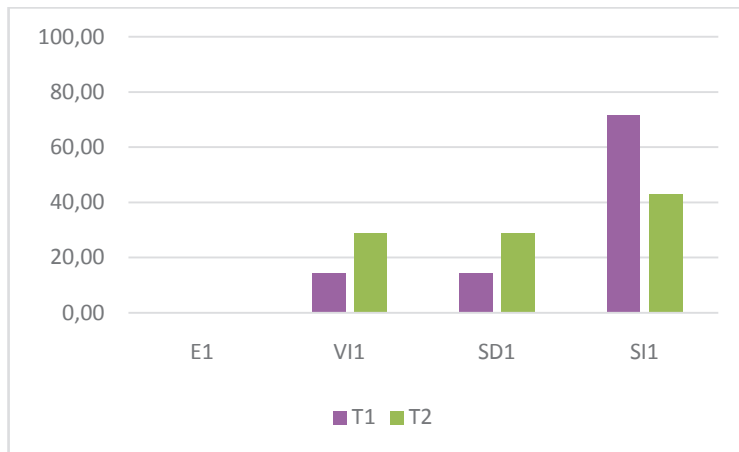
De plus, on constate pour l'enfant 2 différents essais non valides, correspondant à des temps où l'enfant ne regardait pas l'écran. Cela va dans le sens des observations faites précédemment, montrant une faible durée de fixation totale de la scène. Une évolution est cependant à noter avec une augmentation du nombre d'essais valides entre T1 et T2 (3 à T1 contre 6 à T2 ; Tables 3 et 4).

Concernant l'enfant 1, on note plusieurs patterns "visage" et quelques "suivis différés". Aucun suivi n'a été immédiat mais on remarque cependant une augmentation du nombre de suivis différés lors de la deuxième séance (Figure 7). On peut donc supposer qu'il prend mieux l'information sur le visage. On peut également souligner le fait que cet enfant a regardé à plusieurs reprises un des objets non cible au moment où l'acteur tourne la tête. Cela pourrait être dû à un intérêt particulier de l'enfant pour l'un des trois objet de l'image.



*Figure 7 : Pourcentage de chaque pattern d'exploration pour l'enfant 1 à l'inclusion (T1) et à 3 mois (T2).*

L'enfant 3 a été le seul à présenter des patterns "suivi immédiat", pour 70% des essais valides à T1 (Figure 8). On observe cependant une diminution des SI à T2 avec une augmentation des patterns "visage". Cette diminution de performance peut être mise en parallèle avec les résultats analysés précédemment. En effet, on a pu noter une diminution de la durée totale de fixation avec une durée importante des saccades. Cela va dans le sens d'un manque d'attention lors de la deuxième séance.



*Figure 8 : Pourcentage de chaque pattern d'exploration pour l'enfant 3 à l'inclusion (T1) et à 3 mois (T2).*

## 5) Discussion

### a) Intérêt du travail et justification de la méthodologie

Il existe à l'heure actuelle peu de données en oculométrie sur une population jeune. *Frazier et al (2018)* (151) incluaient dans leur étude seulement 17 enfants de moins de 2,5 ans (pour un échantillon total de 201 enfants). Dans cette étude, les auteurs se sont concentrés sur l'utilisation du traqueur oculaire comme outil d'aide au diagnostic de TSA. Aucun suivi dans le temps des stratégies d'exploration visuelle n'était proposé. Notre étude est la première à décrire des données de suivi de l'évolution de ces stratégies, chez une population très jeune. Les données récoltées permettront également d'améliorer les connaissances en matière d'exploration visuelle chez les enfants de moins de 3 ans.

L'intervention proposée aux enfants à haut risque de TSA à l'UNIDEP a pour but de soutenir le développement de façon globale et en particulier la communication sociale. Pour cette raison, nous avons choisi de nous concentrer sur une tâche de suivi du regard, impliquant le fait d'établir un contact visuel avec l'adulte. De plus, le suivi du regard est un élément qui est fréquemment altéré chez les personnes porteuses d'un TSA. Afin de constituer notre banque de stimuli, nous avons analysé les données de la littérature en oculométrie chez les enfants. Les tâches de suivi du regard que nous avons proposées sont celles que l'on retrouve dans différentes études récentes (*Chawarska et al., 2012* (145), *Guimard-Brunault et al., 2013* (153)).

Notre étude n'est pas randomisée car la prise en charge proposée à l'UNIDEP nécessite deux déplacements au CHU de Rouen, l'inclusion dans une crèche partenaire ainsi que la possibilité pour l'équipe de se rendre au domicile des parents une fois par semaine. Les patients habitant trop loin de Rouen ou dont les parents ne peuvent se rendre disponibles ne peuvent donc pas bénéficier de cette prise en charge. Par ailleurs, le nombre de places disponibles dans l'unité est de 12 et la prise en charge dure un an. L'inclusion des patients UNIDEP ne peut donc se faire qu'au fur et à mesure que des places se libèrent sur l'unité.

## b ) Evolution des trois enfants

Plusieurs observations peuvent être faites après ces deux séances de traquage oculaire. Les trois enfants suivis sur l'UNIDEP regardent le visage plus que les objets. Les données de la littérature ont tendance à montrer un intérêt moins prononcé pour les visages (*Edmunds et al., 2017* (154)). Nous n'avons pu inclure que trois participants pour ce travail mais il serait intéressant d'augmenter cet effectif afin de recruter des profils d'enfants différents.

Concernant le premier enfant, nous avons pu constater une évolution positive dans sa façon d'explorer la vidéo. En effet, sur le plan quantitatif, l'enfant passe plus de temps à regarder l'écran dans sa globalité. Plus précisément, il fixe plus longtemps le visage. L'exploration des objets et plus particulièrement de l'objet d'intérêt reste cependant limitée. D'un point de vue qualitatif, nous remarquons une légère augmentation des suivis différés entre le temps 1 et le temps 2. On peut donc supposer une amélioration de la prise de l'information sur le visage de l'acteur. Lorsque l'on a recherché les patterns d'exploration pour cet enfant, nous avons pu relever une tendance à aller fixer précisément un des deux objets non cible. La question de l'intérêt particulier pour un des objets de la vidéo serait à approfondir et pourrait constituer un biais.

Le deuxième enfant peut être caractérisé par un profil entièrement "visage". En effet, lorsque nous détaillons les vidéos, nous constatons que cet enfant n'a, à aucun moment, suivi le regard de l'acteur pour se diriger vers l'objet d'intérêt. Il poursuit l'exploration du visage tout au long de la vidéo. On peut alors se demander de quelle manière cet enfant regarde le visage, sur quelles zones son œil s'arrête. Il serait intéressant d'analyser l'exploration du visage simple afin de voir s'il regarde les zones utiles à la communication (notamment les yeux) ou si son regard se porte à d'autres endroits du visage. Dans le second temps d'observation et lorsque l'on se base sur les données quantitatives, nous pouvons observer un début d'exploration des objets, majoritairement de l'objet cible. En analysant directement l'enregistrement de l'enfant, on s'aperçoit que cette exploration n'est pas en lien avec le changement de direction du regard de l'acteur. En effet, il regarde l'objet cible avant que l'acteur n'ait initié le mouvement. Cela illustre l'importance de considérer comme "point de départ" le moment où l'acteur débute le mouvement afin de ne pas tirer de conclusion trop rapide.

Pour ce qui est du troisième enfant, les résultats retrouvés ne vont pas dans le sens des résultats que l'on aurait pu attendre. En effet, lors de la première séance, nous observons de

très bonnes capacités de suivi du regard avec plus de 85% de suivis réussis, dont 70% de suivis immédiats. A la seconde séance, ces résultats sont chutés, avec 71% de suivis réussis dont 43% de suivis immédiats. On peut émettre l'hypothèse d'une perte d'attention, d'un manque de concentration lors de cette deuxième séance. L'enfant était probablement dans de moins bonnes conditions et moins disponible pour la réalisation de cette tâche. Les analyses quantitatives montrent une moins bonne qualité d'exploration lors du deuxième temps avec un nombre élevé de saccades et une franche diminution des durées de fixation. Cela confirme la difficulté pour l'enfant à se concentrer sur l'écran et engager le regard.

Lorsque l'on regarde les profils de départ des enfants, on constate que le 3ème enfant présente de très bonnes capacités sur le plan de la communication (ECSP). Les catégories "langage" et "socialisation" du Brunet Lézine sont également mieux réussies par l'enfant 3 que par les deux autres enfants, traduisant un âge de développement plus élevé. Enfin, la réalisation de la BECS a permis de montrer un meilleur niveau global pour cet enfant. Cela va dans le sens des résultats retrouvés pour les patterns d'exploration. En effet l'enfant 3 est en capacité de suivre le regard de l'acteur dans la majeure partie du temps lors de la première séance et il est le seul à présenter des patterns "suivi immédiat". L'enfant 2, qui présente le moins bon score à l'ECSP, est le seul à ne pas réussir à prendre l'information du visage de l'acteur.

Nous émettions l'hypothèse que les enfants, entre le premier et le second temps d'observation, passeraient plus de temps à regarder le visage et l'objet d'intérêt que les autres objets. De plus, nous pensions observer une diminution du nombre "d'échec" et de "visage" et une augmentation des suivis, différés et immédiats.

Les premiers résultats que nous avons analysés ne retrouvent pas d'amélioration significative du suivi du regard entre les deux temps d'observation. Les données ont été difficiles à collecter compte tenu du jeune âge des participants et des difficultés d'engagement attentionnel des enfants avec TSA. *Mottron et Burack (2012) (155)* ont décrit une réduction de l'attention manifeste spontanée vers les voix et les visages chez les enfants présentant un TSA. De plus, *Murphy et al. (2014) (156)* ont montré une distractibilité plus importante chez des enfants présentant un TSA que chez des enfants typiques.

A cette période du développement de l'enfant, de nombreux domaines sont en pleine évolution. *Mundy et Neal (2000) (157)* ont montré une évolution de la symptomatologie autistique de la naissance à l'âge de 6 ans, avec des différences par rapport au développement typique de plus en plus marquées, notamment au niveau des processus sociaux. L'absence

d'amélioration d'efficacité des stratégies de suivi oculaire pourrait être liée à l'évolution naturelle de la symptomatologie autistique et des stratégies d'exploration visuelle chez ces enfants en particulier.

## **b) L'enjeu diagnostique**

De nombreuses études se développent autour de l'exploration des stratégies visuelles par le biais de l'eye-tracking chez les enfants présentant un TSA. En Suisse, et plus particulièrement à Genève, la Fondation Pôle Autisme cherche à évaluer l'utilisation du traqueur oculaire comme un outil de dépistage précoce du TSA. Des études en cours tendent à montrer que l'exploration de scènes sociales est différente chez les enfants normo-typiques et chez les enfants avec TSA avant l'âge de 2 ans. L'oculométrie est un outil non invasif et utilisable chez les jeunes enfants dès l'âge de 6 mois.

*Ami Klin et Warren Jones* font actuellement des recherches sur l'utilisation de l'eye-tracking chez des nourrissons de 2 à 6 mois. Ils ont montré une diminution des fixations lors de l'exploration de visages chez les patients ultérieurement diagnostiqués TSA par rapport aux enfants non TSA. Une centaine d'enfants a été incluse dans cette étude. Il est donc nécessaire de réaliser d'autres études de ce genre afin de pouvoir tirer des conclusions quant aux stratégies d'exploration visuelle des très jeunes enfants.

*Frazier et al. (2018)* (151) ont montré l'intérêt du traquage oculaire comme aide au diagnostic de TSA chez des enfants âgés de 1 à 17 ans. Ils ont défini un index de risque autistique en analysant les données en oculométrie d'enfants avec TSA et d'enfants sans TSA. Ce risque était corrélé au diagnostic final de TSA et à la sévérité des symptômes observés lors de la réalisation de l'ADOS-2.

Pour tous les motifs que nous avons pu décrire précédemment sur le plan neurodéveloppemental, ainsi qu'en raison de l'efficacité des méthodes d'intervention précoce dans l'autisme, il est indispensable aujourd'hui de diagnostiquer l'autisme dès le plus jeune âge. En effet, non seulement le cerveau est en formation et façonnable avant l'âge de cinq ans, mais les thérapies développementales, comportementales et éducatives ont fait leurs preuves. Diagnostiquer précocement les TSA permet d'intervenir tôt et d'améliorer les aptitudes sociales, les performances cognitives futures des enfants. Cela permet de définir rapidement



les compétences propres à chaque enfant ainsi que leurs ressources et de pouvoir adapter au mieux les soins et le parcours scolaire.

Il est donc intéressant de pouvoir collecter les données d'enfants entre 18 et 36 mois afin de confirmer la corrélation entre données quantitatives et sévérité des symptômes au moment du dépistage initial. Avec la réalisation d'études de plus grande ampleur, l'oculométrie pourrait peut-être, dans les années futures, devenir un outil d'aide au diagnostic de l'autisme chez les jeunes enfants, avant l'âge de 2 ans.

### **c) Utilisation dans le suivi de l'évolution du trouble**

Une autre utilité de l'oculométrie pourrait être le suivi de l'évolution du trouble autistique au cours d'une prise en charge développementale. Bien que cette utilisation soit évoquée, aucune étude n'a, à l'heure actuelle, proposé un suivi longitudinal chez des jeunes enfants avec TSA.

Notre étude vise à recueillir des données pour documenter l'utilisation du traqueur oculaire comme outil de suivi de l'évolution des enfants avec TSA. Pour cela, les évaluations psychométriques proposées au moment de l'inclusion seront répétées au bout d'un an en parallèle des tâches en oculométrie. Ces données préliminaires permettront de chercher une corrélation entre l'évolution du suivi du regard en oculométrie et l'évolution des résultats aux différents tests diagnostiques et fonctionnels.

## V- Conclusion

Ces résultats ne peuvent pas avoir une portée importante en raison de l'effectif réduit de l'échantillon.

Par ailleurs, les enfants de l'UNIDEP sont pris en charge pour une durée d'un an. Afin d'observer des changements dans les stratégies d'exploration visuelle, les tâches d'oculométrie sont proposées tous les 3 mois. Nous n'avons pu, pour ce travail, observer les enfants que lors de deux temps d'évaluation. Afin d'analyser plus précisément l'effet de la prise en charge sur l'UNIDEP dans l'exploration de vidéos de suivi du regard, il serait nécessaire de pouvoir comparer cinq temps d'évaluation répartis sur l'année de prise en charge.

Afin de tirer des conclusions et éventuellement d'attribuer un changement de trajectoire développementale des stratégies d'exploration visuelle à la méthode d'intervention, il est indispensable de recueillir plus de données et de constituer le groupe témoin apparié en âge et n'ayant pas bénéficié de la méthode.

Ce travail de thèse s'inscrit dans une étude actuellement en cours dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de la prise en charge des enfants porteurs de TSA sur l'UNIDEP du CHU de Rouen comparativement à une prise en charge classique en CAMSP. Le projet est l'inclusion d'une soixantaine d'enfants au cours des 5 années à venir. Dans cette étude, différents axes seront explorés afin de juger l'efficacité du programme d'intervention précoce : les progrès développementaux des enfants et l'amélioration de la qualité de vie des familles. Les stratégies d'exploration visuelle, à travers la réalisation de différentes tâches à l'aide du traqueur oculaire, sont également étudiées. Cela pourrait permettre de mettre en évidence l'intérêt du traqueur oculaire comme marqueur de l'évolution du trouble dans le cadre d'une prise en charge spécifique.

Enfin, la fidélité d'implantation du programme sera analysée afin d'observer si les enfants ont pu bénéficier des interventions prévues initialement.

## Bibliographie

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr.* 1968;35(4):100-36.
2. Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh.* 1 juin 1944;117(1):76-136.
3. Wing L. Asperger’s syndrome: a clinical account. *Psychol Med.* févr 1981;11(1):115-29.
4. OMS. CIM 10. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Masson. Paris; 1993.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 2013.
6. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4e éd. rév.; traduit par J.-D. Guelfi et M.-A. Crocq). Masson. Paris, France; 2003.
7. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* juin 2009;65(6):591-8.
8. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med.* févr 2015;45(3):601-13.
9. Baio J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* [Internet]. 2018 [cité 11 févr 2019];67. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/ss/ss6706a1.htm>
10. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juin 2017;56(6):466-74.
11. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 1 avr 2016;65(3):1-23.
12. Schieve LA, Gonzalez V, Boulet SL, Visser SN, Rice CE, Van Naarden Braun K, et al. Concurrent medical conditions and health care use and needs among children with learning and behavioral developmental disabilities, National Health Interview Survey, 2006-2010. *Res Dev Disabil.* avr 2012;33(2):467-76.
13. Levy SE, Giarelli E, Lee L-C, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* mai 2010;31(4):267-75.
14. Kohane IS, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, et al. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PloS One.* 2012;7(4):e33224.

15. Xue Ming null, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol.* janv 2008;23(1):6-13.
16. Moss J, Howlin P. Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *J Intellect Disabil Res JIDR.* oct 2009;53(10):852-73.
17. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet.* 1 mai 2014;94(5):677-94.
18. Monteiro P, Feng G. SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(3):147-57.
19. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA.* 7 mai 2014;311(17):1770-7.
20. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Långström N, Lichtenstein P, McGrath JJ, et al. Autism risk across generations: a population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *JAMA Psychiatry.* mai 2013;70(5):516-21.
21. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Loveland KA, Pearson DA, Bressler J, Chen Z, et al. Maternal and paternal age are jointly associated with childhood autism in Jamaica. *J Autism Dev Disord.* sept 2012;42(9):1928-38.
22. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* janv 2017;135(1):29-41.
23. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature.* 23 août 2012;488(7412):471-5.
24. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 24 avr 2013;309(16):1696-703.
25. Smith V, Brown N. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* oct 2014;99(5):198.
26. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord.* juill 2011;41(7):891-902.
27. Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* févr 2012;5(1):21-30.
28. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics.* mai 2012;129(5):e1121-1128.
29. Visser JC, Rommelse N, Vink L, Schrieken M, Oosterling IJ, van der Gaag RJ, et al. Narrowly versus broadly defined autism spectrum disorders: differences in pre- and perinatal risk factors. *J Autism Dev Disord.* juill 2013;43(7):1505-16.

30. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 1 nov 2016;92(6):595-601.
31. Schieve LA, Tian LH, Baio J, Rankin K, Rosenberg D, Wiggins L, et al. Population attributable fractions for three perinatal risk factors for autism spectrum disorders, 2002 and 2008 autism and developmental disabilities monitoring network. *Ann Epidemiol*. avr 2014;24(4):260-6.
32. Froehlich-Santino W, Tobon AL, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, et al. Prenatal and Perinatal Risk Factors in a Twin Study of Autism Spectrum Disorders. *J Psychiatr Res*. juill 2014;54:100-8.
33. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. août 2011;128(2):344-55.
34. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr*. nov 2012;161(5):830-6.
35. Grether JK, Qian Y, Croughan MS, Wu YW, Schembri M, Camarano L, et al. Is infertility associated with childhood autism? *J Autism Dev Disord*. mars 2013;43(3):663-72.
36. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A. Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland. *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 2013;28(3):812-8.
37. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Sværke C, Ernst E, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health*. juin 2011;65(6):497-502.
38. Sandin S, Nygren K-G, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 3 juill 2013;310(1):75-84.
39. Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, Boyce R, Hansen RL, Ashwood P, et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl Psychiatry*. 9 juill 2013;3:e277.
40. Ramaekers VT, Quadros EV, Sequeira JM. Role of folate receptor autoantibodies in infantile autism. *Mol Psychiatry*. mars 2013;18(3):270-1.
41. Bjorklund G, Saad K, Chirumbolo S, Kern JK, Geier DA, Geier MR, et al. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)*. 2016;76(4):257-68.
42. Theoharides TC, Asadi S, Patel AB. Focal brain inflammation and autism. *J Neuroinflammation*. 9 avr 2013;10:46.
43. Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol*. avr 2012;71(4):444-57.
44. Kern JK, Geier DA, Adams JB, Geier MR. A biomarker of mercury body-burden correlated with diagnostic domain specific clinical symptoms of autism spectrum disorder. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med*. déc 2010;23(6):1043-51.

45. Woods JS, Armel SE, Fulton DI, Allen J, Wessels K, Simmonds PL, et al. Urinary porphyrin excretion in neurotypical and autistic children. *Environ Health Perspect.* oct 2010;118(10):1450-7.
46. Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. *Environ Health Perspect.* mars 2013;121(3):380-6.
47. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry.* janv 2013;70(1):71-7.
48. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, et al. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 11 sept 2004;364(9438):963-9.
49. Young HA, Geier DA, Geier MR. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *J Neurol Sci.* 15 août 2008;271(1-2):110-8.
50. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ.* 19 avr 2013;346:f2059.
51. Lee BK, Gardner RM, Dal H, Svensson A, Galanti MR, Rai D, et al. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* sept 2012;42(9):2000-5.
52. Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, et al. Smoking during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in a Finnish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* mai 2013;27(3):266-74.
53. Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and autism: clinical review. *Res Dev Disabil.* oct 2012;33(5):1541-50.
54. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA.* 13 févr 2013;309(6):570-7.
55. Pierce K, Courchesne E, Bacon E. To Screen or Not to Screen Universally for Autism is not the Question: Why the Task Force Got It Wrong. *J Pediatr.* 2016;176:182-94.
56. Desauvay P, Guérolé F, Eustache F, Baleyte J-M, Guillery-Girard B. Autisme et connectivité cérébrale : contribution des études de neuroimagerie à la compréhension des signes cliniques. *Rev Neuropsychol.* 13 mai 2014;Volume 6(1):25-35.
57. Sato W, Toichi M, Uono S. Atypical recognition of dynamic changes in facial expressions in autism spectrum disorders. *Res AutSpectDisord.* 2013;7:906-12.
58. Dawson G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Dev Psychopathol.* 2008;20(3):775-803.
59. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind" ? *Cognition.* 1 oct 1985;21(1):37-46.

60. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry*. nov 1991;32(7):1081-105.
61. Frith U, Happé F. Autism: beyond « theory of mind ». *Cognition*. juin 1994;50(1-3):115-32.
62. Mottron L. L'autisme, une autre intelligence. Editions Mardaga. 2004. (Sprimont).
63. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. janv 2006;9(1):28-30.
64. Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2009;66(10):935-41.
65. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex N Y N 1991*. avr 2007;17(4):951-61.
66. Dinstein I, Pierce K, Eyer L, Solso S, Malach R, Behrmann M, et al. Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron*. 23 juin 2011;70(6):1218-25.
67. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain J Neurol*. août 2004;127(Pt 8):1811-21.
68. Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain J Neurol*. sept 2006;129(Pt 9):2484-93.
69. Ameis SH, Fan J, Rockel C, Voineskos AN, Lobaugh NJ, Soorya L, et al. Impaired structural connectivity of socio-emotional circuits in autism spectrum disorders: a diffusion tensor imaging study. *PLoS One*. 2011;6(11):e28044.
70. Scott-Van Zeeland AA, Dapretto M, Ghahremani DG, Poldrack RA, Bookheimer SY. Reward processing in autism. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res*. avr 2010;3(2):53-67.
71. Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev*. déc 2011;8(4):410-37.
72. Dawson G, Webb SJ, McPartland J. Understanding the nature of face processing impairment in autism: insights from behavioral and electrophysiological studies. *Dev Neuropsychol*. 2005;27(3):403-24.
73. Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E, McCarthy G. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *J Cogn Neurosci*. nov 1996;8(6):551-65.
74. Rebai M, Poiroux S, Bernard C, Lalonde R. Event-related potentials for category-specific information during passive viewing of faces and objects. *Int J Neurosci*. 2001;106(3-4):209-26.
75. Puce A, Smith A, Allison T. Erps evoked by viewing facial movements. *Cogn Neuropsychol*. 1 févr 2000;17(1):221-39.

76. McPartland J, Dawson G, Webb SJ, Panagiotides H, Carver LJ. Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. oct 2004;45(7):1235-45.
77. Webb SJ, Dawson G, Bernier R, Panagiotides H. ERP evidence of atypical face processing in young children with autism. *J Autism Dev Disord*. oct 2006;36(7):881-90.
78. Dawson G, Webb SJ, Carver L, Panagiotides H, McPartland J. Young children with autism show atypical brain responses to fearful versus neutral facial expressions of emotion. *Dev Sci*. juin 2004;7(3):340-59.
79. Duffy F, Als H. A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Med*. 2012;10:64-82.
80. Gordon I, Jack A, Pretzsch CM, Vander Wyk B, Leckman JF, Feldman R, et al. Intranasal Oxytocin Enhances Connectivity in the Neural Circuitry Supporting Social Motivation and Social Perception in Children with Autism. *Sci Rep*. 15 2016;6:35054.
81. Greene RK, Spanos M, Alderman C, Walsh E, Bizzell J, Mosner MG, et al. The effects of intranasal oxytocin on reward circuitry responses in children with autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord* [Internet]. 27 mars 2018 [cité 13 janv 2019];10.
82. Lemonnier E, Degrez C, Phelep M, Tyzio R, Josse F, Grandgeorge M, et al. A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl Psychiatry*. 11 déc 2012;2:e202.
83. Pizzarelli R, Cherubini E. Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders. *Neural Plast*. 2011;2011:297153.
84. Brown C, Gruber T, Boucher J, Rippon G, Brock J. Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. juin 2005;41(3):364-76.
85. Nardou R, Yamamoto S, Chazal G, Bhar A, Ferrand N, Dulac O, et al. Neuronal chloride accumulation and excitatory GABA underlie aggravation of neonatal epileptiform activities by phenobarbital. *Brain J Neurol*. avr 2011;134(Pt 4):987-1002.
86. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. nov 2011;68(11):1095-102.
87. Palmer N, Beam A, Agniel D, Eran A, Manrai A, Spettell C, et al. Association of Sex With Recurrence of Autism Spectrum Disorder Among Siblings. *JAMA Pediatr*. 1 nov 2017;171(11):1107-12.
88. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2018;45.
89. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord*. juin 1989;19(2):185-212.
90. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. oct 1994;24(5):659-85.



91. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* mars 1980;10(1):91-103.
92. Schopler E, Lansing M, Reichler RJ, Marcus L. PEP-3 Psychoeducational Profile. 3rd ed. 3rd ed Austin: Pro-Ed; 2005.
93. Sparrow S, Cicchetti D, Balla D. Vineland Adaptive Behavior Scales: Second Edition (Vineland II), Survey Interview Form. Pearson Assessments: Livonia, MN, USA; 2005.
94. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* avr 2001;31(2):131-44.
95. Josse D. Brunet-Lézine Révisé: Echelle de développement psychomoteur de la première enfance. Éditions et applications psychologiques; 1997.
96. Adrien JL. Manuel de la Batterie d'Évaluation Cognitive et Socio-émotionnelle (BECS). Editions du Centre de Psychologie Appliquée. Paris; 2007.
97. Rogers SJ, Dawson G. L'intervention précoce en autisme : le modèle de Denver pour jeunes enfants Evaluation et prise en charge [Internet].
98. Lovaas I. Behavioral Treatment and Normal Educational and Intellectual Functioning in Young Autistic Children. :7.
99. Schopler E, Mesibov GB, Shigley RH, Bashford A. Helping Autistic Children through Their Parents. In: Schopler E, Mesibov GB, éditeurs. *The Effects of Autism on the Family* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1984 [cité 11 févr 2019]. p. 65-81. (Current Issues in Autism).
100. Hollander E, Kaplan A, Cartwright C, Reichman D. Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders: an open retrospective clinical report. *J Child Neurol.* févr 2000;15(2):132-5.
101. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2009;66(6):583-90.
102. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mars 2010;35(4):990-8.
103. Siegel M, Beresford CA, Bunker M, Verdi M, Vishnevetsky D, Karlsson C, et al. Preliminary investigation of lithium for mood disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* sept 2014;24(7):399-402.
104. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, et al. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* juin 2013;23(5):337-51.
105. Preckel K, Scheele D, Kendrick KM, Maier W, Hurlemann R. Oxytocin facilitates social approach behavior in women. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:191.

106. Preckel K, Scheele D, Eckstein M, Maier W, Hurlemann R. The influence of oxytocin on volitional and emotional ambivalence. *Soc Cogn Affect Neurosci.* juill 2015;10(7):987-93.
107. Dadds MR, MacDonald E, Cauchi A, Williams K, Levy F, Brennan J. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord.* mars 2014;44(3):521-31.
108. Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, Serret S, Rosier A, Roue M, et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry.* 14 2017;7(3):e1056.
109. French L, Kennedy EMM. Annual Research Review: Early intervention for infants and young children with, or at-risk of, autism spectrum disorder: a systematic review. *J Child Psychol Psychiatry.* avr 2018;59(4):444-56.
110. Green J, Charman T, Pickles A, Wan MW, Elsabbagh M, Slonims V, et al. Parent-mediated intervention versus no intervention for infants at high risk of autism: a parallel, single-blind, randomised trial. *Lancet Psychiatry.* 22 janv 2015;2(2):133-40.
111. Kasari C, Gulsrud A, Paparella T, Hellemann G, Berry K. Randomized comparative efficacy study of parent-mediated interventions for toddlers with autism. *J Consult Clin Psychol.* juin 2015;83(3):554-63.
112. Shire SY, Chang Y-C, Shih W, Bracaglia S, Kodjoe M, Kasari C. Hybrid implementation model of community-partnered early intervention for toddlers with autism: a randomized trial. *J Child Psychol Psychiatry.* mai 2017;58(5):612-22.
113. Wong VCN, Kwan QK. Randomized controlled trial for early intervention for autism: a pilot study of the Autism 1-2-3 Project. *J Autism Dev Disord.* juin 2010;40(6):677-88.
114. Schertz HH, Odom SL, Baggett KM, Sideris JH. Mediating Parent Learning to Promote Social Communication for Toddlers with Autism: Effects from a Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord.* mars 2018;48(3):853-67.
115. Wetherby AM, Guthrie W, Woods J, Schatschneider C, Holland RD, Morgan L, et al. Parent-Implemented Social Intervention for Toddlers With Autism: An RCT. *Pediatrics.* déc 2014;134(6):1084-93.
116. Mullen EM. *Mullen Scales of Early Learning.* Circle Pines, MN: American Guidance Services, Inc.; 1995.
117. Kasari C, Siller M, Huynh LN, Shih W, Swanson M, Hellemann GS, et al. Randomized controlled trial of parental responsiveness intervention for toddlers at high risk for autism. *Infant Behav Dev.* nov 2014;37(4):711-21.
118. Carter AS, Messinger DS, Stone WL, Celimli S, Nahmias AS, Yoder P. A randomized controlled trial of Hanen's « More Than Words » in toddlers with early autism symptoms. *J Child Psychol Psychiatry.* juill 2011;52(7):741-52.
119. Landa RJ, Holman KC, O'Neill AH, Stuart EA. Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry.* janv 2011;52(1):13-21.

120. Turner-Brown L, Hume K, Boyd BA, Kainz K. Preliminary Efficacy of Family Implemented TEACCH for Toddlers: Effects on Parents and Their Toddlers with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 30 mai 2016;
121. Rogers SJ, Pennington BF. A theoretical approach to the deficits in infantile autism. *Dev Psychopathol.* avr 1991;3(2):137-62.
122. Koegel RL, Koegel LK, Carter CM. Pivotal teaching interactions for children with autism. *Sch Psychol Rev.* 1999;28(4):576-94.
123. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics.* janv 2010;125(1):e17-23.
124. Lam KSL, Aman MG. The Repetitive Behavior Scale-Revised: independent validation in individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* mai 2007;37(5):855-66.
125. Fulton E, Eapen V, Crnčec R, Walter A, Rogers S. Reducing maladaptive behaviors in preschool-aged children with autism spectrum disorder using the early start denver model. *Front Pediatr.* 2014;2:40.
126. Rutter M, Bailey A, Lord C. *The Social Communication Questionnaire: Manual.* Los Angeles,CA:Western Psychological Services; 2003.
127. Vivanti G, Paynter J, Duncan E, Fothergill H, Dissanayake C, Rogers SJ, et al. Effectiveness and feasibility of the early start denver model implemented in a group-based community childcare setting. *J Autism Dev Disord.* déc 2014;44(12):3140-53.
128. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, et al. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* oct 2012;51(10):1052-65.
129. Estes A, Vismara L, Mercado C, Fitzpatrick A, Elder L, Greenson J, et al. The impact of parent-delivered intervention on parents of very young children with autism. *J Autism Dev Disord.* févr 2014;44(2):353-65.
130. Konstantareas MM, Homatidis S, Plowright CM. Assessing resources and stress in parents of severely dysfunctional children through the Clarke modification of Holroyd's Questionnaire on Resources and Stress. *J Autism Dev Disord.* juin 1992;22(2):217-34.
131. Dawson G, Jones E, Merkle K, Venema K, Lowy R, Faja S, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* nov 2012;51(11):1150-9.
132. Vivanti G, Dissanayake C, Zierhut C, Rogers SJ, Victorian ASELCC Team. Brief report: Predictors of outcomes in the Early Start Denver Model delivered in a group setting. *J Autism Dev Disord.* juill 2013;43(7):1717-24.
133. Eapen V, Crnčec R, Walter A. Clinical outcomes of an early intervention program for preschool children with Autism Spectrum Disorder in a community group setting. *BMC Pediatr.* 7 janv 2013;13(1):3.

134. Lupu RG, Ungureanu F. A Survey of eye tracking methods and applications. 2013.
135. Huey E. The Psychology and Pedagogy of Reading. 1908.
136. Dodge R, Cline TS. The Angle Velocity of Eye Movement. *Psychol Rev.* 1901;8(2):145-57.
137. Yarbus AL. Eye Movements and Vision. New York; 1967. (Plenium Press).
138. Duchowski AT. A breadth-first survey of eye-tracking applications. *Behav Res Methods Instrum Comput.* 1 nov 2002;34(4):455-70.
139. Kredel R, Vater C, Klostermann A, Hossner E-J. Eye-Tracking Technology and the Dynamics of Natural Gaze Behavior in Sports: A Systematic Review of 40 Years of Research. *Front Psychol [Internet].* 17 oct 2017 [cité 30 nov 2018];8.
140. Butterworth G, Jarrett N. What Minds Have in Common is Space: Spatial Mechanisms Serving Joint Visual Attention in Infancy. *Br J Dev Psychol.* 1991;9(1):55-72.
141. Gredebäck G, Fikke L, Melinder A. The development of joint visual attention: a longitudinal study of gaze following during interactions with mothers and strangers. *Dev Sci.* nov 2010;13(6):839-48.
142. Senju A, Csibra G. Gaze following in human infants depends on communicative signals. *Curr Biol CB.* 6 mai 2008;18(9):668-71.
143. Theuring C, Gredebäck G, Hauf P. Object processing during a joint gaze following task. *Eur J Dev Psychol.* mars 2007;4(1):65-79.
144. Billeci L, Narzisi A, Campatelli G, Crifaci G, Calderoni S, Gagliano A, et al. Disentangling the initiation from the response in joint attention: an eye-tracking study in toddlers with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry.* 17 2016;6:e808.
145. Chawarska K, Macari S, Shic F. Context modulates attention to social scenes in toddlers with autism. *J Child Psychol Psychiatry.* août 2012;53(8):903-13.
146. Franchini M, Glaser B, Gentaz E, Wood H, Eliez S, Schaer M. The effect of emotional intensity on responses to joint attention in preschoolers with an autism spectrum disorder. 2017 [cité 18 sept 2018];
147. Bedford R, Elsabbagh M, Gliga T, Pickles A, Senju A, Charman T, et al. Precursors to social and communication difficulties in infants at-risk for autism: gaze following and attentional engagement. *J Autism Dev Disord.* oct 2012;42(10):2208-18.
148. Thorup E, Nyström P, Gredebäck G, Bölte S, Falck-Ytter T, EASE Team. Altered gaze following during live interaction in infants at risk for autism: an eye tracking study. *Mol Autism.* 2016;7:12.
149. Chawarska K, Macari S, Shic F. Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 1 août 2013;74(3):195-203.
150. Constantino JN, Kennon-McGill S, Weichselbaum C, Marrus N, Haider A, Glowinski AL, et al. Infant viewing of social scenes is under genetic control and is atypical in autism. *Nature.* 20 2017;547(7663):340-4.

151. Frazier TW, Klingemier EW, Parikh S, Speer L, Strauss MS, Eng C, et al. Development and Validation of Objective and Quantitative Eye Tracking-Based Measures of Autism Risk and Symptom Levels. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. nov 2018;57(11):858-66.
152. Guidetti M, Tourette C. Un outil original pour l'évaluation des compétences communicatives chez le jeune enfant : Les ECS. *Rev Eur Psychol Appliquée*. 1992;42(3):185-92.
153. Guimard-Brunault M, Hernandez N, Roché L, Roux S, Barthélémy C, Martineau J, et al. Back to basic: do children with autism spontaneously look at screen displaying a face or an object? *Autism Res Treat*. 2013;2013:835247.
154. Edmunds SR, Rozga A, Li Y, Karp EA, Ibanez LV, Rehg JM, et al. Brief Report: Using a Point-of-View Camera to Measure Eye Gaze in Young Children with Autism Spectrum Disorder During Naturalistic Social Interactions: A Pilot Study. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(3):898-904.
155. Mottron L. Caractéristiques sensorielles, motrices et attentionnelles des enfants autistes. :6.
156. Murphy JW, Foxe JJ, Peters JB, Molholm S. Susceptibility to distraction in autism spectrum disorder: Probing the integrity of oscillatory alpha-band suppression mechanisms. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res*. août 2014;7(4):442-58.
157. Mundy P, Rebecca Neal A. Neural plasticity, joint attention, and a transactional social-orienting model of autism. In: *International Review of Research in Mental Retardation* [Internet]. Academic Press; 2000 [cité 2 févr 2019]. p. 139-68. (Autism; vol. 23).

## Annexes

### *Annexe 1 : Critères diagnostiques des Troubles du Spectre de l'Autisme dans le DSM-5 par l'American Psychiatric Association*

#### **A. Difficultés persistantes sur le plan de la communication et des interactions sociales (présentes ou anciennes) : observation des 3 symptômes**

1. Réciprocité socio-émotionnelle : initiative et réponse sociale, conversation, partage d'intérêt et d'émotions.

2. Communication non-verbale : coordination des moyens de communication verbaux et non verbaux, intégration selon le contexte, utilisation et compréhension du contact visuel, des gestes, de la posture et des expressions faciales.

3. Développement, maintien et compréhension des relations sociales adaptées à l'âge : difficultés d'adaptation aux contextes sociaux, à partager un jeu symbolique et imaginaire, absence d'intérêt pour autrui.

#### **B. Comportements stéréotypés et intérêts restreints (présents ou anciens) : observation d'au moins 2 symptômes sur 4**

1. Mouvements répétitifs ou stéréotypés, particularités de langage (écholalies, phrases idiosyncratiques ou stéréotypées), utilisation particulière des objets (alignement, rotation)

2. Routines et rituels verbaux ou non verbaux, besoin de similitude (détresse face aux changements, transitions...)

3. Intérêts restreints, limités ou inhabituels (excessifs, envahissants)

4. Hypo ou hyper réactivité à des stimuli sensoriels ou intérêt atypique pour des éléments sensoriels (douleur, lumière, textures...)

**C. Présence des symptômes depuis la petite enfance mais possibilité de manifestation plus importante au moment où les demandes sociales dépassent les capacités individuelles.**

**D. Symptômes limitant ou altérant le fonctionnement quotidien.**

**E. Les perturbations ne sont pas mieux expliquées par une déficience intellectuelle ou un retard de développement global.**

Concernant les points A. et B., le niveau de sévérité est à préciser et dépend du niveau d'aide nécessaire :

**Niveau 1** : Nécessite un soutien : incapacités manifestes sans soutien, manque d'initiatives sociales, rituels et comportements répétitifs nuisant de manière significative au quotidien.

**Niveau 2** : Nécessite un soutien substantiel : déficits marqués de la communication, comportements atypiques constatés par une personne extérieure.

**Niveau 3** : Altération sévère du fonctionnement, préoccupations et rituels nuisant considérablement au quotidien, détresse lorsque les routines sont perturbées.

## **Projet UNIDEP/IDEPA**

### **Contexte de la recherche**

Le trouble du spectre autistique (TSA) est un trouble neurodéveloppemental qui touche environ 1 naissance sur 100 et peut être considéré à ce titre comme un véritable problème de santé publique. Il est caractérisé par un déficit qualitatif de la communication, de la socialisation, de l'imagination, associé à des activités restreintes et stéréotypées (DSM-5, 2013). La recherche scientifique et la collaboration avec les professionnels de terrain ont permis de mettre en évidence des signes de dépistage puis de diagnostic précoce (eg. Brisson, Serres, Gattegno & Adrien, 2011; Teitelbaum, Teitelbaum, Nye, Fryman & Maurer, 1998; voir aussi Saint-Georges, Guinchat, Chamak, Apicella, Muratori & Cohen, 2013 pour une revue) et ainsi permettre à des enfants d'obtenir un diagnostic de plus en plus tôt dans leur développement (Chamak et al. 2011). Cette avancée a pour conséquence majeure de pouvoir mettre en place le plus tôt possible des interventions adaptées. Il a été montré qu'une intervention précoce offrira à l'enfant un meilleur développement ultérieur (Fenske et al. 1985, voir également Boyd, Odom, Humphreys & Sam, 2010 ; Corsello, 2005 ; Makrygianni & Reed, 2010; Woods & Whetherby, 2003 pour une revue). De plus, une intervention précoce représente un bénéfice sociétal en diminuant le coût de la prise en charge de la personne avec handicap. En effet, Järbrink et Knapp (2001) ont estimé que ceci représentait 6% d'économie (soit 148000 £ par personne prise en charge durant toute sa vie). L'un des objectifs majeurs pour les professionnels et les chercheurs est maintenant de déterminer quel type d'intervention proposer de façon privilégiée en fonction des compétences et des faiblesses de chaque enfant (i.e. en fonction de leur profil de développement social).

Ainsi, la Haute autorité de santé recommande d'intervenir le plus précocement possible. Les interventions personnalisées, globales et coordonnées doivent être priorisées (mars 2012).

L'un des modèles d'intervention est le Modèle précoce de Denver (Early Start Denver Model/ ESDM Rogers et Dawson (2010)), pour des enfants présentant un TSA et âgés de 12 à 60 mois. L'intervention se base sur le jeu et une gestion de la relation en face-à-face de façon à favoriser l'engagement de l'enfant dans l'activité, et à faciliter la communication sociale en prenant appui sur des schémas de développement des capacités cognitives, perceptives et motrices. Cette intervention précoce est bénéfique pour le développement de l'enfant (Dawson et al., 2010).

Dans ce contexte, afin de promouvoir les prises en charges précoces, des budgets ont été alloués à différents territoires de santé et des unités de prise en charge précoce des enfants à risque de trouble du spectre autistique ont été créées. La mission de ces unités est de délivrer des programmes de prise en charge issus de l'ESDM et d'assurer un relais coordonné à l'issue du programme.

Sur le territoire de Rouen, le budget a été alloué au CAMSP du CHU. L'UNIDEP (UNité d'Intervention DEveloppementale Précoce) a débuté son activité en septembre 2016. Durant cette première année de fonctionnement, les professionnels ont bénéficié d'une formation approfondie à l'ESDM et un



programme de prise en charge d'une durée d'1 an a été élaboré. Le modèle de Denver a du être adapté à la pratique dans un CAMSP avec une activité ambulatoire et au territoire géographique. Il nous paraissait donc important de pouvoir évaluer l'efficacité de ce programme

## Description de l'UNIDEP

L'UNIDEP ou UNité d'Intervention DEveloppementale Précoce est une unité pluridisciplinaire de prise en charge précoce des enfants avec trouble du spectre autistique. Les enfants sont reçus dans l'unité dans le cadre de séances individuelles d'une heure, deux fois par semaine. En parallèle, des séances ont lieu deux fois par semaine à l'extérieur de l'unité. Ces deux séances peuvent avoir lieu soit au domicile, soit sur le lieu d'accueil en collectivité. Les parents occupent une place importante dans l'intervention, notamment comme co-thérapeute. En parallèle des séances d'entraînement avec les parents, l'équipe de l'UNIDEP met en place des groupes d'échanges entre parents.

Le programme s'appuie sur une équipe pluridisciplinaire composée de médecin (0.3 ETP) coordonnateur de l'Unité, de psychologue du développement ou psychologue comportementaliste (1 ETP), d'éducateurs de jeunes enfants (2 ETP), d'orthophoniste (0.4 ETP), de psychomotriciens (1.5 ETP), d'une secrétaire (0.3 ETP) et d'un cadre infirmier (0.1 ETP). Pour chaque enfant suivi, un référent et un binôme seront identifiés parmi l'équipe pluridisciplinaire.

Les professionnels de chaque discipline peuvent assurer la fonction de référent. Le choix du référent se fait en fonction des particularités du profil de l'enfant ou de son contexte de vie. Un rôle important est attribué au psychologue en matière d'évaluation ou en cas de nécessité d'un soutien parental important, aux rééducateurs dans le cas de troubles associés, au psychologue comportementaliste en cas de comportements défis importants, de l'éducateur pour ce qui a trait à l'autonomie et à l'articulation avec les lieux de socialisation.

Les parents constituent des partenaires à part entière et leur intervention se fait au quotidien dans l'environnement naturel de l'enfant.

**L'Unité d'Intervention DEveloppementale Précoce** est située au 3<sup>ème</sup> étage du pavillon femme mère enfant du CHU de Rouen, avec le CAMSP du CHU. Ceci permet la mise en commun de locaux et de matériel. L'Unité dispose en outre d'une salle épurée pour les évaluations et les prises en charge; d'un bureau médical et de consultations à disposition de l'ensemble des professionnels si besoin pour d'éventuelles prises en charge et enfin d'un "open space" où chaque professionnel dispose d'un espace de travail et d'un poste informatique (place importante des écrits).

### Parcours patient

#### *Procédure d'admission*

L'enfant doit être âgé de 18 à 36 mois. Le risque de Trouble du spectre autistique (TSA) ou le diagnostic de TSA doit avoir été annoncé par un médecin de la première ligne diagnostique (Pédiatre, Neuropédiatre, Pédopsychiatre en libéral ou au sein des CAMSP, CMP, CMPP, CH, CHU).

L'enfant est adressé à l'Unité d'Intervention DEveloppementale Précoce. Il est alors reçu en consultation une première fois par le pédopsychiatre en binôme avec un autre professionnel. L'indication est validée au décours de la consultation. Le principe de l'ESDM et les contraintes qui lui sont liées sont expliquées aux parents.

Une seconde consultation avec un professionnel de l'équipe est proposée aux parents après un délai de réflexion d'une semaine. Si les parents acceptent les contraintes liées à la prise en charge au sein de l'unité, les évaluations développementales et diagnostiques nécessaires sont réalisées.

Une synthèse d'équipe est réalisée au décours des évaluations et permet l'élaboration d'un projet de soins.

Une dernière consultation médicale en binôme avec le professionnel désigné chef d'équipe (réfèrent) est proposée aux parents. Le projet de soins leur est proposé. S'ils acceptent, les parents signent alors un contrat d'engagement.

### *Déroulement de la prise en charge et modalités de sortie*

Le professionnel chef d'équipe est référent du programme de l'enfant. Les interventions développementales sont délivrées au sein de l'unité, au domicile, à la crèche s'il y a lieu. Un point hebdomadaire est réalisé avec les parents et les objectifs sont révisés.

Un curriculum est réalisé tous les 3 mois, les objectifs trimestriels sont définis en accord avec les parents en fonction des résultats du curriculum.

Après quatre mois, une synthèse est organisée pour réfléchir au projet de vie et à l'organisation d'une prise en charge pluridisciplinaire coordonnée pour l'enfant en aval. Des professionnels des secteurs libéral, sanitaire et médico-social sont contactés. Le tuilage avec la prise en charge d'aval peut débiter. Des co-interventions seront organisées sur les lieux de prise en charge d'aval. En cas de difficultés de réalisation du tuilage avec la prise en charge d'aval, l'équipe de l'unité interpellera l'intervenant pivot. Ce professionnel rattaché au centre de ressources pour l'autisme a pour mission de guider l'enfant et ses parents dans le parcours de soin et de coordonner les services offerts autour de l'enfant. La sortie de l'unité intervient après 12 mois de prise en charge pour l'enfant.

L'objectif est d'accompagner environ 12 enfants par an.

## **Objectifs de recherche**

Cette recherche s'inscrit dans le cadre de la mise en place de l'UNIDEP et de la volonté d'évaluer la qualité des interventions proposées aux jeunes enfants avec autisme et à leur famille.

L'objectif principal est donc d'évaluer l'efficacité de l'intervention proposée, tant du point de vue des compétences développementales des enfants que de la qualité de vie de la famille. Il s'agit également de tester la fidélité d'implantation de cette méthode d'intervention, par les professionnels (équipe de l'UNIDEP et des crèches accueillant les enfants) et par les parents (partenaires activement impliqués dans l'intervention auprès de leur enfant).

## Population

L'UNIDEP intervient auprès de 12 enfants âgés de 18 à 36 mois à l'entrée vivant sur l'agglomération Rouennaise.

### Groupe expérimental

L'inclusion d'enfants sera réalisée au fur et à mesure des entrées dans l'UNIDEP au cours des 5 années de la recherche. L'objectif est d'inclure entre 10 et 12 enfants bénéficiant de l'intervention UNIDEP par an.

Critère d'inclusion : Enfant à risque élevé de développer un trouble du spectre autistique selon l'ADOS 2 –module TODDLER.

Critères de non inclusion : Syndrome génétique, comorbidités telles que handicap moteur ou sensoriel.

Critères d'exclusion : ne pas avoir complété les temps d'évaluation.

### Groupe contrôle

Les enfants du groupe contrôle n'auront pas pu bénéficier d'une prise en charge à l'UNIDEP en raison de contraintes géographiques ou en raison de l'absence de place au moment de l'évaluation diagnostique. En effet étant donné la nécessité d'intervenir précocement et la fenêtre 18-36 mois ciblée par le programme d'intervention de l'UNIDEP, il n'y a pas de constitution de liste d'attente. Les critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion sont identiques au groupe expérimental. Ils seront appariés en genre et en âge aux enfants du groupe expérimental.

Les enfants du groupe contrôle et leurs familles bénéficieront d'un soutien pour la mise en œuvre d'interventions classiques incluant au minimum une rééducation orthophonique bihebdomadaire et un suivi pédopsychiatrique. Si possible, la prise en charge sera complétée par une rééducation psychomotrice et des interventions éducatives au domicile. Un accompagnement social, pour les démarches auprès de la MDPH et afin de favoriser l'inclusion en collectivité, sera proposé de façon systématique.

Les enfants seront appariés en fonction du genre, de la sévérité de l'autisme au moment du diagnostic (évaluée par l'ADOS 2-module Toddler) et en fonction du niveau de développement global (Brunet-Lézine-R ou autre outil d'évaluation développemental correspondant au niveau de l'enfant).

## Etude 1 : Evaluation de l'efficacité de l'intervention

L'évaluation de l'efficacité de l'intervention se veut globale, prenant en compte différents critères : l'évolution de l'enfant dans différents aspects de son développement, mais également le bénéfice pour les parents en terme de la qualité de vie. En parallèle, il semble important de vérifier la fidélité d'implantation du programme pour faire un état des lieux de l'intervention mise en place et des

éventuels aménagements qui ont été nécessaires pour proposer à chaque enfant un programme adapté.

## Développement de l'enfant

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'évolution développementale des enfants pris en charge à l'UNIDEP, sur le plan cognitif, de la communication sociale et de l'autonomie par le biais d'outils psychométriques. Pour caractériser l'évolution de chaque enfant sur 12 mois, une première évaluation sera réalisée au moment de l'inclusion dans le programme (To : âge moyen attendu 24 mois) et une seconde évaluation aura lieu après 1 an d'intervention (T1).

Deux outils seront utilisés pour évaluer le développement des enfants : le Brunet Lézine-R et la Batterie d'Evaluation Cognitive et Socio-émotionnelle (BECS).

Le Brunet Lézine-R est [une échelle](#) de développement psychomoteur de la première enfance. Elle peut s'appliquer dès le premier mois et jusqu'à 5 ans. Elle comporte des observations sur la posture, la coordination, le langage, les conduites sociales-personnelles. Elle fournit un quotient de développement (Q.D.).

La BECS évalue les composantes des domaines cognitifs et socio-émotionnels qui se développent entre 4 et 24 mois. Elle est composée de seize échelles comprenant des épreuves spécifiques. Le domaine cognitif s'intéresse à la permanence de l'objet, aux relations spatiales, aux moyens pour atteindre un but, à la causalité opérationnelle, à la qualité d'organisation des schèmes, au jeu symbolique et à l'image de soi. Le domaine socio-émotionnel évalue la régulation du comportement, les interactions sociales, l'attention conjointe, le langage expressif, le langage compréhensif, l'imitation vocale, l'imitation gestuelle, la relation affective et l'expression émotionnelle. Ces domaines sont fréquemment altérés dans les TSA. Chaque enfant présente des points forts, domaines pour lesquels il présente un bon niveau de développement, et des points faibles reflétant un faible niveau de développement. La BECS sera réalisée au moment de l'inclusion des enfants puis après un an d'intervention.

Nous nous attendons à observer une amélioration du niveau de développement dans chaque domaine, plus importante dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle.

Les compétences en matière de communication seront évaluées par l'Echelle de la Communication Sociale Précoce (ECSP). Elle explore à la fois l'interaction sociale, l'attention conjointe et la régulation du comportement à travers plusieurs situations de jeu.

De la même façon que pour la BECS, nous nous attendons à observer une amélioration des compétences dans ces trois domaines après un an d'intervention, significativement différente dans le groupe expérimental en comparaison du groupe contrôle.

Enfin, l'Adaptative Behavior Assessment System - Second Edition (ABAS II) permet d'évaluer l'autonomie et les compétences adaptatives des enfants.

Nous nous attendons également à voir une amélioration dans ces deux domaines, significativement plus importante dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle.

### **Evolution de la sévérité de l'autisme**

La sévérité de l'autisme est mesurée par l'ADOS2-module TODDLER et la CARS 2 aux deux temps d'évaluation pour observer l'évolution. Nous nous attendons à observer une meilleure évolution concernant l'intensité de l'autisme chez les enfants suivant le programme de l'UNIDEP que chez les participants contrôles.

### **Développement des compétences sociales : étude exploratoire en oculométrie**

De courtes tâches en oculométrie seront proposées de façon exploratoire pour comment ils explorent leur environnement et en particulier les éléments sociaux et quelle évolution peut être notée dans leur façon d'explorer. En effet, pour comprendre une situation sociale et réussir à s'y ajuster, il est important d'en extraire les informations pertinentes. Certaines théories avancent que cette capacité serait altérée dans l'autisme (Frith & Happé, 1994 ; Mottron, 2004).

D'un point de vue méthodologique, nous proposons à l'enfant de regarder des images ou des vidéos sur un écran. Nous projetons tour à tour plusieurs types d'images: visages familiers ou non, et planches mélangeant des visages et des objets. Sous l'écran se trouve un traqueur oculaire (Tobii) qui enregistre la position du regard de l'enfant (voir Guimard-Bruneault et al., 2013). Ainsi, la seule consigne de l'enfant est de regarder l'écran. On peut ainsi voir le temps passé sur chaque stimulus ainsi que les patterns d'exploration visuelle en fonction du type de stimulus et, par la répétition de la mesure, voir l'évolution de ce pattern. En pratique, le matériel sera apporté par l'étudiant(e) en charge de l'étude et installé dans un endroit calme qui ne dérange pas le fonctionnement de l'unité. Le protocole dure environ 15 minutes par participant. La tâche se veut attractive. Si l'enfant n'est pas intéressé, la tâche sera interrompue avant la fin.

#### *Exploration des visages*

Les personnes avec autisme auraient tendance à regarder un visage en s'intéressant plus au bas du visage, contrairement aux typiques qui trouvent le haut du visage plus informatif (Hernandez et al., 2009 ; Klin et al., 2002). L'objectif de cette étude est de mieux comprendre le développement du pattern d'exploration des visages chez ces enfants. Les enfants avec TSA regardent-ils préférentiellement les visages comme les enfants typiques lorsqu'ils sont présentés au milieu d'objets du quotidien ? L'intervention précoce peut-elle permettre à certains enfants avec TSA de regarder de plus en plus les éléments pertinents et informatifs du visage ? Si l'intervention est efficace, nous nous attendons à voir de plus en plus d'intérêt pour les visages par rapport aux objets et de plus en plus de prise d'information sur le haut du visage comme chez les enfants et adultes typiques.

### *Exploration du mouvement humain*

Le mouvement du corps peut être considéré comme un indice social à part entière, c'est un réel outil de communication non-verbale. Comprendre les signaux non-verbaux d'autrui permet de s'y adapter et d'y répondre au mieux. Il est d'autant plus important que le discours d'une personne peut être perçu de façon opposée en fonction du non verbal qui lui est associé. Les données de la littérature montrent que les personnes avec TSA présentent un pattern d'exploration visuelle différent que les personnes au développement typique.

Pour isoler la composante motrice des autres informations portées par l'individu et l'environnement, de courtes vidéos sont présentées aux participants, représentant des personnes en interaction ou non, selon les principes du modèle minimaliste de Johansson (1973). Ce type de stimulus est compris chez les bébés de 2 jours comme tout représentant un mouvement biologique (Simion, Regolin, & Bulf, 2008). Les enfants avec TSA vont-ils préférer regarder la situation d'interaction entre les deux partenaires comme le font les enfants typiques ? Va-t-on observer une amélioration suite à l'intervention à l'UNIDEP ? Si l'intervention est efficace, nous nous attendons à un intérêt croissant pour les situations d'interaction entre deux personnages. Cette amélioration sera d'autant plus importante que les enfants auront bénéficié de l'intervention à l'UNIDEP comparativement aux enfants du groupe contrôle.

### *Attention conjointe et suivi du regard*

L'attention conjointe est la capacité à suivre l'orientation du regard d'un partenaire et à se joindre à son centre d'intérêt (Scaife & Bruner, 1975). Cette compétence fait souvent défaut dans les TSA (Mundy, 2007). L'objectif de cette étude est d'évaluer si les enfants avec TSA peuvent bénéficier de l'intervention pour améliorer leurs compétences en attention conjointe. On présente à l'enfant sur un écran d'ordinateur un visage entouré de 3 objets. Le visage regarde dans la direction de l'un des trois objets. L'enfant va-t-il comprendre cet indice visuel pour aller regarder préférentiellement l'objet cible ? Le traqueur oculaire placé sous l'écran mesurera la durée du temps de regard sur le visage et sur chaque objet. Nous comparerons le temps passé sur l'objet cible versus le temps passé sur les autres objets. Nous nous attendons à une augmentation du temps passé sur l'objet cible, signifiant une compréhension augmentée de l'indice « regard de l'autre ».

Ces tâches visuelles se veulent ludiques et intéressantes pour l'enfant. Elles seront réalisées tous les trois mois, au moment de la réactualisation des projets individuels.

## **Qualité de vie des parents**

La présence d'un enfant autiste impacte de façon majeure la qualité de vie des parents, et plus largement de la famille.

Tout d'abord, l'accès au diagnostic constitue un premier facteur de stress pour les parents. En effet, les délais de consultation peuvent être de plusieurs mois, laissant les parents dans l'attente face aux difficultés de leur enfant. La confirmation du diagnostic marque le début de nombreux aménagements dans la vie familiale. Une fois le choc de l'annonce diagnostique passé, la question du

parcours de soins se pose. La prise en charge d'un enfant porteur d'autisme est souvent très complexe. La plupart des enfants reste au domicile parental du fait du manque de structures de soin adaptées. Les rendez-vous hebdomadaires chez différents professionnels de santé (psychomotricien, orthophoniste, psychologue...) sont organisés et adaptés au profil de chaque enfant. Ils peuvent constituer une charge financière importante pour les parents et sont une charge lourde en terme de temps et d'énergie.

D'autre part, les troubles comportementaux associés à l'autisme représentent une source de stress majeure. Le regard de l'autre lors de comportements problèmes en public et la stigmatisation sociale sont autant de facteurs négatifs rapportés par les parents. En résulte un isolement social mal vécu par les parents, associé à un sentiment de culpabilité.

Enfin, l'impact sur les relations conjugales ou plus globalement au sein de la famille est fréquemment signalé.

Dans notre étude, nous proposerons aux parents un questionnaire évaluant la qualité de vie ainsi que l'échelle ALES évaluant le stress perçu, au moment de l'inclusion puis à T1. Une troisième échelle, d'évaluation socio-démographique, sera remplie avec les parents à T0 et T1 pour permettre d'estimer la perception de l'autonomie de l'enfant par les parents.

Nous nous attendons à trouver une amélioration globale de la qualité de vie des familles suite à la prise en charge UNIDEP.

## **Analyse des données**

### *Description des méthodes statistiques prévues*

Les différentes études comprennent deux variables indépendantes : le groupe et le temps d'évaluation.

La variable interindividuelle « groupe » comprend deux modalités : le groupe expérimental et le groupe contrôle.

La variable intra-individuelle « temps d'évaluation » comprend entre deux modalités (T0 – T1) pour l'évaluation du développement et 4 modalités (T0 – T1 – T2 – T3) pour les évaluations en oculométrie tous les 3 mois.

Tout participant ayant réalisé l'expérience dans son intégralité sera inclus dans les analyses. Si les données remplissent les critères d'application, les analyses statistiques paramétriques seront appliqués. Après prétraitement (correction pour des valeurs aberrantes...), chaque mesure comportementale sera soumise à une analyse statistique réalisée à partir du modèle général linéaire avec les facteurs intra-individuel et interindividuel. Les données psychométriques développementales pourront éventuellement être ajoutée comme co-variables.

Si les critères pour l'utilisation d'analyses paramétriques ne sont pas remplis, des tests non paramétriques seront utilisés (ex : Mann-Whitney, Friedman).

### *Justification statistique du nombre de participants*

Un minimum de 30 enfants avec TSA bénéficiant du programme UNIDEP et 30 enfants avec TSA bénéficiant du programme classique seront nécessaires pour les analyses statistiques.

Cette estimation pour obtenir une taille d'effet forte ( $>0.8$ , Cohen, 1988) se base sur des études similaires (eg. Estes, Munson, Rogers, Greenson, Winter & Dawson, 2015), considérant un risque  $\alpha$  bidirectionnel de 0.05 et  $\beta$  de 0.1.

En raison des possibles sources d'exclusions, et notamment de la mortalité expérimentale de la population, nous prévoyons l'inclusion de 40 enfants dans chaque groupe, ce qui représente pour toute l'expérience, 80 participants à la fin des 5 années.

## **Etude 2 : Evaluation de la fidélité d'implantation du programme**

La fidélité d'implantation peut être définie comme « la conformité de l'intervention donnée à un protocole ou un modèle de programme déjà développé » (Rousseau, Paquet & Clement, 2016, p9). Il s'agit dans un premier temps de comprendre comment a été conçu le programme d'intervention, en particulier les effets attendus en fonction des actions mises en place. Cet état des lieux se centre sur la qualité de service et des aménagements éventuels. Il semble important d'avoir un retour de la part des professionnels mais également des parents. Cette étude est exploratoire et qualitative.

### **Appropriation du programme par les professionnels de l'UNIDEP et les crèches**

L'objectif de l'évaluation de la fidélité d'implantation du programme chez les professionnels est d'examiner le respect du protocole, tant dans le contenu qu'au niveau des participants recrutés ou encore de la formation du personnel. Le nombre et la durée des séances seront également pris en compte. Pour ce faire, les séances de travail auprès de l'enfant seront filmées et visionnées dans un second temps. Un questionnaire sera également proposé à tous les professionnels prenant en charge un enfant.

### **Appropriation du programme par les parents**

Un entretien sera proposé aux parents dans le but d'évaluer la fidélité d'implantation du programme, son appropriation et sa mise en œuvre en dehors des temps UNIDEP. Il évaluera ainsi la participation des parents, leur présence et leur implication.



## **Ethique / CNIL**

L'étude respecte toutes les indications éthiques et déontologiques, à savoir la garantie de l'anonymat des participants et de la confidentialité des données personnelles (CNIL), ainsi que la possibilité pour les participants et leurs tuteurs légaux de décider à tout moment d'interrompre l'étude en informant les responsables sans avoir à donner de justification. Leur décision n'impactera pas la qualité de l'intervention proposée. Un formulaire de consentement ainsi qu'une autorisation de droit à l'image (les évaluations psychométriques sont filmées) seront signés par les représentants légaux. Les vidéos ne seront pas diffusées en dehors du contexte de cette recherche.

## **Gestion des données**

### **Données considérées comme données sources**

Les données sources sont un ensemble d'informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre de la présente recherche. Cela concerne notamment toutes les données recueillies par le biais des évaluations, observations, expérimentations ou questionnaires.

Les données recueillies sont de différents types :

- des données papier-crayon permettant d'établir des scores pour chacun des questionnaires/tests psychologiques.
- des données comportementales

Toutes les données recueillies seront anonymisées à la source au moyen d'un code dès l'inclusion.

### **Droits d'accès aux données et documents sources**

Les personnes ayant un accès direct aux données conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R. 5121-13 du code de la santé publique prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Les données seront rendues anonymes par l'investigateur sous la forme d'un code.

A cette fin, seul le formulaire de consentement comportera le nom et le prénom du participant. Les informations nominatives collectées manuellement (sur le formulaire de consentement) seront conservées par l'investigateur séparément des fichiers de données qui seront conservés à l'université de Rouen Normandie et au CHU de Rouen. Les données seront donc analysées de manière parfaitement anonyme.

Une liste des participants inclus avec le code et leurs coordonnées sera constituée au fur à et à mesure sur site et conservée par l'investigateur dans un endroit sécurisé afin de permettre le droit d'accès aux données des personnes qui se prêtent à la recherche.

### Conservation des documents et des données

Les documents et données de la recherche seront conservés pendant 5 ans après la publication. Les coordonnées des participants seront détruites en fin d'étude.

## Annexe méthodologique : Traquage oculaire

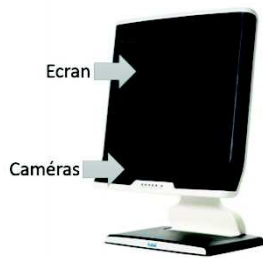


Figure 1 :Traqueur oculaire Tobii T120.

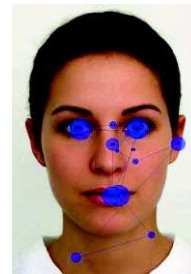


Figure 2 : pattern d'exploration sur un visage

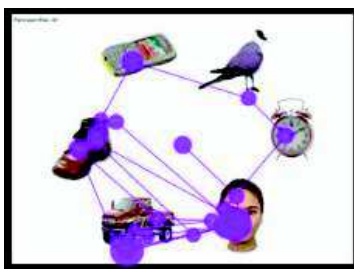


Figure 3 : Exemple de tâche issue du CBCD, Londres

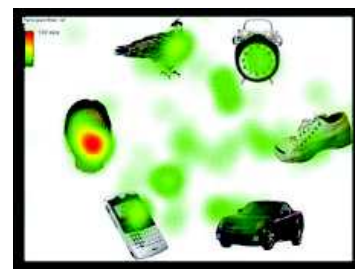


Figure 4 : Exemple de tâche issue du CBCD, Londres

Le traqueur oculaire (ou eye-tracker) est constitué de caméras surplombées par un écran (figure 1). L'enfant est placé à 60 centimètres de l'écran environ et garde la tête libre. On projette des stimuli à l'écran et les caméras enregistrent la position des yeux sur l'écran pendant toute la tâche (fréquence d'échantillonnage 120Hz). On peut ensuite retracer le pattern d'exploration visuelle du participant sur une image (exemple les points bleus de la figure 2), sur une planche comprenant plusieurs images (figure 3), regarder les cartes de chaleur (figure 4) ou encore déterminer des aires d'intérêt (comme le haut ou le bas du visage par exemple).

Screen Displaying a Face or an Object? *Autism Research and Treatment*, doi.org/10.1155/2013/835247

- Haute Autorité de Santé (mars 2012). *Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent*. Service Bonnes pratiques professionnelles (HAS) et service Recommandations (Anesm).
- Hernandez, N., Metzger, A., Magné, R., Bonnet-Brilhault, F., Roux, S., Barthélémy, C., Martineau, J., 2009. Exploration of core features of a human face by healthy and autistic adults analyzed by visual scanning. *Neuropsychologia*, 47 (4), 1004–1012.
- Järbrink K. & Knapp M. (2001). The economic impact of autism in Britain. *Autism*, 5(1), 7-22.
- Johansson, G. (1973). Visual perception of biological motion and a model for its analysis. *Perception & Psychophysics*, 14, 201-211.
- Klin A., Jones W., Schultz R., Volkmar F. & Cohen D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of General Psychiatry*, 59(9), 809-816.
- Makrygianni, M. K. & Reed P. (2010). A meta-analytic review of the effectiveness of behavioural early intervention programs for children with autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(4), 577-593.
- Mottron, L. (2004). *L'autisme : une autre intelligence*, Paris : Mardaga.
- Mundy P. & Newell L. (2007). Attention, Joint attention, and social cognition. *Current directions in psychological science*, 16(5), 269-274
- Rogers, S.J., & Dawson, G. (2010). *Early Start Denver Model for Young Children with Autism*. New York, NY: Guilford Press.
- Rousseau, M., Paquet, A. & Clement, C. (2016). *Evaluation de l'implantation et des effets d'une adaptation québécoise d'un programme de formation destiné aux parents d'enfant ayant un TSA recevant une intervention comportementale précoce*. Institut universitaire en déficience intellectuelle et en trouble du spectre de l'autisme, 63 p.
- Saint-Georges, C., Guinchat, V., Chamak, B., Apicella, F., Muratori, F., Cohen, D., (2013). Signes précoces d'autisme: d'où vient-on ? Où va-t-on ? *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 61, 400-408.
- Scaife, M., & Bruner, J. S. (1975). The capacity for joint visual attention in the infant. *Nature*, 253, 265–266.
- Simion, L. Regolin, H. Bulf (2008). A predisposition for biological motion in the newborn baby. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105 (2), 809-813
- Teitelbaum, P.; Teitelbaum, O.B., Nye J., Fryman, J., Maurer, & R.G. (1998). Movement analysis in infancy may be useful for early diagnosis of Autism. *Proc. National Academy of Science*. 95, 13982-13987.
- Woods, J.J., & Whetherby, A.M. (2003). Early identification of and intervention for infants and toddlers who are at risk for autism spectrum disorder. *Lang. Speech Hear. Serv. Sch.* 34(3), 180–193.

*Annexe 3 : Note d'information et consentement*

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PARENTS DU PATIENT**  
**MINEUR PARTICIPANT A LA RECHERCHE**

Titre de la recherche biomédicale :

**Evaluation du Programme d'Intervention Développementale Précoce pour enfants à risque de Trouble du spectre Autistique de l'UNIDEP**

**IDEPA**

N° EUDRACT ou N° RCB : .....

Investigateur coordonnateur :

Dr Claire MIRANDA MARCHAND

Service de Néonatalogie, CAMSP/UNIDEP

CHU - Hôpitaux de Rouen

1 rue de Germont

76031 Rouen Cedex

Tél. : 02 32 88 80 74

Dr Julie BRISSON, maître de conférences

CRFDP (EA 7475), Université de Rouen Normandie

1, rue Lavoisier

76821 Mont Saint Aignan Cedex

02 35 14 71 24

Promoteur :

CHU-Hôpitaux de Rouen

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

1, rue de Germont, 76031 ROUEN Cedex

Tél. : 02 32 88 82 65, Fax : 02 32 88 82 87

Avis favorable du Comité de Protection des Personnes <Nom du CPP> le : .....

Autorisé par l'Autorité Compétente (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*)  
le ..... sous le numéro .....

Assurance : contrat n° ....., attestation n° .....

Conformément à la loi, le promoteur de cet essai clinique a souscrit une police d'assurance auprès d'HDI Gerling, par l'intermédiaire du courtier Biomedicinsure, 56038 VANNES Cedex.

Ce contrat peut être consulté à la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU-Hôpitaux de Rouen, Hôpital Charles Nicolle, 76031 ROUEN Cedex (Tél. : 02 32 88 82 65)

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Votre médecin, le Docteur MIRANDA MARCHAND vous propose que votre enfant participe à un protocole de recherche IDEPA dont le promoteur est le CHU de Rouen

Le but de cette note d'information est de vous expliquer aussi ouvertement et clairement que possible tous les différents aspects de cet essai clinique, afin de vous permettre de décider de la participation de votre enfant à cet essai clinique.

### Justificatif de l'essai : Pourquoi cet essai clinique ?

Nous effectuons une recherche ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du programme d'intervention développementale précoce mis en œuvre au sein de l'UNIDEP au CHU de Rouen. L'évaluation de ce programme se fera à travers 3 axes :

Evolution du développement de l'enfant avec TSA (niveau de développement et intensité de l'autisme), comparaison avec un groupe témoin

Evaluation de la qualité de vie des familles

Evaluation de la fidélité d'implantation du programme (mesure de l'adéquation entre les interventions délivrées et les interventions prévues lors de l'entrée dans le programme).

Par ailleurs, la constitution d'un échantillon de très jeunes enfants avec trouble du spectre autistique est l'occasion d'explorer les stratégies visuelles d'exploration des visages et l'attention conjointe de ces enfants à l'aide d'un trackeur oculaire.

### Déroulement de l'essai clinique

La recherche présente les caractéristiques suivantes:

- étude **expérimentale, prospective, comparative, non randomisée, ouverte et monocentrique**
- 60 patients seront inclus dans chaque groupe, sur une période de 5 ans
- La durée de suivi dans l'essai est de 12 mois

### Visite de Pré-inclusion

La visite est assurée par le médecin investigateur et a lieu lors d'une consultation pédopsychiatrique à l'UNIDEP.

L'investigateur informe le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles, les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre de la recherche et remet un exemplaire de la note d'information et du consentement au patient.

Après cette information, le patient dispose d'un délai de réflexion.

### Visite d'inclusion

Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient.

Il est de la responsabilité de l'investigateur de vérifier les critères d'éligibilités du patient avant la signature du Consentement par le patient. Si le patient donne son accord de participation, le patient et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms, datent et signent le formulaire de consentement. Une copie de ce document est remise au patient et l'original est conservé par l'investigateur

### Descriptif de la visite

- *La visite a lieu en plusieurs temps en fonction de la disponibilité de l'enfant et de ses parents.*
  - *Réalisation et cotation de l'ADOS-module TODDLER*
  - *Réalisation et cotation de la BECS et du Brunet-Lézine*
  - *Réalisation et cotation des ECSP*
  - *Cotation de la CARS-2*
  - *Cotation de l'ABAS-2/VINELAND 2*
  - *Réalisation des échelles de stress et de qualité de vie.*
  - *Vérification des critères de l'éligibilité du patient*
  - *Examen oculométrique*

### Visites de suivi

- *Visites de 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois :*
  - *examen oculométrique (stratégies d'exploration visuelle, préférence objet/visage, suivi de l'attention conjointe)*
  - *consultation pédopsychiatrique*

### Visite de fin de la recherche (dernière visite réalisée par le patient)

- *Visite du 12<sup>ème</sup> mois :*
  - *réalisation et cotation de la BECS et du Brunet-Lézine,*
  - *réalisation et cotation des ECSP*
  - *cotation de la CARS-2,*
  - *cotation de l'ABAS-2/VINELAND 2,*
  - *cotation des questionnaires de stress et de qualité de vie,*
- *évaluation de la fidélité d'implantation du programme auprès de la famille.*

	Inclusion T(*) 0	Visite T.0±15J	Visite T.12 M±15J
Information du patient	✓		
Recueil du Consentement	✓		
Examen clinique <sup>†</sup>			
Évaluation diagnostique ADOS2 module TODDLER		✓	

Évaluation diagnostique CARS 2		✓	✓
Évaluation développementale Brunet Lezine BECS		✓	✓
ECSP		✓	✓
ABAS 2/VINELAND 2		✓	✓
Echelle de qualité de vie et de stress perçu	✓		✓

Le recrutement des patients se fera par l'intermédiaire du CAMSP du CHU de Rouen et de l'UNIDEP au fur et à mesure des 5 années. En effet, le CAMSP étant identifié par les partenaires comme une unité diagnostique pour les jeunes enfants à trouble du spectre autistique, des enfants à risque d'autisme sont adressés tout au long de l'année. Ils bénéficient systématiquement d'une consultation médicale. A l'issue de cette première consultation médicale, une évaluation diagnostique est programmée. Si les critères d'âges sont respectés et en fonction de la disponibilité des places et de leur lieu d'habitation, les enfants peuvent être adressés vers l'Unidep ou accompagnés pour la mise en place d'une prise en charge ambulatoire. La participation à l'étude sera ainsi proposée aux patients présentant les critères d'inclusion soit pour le groupe UNIDEP soit pour le groupe contrôle.

#### Critères d'inclusion

- Garçons et filles âgés de 18 à 36 mois lors de l'inclusion
- Ayant un risque élevé de Trouble du spectre autistique selon l'ADOS 2 module toddler
- Titulaires de l'exercice de l'autorité parentale ayant lu et compris la lettre d'information et signé le formulaire de consentement
- Etre affilié ou bénéficier d'un régime d'assurance maladie

#### Critères de non-inclusion

- Syndrome génétique, comorbidités telles que handicap moteur ou sensoriel.

#### Description de la procédure réalisée au cours de la recherche.

Le modèle de Denver a été adapté à la pratique dans un CAMSP avec une activité ambulatoire. Les enfants sont reçus dans l'unité dans le cadre de séances individuelles d'une heure et deux heures soit deux fois par semaine. En parallèle, des séances ont lieu deux fois par semaine à l'extérieur de l'unité. Ces deux séances peuvent avoir lieu soit au domicile, soit sur le lieu d'accueil en collectivité. Les parents occupent une place importante dans l'intervention, notamment comme co-thérapeute. En parallèle des séances d'entraînement avec les parents, l'équipe de l'UNIDEP met en place des groupes d'échanges entre parents.

Le professionnel chef d'équipe est référent du programme de l'enfant. Un point hebdomadaire est réalisé avec les parents et les objectifs sont révisés.

Un curriculum est réalisé tous les 3 mois, les objectifs trimestriels sont définis en accord avec les parents en fonction des résultats du curriculum.

Après quatre mois, une synthèse est organisée pour réfléchir au projet de vie et à l'organisation d'une prise en charge pluridisciplinaire coordonnée pour l'enfant en aval. Des professionnels des secteurs libéral, sanitaire et médico-social sont contactés. Le tuilage avec la prise en charge d'aval peut débuter. Des co-interventions seront organisées si possible sur les lieux de prise en charge d'aval. En

cas de difficultés de réalisation du tuilage avec la prise en charge d'aval, l'équipe de l'unité interpellera l'intervenant pivot. Ce professionnel rattaché au centre de ressources pour l'autisme a pour mission de guider l'enfant et ses parents dans le parcours de soin et de coordonner les services offerts autour de l'enfant. La sortie de l'unité intervient après 12 mois de prise en charge pour l'enfant.

- *Sortie prématurée de l'essai*

Possibilité pour les participants et leurs tuteurs légaux de décider à tout moment d'interrompre l'étude en informant les responsables sans avoir à donner de justification. Leur décision n'impactera pas la qualité de l'intervention proposée. Dans tous les cas l'investigateur devra mettre tout en œuvre pour : Consigner la décision du patient par écrit.

Ce retrait n'a pas d'incidence sur les activités menées et sur l'utilisation des données obtenues sur la base du consentement éclairé exprimé avant que celui-ci n'ait été retiré.

Prise en charge en fin de recherche : à l'issue de la recherche, l'unité s'engage à accompagner la mise en œuvre d'un projet de suivi pluridisciplinaire correspondant aux besoins de chaque participant.

### **Bénéfices attendus**

---

- *Grâce à la mise en place d'une intervention développementale semi-intensive proposée par l'UNIDEP, nous nous attendons à observer pour le patient une évolution développementale meilleure qu'avec une prise en charge coordonnée classique.*

### **Vos droits**

---

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez en retirer votre enfant à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, votre enfant continuera à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien sa surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le Promoteur propose que votre enfant participe, un traitement informatique de ses données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales le concernant ainsi que le cas échéant (**à adapter en fonction de l'essai clinique : des données relatives à vos habitudes de vie, ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, vos origines ethniques ou des données relatives à votre vie sexuelle**), seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du Promoteur.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées concernant votre enfant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui le suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

*Si applicable* : Nous vous informons que votre enfant sera inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L.1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du médecin investigateur l'exactitude des



données le concernant présentes dans ce fichier et la destruction de celles-ci au terme du délai prévu par la loi.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- Cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes *<nom du CPP>* le *<date de l'avis>* et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) le *<date de l'autorisation>*,
- Le promoteur de cette recherche, le CHU de Rouen, 1 rue de Germont 76031 Rouen cedex, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société Biomedicinsure (contrat n°0100661514052).

La participation de votre enfant à cette recherche est volontaire et vous n'êtes en aucun cas obligé qu'il y prenne part. Cela ne changera en rien ses relations avec le médecin qui le prend en charge ni avec l'équipe médicale. Si au cours de cette recherche, de nouvelles informations étaient disponibles, pouvant remettre en cause sa participation, le médecin chargé de cette recherche vous les communiquera et s'assurera que vous souhaitez qu'il continue à y participer.

Vous pourrez arrêter la participation de votre enfant à ce protocole à tout moment. Le médecin investigateur chargé de cette recherche peut également décider sa sortie d'essai s'il le juge nécessaire, notamment pour son bien-être.

La participation de votre enfant n'entraînera aucun frais supplémentaire pour vous.

De plus, si vous le désirez, vous pourrez être informé des résultats obtenus au terme de ce protocole de recherche.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez que votre enfant participe à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis

Nous vous remercions de votre coopération.

Vous pouvez recevoir toute information complémentaire à propos de cet essai clinique auprès du médecin qui a proposé de faire participer votre enfant,

Le Dr/Pr \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

***FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DESTINE AUX PARENTS DE PATIENTS***

***MINEURS et AU PATIENT MINEUR PARTICIPANT A LA RECHERCHE***

***TITRE COMPLET DE LA RECHERCHE***

***ACRONYME – CODE PROMOTEUR***

Promoteur de la recherche : CHU – Hôpitaux de Rouen

Investigateur coordonnateur/principal : *titre et nom de l'investigateur coordonnateur/principal*

Nous, soussignés, Mme \_\_\_\_\_(Nom, Prénom) et M \_\_\_\_\_(Nom, Prénom), parents de \_\_\_\_\_(Nom, Prénom de l'enfant) certifions avoir lu et compris la note d'information concernant l'essai clinique intitulée :<"Titre"> qui nous a été remise.

Nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions qui nous paraissaient utiles pour la bonne compréhension de la note d'information et de recevoir des réponses claires et précises par le Pr/Dr \_\_\_\_\_ qui nous a bien expliqué aussi la nature, les objectifs, les bénéfices attendus, la durée de l'essai clinique et de son suivi, les risques potentiels et les contraintes liées à la participation de notre enfant à cette recherche.

Il nous a clairement été précisé que nous sommes libres d'accepter ou de refuser indépendamment que notre enfant participe à cette recherche sans avoir à apporter de justification et sans que cela nuise à la prise en charge de notre enfant dans le cadre de sa pathologie. Nous avons clairement compris que le refus éventuel de notre enfant, si celui-ci est jugé en âge de comprendre l'information, doit être respecté (Art. 371-1 du code civil).

Nous en informerons alors le Professeur/ Docteur \_\_\_\_\_.

Nous avons eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour la santé de notre enfant seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

Notre consentement ne décharge pas l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à l'égard de notre enfant et notre enfant conserve tous ses droits garantis par la loi.

Nous avons pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes <nom du CPP> le <date de l'avis favorable> et l'autorisation de l' ANSM le <date de l'autorisation> et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche, le CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen cedex, a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société Biomedicinsure (contrat n°0100661514052) que nous pouvons consulter à la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du CHU de Rouen.

Nous acceptons que le dossier médical de notre enfant soit consulté par le personnel de recherche du promoteur, soumis au secret professionnel.

Nous acceptons que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

Nous avons bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés du 6 août 2004, nous disposons d'un droit d'accès et de rectification. Nous disposons également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit notre enfant dans le cadre de cette recherche et qui connaît son identité.

Les résultats globaux de la recherche nous seront communiqués directement, si nous le sollicitons, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Nous avons été informés que des éléments biologiques (*préciser lesquels....*) prélevés sur notre enfant au cours de l'essai clinique seront après la fin de l'essai clinique conservés pendant XX ans dans le cadre d'une biocollection au <lieu de conservation> pour toutes autres recherches. De même, nous avons été informés que nous pouvions nous opposer à tout moment à la conservation de ces prélèvements et/ou à toute autre utilisation.

Nous pourrions à tout moment demander toute information complémentaire au Professeur/Docteur \_\_\_\_\_ (n° de tél : \_\_\_\_\_) qui a proposé à notre enfant de participer à cette recherche.

*N.B.* : dans le cas où les deux parents ont l'autorité parentale, les deux parents doivent signer ce document avant le démarrage de l'essai. Une seule signature peut être recueillie dans le cas suivant (*dans l'un des deux cas suivants*) :

- Je certifie sur l'honneur être la seule personne à exercer l'autorité parentale.
  
- Je certifie sur l'honneur être la seule personne en mesure de donner l'autorisation parentale dans le respect d'une des trois conditions suivantes définies par l'Art. L1122-2 du Code de la Santé Publique :

- *la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale de mon enfant,*

*Si applicable*

- *la recherche est réalisée à l'occasion d'un acte de soins;*

- *l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec la réalisation de cette recherche.*

---

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre notre décision, nous acceptons librement, indépendamment et volontairement la participation de notre enfant à la recherche (nom de l'essai clinique )

Nous acceptons librement et volontairement que les prélèvements effectués dans le cadre de la bio collection soient conservés pendant XX ans      Oui     Non

Fait à ....., le |\_|\_|||\_|\_||2 0 |\_|\_||

**Nom et signature** du titulaire de l'autorité parentale (*père / mère (rayer la mention inutile)*)

*Nom et prénom                      signature*

Fait à ....., le |\_|\_|||\_|\_||2 0 |\_|\_||

**Nom et signature** du titulaire de l'autorité parentale (*père / mère (rayer la mention inutile)*)

*Nom et prénom                      signature*

Fait à ....., le |\_|\_|||\_|\_||2 0 |\_|\_||

**Nom et signature** du Médecin thésé

---

Le mineur a été informé de sa participation à la recherche et ne s'y oppose pas

Fait à ....., le |\_|\_|||\_|\_||2 0 |\_|\_||

**Signature** du mineur :

## Résumé :

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble neuro-développemental qui affecte environ une personne sur cent et constitue un enjeu majeur en terme de santé publique. La Haute Autorité de Santé préconise des interventions précoces en raison du potentiel évolutif neurodéveloppemental défini par la plasticité cérébrale. Elle permet un réarrangement neuronal en fonction de l'environnement et plus particulièrement des expériences sociales. Le 3<sup>ème</sup> plan autisme ainsi que la stratégie nationale pour l'autisme vont dans ce sens, mettant l'accent sur le diagnostic et la prise en charge précoce. Le traquage oculaire pourrait être un outil de mesure quantitative du risque de survenue d'un TSA comme le montrent des études récentes. Dans ce travail, nous avons cherché à étudier les stratégies d'exploration visuelle en oculométrie chez trois enfants recevant un diagnostic de TSA avant l'âge de 3 ans et bénéficiant d'une intervention précoce (UNIDEP). Nous nous sommes plus particulièrement concentrés sur l'évolution du suivi de la ligne du regard lors de deux temps d'évaluation séparés de trois mois. Une tendance à regarder les visages plus que les objets a été observée. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant le suivi du regard entre les deux temps d'observation. D'un point de vue qualitatif, nous avons pu observer un lien entre le profil développemental de départ et les résultats en oculométrie. Ces résultats préliminaires s'inscrivent dans le cadre d'une étude prospective, contrôlée non-randomisée actuellement en cours. Le traquage oculaire pourrait, après validation par des études de plus grande ampleur, être un outil d'aide au diagnostic des TSA chez les jeunes enfants. Une autre utilité du traqueur pourrait être le suivi de l'évolution du trouble au cours d'une prise en charge précoce et spécifique.

Mots clés : Troubles du spectre de l'autisme, intervention précoce, dépistage, ESDM, eye tracking, suivi du regard, plasticité cérébrale