



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Trouble du spectre de l'autisme

**Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation
chez l'enfant et l'adolescent**

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Février 2018

Ce document n'est pas le texte des recommandations.

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Tableau 1. Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Abréviations et acronymes	6
1. Introduction.....	7
1.1 Définition du trouble du spectre de l'autisme	7
1.2 Thème et contexte d'élaboration de la recommandation	7
1.2.1 Saisine	7
1.2.2 Organisation de la prise en charge	7
1.2.3 Enjeux et objectifs de la recommandation de bonne pratique	8
1.2.4 Population concernée	8
1.2.5 Professionnels concernés	8
2. Épidémiologie	10
2.1 Prévalence des TSA : actualisation des revues systématiques	10
2.2 Incidence	11
2.3 Facteurs de risques associés à la survenue de TSA.....	11
2.3.1 Facteurs de risques connus	11
2.3.2 Autres facteurs de risques étudiés nécessitant confirmation ultérieure	13
2.3.3 Facteurs de risque hypothétique et non démontrés	17
2.3.4 Synthèse.....	18
2.4 Avis du groupe de travail	18
2.5 Recommandations HAS 2018	18
3. Repérage	19
3.1 Signes précoces du TSA.....	19
3.1.1 Identification des signes précoces dans les TSA	19
3.1.2 Description des signes précoces des TSA	22
3.1.3 Synthèse et perspectives	26
3.2 Trajectoires développementales	27
3.2.1 Vers un changement de cible développementale	27
3.2.2 Le développement moteur	27
3.3 Outils de repérage des troubles neurodéveloppementaux et des signes précoces du TSA.....	28
3.3.1 Rappel des recommandations FFP-HAS 2005	28
3.3.2 Nouvelles recommandations publiées depuis 2005	28
3.3.3 Nouvelles études	28
3.4 Dépistage organisé ou repérage précoce du TSA.....	31
3.4.1 Définitions.....	31
3.4.2 Organisation de la surveillance de l'état de santé des enfants et des dépistages précoces en France	32
3.4.3 Rappel des recommandations FFP-HAS 2005	32
3.4.4 Nouvelles recommandations publiées depuis 2005	32
3.4.5 Nouvelles études depuis 2005	34
3.5 Avis du groupe de travail	35
3.6 Recommandations HAS 2018	36
3.6.1 Identification des signes d'alerte	37
3.6.2 Repérage de signes de TSA lors d'une consultation dédiée.....	40
4. Évaluation du TSA - Diagnostic et compétences	41
4.1 Mesure de l'autisme : diagnostic et sévérité	41
4.1.1 Rappel des recommandations FFP-HAS 2005	41
4.1.2 Recommandations publiées depuis 2005.....	42
4.1.3 Études	42
4.1.4 Sévérité	47
4.1.5 Stabilité du diagnostic au cours de la trajectoire développementale	50
4.1.6 Avis du groupe de travail	51

4.1.7	Recommandations HAS 2018	51
4.2	Mesure des « intelligences » dans l'autisme.....	53
4.2.1	Rappel des recommandations FFP-HAS 2005	53
4.2.2	Recommandations publiées depuis 2005.....	54
4.2.3	Études	54
4.2.4	Évaluer les intelligences des enfants avec TSA.....	54
4.2.5	Synthèse et conclusion.....	63
4.2.6	Avis du groupe de travail	64
4.2.7	Recommandations HAS 2018	65
4.3	Diagnostic des troubles associés.....	66
4.3.1	Troubles habituellement associés à l'autisme	66
4.3.2	Rechercher les troubles associés.....	89
4.3.3	Éléments cliniques permettant d'orienter les investigations complémentaires.....	90
4.3.4	Investigations complémentaires à réaliser	90
4.3.5	Avis du groupe de travail	91
4.3.6	Recommandations HAS 2018	91
4.4	Diagnostic différentiel	94
4.4.1	Rappel des recommandations FFP-HAS 2005	94
4.4.2	Nouvelles recommandations publiées depuis 2005	94
4.4.3	Nouvelles études publiées.....	94
4.4.4	Avis du groupe de travail	96
4.4.5	Recommandations HAS 2018	97
5.	Procédures à suivre du repérage au diagnostic – Parcours.....	99
5.1	Professionnels concernés	99
5.2	Lieux	99
5.3	Organisation	100
5.4	Échéancier.....	100
5.5	Liens entre les procédures diagnostiques et les interventions et accompagnement à mettre en œuvre	101
5.6	Avis du groupe de travail	102
5.7	Recommandations HAS 2018	103
5.7.1	Procédures à suivre du repérage au diagnostic - Parcours	103
5.7.2	Conditions pour une appropriation des recommandations et perspectives.....	105
6.	Information et annonce du diagnostic de TSA à la famille et l'enfant.....	107
6.1	Rappel des recommandations FFP-HAS 2005.....	107
6.1.1	Avant l'établissement du diagnostic	107
6.1.2	Après l'établissement du diagnostic (y compris le risque de trouble du développement dans la fratrie)	107
6.2	Nouvelles recommandations publiées depuis 2005.....	108
6.3	Nouvelles études publiées	109
6.3.1	Annoncer le diagnostic de TSA	109
6.3.2	Déterminants pour s'engager dans une démarche diagnostique	112
6.3.3	Besoins et attentes des familles en termes d'informations lors du repérage ou de la démarche diagnostique de TSA	113
6.3.4	Besoins et attentes des professionnels	116
6.3.5	Conséquences des informations transmises ou non lors du repérage et de l'annonce du diagnostic	117
6.3.6	Évaluation des dispositifs d'annonce du risque de TSA et du TSA.....	119
6.4	Avis du groupe de travail	121
6.5	Recommandations HAS 2018	122
7.	Validation	125
7.1	Avis de la commission	125
7.2	Adoption par le Collège de la HAS.....	125

Annexes.....	126
Annexe 1. Méthode de travail.....	127
Annexe 2. Recherche documentaire	130
Annexe 3. Classifications : CIM-10 ; DSM-5	141
Annexe 4. Questions retenues lors de la phase de cadrage	143
Annexe 5. Tableaux.....	144
Annexe 6. Principaux outils de suivi du développement de l'enfant	218
Annexe 7. Principaux outils de repérage d'un risque de TSA.....	219
Annexe 8. Principaux outils de diagnostic du TSA et d'évaluation de sa sévérité.....	221
Annexe 9. Principaux outils d'évaluation du fonctionnement de l'enfant	225
Annexe 10. Procédures à suivre du repérage au diagnostic de TSA – Parcours.....	230
Références	231
Participants.....	253
Fiche descriptive.....	256

Abréviations et acronymes

ADI-R ... <i>Autism Diagnostic Interview</i> – Entretien pour le diagnostic de l'autisme – version révisée	ECA-R... Échelle d'évaluation des comportements autistiques – version révisée
ADOS ... <i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>	IC _{95 %} intervalle de confiance à 95 %
ALD Affection de longue durée	IFDC Inventaires français du développement communicatif
AQ <i>Autism-spectrum Quotient</i>	M-CHAT <i>Modified Checklist Autism for Toddlers</i>
ARS Agence régionale de santé	M-CHAT-R/F <i>Modified Checklist Autism for Toddlers - Follow-up</i>
ASSQ ... <i>Autism Spectrum Screening Questionnaire</i>	MDPH ... Maison départementale pour les personnes handicapées
AUC Aire sous la courbe	MIC Minimum de changement significatif
BL-R Échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine	PM <i>Particulate matter</i> (particules en suspension)
CARS <i>Childhood Autism Rating Scale</i>	PMI Service public de protection maternelle et infantile
CFA Analyse factorielle confirmatoire	RMSEA . Erreur quadratique moyenne
CHAT <i>Checklist Autism for Toddlers</i>	SCQ Questionnaire de communication sociale
CIM-10 .. Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes	SDR Plus petit changement détectable
ICC Coefficient de corrélation intra-classe	SG Semaine de grossesse
CRA Centre ressources autisme	SRS-2 <i>Social Responsiveness Scale</i>
DDST ... Échelle de Denver – <i>Denver Developmental Screening Test</i>	TAC Trouble de l'acquisition des coordinations (remplacé par le DSM-5 par le trouble développemental de la coordination)
DS Déviation standard	TED Troubles envahissants du développement
DSM-5... <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)	TND Trouble neurodéveloppemental
	TSA Trouble du spectre de l'autisme

1. Introduction

1.1 Définition du trouble du spectre de l'autisme

En 2005, pour établir le diagnostic nosologique d'autisme, la Fédération française de psychiatrie (FFP) recommandait fortement d'utiliser la terminologie employée par la Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) (1).

En 2010, la HAS confirmait que la classification de référence de l'autisme et des autres troubles envahissants du développement (TED) était la CIM-10 (2). Celle-ci classe les TED dans les troubles du développement psychique et précise que « *les TED sont un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations* » (cf. Annexe 3).

Les TED ou le trouble du spectre de l'autisme (TSA) regroupent des situations cliniques diverses, entraînant des situations de handicap hétérogènes. Cette diversité clinique peut être précisée sous forme de catégories (TED) ou sous forme dimensionnelle (TSA), comme le propose la classification américaine *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) (3). Le DSM-5 classe le « *trouble du spectre de l'autisme* » parmi les troubles neurodéveloppementaux caractérisés par des « *déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés* » et un « *caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités* » dont la sévérité est spécifiée selon le niveau d'aide requis par la personne dans ces différents domaines (cf. Annexe 3).

1.2 Thème et contexte d'élaboration de la recommandation

1.2.1 Saisine

La Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, ainsi que la Secrétaire d'État chargée des Personnes handicapées et de la Lutte contre l'exclusion ont saisi conjointement la HAS en vue d'une actualisation des « *Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme* » qui avaient été élaborées en 2005 par la Fédération française de psychiatrie (FFP) en partenariat avec la HAS (1).

La demande d'actualisation est justifiée par l'évolution des connaissances depuis 10 ans dans le domaine de la détection, du diagnostic et des interventions précoces pour les enfants et adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA), et par la publication en 2015 de l'actualisation du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) (3).

1.2.2 Organisation de la prise en charge

La saisine s'inscrit dans le premier axe du troisième Plan national Autisme (2013-2017) : diagnostiquer et intervenir précocement (4). Ce Plan prévoit le déploiement d'un réseau de repérage¹ et de diagnostic sur trois niveaux : un réseau d'alerte, un réseau de diagnostic « simple » et un réseau de diagnostic complexe.

¹ L'Inserm distingue les notions de repérage et de dépistage, considérées comme deux approches complémentaires. Les termes repérage et dépistage correspondent à deux approches complémentaires :

- Repérage : le repérage d'un décalage dans le développement psychomoteur peut être réalisé par un parent, un proche ou un professionnel impliqué auprès de l'enfant. Il concerne les enfants « tout-venant » et n'est pas réservé à une population spécifique ;
- Dépistage : le dépistage implique la mise en œuvre d'une stratégie de santé publique et l'utilisation d'outils d'évaluation par des professionnels dédiés à cette action. Le dépistage peut cibler une population vulnérable (ex. : enfants nés prématurément) ou concerner tous les enfants d'une classe d'âge (ex. : médecine scolaire) (5).

Le troisième Plan Autisme précise dans sa fiche action « Outils du diagnostic précoce » que les outils d'observation clinique et d'entretiens structurés actuellement recommandés² sont des outils dont le déploiement est entravé par leur coût, ces outils et la formation nécessaire à leur utilisation étant brevetés.

Une instruction complémentaire destinée aux ARS pour la mise en œuvre régionale de ce plan a été publiée en 2014 (6).

1.2.3 Enjeux et objectifs de la recommandation de bonne pratique

Concernant les enfants présentant des signes de développement atypique, l'enjeu d'un repérage puis diagnostic précoce est la possibilité de la mise en œuvre d'interventions adaptées au TSA, globales, personnalisées et coordonnées, si possible avant l'âge de 4 ans (7), dans le but de favoriser leur développement et leurs apprentissages dans les domaines concernés par le TSA.

Concernant l'amélioration des pratiques professionnelles, les deux objectifs principalement identifiés pour améliorer les pratiques professionnelles du diagnostic des TSA sont de :

- poursuivre la réduction observée de l'âge moyen au diagnostic ;
- réduire les délais d'obtention d'un diagnostic par une prise en compte plus rapide et systématique des signes détectés par les parents ou le réseau d'alerte (niveau 1 - repérage) et par une meilleure diffusion des démarches diagnostiques possibles par les équipes pluriprofessionnelles de 2^e ligne.

L'objectif de ce travail est l'actualisation d'une recommandation de bonne pratique (RBP) dans le but :

- d'optimiser le repérage des enfants présentant des signes de TSA ou de développement atypique ou à risque de développer un TSA (puiné) ;
- d'harmoniser les pratiques et procédures de diagnostic d'un TSA chez l'enfant ou l'adolescent de moins de 18 ans.

Les questions retenues sont précisées en Annexe 4.

1.2.4 Population concernée

- Tout enfant ou adolescent, âgé de moins de 18 ans, présentant des signes de TSA ou de développement atypique ou à risque de développer un TSA ;
- ses parents.

1.2.5 Professionnels concernés

Les professionnels concernés par le repérage et le diagnostic de TSA chez l'enfant et l'adolescent sont nombreux et interviennent sur une partie ou l'ensemble du parcours du repérage au diagnostic, selon leur mode et lieu d'exercice. La recommandation distingue :

- les professionnels de 1^{re} ligne :
 - professionnels de la petite enfance (auxiliaires de puériculture, assistantes maternelles, éducateurs de jeunes enfants, éducateurs spécialisés, etc.),
 - professionnels de l'Éducation nationale (enseignants, infirmiers, psychologues et médecins de l'Éducation nationale),
 - professionnels de santé exerçant en libéral, en service de protection maternelle et infantile (PMI) ou structures de type maisons pluridisciplinaires de santé, notamment médecins généralistes, pédiatres, professionnels paramédicaux (infirmiers, puéricultrices, orthophonistes, psychomotriciens, masseurs-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthoptistes) et psychologues ;
- les professionnels de 2^e ligne :

² Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) et Autism Diagnostic Interview (ADI).

- professionnels coordonnés en équipe pluriprofessionnelle constituée de professionnels spécifiquement formés aux troubles du neurodéveloppement et au trouble du spectre de l'autisme : équipe de pédopsychiatrie (service de psychiatrie infanto-juvénile dont centre médico-psychologique - CMP), service de pédiatrie, centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP), réseaux de soins spécialisés sur le diagnostic et l'évaluation de l'autisme ou cabinets de praticiens libéraux coordonnés entre eux par un médecin,
 - médecins spécialistes en oto-rhino-laryngologie (ORL) et ophtalmologie (OPH).
- les professionnels de 3^e ligne :
 - professionnels exerçant en centre ressources autisme ou en centre hospitalier pour des avis médicaux spécialisés complémentaires notamment en neuropédiatrie, génétique clinique et imagerie médicale.

2. Épidémiologie

2.1 Prévalence des TSA : actualisation des revues systématiques

La plus récente revue de littérature avec méta-analyse, incluant 41 études dans 18 pays, a estimé la prévalence mondiale des TSA (chez les moins de 27 ans) à 7,2/1 000 en 2010, soit 1/132 personnes. La prévalence mondiale de l'autisme était estimée à 2,4/1 000, avec une prédominance chez les hommes (3,6/1 000) par rapport aux femmes (1,2/1 000) (ratio 3:1) (8) (Tableau 2 ci-dessous et Annexe 5, Tableau 12).

Tableau 2. Prévalence des TSA et de l'autisme

Étude	Méthode	Année	Population	Prévalence TSA (1/1 000)	Prévalence Autisme (1/1 000)
Baxter, 2015 (8)	Méta-analyse	2010	Mondiale < 27 ans (population générale)	7,2	2,4
Elsabbagh, 2012 (9)	Revue	> 2000	Europe < 18 ans	6,2	1,87
Idring, 2012 (10)	Étude de cohorte	2007	Suède < 18 ans 4-6 ans 13-17 ans	11,5 6,5 14,6	-
Van Bakel, 2015 (11)	Étude rétrospective	2003	France enfants 7 ans (registres handicaps)	4,1	0,7
CDC, 2014 (12)	Étude rétrospective	2012	États-Unis enfants 8 ans Garçons Filles (réseau surveillance)	14,6 23,6 5,3	-

Dans une autre revue de littérature qualitative qui comportait 30 études publiées après 1999, la prévalence médiane des TSA en Europe était estimée à 6,2/1 000 enfants (< 18 ans), et celle de l'autisme à 1,87/1 000 enfants (9). L'interprétation de cette estimation est limitée car il s'agit d'une médiane. Une étude de cohorte suédoise menée en population générale sur plus de 444 000 enfants a estimé la prévalence des TSA en 2007 à 11,5/1 000 chez les moins de 18 ans, (6,5/1 000 chez les 4-6 ans, et à 14,6/1 000 chez les 13-17 ans) (10). La seule limite à prendre en compte dans cette étude est la validation indirecte des cas de TSA par des experts.

Aux États-Unis, selon le dernier rapport du système de surveillance de l'autisme et autres troubles du développement qui comportait 11 sites, soit plus de 337 000 enfants, la prévalence des TSA chez les enfants de 8 ans était estimée à 14,7/1 000 en 2012, soit 1/68 enfants de 8 ans (23,6/1 000 chez les garçons et 5,3/1 000 chez les filles, ratio 4,5:1) (12). Alors que ce système de surveillance notait une augmentation de la prévalence depuis 2002, les estimations du réseau étaient similaires entre 2010 et 2012. Cependant, le manque de recul ne permet pas de conclure à une stabilité de la prévalence. En France, les données épidémiologiques disponibles sont issues d'une cohorte d'enfants avec un handicap, provenant des registres de deux régions (RHE31 et RHEOP) (11, 13, 14). La prévalence en 2003 chez les enfants de moins de 7 ans était alors estimée à 4,1/1 000 pour les TSA, 0,7/1 000 pour l'autisme infantile et 0,1/1 000 pour le syndrome d'Asperger. Une sous-estimation de la prévalence réelle est possible étant donné que des cas de troubles modérés ne sont pas identifiés dans ces registres (11).

En Suède, des facteurs administratifs pourraient expliquer une augmentation de la prévalence des TSA renseignée via les registres nationaux entre 1993 et 2002 (15).

2.2 Incidence

Par rapport à la prévalence, peu d'études, toutes rétrospectives, ont estimé l'incidence annuelle des TSA (Annexe 5, Tableau 13). Les données sont généralement issues de registres, ce qui entraîne une incertitude concernant la validité du diagnostic par rapport aux études en population (dépistage). Les données les plus récentes concernent le Royaume-Uni et le Danemark, avec des estimations de l'incidence similaires en 2010, mais des divergences quant à l'évolution de l'incidence au cours des années précédentes.

Une étude menée au Royaume-Uni à partir d'une large base de données médicale représentative de la population générale a estimé de manière rétrospective l'incidence des TSA chez les enfants de moins de 8 ans entre 2004 et 2010 (16). En 2010, l'incidence était estimée à 1,02/1 000 garçons (soit 102/100 000) et à 0,21/1 000 filles (soit 21/100 000). L'incidence annuelle était considérée comme stable au cours de la période 2004-2010.

Dans une étude rétrospective danoise ayant identifié les nouveaux cas de TSA à partir de registres psychiatriques, entre 1995 et 2010, le taux d'incidence était estimé à 36,8/100 000 personnes-années en 2010 (0,37/1 000) (17). Le recueil du diagnostic avait lieu à tout âge, avec un âge médian de 9 ans. D'après les auteurs, l'augmentation de l'incidence observée par rapport à 1995 (9/100 000) est possiblement expliquée par une différence d'interprétation des critères diagnostiques selon la période.

Une augmentation de l'incidence des TSA a été largement suspectée à partir des années 1990, et expliquée par des facteurs méthodologiques, notamment par la modification des critères diagnostiques (18, 19). De possibles causes environnementales ont été suggérées également (19).

Remarque : Certaines études estiment l'incidence des TSA à partir de cohortes de naissances, en rapportant le nombre de cas diagnostiqués aux nombres de naissances. Il s'agit alors de la prévalence à la naissance (ou incidence à la naissance), qui ne correspond pas à la même définition que le taux d'incidence, estimée en personne-année (incidence divisée par le nombre d'années d'études). Attention donc au dénominateur auquel le nombre de nouveaux cas est rapporté, pour pouvoir comparer les données d'incidences.

2.3 Facteurs de risques associés à la survenue de TSA

Remarques :

- de nombreux facteurs génétiques, anténataux et environnementaux sont suspectés d'augmenter le risque de TSA avec des niveaux de preuve plus ou moins élevés et des hypothèses de mécanismes plus ou moins démontrés. Ces facteurs sont identifiés à partir d'études épidémiologiques en population qui ne permettent pas d'établir de relation de causalité certaine, ni de conclure à l'échelle individuelle ;
- les recommandations du NICE 2011 ont été révisées, et publiées en décembre 2017 (20), après la dernière réunion plénière du groupe de travail. Cette révision s'est fondée sur une revue systématique concernant les facteurs de risques de TSA (21). Cette actualisation propose un encadré avec les facteurs associés à une augmentation de la prévalence de TSA retenus par les experts (voir Annexe 5, Tableau 14).

2.3.1 Facteurs de risques connus

► Facteurs démographiques

La synthèse de l'état des connaissances publiée en 2010 concluait que (22) :

- « les TED sont présents dans toutes les classes sociales ;
- l'autisme infantile est quatre fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles. Le sex-ratio varie selon que l'autisme infantile est associé ou non à un retard mental. Le sex-ratio est moins

élevé lorsque qu'il y a un retard mental modéré à sévère associé à l'autisme (deux garçons : une fille), alors que la prépondérance des garçons est plus marquée dans l'autisme sans retard mental (six garçons : une fille). »

D'après le DSM-5 (3), le diagnostic de TSA est porté quatre fois plus souvent chez les garçons que chez les filles. Dans les échantillons cliniques, les filles avec TSA ont plus fréquemment un déficit intellectuel associé, ce qui suggère que les filles sans déficit intellectuel ou sans retard de langage pourraient être sous-diagnostiquées, peut-être en raison d'une présentation clinique atténuée des difficultés sociales et de communication.

Une méta-analyse à partir de 54 études de prévalence ayant inclus plus de 13 millions d'enfants dont 53 712 avec TSA suggère, à partir d'analyses de sous-groupes, que chez les enfants remplissant les critères de diagnostic du TSA, le rapport HF serait proche de 3 :1 et non 4 :1, à la différence de ce qui est communément admis (23) (Annexe 5, Tableau 14).

► Antécédents familiaux

Antécédents de TSA dans la famille

En 2010, la synthèse de l'état des connaissances concluait que *« le risque de développer un autisme pour un nouvel enfant dans une fratrie où il existe déjà un enfant avec TED est de 4 % si l'enfant déjà atteint est un garçon, de 7 % si l'enfant atteint est une fille. Le risque augmente fortement (25 % à 30 %) si la famille a déjà deux enfants avec TED. La concordance de l'atteinte entre jumeaux monozygotes varie de 70 % à 90 %. »* (22).

Depuis, la plus large étude de cohorte en population ayant estimé le risque familial des TSA a été conduite en Suède sur plus de 2 millions d'enfants nés entre 1982 et 2006, dont 14 516 avaient un diagnostic de TSA (24) (Annexe 5, Tableau 16). Le risque relatif de récurrence (RRR) de TSA était estimé à 10,3/100 000 personnes/année parmi les fratries, 3,3/100 000 parmi les fratries d'origine maternelle uniquement, 2,9/100 000 pour les fratries d'origine paternelle, et à 2/100 000 parmi les cousins. Ces résultats ne suggèrent pas de différence majeure dans le risque de récurrence selon le sexe, mais témoignent d'une augmentation du risque individuel de TSA lié au degré de parenté génétique. Chez les jumeaux, le RRR était estimé à 153/100 000 personnes/année pour les monozygotes, et 8,2/100 000 pour les dizygotes. Cette étude a également estimé l'héritabilité³ à 50 % pour les TSA, et à 54 % pour l'autisme infantile. Toutefois, cette étude censurait les données lorsqu'un premier enfant recevait un diagnostic de TSA au sein de la fratrie, excluant de l'analyse des paires concordantes si l'autre frère ou sœur recevait un diagnostic plus tardif de TSA, sous-estimant l'héritabilité. Une nouvelle analyse des mêmes données, selon un modèle complet prenant en compte sans censure les diagnostics tardifs de TSA, montre que l'héritabilité est alors de 80 % IC_{95 %} [0,59 – 0,95] ; l'environnement partagé par les frères et sœurs explique 4 % de la variance et l'environnement non partagé 16 % (25).

Dans une méta-analyse récente regroupant sept études portant sur des populations de jumeaux, l'héritabilité des TSA était estimée entre 64 % et 91 %. Ces résultats sont en faveur d'une étiologie majoritairement génétique (26) (Annexe 5, Tableau 16).

Il n'a pas été identifié d'études concernant le risque de TSA chez les enfants de parents ayant un TSA.

Âge des parents

En 2010, la synthèse de l'état des connaissances concluait que *« la fréquence de l'autisme infantile augmente faiblement avec l'âge du père et de la mère (risque multiplié par 1,3 pour la mère de plus de 35 ans et par 1,4 pour le père de plus de 40 ans). »* (22).

³ Héritabilité : notion statistique qui n'a de sens qu'au niveau d'une population ; l'héritabilité correspond à la part de variance phénotypique relevant de la variance génotypique.

Depuis, trois revues de littérature avec méta-analyse ont été publiées, incluant plusieurs millions de sujets (Annexe 5, Tableau 17). Ces méta-analyses, malgré leurs limites (cf. tableau), ainsi qu'une revue de revue (27), confirment que l'âge avancé des parents serait un facteur de risque de TSA, même si l'âge avancé ne peut être défini strictement :

- selon une analyse dose-réponse, le risque de TSA pour la descendance était 18 % supérieur par augmentation de 10 ans d'âge maternel, et de 21 % par augmentation de 10 ans d'âge paternel (28) (niveau de preuve 3) ;
- le risque de TSA est multiplié par 2,5 chez les enfants nés de père ≥ 50 ans *versus* ≤ 29 ans (OR = 2,46 ; IC_{95 %} [2,20–2,76]) (29) (niveau de preuve 3) ; ce risque était indépendant de l'âge de la mère, des antécédents psychiatriques des parents, des conditions périnatales, des caractéristiques de l'enfant, de l'année de naissance et du niveau socio-culturel dans l'étude de cohorte suédoise rétrospective (29) ;
- le risque de TSA est multiplié par 1,3 chez les enfants nés de mères ≥ 35 ans *versus* mères de 25 à 29 ans (RR ajusté = 1,31 ; IC_{95 %} [1,19–1,45]), en particulier quand il s'agissait d'un garçon, et ce indépendamment de l'âge paternel, de l'année de naissance, des complications obstétricales et du niveau socio-culturel (niveau de preuve 3) (30).

Exposition *in utero* au valproate de sodium et ses dérivés.

Le NICE classe l'exposition *in utero* au valproate de sodium parmi les facteurs associés à une augmentation de prévalence de l'autisme (21, 31). La HAS et l'ANSM, cette dernière s'appuyant sur une étude cas-témoins (32) (Annexe 5, Tableau 18), estiment que ces traitements augmentent sensiblement le risque d'autisme infantile (environ cinq fois plus fréquent) et de syndromes appartenant au spectre de l'autisme (environ trois fois plus fréquent) chez les enfants exposés (niveau de preuve 3). (33, 34). Une revue de revue confirme une forte association entre l'utilisation maternelle du valproate et la survenue de TSA (27).

Depuis 2017, une instruction de la Direction générale de la santé (35) précise qu'« *une attention particulière de la part des médecins généralistes, des pédiatres, des gynéco-obstétriciens, des sages-femmes, des neurologues, des psychiatres sera portée aux enfants présentant les symptômes décrits dans le PNDS* » (36). Lorsque le professionnel constate que la mère a pris du valproate ou un anti-épileptique durant sa grossesse, le professionnel doit le signaler par le biais du portail de signalement des événements sanitaires indésirables⁴.

2.3.2 Autres facteurs de risques étudiés nécessitant confirmation ultérieure

De nombreux autres facteurs de risques de TSA ont été étudiés, certains reconnus concernant les troubles neurodéveloppementaux dans leur ensemble, toutefois encore discutés concernant un risque spécifique de TSA, du fait de limites méthodologiques des études identifiées (Annexe 5, Tableau 19 à Tableau 34).

► Antécédents médicaux des parents (obésité – diabète – maladies auto-immunes)

Dans le cadre d'études épidémiologiques s'intéressant à l'épigénétique, plusieurs antécédents médicaux des parents sont des facteurs étudiés dans le cadre du risque de survenue d'un TSA. Ont été rapportés comme possibles facteurs de risques de TSA pour leur descendance :

- l'obésité maternelle (37, 38) et paternelle (39, 40) (Annexe 5, Tableau 19). Le risque de TSA serait faiblement augmenté (OR $\leq 1,5$) chez les enfants nés de mère ou de père obèses ou en surpoids, comparativement à ceux nés de parents ayant un IMC compris entre 19 et 25 (niveau de preuve 4) ;
- le diabète (41) (Annexe 5, Tableau 20). Le risque de TSA serait faiblement augmenté lors de diabète gestationnel ou pré-gestationnel, insulino-dépendant ou non (OR = 1,48 ; IC_{95 %} [1,25 – 1,75]) ;

⁴ <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

- certaines maladies auto-immunes, chez la mère (42), ou chez la mère, le père ou un membre de la famille (43) (Annexe 5, Tableau 21). Le risque de TSA serait faiblement augmenté ($OR \leq 1,7$).

► Antécédents pré- et périnataux

En 2010, la synthèse de l'état des connaissances concluait que « *les antécédents pré- et périnataux sont plus fréquents dans les TED que dans la population générale.* » (22).

Depuis, une méta-analyse (44) et une revue de revue (27) ont confirmé que de nombreux facteurs pré- et périnataux pourraient être des facteurs de risques de TSA (Annexe 5, Tableau 22) ; toutefois, les facteurs de confusion ne sont pas toujours pris en compte dans les études (44).

De nombreuses situations ou complications rencontrées au cours de la grossesse ou de la naissance ont été étudiées comme facteurs de risques possibles de TSA. Certaines de ces situations sont connues comme facteurs de risque de TND, mais encore parfois discutées comme facteurs de risque spécifique de TSA, notamment du fait de biais méthodologiques, d'études isolées ou d'hétérogénéité entre les études. Les facteurs suivants ont été rapportés comme possibles facteurs de risques de TSA :

- **la prématurité et/ou un petit poids à la naissance.** Ceux-ci sont fréquemment rapportés comme des facteurs de risque de TND, notamment de TSA (Annexe 5, Tableau 23, Tableau 24). La prévalence des TSA chez les enfants nés prématurément est estimée entre 5 % et 7 % selon le degré de prématurité et le poids de naissance (45, 46). Les enfants sont plus susceptibles d'avoir un TSA sans déficience intellectuelle s'ils sont nés à 23 ou 24 semaines de grossesse que s'ils sont nés entre 25 et 27 semaines ($OR = 4,4$, $IC_{95\%} [1,7-11]$) ou s'ils ont un petit poids de naissance (< 2 déviations standard) pour l'âge gestationnel ($OR = 9,9$, $IC_{95\%} [3,3-30]$) (45) indépendamment des facteurs de confusion. Une revue de revue confirme que les complications de la naissance associées à un traumatisme, une ischémie ou une hypoxie sont fortement associées aux TSA (27 4496) ;
- **les infections maternelles au cours de la grossesse.** Une infection maternelle au cours de la grossesse serait associée à un risque de TSA chez l'enfant augmenté de 12 % (niveau de preuve 3), $OR : 1,13$ ($1,03-1,23$), indépendamment des facteurs de confusion (47) (Annexe 5, Tableau 24) ; cette étude est la seule retenue par Modabbernia (27 4496) ;
- **l'exposition à certains médicaments au cours de la grossesse** (Annexe 5, Tableau 18, Tableau 25 et Tableau 26). L'augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant, notamment un TSA, nécessite de prendre en compte la balance bénéfice-risque pour la dyade mère-enfant d'un maintien ou d'un arrêt du traitement en cas de grossesse. L'exposition *in utero* des médicaments suivants a fait l'objet d'études évaluant le risque spécifique de TSA :
 - **antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.** L'exposition aux ISRS serait associée à un risque augmenté de TSA dans deux méta-analyses ($OR : 1,66$ [$1,23-2,23$] et $OR : 1,45$ [$1,15-1,82$]), (niveau de preuve 3) (48, 49), malgré de possibles biais de confusion, notamment avec la dépression maternelle du fait d'une augmentation du risque en période pré-conceptionnelle (50) (Annexe 5, Tableau 25). Une revue de revue confirme que le lien entre TSA et ISRS reste controversé, du fait de facteurs de confusion possible avec l'indication pour laquelle les ISRS sont prescrits (27),
 - **paracétamol (acétaminophène).** Une exposition au paracétamol pendant un ou plusieurs trimestres de la grossesse serait associée à un risque augmenté de TSA associé à une hyperkinésie ($HRa = 1,51$; $IC_{95\%} 1,19-1,92$), mais non avec les TSA ou l'autisme infantile sans hyperkinésie dans la seule étude identifiée ayant étudié spécifiquement le risque d'autisme lors de cette exposition (51) (niveau de preuve 3), sauf en cas d'exposition pendant plus de 20 semaines de grossesse où le risque de TSA est augmenté pour tout TSA, même après ajustement sur de nombreux facteurs (Annexe 5, Tableau 26) ;
- **l'exposition à certaines substances addictives au cours de la grossesse.** La seule méta-analyse identifiée ayant étudié l'association entre le tabac et le risque spécifique de TSA n'a pas retrouvé d'association significative, mais n'exclut pas que des biais de confusion puissent sous-estimer cette association (52) (niveau de preuve 3) (Annexe 5, Tableau 27). Une revue

systématique antérieure concluait de la même manière (53). Cette revue aborde également l'exposition à l'alcool durant la grossesse. Les études ayant étudié le lien spécifiquement entre TSA et alcool sont peu nombreuses, et d'autres études sont nécessaires avant de conclure. Une étude de cohorte suédoise met en évidence une association entre les troubles liés à l'alcool du père ou de la mère et la survenue d'autisme infantile (54) (Annexe 5, Tableau 27). Une revue de revue confirme l'absence de lien entre TSA et tabac, et n'aborde pas le lien avec l'alcool (27) ;

- **les carences maternelles en vitamine D et acide folique.** Des carences maternelles en vitamine D sont suspectées d'augmenter faiblement le risque de TSA chez les enfants à naître OR = 1,78 (1,08–2,92), notamment de TSA avec déficience intellectuelle (55), mais ce facteur de risque reste discuté (56) (Annexe 5, Tableau 28). Une supplémentation en acide folique au cours de la période préconceptionnelle et des deux premiers mois de la grossesse pourrait avoir un effet protecteur (57) (niveau de preuve 3) (Annexe 5, Tableau 28). L'hypothèse de carences maternelles serait en cohérence avec une augmentation du risque de TSA pour la descendance lors de grossesses rapprochées (< 12 mois) par rapport à un intervalle entre deux grossesses de 3 ans ou plus (58). Ces facteurs de risque potentiels restent discutés (27) ;
- **la naissance par césarienne.** Le risque de TSA était modestement augmenté chez les enfants nés par césarienne par rapport à ceux nés par voie basse, OR : 1,23 (1,07– 1,40). Cette étude n'exclut pas la possibilité de biais de confusion (59) (Annexe 5, Tableau 18, Tableau 29), ce que confirme la revue de revue (27) ;
- **certaines complications néonatales.** Une méta-analyse retrouve des associations significatives entre la survenue d'un TSA et différentes complications néonatales telles qu'une hypoxie néonatale, une apnée ou cri retardé, un score Apgar à 5 minutes < 7, ou un recours à une ventilation ou une oxygénothérapie (60) (Annexe 5, Tableau 29) ;
- **l'assistance médicale à la procréation.** Une revue de revue (27 4496) a identifié une revue systématique d'études évaluant le lien éventuel entre assistance médicale à la procréation (AMP) et TSA (61). Cette revue systématique a inclus deux cohortes et cinq études cas-témoins incluant 9 216 personnes avec TSA. Quatre des sept études, dont les deux cohortes, études de meilleur niveau de preuve, ne retrouvent pas d'association entre TSA et AMP. Les auteurs concluent que l'ensemble des études épidémiologiques réalisées dont certaines comportent des biais de confusion importants était hétérogène, aux résultats précis mais discordants, et n'apportait pas de preuves de l'existence d'une association entre AMP et TSA (61).

► Facteurs environnementaux

En 2010, l'état des connaissances publié par la HAS constatait qu'en l'état actuel des connaissances, il n'était pas possible de savoir si l'exposition aux métaux lourds aurait un impact en termes d'autisme au niveau de la population (2).

Depuis, plusieurs revues systématiques ou méta-analyses ont évalué de nombreux facteurs environnementaux comme facteurs de risques possibles de TSA (Annexe 5, Tableau 30 à Tableau 34). Ces facteurs sont encore discutés comme facteurs de risque spécifique de TSA, notamment du fait d'études parfois centrées sur les TND dans leur ensemble, de biais méthodologiques, d'études isolées ou d'hétérogénéité entre les études (27). Les facteurs suivants ont été rapportés comme possibles facteurs de risques de TSA :

- **pollution de l'air.** L'association entre l'exposition *in utero* à la pollution de l'air et le risque de TSA repose essentiellement sur les résultats de deux méta-analyses publiées en 2016 (niveau de preuve 3) (Annexe 5, Tableau 30). Ces études suggèrent une augmentation modeste du risque de TSA pour l'enfant exposé à la pollution pendant la grossesse ou en post-natal (62), risque qui serait proportionnel à l'exposition à certaines particules (63) ;
- **pesticides.** La relation entre l'exposition anténatale aux pesticides et le risque de troubles du développement a été étudiée dans quelques études (trois cohortes en population générale – dont une cas-témoin nichée – et une étude cas-témoins) synthétisées dans une revue

qualitative (niveau de preuve 3) (64) (Annexe 5, Tableau 31). Les critères de diagnostic utilisés dans la plupart de ces études n'étaient pas spécifiques des TSA (par exemple : *Child Behavior Checklist*) ; les résultats, divergents entre les études, nécessitent d'être confirmés ;

- **phtalates.** La relation entre l'exposition aux phtalates et le risque de TSA semble peu évidente dans l'état des connaissances actuelles. Une revue systématique a identifié cinq études de faible taille (65) (Annexe 5, Tableau 32) ;
- **mercure.** L'exposition au mercure est suspectée d'augmenter le risque de TSA (66) (Annexe 5,

- Tableau 33). Une méta-analyse a retrouvé une augmentation du risque de TSA avec une exposition au mercure environnemental (OR = 1,66, IC_{95 %} [1,14-2,17]). Même si les résultats sont robustes en ne conservant que les études ayant pris en compte des facteurs de confusion, les auteurs suggèrent de confirmer ces résultats par des études complémentaires (67) ;
- **aluminium.** Aucune revue systématique ayant évalué le lien entre TSA et l'aluminium n'a été identifiée. Une étude rapportait une corrélation significative aux États-Unis entre le nombre d'enfants avec TSA identifié par le registre du département de l'Éducation (6 à 21 ans) et l'exposition théorique préscolaire à l'aluminium d'après le calendrier de vaccination entre 1991 et 2008 (Pearson $r = 0,92$ IC_{95 %} [0,80 à 0,97]) (68). S'appuyant sur cette étude, l'Académie de médecine précisait que l'hypothèse d'un lien entre les adjuvants aluminiques et la survenue de TSA ne repose sur aucune preuve (69) ;
- **migration maternelle.** Plusieurs études ont étudié le risque de TSA dans des populations d'enfants issues de l'immigration, synthétisées dans deux revues systématiques (70, 71) (Annexe 5, Tableau 34). L'interprétation des résultats de ces deux revues est limitée par l'absence de comparaison statistique et d'analyse des facteurs de confusion, et ne permet pas de généraliser ces résultats à toutes les populations de migrants, ce que confirme la revue de revue (27).

2.3.3 Facteurs de risque hypothétique et non démontrés

► Vaccination

En 2010, l'état des connaissances publié par la HAS constatait que certaines hypothèses soulevées n'avaient pas été confirmées, notamment que l'ensemble des études épidémiologiques réalisées n'apportaient pas de preuves d'une implication de la vaccination combinée rougeole-oreillons-rubéole dans la survenue de TED (22), ce qu'a confirmé une revue systématique Cochrane plus récente (72) (Annexe 5, Tableau 35).

L'absence d'association significative entre autisme ou TSA et vaccination (vaccination monovalente ou combinée ROR, vaccination comprenant du thimerosal) a été confirmée par une méta-analyse publiée en 2014 (niveau de preuve 3) (73) (Annexe 5, Tableau 35).

Une large étude de cohorte rétrospective effectuée à partir de bases de remboursement d'assureurs privés aux États-Unis (74). Après ajustement sur de nombreux facteurs de confusion, et la prise en compte de la présence d'un frère ou d'une sœur ayant un TSA, aucune association significative n'est retrouvée entre la vaccination ROR (une ou deux doses) et la survenue d'un TSA (durée de suivi : 5 à 12 ans). Le taux de vaccination remboursée était plus faible (86 vs 92 %) chez les enfants dont un membre de la fratrie a un TSA (Annexe 5, Tableau 35).

En 2017, une revue de revue confirme que les résultats sont convergents pour conclure que le risque de TSA n'est pas plus élevé chez les enfants vaccinés que chez les enfants non vaccinés (27). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) indique qu'il existe des « *preuves scientifiques très fortes* » de l'absence de lien entre autisme et vaccination ROR (75).

► Dysfonctionnement relationnel

Les caractéristiques psychologiques des parents ne sont pas un facteur de risque dans la survenue des TED. La théorie selon laquelle un dysfonctionnement relationnel entre la mère et l'enfant serait la cause du TED de l'enfant est erronée (22).

► Événements stressants de vie

Deux études de cohortes prospectives en population générale ont testé l'hypothèse d'un lien entre les événements stressants de vie un an avant ou pendant la grossesse ou dans les trois premières années de vie de l'enfant (76), ainsi que deux études rétrospectives (77, 78) (Annexe 5, Tableau 36). Aucune de ces deux études prospectives de meilleur niveau de preuve n'a mis en évidence de différence de prévalence du TSA selon l'exposition aux événements stressants liés à des

problèmes de santé rares (< 1 % : décès ou maladies graves d'un proche de l'enfant) (Suède) ou rares et communs (divorce, mariage, licenciement, disputes, violence, décès, maladie, etc.). Le manque de puissance des études ne permet pas formellement d'écarter que ces événements puissent être faiblement associés au risque de TSA (76).

2.3.4 Synthèse

Les recherches sur les facteurs de risques du TSA mettent en lumière un modèle multifactoriel. Il est nécessaire de rester prudent dans l'interprétation des résultats sur ces facteurs de risques, du fait de la taille de l'effectif souvent faible, du risque de biais de confusion possible notamment entre le risque lié à une condition médicale et celui lié au traitement de celle-ci, afin d'éviter des choix inopportuns en cas de risques concurrents (par exemple, infection et paracétamol).

Il est important de rappeler qu'un facteur de risque ne peut être assimilé à un facteur de causalité.

2.4 Avis du groupe de travail

Il est important de distinguer les facteurs de risque avérés de TSA (fratrie ; prématurité ; enfants avec des maladies génétiques associées, etc.) et ceux qui sont actuellement des hypothèses pour des pistes de recherche (pollution atmosphérique, perturbateurs endocriniens, etc.).

2.5 Recommandations HAS 2018

Enfants devant bénéficier d'une attention particulière (car à risque de TSA et d'autres TND) et pour lesquels un repérage de signes de TSA est recommandé :

- enfants présentant des signes d'alerte de TSA, dont toute inquiétude des parents concernant le développement de l'enfant, notamment en termes de communication sociale et de langage (cf. 3.6.1) ;
- enfants nés prématurément ou exposés à des facteurs de risque pendant la grossesse (médicaments : ex. antiépileptique, psychotrope ; toxiques : ex. alcool, etc.) ;
- enfants présentant des troubles du neurodéveloppement dans un contexte d'anomalie génétique ou chromosomique connue habituellement associée au TSA ;
- fratries d'enfants avec TSA, dès la fin de la première année.

3. Repérage

3.1 Signes précoces du TSA

3.1.1 Identification des signes précoces dans les TSA

L'étude des signes précoces repose sur des approches à la fois rétrospectives et prospectives. L'approche « rétrospective » consiste à reconstituer l'histoire du développement du trouble (afin d'identifier des indices supposés en être les précurseurs). L'approche « prospective » permet, grâce au suivi dans le temps du développement de populations à risque, d'identifier des atypies, en référence au développement ordinaire.

► Études rétrospectives

Elles s'appuient essentiellement sur l'utilisation de films familiaux et de données issues d'entretiens avec les parents.

Films familiaux

À la fin des années soixante-dix, l'enregistrement vidéo devient une pratique courante dans de nombreuses familles, permettant aux chercheurs d'obtenir des informations non influencées par le biais de mémoire. Ces films familiaux ont démontré leur validité écologique et permis d'étudier le développement d'enfants avec autisme, mais ils présentent aussi de nombreuses limites méthodologiques (situations non standardisées, biais de « désirabilité sociale », absence de groupe contrôle, etc.). L'intérêt des chercheurs s'est porté récemment non plus seulement sur le fonctionnement socio-communicatif des enfants, mais aussi sur leur motricité spontanée précoce et/ou leur développement sensori-moteur. D'autre part, d'un point de vue méthodologique, les chercheurs ont commencé à inclure un groupe de comparaison (en général avec déficience intellectuelle), et également utilisé des indices de fréquence, plutôt qu'une simple cotation en présence/absence du comportement recherché. Grâce à cette méthodologie, des équipes de recherche ont commencé à étudier différents aspects du comportement des enfants pouvant être associés à une expression précoce de l'autisme. Par exemple, Clifford *et al.* (79, 80) ont étudié la fréquence des comportements sociaux tels que l'attention conjointe et les demandes d'aide, en introduisant également des éléments mesurant la qualité de ces comportements ; Colgan *et al.* (81) ont analysé la présence/absence de gestes communicatifs et leur qualité ; Maestro *et al.* (82) quant à eux, se sont concentrés sur la description des compétences attentionnelles, l'intérêt manifesté envers les objets, et les jouets ont été étudiés par les auteurs suivants : (83-86). Enfin, l'utilisation de logiciels informatiques (*The Observer XT Noldus Technology*⁵, 1995) (83, 87) a permis de créer des bases de données de films familiaux, d'augmenter la fidélité inter-cotateur(s) et de se centrer sur d'autres conduites que les précurseurs du développement social, comme c'est le cas de la motricité (88). Le Tableau 3 résume les méthodes d'études utilisant des films familiaux.

⁵ Noldus Information Technology, 1995. *The Observer, Base Package for Windows*.

Tableau 3. Études basées sur des films familiaux

Études	N / QI	Âge (mois)	Groupe de comparaison	Résultats
Maestro <i>et al.</i> , 2005 (89)	15 7<70/	0-24	DT	Manque d'attention sociale et d'anticipation dans les 6 premiers mois. Peu de jeux symboliques entre 6-24 mois
Clifford <i>et al.</i> , 2007 (79)	15	12-24 mois	DI/TSL, TD	Réduction du contact œil à œil, peu de réponses au prénom et peu de gestes anticipatoires
Clifford <i>et al.</i> , 2008 (80)	36 65/83	0-24 mois	DI ; DT	Moindre attention conjointe, regards et affects en expression
Goldberg <i>et al.</i> , 2008 (90)	6-24 mois 66	6-24 mois	TSA	Régressions observées (langage et social)
Phagava <i>et al.</i> , 2008 (91) 4245) Esposito <i>et al.</i> , 2009 (92)	18	0-5 mois	DT	« Fifgety » mouvements anormaux
Ozonoff <i>et al.</i> , 2008 (88)	54	0-24 mois	TSA avec ou sans régression ; DI, DT	TSA et DI avec un retard moteur/DT.
DI : Déficience intellectuelle, TSL : Trouble spécifique du langage : DT : Développement typique				

Entretiens parentaux

Les entretiens anamnestiques parentaux sont aussi utilisés pour rechercher de façon rétrospective les signes précoces de TSA. Mais, comme les films familiaux, leur usage est limité par d'importants biais de mémorisation et d'interprétation. Certains parents ont en effet tendance à ne se remémorer que les signes associés à une forte valence émotionnelle, ceux qui les ont plus particulièrement inquiétés, et à moins se souvenir d'indices plus discrets, plus précoces (93). Il est également possible que certains parents aient adopté des stratégies compensatoires, non intentionnelles, visant à compenser et/ou à amender ces premiers signes discrets. Ces biais pourraient être en partie contrôlés en utilisant les rapports parentaux comme une des sources d'information possibles sur le développement continu de l'enfant. En particulier, on a constaté que l'exactitude des faits rapportés par les parents, pour ce qui est de signaler les difficultés de leur enfant, augmente lorsqu'ils ont déjà un autre enfant (94). Il s'agit donc, avec ce type d'approche, de compléter les observations par des informations, chez d'autres enfants de la fratrie (95, 96).

► Études prospectives

Ces études concernent les recherches sur les fratries, et les autres enfants à risque de TSA, ainsi que les enquêtes de dépistage.

Les fratries

Les recommandations FFP-HAS 2005 (1) proposent de porter une attention particulière aux fratries (Grade B) en raison du risque de récurrence de TED et d'autres troubles du développement. Les recommandations publiées depuis 2005 confortent cette position, dont celles du SIGN 2016 (97) et du NICE 2011⁶ (21, 31) présentées en Annexe 5, Tableau 37.

Ces préconisations se fondent sur les résultats de nombreuses études ciblant les facteurs de risque de TSA (cf section 2.3.1), parmi lesquels les mieux étudiés sont d'ordre génétique. Plusieurs gènes de susceptibilité à l'autisme ont ainsi été identifiés (98), et la charge génétique apparaît fortement augmenter le risque de présenter un TSA chez les frères et sœurs d'enfants

⁶ Les recommandations du NICE 2011 ont été révisées et publiées en décembre 2017, après la dernière réunion plénière du groupe de travail.

atteints eux-mêmes d'autisme (99, 100). Cependant, on notera que, même si l'héritabilité de l'autisme semble solidement démontrée (101), avec une concordance de 88-95 % entre les jumeaux monozygotes et de 31 % pour les dizygotes (102), la recherche dans ce domaine est encore controversée, et des études telles que celle de Hallmayer (103) sur des paires de jumeaux avec au moins un jumeau présentant un TSA, suggèrent que l'influence des facteurs génétiques sur la susceptibilité à développer un autisme est modérée. Toujours est-il que les frères et sœurs plus jeunes d'enfants avec TSA ont été inclus dans des études prospectives, en tant que personnes présentant un phénotype élargi (BAP *henceforth*), pour surveiller leur développement, qualifié de « à risque ».

L'idée de mener une étude prospective sur les frères et sœurs d'enfants a été conçue pour la première fois au milieu des années 1980 par Marion Sigman, mais elle n'a pas été mise en œuvre immédiatement en raison de l'hétérogénéité des diagnostics et de l'absence d'outils diagnostiques communs (104). La première étude sur la fratrie d'enfants avec un TSA a finalement été mise en place par Zwaigenbaum au Canada (105) au travers du suivi longitudinal de 65 frères et sœurs d'enfants ayant un diagnostic de TSA, comparés à un groupe de 23 enfants contrôles (considérés comme à moindre risque de TSA) âgés de 6 à 24 mois, dont les évolutions ont été mesurées avec l'*Autism Observation Scale for Infants-AOSI* (106). Depuis, nous disposons d'autres études prospectives se focalisant sur une fenêtre développementale allant de 6 mois à 36 mois (107-119). Les études en question s'intéressent au développement des conduites sensori-motrices (120-125), des comportements sociaux (107, 126-128) et de la communication (129, 130). Des situations d'observations semi-standardisées ont progressivement été introduites, permettant de « manipuler » l'interaction avec le nourrisson lors d'un contact face-à-face (131-135) ou lors d'un jeu (136, 137). Dans cette approche ont également été introduites des séquences filmant à domicile le nourrisson dans une situation standardisée afin d'évaluer l'interaction avec lui et de contrôler des paramètres liés à son environnement.

Merin (138) a été un des premiers à utiliser l'*eye tracking* pour analyser la direction du regard chez les frères et sœurs d'enfants avec un TSA, autour d'un âge de 6 mois. Depuis, plusieurs chercheurs ont adopté cet outil pour étudier le maintien du contact visuel lors des interactions en face-à-face (139), le traitement du visage, l'intégration audiovisuelle ou l'attention visuelle (96, 140-143). Les techniques de neuro-imagerie ont également été utilisées (144-146). Se fondant sur une approche neuropsychologique, certains auteurs se sont aussi centrés sur l'exploration visuelle et l'apprentissage associatif (120), sur le rôle du cortex frontal au cours d'une tâche d'inhibition (147), ou encore sur le rôle de la mémoire dans des tâches dissociant stimuli sociaux et non sociaux (148).

Autres populations à risque

Plusieurs études se sont centrées sur les enfants prématurés à faible poids de naissance.

En effet, la prévalence d'enfants à devenir TSA semble plus élevée dans cette population (149-151). La première étude prospective chez des enfants prématurés a été menée par Limperopoulos (152) qui a utilisé le M-CHAT. D'autres études ont également utilisé le même instrument (151, 153, 154), mais si elles indiquent le nombre de sujets dépistés avec un TSA, elles ne précisent pas s'il y eu une confirmation du diagnostic de TSA. Dans l'étude de Johnson (155), le TSA a été dépisté avec le *Social Communication Questionnaire* chez des enfants prématurés, puis le diagnostic de TSA a été confirmé avec le *Development and Well Being Assessment*. Cependant, les seules études dans lesquelles des instruments diagnostiques validés et spécifiques au TSA [ADI-R et ADOS] ont été utilisés sont celles de Pinto-Martin et Dudova (46, 156). Un aspect méthodologique intéressant dans l'étude de Dudova est de combiner l'utilisation de plusieurs instruments de dépistage, stratégie proposée pour la première fois par Stephens (157) et suivie par l'utilisation du « *gold standard* », l'ADOS, pour la confirmation diagnostique. L'utilisation conjointe de plus d'un instrument de dépistage [par exemple M-CHAT et CSBS-DP-ITC] semble en augmenter la sensibilité.

Les enfants porteurs d'anomalies génétiques, comme le syndrome de l'X fragile [mutations du gène FMR1], ou la sclérose tubéreuse complexe [mutations sur TSC1 ou TSC2], présentent aussi un risque accru de trouble du développement intellectuel, d'épilepsie et d'un TSA (158-160). Par ailleurs, les enfants présentant des formes spécifiques d'épilepsie, comme des spasmes infantiles ou un syndrome de West souvent secondaire à une sclérose tubéreuse, ont, selon certaines études, une évolution vers un TSA avec trouble du développement intellectuel dans une proportion pouvant aller jusqu'à 50 % (161-163). S'il a été suggéré de dépister le TSA dans ces populations (160), cette position est controversée en raison des différences de formulation clinique du TSA dans les maladies génétiques ou chromosomiques, notamment en cas d'X fragile (164).

3.1.2 Description des signes précoces des TSA

Dans cette partie, sont décrits les signes d'alerte tels qu'ils apparaissent dans le développement, les formes sous lesquelles ils sont repris dans les diverses recommandations internationales, et la façon dont on peut les regrouper.

► Les signes d'alerte les plus couramment cités

Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

Les recommandations de la FFP-HAS 2005 (1) conseillent au praticien de « *rechercher des signes d'alerte d'un trouble du développement et/ou d'un TED* ». Elles proposent aussi des signes cliniques ayant valeur « *d'alerte absolue* » (« *passivité, niveau faible de réactivité/anticipation aux stimuli sociaux, difficultés dans l'accrochage visuel, difficultés dans l'attention conjointe, retard de langage, absence de pointage, absence de comportement de désignation des objets à autrui, absence de jeu de « faire semblant* » ») et soulignent que, quel que soit l'âge, l'existence d'une régression dans le développement (linguistique ou sociocommunicatif, en particulier) doit motiver avis et bilans spécialisés.

Nouvelles recommandations et études publiées depuis 2005

De nouvelles recommandations internationales sont publiées depuis 2005, dont la plupart en Écosse (SIGN 2016) (97), en Angleterre (NICE 2011) (31) et en France (FFP 2005) (1), proposent des signes d'alerte consensuels (Annexe 5, Tableau 38). On y retrouve :

- **l'absence ou la pauvreté du développement des précurseurs du langage oral** : babillage canonique, pointage déclaratif (montrer pour attirer l'attention), gestes conventionnels (bravo, au revoir, non de la main, à toi, à moi, etc.), mots (moins de dix mots à 24 mois), association de deux mots (non écholalique) à 24 mois, de réponse à l'appel du prénom ;
- **l'absence ou la pauvreté des comportements précurseurs du développement social** : initiation de l'exploration visuelle du visage d'autrui pour chercher et maintenir l'interaction, partage et maintien de l'attention sur un objet tiers, sourire social, imitation et jeu social et symbolique ;
- **des comportements plus spécifiques pouvant relever de signes positifs** : passivité, gestes et activités stéréotypées, hyper- ou hyporéactions à des stimulations sensorielles (tactile, olfactive, auditive ou visuelle), recherche d'immobilité de l'activité.

Un consensus d'experts multidisciplinaires (165) conclut en 2015 que :

- entre 12 et 24 mois, un niveau réduit d'attention sociale et de communication sociale, ainsi que des comportements répétitifs avec des objets sont des marqueurs de TSA. Des mouvements anormaux du corps et la dysrégulation du tempérament sont des marqueurs additionnels ;
- avant 12 mois, les marqueurs fiables de TSA n'ont pas encore été identifiés ;
- les trajectoires développementales peuvent également servir d'indicateurs de risque de TSA.

Dans le Tableau 4, les principaux signes d'alerte sont présentés selon que la méthodologie de l'étude soit prospective ou rétrospective.

Tableau 4. Taux de présence des signes recherchés en fonction du type d'étude

Période	Présence du signe moindre/Groupe contrôle	Études prospectives	Études rétrospectives
Premier semestre	Attention sociale et niveau d'activité		+++
	Hypo-/hypertonie	+	+
Deuxième semestre	Regards orientés vers le partenaire	++	++
	Interactions		+++
	Expression faciale		++
	Sourire social		+
	Qualité des affects		+
	Gestes pour communiquer		++
	Vocalisation adressée		+++
	Réponse au prénom	++	++
	Pointer		+++
Deuxième année	Regard adressé vers les autres	++	++
	Qualité du contact oculaire		++
	Motricité expressive	+++	++
	Affect positif		++
	Production vocale	+++	+++
	Langage en compréhension	+++	++
	Réponse au prénom	+++	++
	Pointer	+++	+++
	Actes de communication	+++	+++
+++ Le signe est présent dans toutes les études ; ++ Le signe est présent dans les trois quarts des études ; + le signe est présent dans une étude sur deux.			

D'après Saint-Georges et al., 2010 (166)

Quand la possibilité d'un autisme est envisagée, il faut savoir que l'autisme peut être sous-diagnostiqué chez les filles (31). Le SIGN recommande aux professionnels de santé de prendre en compte le fait que les filles avec TSA pourraient avoir un profil et un niveau d'altération différents de ceux des garçons avec TSA (97).

Chez des enfants plus grands ou des adolescents qui consultent pour un possible autisme pour la première fois, les signes et les symptômes ont pu être masqués par les mécanismes de compensation de l'enfant ou d'adolescent et/ou par un environnement favorable (31). L'autisme peut ne pas être reconnu chez des enfants ou des adolescents verbaux ou chez des enfants ou des adolescents ayant une déficience intellectuelle (31)

► Les signes rapportés par les parents

La FFP-HAS 2005 (1) recommande que les inquiétudes des parents évoquant une difficulté développementale de leur enfant soient prises en compte comme un signe d'alerte. Les recommandations du SIGN 2016 (97) et du NICE 2011 (31), présentées en Annexe 5, Tableau 38, confirment la valeur d'alerte des inquiétudes des parents.

Les informations apportées par les parents sur les premiers développements de leurs enfants sont donc reconnues comme une source précieuse pour le clinicien dans sa recherche de signes d'alerte (167-169). Ces données sont corrélées positivement avec les résultats de vidéos familiales (166, 170) et du dépistage (171). Il convient donc de prendre très au sérieux ces inquiétudes (172-1118). Les préoccupations parentales dans les 18 premiers mois de vie sont liées fortement au diagnostic de TSA établi ultérieurement (170). Certains parents ont exprimé leurs préoccupations avant même que leurs enfants aient 1 an (96). Avant cette date, notamment entre 6 et 12 mois, les corrélations entre signes d'alertes rapportés et diagnostiqués sont faibles et la prédiction difficile (46). Dans ce dernier travail formalisé, les liaisons étudiées concernent les résultats au PEDS (*Parents' Evaluation of Developmental Status*) et à la M-CHAT. Le PEDS s'avérant être un mauvais prédicteur du diagnostic de TSA ultérieur.

Par ailleurs, un repérage très précoce du TSA (avant 16/18 mois) est limité par les conditions de validité des outils de dépistage disponibles et le manque de spécificité des signes dits précoces qui ne se révèlent pas toujours annonciateurs d'un TSA (169, 173). Parmi les signes les plus couramment rapportés par les parents, figurent ceux qui intéressent le langage en production, certains troubles médicaux, les particularités du regard orienté, le faible niveau d'initiation dans un cadre interactif, l'absence de jeu « symbolique », des singularités « tempéramentales » et d'ajustements comportementaux, des particularités motrices, des difficultés de sommeil, d'alimentation et d'attention, ainsi qu'un développement atypique (stagnation, ralentissement, régression). Dans l'étude de Guinchat (93), les signes d'alerte décrits par les parents concernent des domaines développementaux moins en rapport avec ceux habituellement décrits dans les TSA, comme des préoccupations autour de la motricité ou de la régulation émotionnelle.

Enfin, si les signes d'alerte semblent souvent apparaître de façon progressive dès 12 mois (95, 106), une régression du développement (affectant plus particulièrement le développement linguistique et le développement social) survient chez 20 % des enfants. Ce processus « régressif » relèverait d'une difficulté à aborder un niveau d'organisation supérieur dans ces deux domaines, ce non-passage se traduisant alors par un retour en arrière (174).

► Signes précurseurs du TSA

La FFP-HAS 2005 (1) recommande que le développement de la communication sociale fasse l'objet d'une surveillance systématique et accrue au cours des trois premières années, dans le cadre des examens de santé, au même titre que les autres aspects du développement. De nouvelles recommandations publiées depuis 2005 (SIGN 2016 (97) et NICE 2011 (31)) sont présentées en Annexe 5, Tableau 38.

Les critères cliniques du TSA décrits dans le DSM ou dans la CIM correspondent à des comportements apparaissant finalement assez tardivement dans le développement. Avant 24 mois, les particularités repérables portent sur la motricité à fonction expressive et/ou le babillage. Sont présentées, dans le Tableau 5, les évolutions de quelques-uns de ces signes.

Tableau 5. Évolution de quelques signes précoces repérés dans les films familiaux *

Études	Première année	Seconde année
Baranek <i>et al.</i> , 2005 (83)	Attention sociale moindre lors du premier semestre, mais pas dans le second. Pas de différence significative sur le niveau de jeu ou le temps de manipulation des objets.	
Colgan <i>et al.</i> , 2006 (81)	Moindre variabilité des gestes sociaux ; même quantité de gestes initiés (les pointers ont été exclus).	
Werner <i>et al.</i> , 2005 (86)	Moins de babillages complexes ou de mots. Moins de pointers protodéclaratifs.	Moins de mots et de phrases, de pointers déclaratifs et de regards orientés.
Maestro <i>et al.</i> , 2006 (85)	Attention sociale moindre à 6 mois avec progrès entre 6 et 12 mois.	
Ozonoff <i>et al.</i> , 2008 (88 1715)	Développement moteur retardé.	Développement moteur retardé.
Clifford <i>et al.</i> , 2007 (79)	Plus faible fréquence des contacts oculaires, peu de réponses au prénom, faible expression émotionnelle.	Même constat que pour la première année, moindre en fréquence et en qualité (initiation et réponse), moindre fréquence et en qualité, des requêtes (en initiation), moindre dans réponse au prénom, intérêt, affect positif, qualité et fréquence du contact œil à œil, acte de montrer, gestes conventionnels, jeu fonctionnel, posture d'anticipation, plus d'aversion pour le regard.
* : Différences entre TSA /Retard de développement/Développement typique		

► Signes négatifs et signes positifs

La plupart des signes d'alerte proposés dans les recommandations internationales sont des signes que l'on peut qualifier de « négatifs », dans la mesure où ils traduisent essentiellement un retard de la mise en place de la fonction linguistique dans ses composantes expressive et productive. Ils concernent la production de sons/et/ou de mots identifiables, mais également leurs précurseurs tels le pointer ou des gestes conventionnels. D'autres indices, comme la non-stabilité de la réponse au prénom, l'absence d'exécution de consignes simples, peuvent être interprétés comme un retard de compréhension de la langue parlée. Ces signes de retard dans la mise en place de la fonction linguistique ne sont pas spécifiques au développement des enfants avec un TSA, puisqu'ils sont aussi observables dans les troubles du langage et dans le trouble du développement intellectuel.

D'autres signes liés à des comportements inhabituels pourraient être qualifiés de « positifs » comme : « préfère jouer seul », « est dans son monde », « ne sait pas utiliser les jouets », « joue de manière répétitive », « montre un attachement inhabituel aux objets ». Ces comportements décrivent une manière particulière d'explorer les objets, marquée par le fait qu'utiliser un jouet dans sa fonction ne s'impose pas. Ils traduisent également une exploration dans laquelle les systèmes sensoriels sont fortement mobilisés, mais aussi vraisemblablement une façon originale de fabriquer des connaissances.

► Une alternative ?

À partir de l'étude de films familiaux issus de la base de données de l'équipe de Pise (175), une équipe parisienne (87, 169) a exploré la présence d'indicateurs indirects, (c'est-à-dire non plus centrés sur l'enfant, mais sur la relation parents-enfant), autour de l'idée suivante : lorsqu'un enfant présente un trouble du développement, ses parents s'ajustent naturellement à son développement particulier, en l'hyper-stimulant par exemple ou en continuant à le stimuler sur un mode prenant en compte ses particularités et ses retards. C'est ainsi que les stimulations mobilisant les vocalisations sont spontanément utilisées par les mères de tous les enfants durant le premier semestre de vie, puis abandonnées par la suite au profit de productions mélodiques et linguistiques (« mamana ») plus élaborées et d'abandon du toucher (136, 137). Par contre, les mamans dont l'enfant développe ultérieurement un TSA vont, jusqu'à son 18^e mois, maintenir avec lui le contact physique et produire des vocalisations plus riches en prosodie émotionnelle. Cet ajustement naturel à cet enfant singulier pourrait, selon les auteurs de cette étude, être un marqueur d'une singularité développementale. Ces auteurs notent également que, dans le développement typique, la plupart des bébés, jusqu'à la fin de la première année, recherchent activement le regard de la mère (ou du père) afin de déclencher et de maintenir un plaisir partagé. Chez les enfants à risque, cette recherche n'est nullement spontanée, que ce soit avec la mère ou un autre partenaire (176, 177). On notera cependant que ce signe n'est pas spécifique du TSA et se rencontre dans de nombreux cas de retards et troubles neurologiques. C'est ainsi que, chez des bébés ayant présenté un syndrome de West, il prédit une évolution vers un trouble du développement intellectuel avec ou sans TSA dans 17 cas sur 18 (*odds ratio* > 40) (163). Toutefois, les résultats expérimentaux obtenus par Elsabbagh (178-180) ne vont pas dans ce sens. Ils autorisent même à penser que les mécanismes d'orientation sociale chez des bébés à risque de TSA ne sont pas altérés dans un premier temps. Ces bébés présentent des réponses d'orientation claire et franche aux visages et ont une plus grande tendance à sélectionner et à maintenir l'attention sur les visages, les particularités d'évitement survenant plus tardivement, au cours de la deuxième année.

3.1.3 Synthèse et perspectives

Les études rétrospectives, basées sur les interviews parentaux et les films familiaux, ont permis d'étudier les signes précoces du TSA, mais aussi permis de fabriquer les instruments de dépistage (cf. § 3.3). Les études prospectives mobilisent des méthodes plus fiables et normalisées pour l'étude du développement. Elles permettent à la fois d'étudier un plus grand nombre de variables (réponses neurophysiologiques éventuellement associées à des comportements spécifiques) et de contrôler les variables sélectionnées, facilitant ainsi la réplicabilité des résultats. Leur perspective longitudinale contribue non seulement à comprendre l'apparition des particularités développementales, mais aussi d'étudier les trajectoires de développement. Toutefois, comme évoqué par Zwaigenbaum, ces études soulèvent de nombreuses questions (181) de méthode (fréquence des évaluations, choix des groupes contrôles) et d'ordre éthique.

La plupart des études proposent un suivi de l'enfant à risque tous les 6 mois avec des procédures diagnostiques vers l'âge de 36 mois. Ce *design* paraît suffisant pour détecter les enfants pour lesquels la symptomatologie est manifeste et aisément identifiable, mais elle est probablement insatisfaisante pour les enfants non repérés par les instruments classiques et qui présenteront des déficiences plus tardives. En outre, la mise en place de groupes témoins composés de frères et sœurs d'enfants présentant des troubles développementaux distincts est proposée pour permettre de mieux connaître les effets spécifiques du TSA sur des domaines fonctionnels du développement.

Au plan éthique, un clinicien expérimenté est chargé, dans ce type d'étude, de superviser les évaluations pour repérer les enfants à risque de TSA, afin d'en avertir la famille et de débiter un plan d'intervention. Toutefois, si, cela est un devoir éthique, d'un point de vue méthodologique, l'intervention précoce proposée au cours de la surveillance évolutive des enfants à risque peut modifier les résultats longitudinaux. D'autre part, les implications psychologiques et sociales d'une

telle information aux parents doivent être prises en considération, surtout si l'enfant a déjà un frère ou une sœur atteint. Comme l'indique Feinberg (182), entre 33 % et 59 % des mères montrent des symptômes dépressifs nécessitant une attention particulière dans les mois qui suivent immédiatement l'annonce de ces situations à risque, sans que cela soit puisse être imputé directement au fonctionnement de l'enfant (183). Il s'agit là d'un sujet crucial qui doit être abordé, dans la mesure où les parents sont généralement activement impliqués dans les interventions précoces, et que leur détresse pourrait réduire l'efficacité potentielle d'un traitement (184).

3.2 Trajectoires développementales

3.2.1 Vers un changement de cible développementale

La compréhension des évolutions du TSA s'est effectuée dans la littérature en comparaison au développement ordinaire dans divers domaines, mais plus récemment au plan sensoriel et moteur (120-123, 128, 170, 185-187), mais aussi des premiers cris et vocalisations (129, 130). Ce changement de cibles cliniques reflète l'adoption d'un point de vue développemental autour du postulat que les formulations comportementales précoces des TSA ne sont pas forcément en relation avec leurs formulations plus tardives, repérables au moment du diagnostic.

3.2.2 Le développement moteur

Dans ces dix dernières années, de nombreux travaux ont montré des particularités dans le développement moteur des personnes avec TSA (88, 91), (125, 188 4197, 189). Ces particularités semblent être la règle plutôt que l'exception : motricité oculaire atypique et apprentissage moteur difficile, postures asymétriques au repos et en mouvement (92, 185, 190) ; anomalies des mouvements spontanés durant les premières phases du développement moteur (jusqu'à 18 mois) (191, 192). Cependant, l'interprétation de ces données reste délicate, dans la mesure où aucune étude n'a montré la continuité fonctionnelle entre les particularités motrices précoces et la symptomatologie plus tardive des TSA dans le registre moteur notamment (193).

Un travail récent de Chinello (194) enrichit notre connaissance du développement de la fonction motrice dans le TSA et sa continuité avec la fonction communicative. Les auteurs ont évalué une population de parents avec endophénotype de TSA et leurs enfants. Ils observent chez les enfants une persistance de certains réflexes archaïques, réflexes qui sont en général masqués ou inhibés lors des six premiers mois, et qui perdurent encore entre 12 et 17 mois. Cette activité réflexe (automatique) mobilise la main et la bouche, agrippement palmaire (*grasping*), réflexe de Moro (*rooting*) et succion (*sucking*). Cette activité réflexe est considérée par les auteurs comme le précurseur de la motricité à fonction expressive et communicative qui apparaît dans les gestes de pointer par exemple, ce qui pourrait expliquer leur retard dans les TSA. Les résultats de cette étude suggèrent donc qu'une formulation motrice atypique précoce est présente chez des enfants dont les parents présentent des particularités subcliniques entrant dans le cadre du spectre de l'autisme. Ce constat supporte deux interprétations : dans la première, l'endophénotype parental et les enfants avec particularités motrices forment un sous-groupe particulier ; dans la seconde, plus vraisemblable, la persistance de ces activités automatiques, activités présentes dans le développement typique, serait le précurseur d'une vulnérabilité au développement autistique. Dans cette hypothèse, il y aurait une continuité fonctionnelle, intergénérationnelle, d'un endophénotype intéressant la motricité à fonction expressive, et une continuité fonctionnelle de nature développementale entre les premiers signes moteurs et l'activité communicative dans les TSA.

3.3 Outils de repérage des troubles neurodéveloppementaux et des signes précoces du TSA

3.3.1 Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

La Chat apparaît actuellement comme l'instrument le plus pertinent. Elle a été mise au point pour le dépistage spécifique de l'autisme en population générale d'enfants âgés de 18 mois ; cependant, sa sensibilité est relativement faible. Elle est disponible en français, mais non validée en France. Des études sont en cours dans notre pays pour tester l'intérêt de son utilisation en population générale. La question de la faisabilité du dépistage systématique de l'autisme dans notre pays devra être réévaluée en fonction des résultats des études en cours (1).

Eu égard au manque d'outils francophones sensibles et spécifiques, il est nécessaire de développer des outils type questionnaires parentaux auto-administrés et/ou des grilles d'observation des enfants pour dépister les enfants à risque d'un trouble du développement (trouble global, trouble spécifique et trouble envahissant du développement) (1).

3.3.2 Nouvelles recommandations publiées depuis 2005

Selon le NICE et le SIGN, des outils pour repérer les enfants et les adolescents qui ont un risque augmenté d'autisme peuvent être utiles pour recueillir des informations sur les signes et les symptômes d'autisme de manière structurée, mais ces outils ne sont pas essentiels. Il est recommandé de ne pas se limiter à leur utilisation pour décider d'adresser ou non un enfant pour une évaluation diagnostique d'un TSA (par exemple, M-CHAT, SCQ) (97).

En 2013, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) avait fait une revue de quatre recommandations de bonne pratique publiées entre 2008 et 2013 (Canada, Royaume-Uni, États-Unis et Nouvelle-Zélande) (195). Les outils non recommandés étaient l'ABC et le GARS. Les outils recommandés en population générale étaient l'ASQ et le CHAT pour les enfants ayant des signes de développement inhabituel. La M-CHAT *Follow-up* était recommandée pour le second niveau de repérage. Le STAT était recommandé en deuxième niveau pour des professionnels entraînés à distinguer les enfants avec TSA des enfants avec un autre retard de développement.

3.3.3 Nouvelles études

Les études de dépistage publiées ont été réalisées, soit en population générale, soit dans le cadre de suivis longitudinaux de populations spécifiques comme les frères et sœurs d'enfants TSA qui ont un risque de TSA (4 à 7 %) plus élevé que la population générale. Ces études font appel à des outils spécifiques.

Dans le Tableau 39, sont présentés différents instruments utilisés pour le repérage de signes de TSA.

► Outils d'aide au repérage des enfants avec TSA de moins de 3 ans

La CHAT (*Checklist for Autism in Toddlers*) comporte un entretien avec les parents et une observation directe de l'enfant. Sa sensibilité et sa spécificité en population générale est limitée (196). On dispose de versions modifiées comme la M-CHAT (*Modified CHAT* (Kleinman *et al.*, 2008 ; Robins *et al.*, 2013), ainsi que d'une procédure en deux étapes avec la M-CHAT *Follow-up* qui propose un entretien de suivi en plus de l'autoquestionnaire (Robins *et al.*, 2013). La M-CHAT a une sensibilité et une spécificité nettement supérieures à celles de la CHAT (197). De plus, le recours à la *M-Chat follow-up* (198) réduit le nombre de faux-positifs. Une étude en population générale (n = 16 115) permet d'obtenir une sensibilité et spécificité satisfaisantes (Se : 85 % ; Sp : 99 %) pour ce test en deux temps. La valeur prédictive positive est de 51 % pour les TSA et de 94 % [92-98 %] pour l'ensemble des TND, calculée sur un échantillon de 263 enfants sur les 16 155 enfants initialement inclus (199) (Annexe 5, Tableau 39).

D'autres instruments de repérage du TSA existent, mais leur validité est critiquable (Annexe 5, Tableau 39), parmi lesquels on peut citer :

- ESAT (*Early Screening of Autistic Traits*) (200, 201), qui comprend une *check-list* de 14 items recherchant l'autisme, remplie par le clinicien avec les parents d'enfants de plus de 14 mois ;
- BISCUIT (*Baby and Infant Screen for Children with Autism Traits*) (202), destiné au repérage des signes d'autisme chez des enfants de 17 à 37 mois ;
- CESDD (*Checklist for Early Signs of Developmental Disorders*), qui recherche des signes précoces de troubles du développement, questionnaire renseigné par les parents ou le personnel des établissements d'accueil des jeunes enfants, destiné à chercher des troubles du développement chez les enfants de 3 à 36 mois, et doté d'une bonne spécificité mais d'une faible sensibilité (203, 204) ;
- FYI (*First Year Inventory*), questionnaire parental en 62 items utilisable dès 12 mois (205-209) ;
- ITC (*Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile: Infant-Toddler-Checklist*). Cette échelle de 24 items est remplie par les parents d'enfants 6 à 24 mois, puis cotée par le clinicien (210). Elle a été évaluée chez des enfants de 10 à 15 mois. La valeur prédictive positive à l'âge de 36 mois chez les enfants à risque est de 0,75 (203). Une version informatisée (CSBS-DP-ITC) utilisable à partir de 9 mois a montré un pouvoir prédictif limité (211) ;
- STAT (*Screening Tool for Autism for Toddlers*), outil de dépistage pour les jeunes enfants de 24 à 36 mois, conçu pour être utilisé par les institutions ayant une expérience de l'autisme. Le STAT™ se compose de 12 tâches et prend environ 20 minutes à administrer. Cet outil pose les mêmes problèmes de sensibilité que les autres échelles (212) ;
- grille PREAUT. Cette grille d'observation de l'enfant en interaction avec sa mère ou un autre adulte est destinée au « dépistage précoce » du TSA lors des visites du 4^e ou 9^e mois (163). Elle comporte quatre items, suivis de six autres, si nécessaire. Une étude prospective en population générale a été récemment publiée (213). La VPP se situe entre 20 % et 36 % pour le TSA à 4 ou 9 mois, calculée sur un échantillon de 624 enfants sur les 12 179 enfants initialement inclus.

Une revue systématique par Towle *et al.* (210) a recensé les outils de dépistage utilisés avant 18 mois et ayant fait l'objet d'études prospectives de validation et d'utilité avec analyse statistique d'une courbe ROC, celle-ci permettant de préciser le pourcentage d'enfants détectés ou manqués par le test.

En population générale, l'ITC, initialement développé pour repérer les retards des premiers développements du langage chez les enfants de 6-24 mois, a également été évalué dans le cadre de dépistage du TSA selon des stratégies de dépistage en trois temps. La valeur prédictive positive à 3 ans, pour les enfants ayant un test positif entre dix et 15 mois, était estimée à 20 % pour le TSA et à 75 % pour les TND. Le FYI est considéré comme outil en cours de développement dont la sensibilité est trop faible pour une utilité clinique (Se 44 %, VPP 31 %). Cette revue n'a pas retenu les études ayant évalué l'ESAT ou le CESDD, deux outils néerlandais, du fait de biais méthodologiques ne permettant pas de connaître la courbe ROC spécifique de l'outil (données non prospectives, biais d'attrition, évaluation de stratégies de dépistage en plusieurs phases et non de l'outil, etc.) (210).

En population ciblée (enfants identifiés à risque de TND), trois outils ont été inclus dans la revue : deux outils en interaction de jeu entre l'enfant et le clinicien, le *Screening Tool for Autism for Toddlers* (STAT) et l'*Autism Detection in Early Childhood* (ADEC), et un questionnaire parental en 61 items, le *Parent Observation of Early Milestones Scale* (POEMS). Ces trois outils sont encore insuffisamment évalués et nécessitent des recherches complémentaires (210).

Enfin, l'échelle Alarme détresse bébé (ADBB) est utilisée par certains professionnels français dans le cadre du repérage d'enfants avec TSA, comme l'a suggéré la phase de lecture. Cet outil a été développé en France pour évaluer le comportement de retrait relationnel du jeune enfant (2-24 mois) dans le cadre d'un examen pédiatrique ou infirmier en PMI (214, 215). Toutefois, aucune

étude de validation de cette échelle n'a été identifiée dans le cadre du repérage de TSA, en dehors d'une étude préliminaire rétrospective sur films familiaux auprès de 12 enfants de 0 à 18 mois comparant les profils de l'ADBB à ceux de l'ECA-N (216).

► Outils d'aide au repérage des enfants avec TSA au-delà de 4 ans

Le Questionnaire de Communication Sociale : SCQ (217), appelé à l'origine *Autism Screening Questionnaire* : ASQ par Berument *et al.* (218), est un questionnaire de 40 items basé sur l'ADI-R (219) qui porte sur les comportements autistiques caractéristiques. Les parents sont invités à indiquer si leur enfant présente un de ces comportements, et s'il était présent à l'âge de 4 ans.

Les items qui nécessitent des compétences linguistiques, et qui, par conséquent, ne conviennent pas aux enfants non verbaux, peuvent être omis. Les scores globaux sont alors de 39 ou de 32, en fonction du niveau de langage de l'enfant, des scores plus élevés indiquant également une symptomatologie plus intense.

Les résultats basés sur une analyse factorielle confirmatoire ont mis en évidence une excellente fiabilité de l'échelle (scores composites et score total) chez des enfants atteints du syndrome de Down (220). Snow *et al.* ont également trouvé une bonne cohérence interne pour le score total ($\alpha = 0,81$) (217) ; cependant, pour les sous-domaines, les données concernant la cohérence interne n'étaient pas très bonnes (interaction sociale réciproque : 0,70 ; communication : 0,47 ; et comportements restreints, répétitifs et stéréotypés : 0,76). Magyar *et al.* ont suggéré une solution à deux facteurs, représentant 54,4 % de la variance : communication sociale, et comportement stéréotypé et intérêts inhabituels (220). La validité concourante a aussi été explorée par Magyar *et al.* (220). Ils ont trouvé un bon accord entre les deux scores factoriels de l'échelle et les domaines correspondants de l'ADI-R.

La version française (221) a été validée sur les réponses obtenues chez 236 parents. À partir d'une courbe de Roc et d'une ANOVA, la spécificité et la sensibilité calculée semblent assez élevées (0,95 et 0,87). Un score de 15 est proposé comme « score de risque » (Annexe 5, Tableau 39).

► Outils d'aide au repérage des enfants et adolescents avec TSA sans déficience intellectuelle

Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ).

L'*Autism Spectrum Screening Questionnaire* ASSQ (222) est un questionnaire de 27 items pouvant être rempli par les parents, un enseignant ou toute autre personne qui connaît l'enfant. Il est destiné à repérer les enfants de 6 à 17 ans susceptibles de présenter un trouble du spectre autistique (TSA) de haut niveau.

Autism-spectrum Quotient (AQ)

Simon Baron-Cohen (223) et ses collègues ont publié en 2001 la première version de l'AQ destinée aux adultes (224). Composée d'une cinquantaine de questions, elle visait à déterminer si certains adultes d'intelligence normale pouvaient présenter des signes de TSA. Plus récemment, des versions pour les enfants (225) et les adolescents (226) ont également été publiées et validées. Dans cette dernière version, trois groupes d'enfants âgés de 9,8-15,4 ans ont été évalués : Groupe 1 : $n = 52$ adolescents atteints du syndrome d'Asperger (AS) ou de l'autisme de haut niveau (HFA) ; Groupe 2 : $n = 79$ adolescents atteints d'autisme classique ; et Groupe 3, $n = 50$ contrôles. Les adolescents atteints d'AS/HFA ne différaient pas significativement des adolescents autistes, mais les deux groupes cliniques ont obtenu des scores plus élevés que les témoins. Environ 90 % des adolescents atteints d'AS/HFA et d'autisme ont obtenu des scores supérieurs à 30, contre aucun des contrôles. Parmi les témoins, les garçons ont obtenu des scores plus élevés que les filles.

Au Royaume-Uni, ce questionnaire AQ (Quotient du Spectre de l'Autisme) a été suivi de deux autres épreuves : le Quotient d'Empathie (EQ), et le Quotient de Systématisation (SQ). Ces trois questionnaires ont été traduits en langue française par Sonié *et al.* La première validation de

l'AQ (227, 228) a mobilisé trois groupes d'adolescents, âgés de 11 à 18 ans : 116 avec TSA-SDI (93 avec $IQ \geq 85$ et 20 avec $70 \leq IQ < 85$), 39 avec d'autres troubles du développement, et 199 contrôles sains. Le groupe TSA-SDI a obtenu des scores significativement plus élevés que les groupes témoins et autres troubles. Un score seuil de 26 a été utilisé pour différencier le groupe TSA des témoins sains avec une sensibilité de 0,89 et une spécificité de 0,98. Les scores ne varient pas selon l'âge ou le sexe.

Social Responsiveness Scale SRS (Échelle de réciprocité sociale ERS)

L'Échelle de réciprocité sociale [ERS] (229, 230) est un questionnaire de 65 items qui demande entre 15 et 20 minutes de temps d'administration. Il est complété par les parents, les enseignants ou d'autres adultes qui observent régulièrement l'enfant. Il existe deux versions [36-48 mois et 4-18 ans] qui ne diffèrent que sur la base de la pertinence développementale de ces deux groupes. Les analyses factorielles supportent une solution à un facteur ; par exemple, l'analyse en composantes principales a révélé un facteur primaire expliquant > 30 % de la variance, cinq facteurs expliquent 49 % de la variance totale (230). Une bonne cohérence interne (231, 232) a été trouvée pour le score total. Cependant, en raison de la mauvaise qualité de l'ajustement [sensibilité développementale des items], Duku *et al.*, ont depuis testé une version de 30 items qui corrèle fortement avec l'échelle en 65 items [$r = 0,94$]. Pour la fiabilité, les résultats ont été mitigés. Dans la version 36-48 mois, Pine *et al.* (233) trouvent une fiabilité raisonnable test-retest en interrogeant les mères [$r = 0,74$] mesurée à des intervalles variables [6, 24 et 42 semaines] et dans un échantillon mixte ; cependant, Bolte *et al.* (231) ont rapporté un $r = 0,97$ dans un échantillon clinique plus ancien, incluant les enfants avec TSA. L'accord entre les parents et les enseignants a été également jugé raisonnable : $r = 0,78$; ICC = 0,66, alors que l'accord mère-père dans un échantillon clinique plus ancien était élevé [0,97] (231). Bien que la validité convergente et divergente ait été démontrée, par exemple, avec la liste de contrôle du comportement de l'enfant [CBCL], Bolte *et al.* ont également montré une bonne discrimination entre les groupes sur le score total. Concernant la validité critérielle, les corrélations obtenues, même avec le SCQ, sont modérées [$r = 0,58$] et inférieures avec les domaines de l'ADI-R [par exemple, $r = 0,46$ avec le domaine social] (231).

► Conclusion

Identifier de façon prospective les TSA à un âge précoce est un véritable défi. Toutefois, cette identification est limitée par l'absence d'outil possédant une précision diagnostique satisfaisante, c'est-à-dire doté à la fois d'une sensibilité (faible nombre de faux-négatifs) et d'une spécificité élevées (nombre plus faible de faux-positifs) (234). D'autre part, la plupart des signes identifiés par les outils de dépistage n'étant pas spécifiques aux TSA, leur usage pourrait être plus large que dans les TSA et permettre de dépister les enfants à risque de troubles du neurodéveloppement (235).

3.4 Dépistage organisé ou repérage précoce du TSA

Quel est le bénéfice d'un repérage précoce du TSA ?

Un repérage précoce est-il associé à un diagnostic ou une prise en charge précoces, ou à certains résultats cliniques ?

3.4.1 Définitions

Tel que repris par l'Anaes en 2004 à partir de la définition de l'OMS (236), « le dépistage consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le partage entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie ou d'une anomalie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. La sous-population avec une probabilité plus élevée

d'être atteinte, une fois identifiée, fera l'objet d'investigations à visée diagnostique, puis d'une intervention. On entend par le mot « intervention » un traitement, une mesure préventive, ou une information jugée importante pour la personne malade. ». L'OMS inclut l'examen clinique dans les tests possibles, dès lors qu'il est rapide (237). Différentes modalités de dépistage sont décrites, notamment le dépistage :

- « *systématique dit « de masse » : la population recrutée est non sélectionnée. Dans le cas particulier du critère d'âge, le dépistage est considéré comme généralisé à l'ensemble de la tranche d'âge considérée ;*
- *sélectif ou ciblé : la population recrutée est sélectionnée sur des critères préalablement définis (facteurs de risque mis en évidence par des études contrôlées) »* (236).

La surveillance est, pour l'OMS, une troisième méthode de dépistage et présente un caractère individuel (237).

3.4.2 Organisation de la surveillance de l'état de santé des enfants et des dépistages précoces en France

En France, les enfants sont soumis à 20 examens médicaux obligatoires entre 0 et 6 ans, dont trois donnent lieu à un certificat médical transmis aux autorités sanitaires. Ces examens ont pour objectifs « *la surveillance de la croissance staturo-pondérale (évolution du poids et de la taille en fonction de l'âge) et du développement physique, la surveillance psychomoteur, la surveillance affective de l'enfant, le dépistage précoce des anomalies ou déficiences, et la pratique des vaccinations.* »⁷. Par ailleurs, des visites médicales et de dépistage obligatoires sont prévues dans le cadre de l'école (au cours de la sixième année de l'enfant (grande section de maternelle) et la visite médicale préalable à l'affectation de l'élève mineur aux travaux réglementés (lycées professionnels). Les infirmiers de l'Éducation nationale réalisent un dépistage infirmier lors de la douzième année de l'enfant (classe de sixième au collège) (238, 239). Par ailleurs, le médecin de l'Éducation nationale peut réaliser des examens à la demande pouvant aboutir à une orientation de l'élève vers des structures de diagnostic des TSA.

3.4.3 Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

- Eu égard aux différences d'âge de manifestation des TED, le dépistage doit porter sur plusieurs périodes d'âge. Il est à envisager dans le cadre des examens systématiques de santé, en particulier ceux effectués à 9, 15 et 24 mois, puis lors des examens de santé scolaire (Grade B) (1).
- Le dépistage précoce implique qu'un suivi précoce puisse être proposé (Grade D) (1).
- Le dépistage doit reposer sur un réseau suffisamment coordonné et non saturé impliquant tout particulièrement les médecins généralistes, les pédiatres d'exercice privé ou public, les médecins des PMI, les médecins de santé scolaire, les CAMSP, les services de psychiatrie infanto-juvénile et de pédiatrie, les psychiatres libéraux, les unités d'évaluation, les CRA, les paramédicaux (orthophonistes, psychomotriciens, etc.) et les autres acteurs de santé de l'enfance et de la petite enfance (Grade D) (1).
- La faisabilité du dépistage implique, d'une part, de former (formation initiale et formation continue) les médecins de première ligne et les professionnels de la petite enfance, et, d'autre part, de valider des instruments ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes (Grade D) (1).

3.4.4 Nouvelles recommandations publiées depuis 2005

En 2013, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) avait fait une revue de quatre recommandations de bonne pratique publiée entre 2008 et 2013 (Canada, Royaume-Uni, États-Unis et Nouvelle-Zélande) (195). Cette revue constate que le dépistage systématique

⁷ Cf. Articles L. 2132-1 à L. 2132-1 et articles R. 2132-1 à R. 2132-3 du Code de la santé publique (<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F967>)

universel n'est pas recommandé dans deux pays (Canada, Nouvelle-Zélande). La surveillance du développement de l'enfant est recommandée de la petite enfance jusqu'à l'âge scolaire et pour tout enfant pour lequel des inquiétudes sont signalées concernant son comportement, ses apprentissages ou son acceptation sociale (Canada, Nouvelle-Zélande, États-Unis). Un dépistage secondaire ou ciblé du TSA est recommandé avec des outils validés (Canada, États-Unis). Les outils de dépistage sont un moyen utile pour recueillir de manière structurée de l'information concernant l'enfant ayant un risque augmenté de TSA ; cependant, ils ne sont pas essentiels et ne devraient pas être utilisés pour poser ou exclure un diagnostic de TSA (Royaume-Uni) (195).

► Europe

Le *UK National Screening Committee* a recommandé en 2012 de ne pas mettre en œuvre de dépistage systématique du TSA en population générale chez les enfants de moins de 5 ans (240, 241). Cette recommandation est fondée sur une analyse de littérature entre 2005 et 2010 (242) s'appuyant sur les critères d'évaluation d'un dépistage préconisés par l'OMS (236).

Dans le cadre du repérage des TSA en soins de 1^{er} recours, le dépistage du TSA en population générale n'est pas recommandé par le SIGN en 2016 (97).

Dans le cadre du programme de surveillance de la santé des enfants, les professionnels de santé peuvent aider à l'identification précoce des enfants pour lesquels une évaluation plus approfondie pour un TSA et d'autres troubles développementaux est nécessaire. Il est recommandé, pendant l'évaluation clinique, une extrême vigilance vis-à-vis des éléments suggérant un TSA dans les domaines de l'interaction sociale et du jeu, de la parole, du langage et des difficultés de communication et du comportement (97).

► Amérique du Nord

Selon les dernières recommandations publiées aux États-Unis par l'*US Preventive Services Task Force* en 2016 concernant le dépistage des TSA chez les enfants de 18 à 30 mois en population générale, les données publiées suggèrent l'absence de preuves suffisantes en faveur d'un dépistage systématique pré-scolaire chez les enfants pour lesquels aucun signe ni aucune préoccupation n'ont été détectés par la famille, les professionnels de santé ou autre (243) (Annexe 5, Tableau 40).

Des preuves suffisantes manquent également pour déterminer si certains facteurs de risque, tels que la prématurité ou les fratries d'enfants avec TSA, modifient les caractéristiques de performance des tests de dépistage. Il n'y a pas non plus de données montrant que les enfants avec TSA identifiés par dépistage, et non par préoccupations des parents ou professionnels, profiteraient d'interventions précoces davantage bénéfiques (243).

Ces recommandations concluent également à l'absence d'études centrées sur les bénéfices cliniques d'un tel dépistage (243). Seul un essai randomisé contrôlé en groupes parallèles a été mené aux États-Unis chez 2 103 enfants de moins de 30 mois (sans malformations ou syndrome génétique), avec pour critère de jugement principal le nombre d'enfants présentant un retard de développement et adressés vers un service effectuant des interventions précoces (244) (voir ci-dessous).

Des recommandations américaines antérieures avaient été publiées depuis 2005 par différentes sociétés savantes des États-Unis : pédopsychiatrie (245) ou pédiatrie (172), ainsi qu'une conférence de consensus regroupant des chercheurs et cliniciens multidisciplinaires (246). Ces recommandations précisait que :

- les études soutiennent l'utilité d'un dépistage spécifique du TSA à 18 et 24 mois. Un dépistage du TSA avant 24 mois peut être associé à un taux plus élevé de faux-positifs qu'un dépistage à 24 mois, mais peut toutefois être informatif. Parmi les outils de repérage cités en population générale pour les enfants de moins de 36 mois, figurent les CHAT, Q-CHAT, M-CHAT, ESAT, BISCUIT, FYI. Les auteurs citent également, pour les enfants de 2 ans à haut risque de TSA, le *Screening Tool for Autism in Two-Year-Olds* (STAT) et le *Systematic Observation for*

Red Flags. Les études indiquent que les frères et sœurs d'enfants avec TSA ont un risque augmenté de TSA ou d'autres TND et devraient donc recevoir une surveillance intensifiée. Les enfants identifiés par un processus de dépistage spécifique du TSA devraient être immédiatement orientés vers un centre de diagnostic et évaluation du développement et vers des interventions appropriées (246) ;

- l'évaluation du développement des jeunes enfants et l'évaluation psychiatrique de tout enfant devrait systématiquement comporter des questions relatives à la symptomatologie des TSA. Si le dépistage indique une symptomatologie significative de TSA, une évaluation diagnostique complète devrait être mise en œuvre pour déterminer la présence d'un TSA (245) ;
- une surveillance du développement devrait être effectuée à chaque visite de prévention tout au long de l'enfance, et un dépistage avec un outil standardisé chaque fois que des inquiétudes sur le développement sont évoquées, ainsi qu'à 9, 12 et 24 ou 30 mois. La surveillance du développement devrait comporter : une recherche et prise en compte des inquiétudes éventuelles des parents, une anamnèse de l'histoire développementale, une observation précise de l'enfant, l'identification de facteurs de risque ou de protection, la traçabilité des résultats dans le dossier de l'enfant (172, 247).

3.4.5 Nouvelles études depuis 2005

Les recommandations de l'*US Preventive Services Task Force* s'appuient sur une revue systématique de la littérature (2000-2013) effectuée par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) visant à évaluer les bénéfices et effets indésirables d'un dépistage systématique en soins primaires chez les enfants de moins de 3 ans (248). Cette revue systématique avait identifié 17 études uniques, ayant évalué de tels programmes.

L'outil de dépistage le plus fréquemment utilisé était la M-CHAT, éventuellement complétée de la M-CHAT révisée avec suivi (M-CHAT – R/F dite « M-CHAT *follow-up* ») (9/17 études, n > 30 000 enfants à faible risque de TSA). Cet outil a une valeur prédictive positive de 48 % à 54 % dans diverses populations de 16 à 30 mois, dépistées en soins primaires ; 60 % des cas de TSA identifiés par le dépistage l'ont été avant que les parents ne s'inquiètent, 50 % avant que les pédiatres ne s'inquiètent, et, pour 20 % de cas, ni les parents, ni les professionnels n'avaient identifié de développement inhabituel avant le test de dépistage (pourcentages non exclusifs). Le nombre d'enfants avec TSA identifiés par le dépistage avec le M-CHAT était de 1/208 et de 1/153 avec la M-CHAT suivi de la M-CHAT *follow up*, ce qui était inférieur à la prévalence de l'autisme dans le pays considéré (États-Unis). Dans l'étude ayant le plus grand effectif (n = 375) et ayant précisé le nombre de faux-négatifs, le taux d'enfants avec TSA non identifiés par le programme de dépistage ou la surveillance par leur pédiatre était faible (faux-négatifs : 1,6 %). Des programmes de dépistage ciblé chez les enfants ayant été hospitalisés en unité de soins intensifs de néonatalogie ont été évalués ; toutefois, cette revue n'avait identifié aucune étude permettant d'identifier si les performances des tests de dépistage étaient différentes dans des populations à risque plus élevé de TSA (enfants prématurés, frères et sœurs d'enfants avec TSA notamment). Les études ayant évalué des outils utilisés avant 16 mois (ESAT, ITC et FYI) rapportent simultanément une sous-identification (faible sensibilité et valeur prédictive positive) et une sur-identification (faible spécificité) comparativement aux études utilisant la M-CHAT après 16 mois (248).

Seul un essai randomisé contrôlé en groupes parallèles a été mené aux États-Unis chez 2 103 enfants de moins de 30 mois (sans malformations ou syndrome génétique) (244). L'objectif était de comparer l'impact de trois méthodes de dépistage : 1) M-CHAT + ASQII avec accompagnement par des experts, 2) M-CHAT + ASQII sans accompagnement et 3) surveillance normale comprenant huit à dix questions portant sur la motricité, le langage et les relations sociales à des étapes clés du développement. Les enfants dans les groupes avec dépistage avaient une réduction significative du délai d'identification d'un retard de développement et du délai d'intervention par rapport aux enfants du groupe surveillance. Ces résultats suggèrent qu'un programme de dépistage améliore l'identification des enfants avec des retards de développement.

Cette étude n'est cependant pas généralisable et limitée par l'absence d'aveugle. D'autre part, le critère d'efficacité repose sur la participation à un programme de prise en charge précoce et non sur les bénéfices cliniques en termes de développement (Tableau 40).

Un suivi longitudinal d'un programme organisé de dépistage en deux étapes en population générale aux Pays-Bas a mis en évidence une acceptation modérée des parents pour ce programme de dépistage, avec un taux de suivi du programme plus faible lorsque l'enfant avec un test positif a moins de 24 mois (249) (Tableau 40). Parallèlement aux programmes de dépistage, les enfants pouvaient également être orientés directement vers le centre de diagnostic lorsque la surveillance médicale du développement des enfants mettait en évidence un développement inhabituel. Cette étude met en évidence que les enfants adressés au centre de diagnostic *via* le programme de dépistage organisé sont plus jeunes de 11 mois que les enfants orientés par le système de surveillance ; toutefois, cette différence est réduite à 7 mois au moment de l'évaluation clinique (23 ± 9 vs 31 ± 5 mois, respectivement). La proportion de diagnostic de TSA après évaluation clinique au sein du centre de diagnostic serait de 29 % (19/66) pour les enfants *via* le programme organisé de dépistage et de 52 % (39/75) pour les enfants adressés par le système de surveillance du développement (249).

3.5 Avis du groupe de travail

Tous les professionnels de la petite enfance et de l'enfance contribuent au repérage, notamment par l'identification des signes d'alerte du TSA.

Les praticiens de première ligne (MG, pédiatre) sont la porte d'entrée du repérage : ils sont à l'écoute des inquiétudes de la famille et ils orientent selon les résultats des bilans.

La crèche permet de repérer les enfants dont les parents ne sont pas inquiets, notamment en l'absence d'éléments de comparaison quand il s'agit d'un premier enfant.

Jusqu'à 18 mois, le repérage porte sur un trouble neurodéveloppemental auquel on doit penser devant des signes moteurs (pauvreté de l'exploration motrice, posture asymétrique, etc.) ou un retard de développement global, parfois associés à des troubles du sommeil, de l'alimentation et du comportement. Au-delà, il est possible de repérer un risque de TSA.

Les symptômes du TSA se manifestent typiquement au cours de la deuxième année de vie, mais il existe des formes plus tardives, nécessitant d'envisager à tout âge un TSA devant des difficultés socio-adaptatives durables (par exemple : absence de copains, difficultés lors des premières interactions en stage ou milieu professionnel), y compris en cas d'enfants surdoués (haut potentiel intellectuel).

Pour identifier les difficultés développementales, notamment les signes d'alerte du TSA, les professionnels peuvent s'appuyer sur les items du carnet de santé et sur les repères/jalons fournis par les échelles de développement telles que le Brunet-Lézine, l'échelle de Denver et le test simplifié de Gesell qui permettent de repérer la trajectoire développementale dans les grands domaines du développement. Les inventaires français du développement communicatif (IFDC) [adaptation française du *Child Development Inventory* (CDI)] ciblent le domaine de la communication et du langage ; ils sont utiles dans le cadre d'une socialisation en crèche.

Tout enfant avec un développement inhabituel doit faire l'objet d'un examen complet de son développement, ayant pour objectif de repérer un trouble du neurodéveloppement et plus spécifiquement un TSA.

Chez les enfants de moins de 3 ans, la forme révisée de la M-CHAT avec questionnaire de suivi (M-CHAT – R/*Follow-up*) est l'outil le plus étudié pour repérer un risque de TSA ou plus largement de TND. Il est également plus sensible et spécifique en population générale que l'échelle CSBS ou la grille PREAUT. Sa sensibilité, satisfaisante pour repérer les enfants avec TND en population

générale, est insuffisante pour qu'il soit proposé dans le cadre d'un dépistage spécifique du TSA en population générale (Annexe 5, Tableau 39).

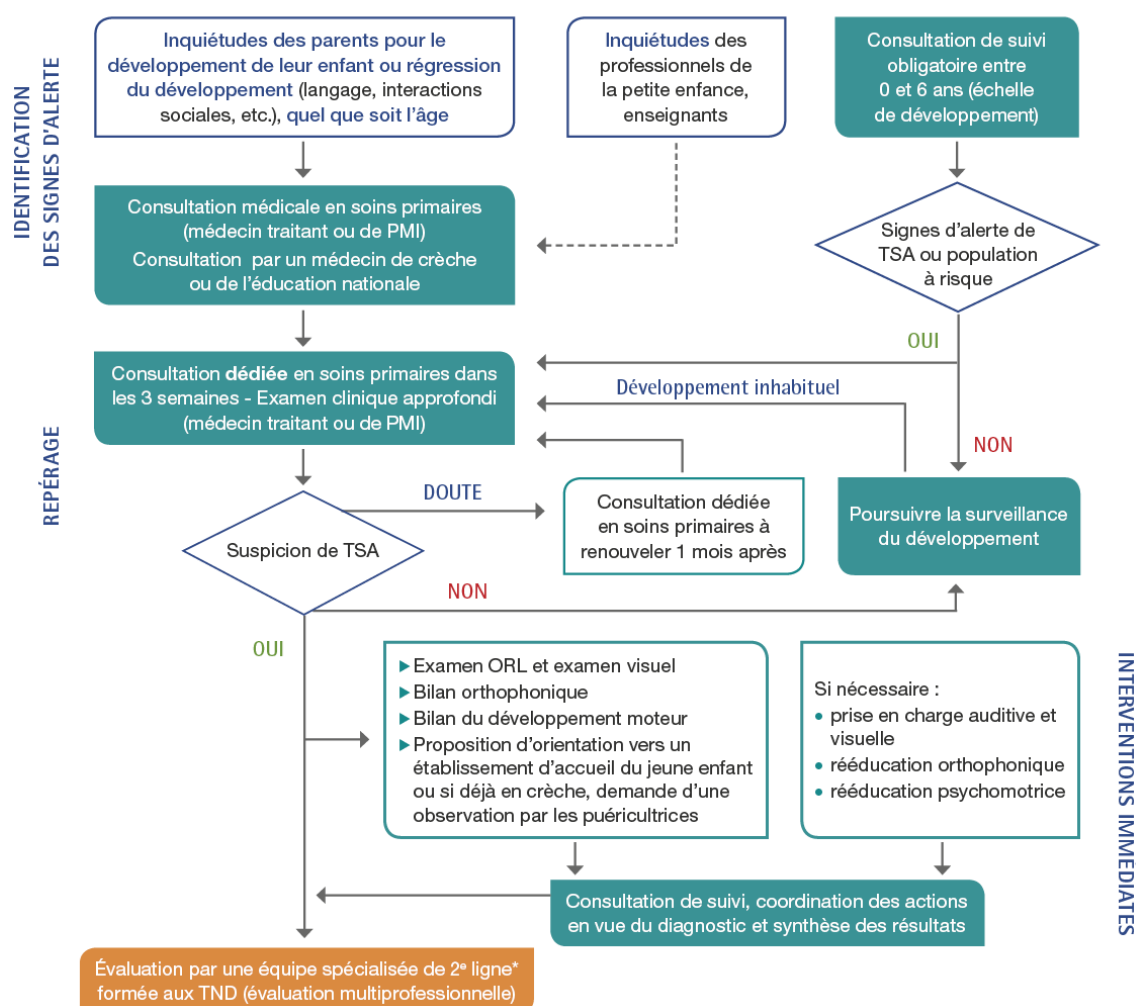
Chez les enfants plus grands, les critères diagnostiques sont en général stabilisés, ce qui facilite le repérage clinique. Le questionnaire *Social communication questionnaire* (SCQ) est utilisable à partir de 4 ans et vie entière, dès lors que l'âge mental est supérieur à 2 ans.

Chez l'enfant et l'adolescent sans trouble du développement intellectuel associé, l'examen complet du développement peut s'appuyer sur les questionnaires suivants : *Autism Spectrum Screening Questionnaire* (ASSQ), *Autism-spectrum Quotient* (AQ) et *Social Responsiveness Scale* (SRS-2).

Il n'a pas été identifié d'études ayant évalué les qualités psychométriques de l'échelle australienne d'Attwood (ASAS).

3.6 Recommandations HAS 2018

La première étape du parcours de l'enfant et de sa famille va de l'identification des signes d'alerte jusqu'à la consultation dédiée en soins primaires (figure 1).



*Équipes de pédopsychiatrie (services de psychiatrie infanto-juvénile dont centres-médico-psychologiques - CMP), services de pédiatrie, centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP), réseaux de soins spécialisés sur le diagnostic et l'évaluation de l'autisme ou praticiens libéraux coordonnés entre eux par un médecin.

Figure 1. Parcours de repérage du risque de TSA chez l'enfant

3.6.1 Identification des signes d'alerte

La recherche des signes d'alerte est une action pouvant être mise en œuvre par tout acteur : parents, professionnels de santé ou non (professionnels du secteur de la petite enfance, enseignants, psychologues, etc.). Cette action consiste à repérer, observer, déceler un (ou plusieurs) signe(s) inhabituel(s) susceptible(s) d'indiquer une particularité de développement.

La recherche des signes d'alerte de TSA est recommandée dans le cadre de l'examen médical effectué à chaque examen obligatoire pour le suivi de l'état de santé des enfants de 0 à 6 ans⁸ par le médecin qui assure le suivi habituel de l'enfant⁹, ou par le médecin de PMI ou le médecin scolaire dans le cadre des visites systématiques effectuées à l'école.

► Signes d'alerte

Signes d'alerte majeurs de TSA

Quel que soit l'âge

- Inquiétude des parents concernant le développement de leur enfant, notamment en termes de communication sociale et de langage
- Régression des habiletés langagières ou relationnelles, en l'absence d'anomalie à l'examen neurologique

Chez le jeune enfant

- Absence de babillage, de pointage à distance ou d'autres gestes sociaux pour communiquer à 12 mois et au-delà (faire coucou, au revoir, etc.)
- Absence de mots à 18 mois et au-delà
- Absence d'association de mots (non écholaliques) à 24 mois et au-delà

Inquiétude des parents

Toute inquiétude des parents pour le développement, et particulièrement celui du langage et des interactions sociales, doit être considérée comme un signe d'alerte majeur (cf. encadré 1).

Elle doit donner lieu à un examen approfondi du développement de l'enfant par le médecin assurant son suivi habituel, dans le cadre d'une consultation dédiée au repérage d'un TSA (cf. section 3.6.2).

Autres signes d'alerte

Avant 18 mois

Chez l'enfant de moins de 18 mois, il n'existe à ce jour aucun marqueur pathognomonique d'une évolution vers un TSA.

⁸ En France, les enfants sont soumis à 20 examens médicaux obligatoires entre 0 et 6 ans, dont 3 donnent lieu à un certificat médical transmis aux autorités sanitaires. Ces examens ont pour objectifs « la surveillance de la croissance staturo-pondérale (évolution du poids et de la taille en fonction de l'âge) et du développement physique, la surveillance psychomoteur, la surveillance affective de l'enfant, le dépistage précoce des anomalies ou déficiences, et la pratique des vaccinations » (cf. site service-public.fr : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F967>). Par ailleurs, des visites médicales et de dépistage obligatoires sont prévues dans le cadre de l'école (au cours de la sixième année de l'enfant (grande section de maternelle) et la visite médicale préalable à l'affectation de l'élève mineur aux travaux réglementés (lycées professionnels). Les infirmières (iers) de l'Éducation nationale réalisent un dépistage infirmier lors de la douzième année de l'enfant (classe de sixième au collège) (238).

⁹ Ce médecin est le plus souvent le médecin traitant de l'enfant (médecin généraliste ou pédiatre) ou le médecin des services de protection maternelle et infantile (PMI).

Dans cette tranche d'âge, certaines difficultés (ou particularités) autres que liées à la communication de l'enfant peuvent toutefois avoir valeur d'indices précoces d'un trouble du neuro-développement (TND). Il peut s'agir de particularités dans les domaines suivants :

- le niveau de vigilance (« enfant trop calme ou irritable ») ;
- le sommeil (délais excessifs d'endormissement ou réveils) ;
- la diversification alimentaire (refus de textures ou d'aliments nouveaux, rituels alimentaires) ;
- la régulation des émotions (crises de colère inexplicables) et l'ajustement tonico-postural (« n'aime pas » être pris dans les bras) ;
- le développement de son répertoire moteur ;
- l'exploration inhabituelle des « objets » de l'environnement, humain et physique, et ceci, quelle que soit la modalité sensorielle mobilisée (par exemple pour aligner des objets ou éteindre/allumer la lumière).

La persistance de tels indices, de même que les signes d'alerte majeurs (cf. encadré 1), nécessite l'examen approfondi de l'ensemble des domaines de développement de l'enfant, incluant la communication sociale.

Autour de 18 mois

Les signes d'alerte de TSA sont plus facilement identifiables autour de 18 mois, même s'ils peuvent être présents beaucoup plus tôt, dès environ 12 mois (cf. encadré 1).

Il s'agit en particulier de difficultés dans les domaines suivants :

- engagement relationnel (avec les parents et les pairs) ;
- attention et réciprocité sociale (initiation, réponse et maintien de l'attention conjointe, regard adressé, sourire partagé, pointage à distance coordonné avec le regard) ;
- réactivité sociale (réponse au prénom) ;
- langage réceptif (compréhension de consignes simples) et expressif (syllabes répétées, puis utilisation régulière et adaptée de plusieurs mots) ;
- jeu socio-imitatif et symbolique ;
- réponses sensorielles (recherche ou évitement de sensations).

Aucun de ces signes pris de façon isolée n'a de valeur prédictive, mais l'association d'au moins deux signes nécessite un examen clinique approfondi du développement de l'enfant.

Au-delà de 18 mois et jusqu'à l'adolescence

Chez l'enfant de plus de 18 mois, les signes précédents ou bien la présence de difficultés relationnelles précoces et persistantes combinées à des particularités dans le comportement et les intérêts prenant un caractère anormalement répétitifs, restreints et stéréotypés, doivent alerter sur la possibilité d'un TSA. Par difficultés relationnelles, on entend par exemple des difficultés à créer des liens amicaux, à engager, suivre ou participer à une conversation, à prendre des initiatives sociales (sorties, invitations...), à comprendre ou interpréter des intentions, des expressions langagières, le second degré, etc.

D'autres signes plus ou moins évocateurs peuvent apparaître : utilisation inappropriée du langage, pauvreté du contact voire indifférence ou dans certains cas au contraire familiarité excessive, difficultés à reconnaître les émotions d'autrui, balancements et autres mouvements stéréotypés,

résistance au changement pouvant aller jusqu'à la mise en place de rituels, troubles du comportement (agressivité, conduites oppositionnelles), etc.

Le repérage des signes d'alerte de TSA peut être plus tardif dans l'enfance, voire à l'adolescence, en particulier dans les cas où ne coexiste pas de trouble du développement de l'intelligence ou lorsque la symptomatologie autistique est de faible intensité. Ces signes apparaissent parfois plus évidents lorsque les exigences de l'environnement social ou scolaire sont plus importantes (par exemple lors des transitions scolaires, comme le passage au collège) et dépassent les capacités adaptatives de l'enfant.

Quel que soit l'âge de l'enfant

La survenue d'une régression des habiletés langagières ou relationnelles doit également faire rechercher un TSA quel que soit l'âge de l'enfant et en l'absence d'anomalie de l'examen neurologique qui orienterait alors d'emblée vers un autre diagnostic (par exemple, pathologie neurodégénérative de l'enfant).

► Modalités de recherche des signes d'alerte de troubles du neurodéveloppement (professionnels de 1^{re} ligne)

En cas d'inquiétude des parents concernant le développement de leur enfant ou en cas de signes d'alerte détectés par tout professionnel¹⁰, il est recommandé d'orienter les parents vers le médecin assurant le suivi habituel de l'enfant, le médecin de crèche ou de l'Éducation nationale, pour une consultation médicale de repérage. Lors de cette consultation est programmée dans les 3 semaines une consultation dédiée en soins primaires (médecin généraliste, pédiatre ou médecin de PMI) au cours de laquelle un examen clinique approfondi du développement de l'enfant sera réalisé (cf. section 3.6.2).

Tout professionnel de la petite enfance et de l'enfance doit porter une attention particulière au développement de la communication sociale chez tous les enfants. C'est une démarche qui nécessite d'être précoce et continue tout au long du développement de l'enfant, avec une vigilance accrue lors de l'entrée en collectivité préscolaire et lors de l'entrée à l'école.

Lors de chaque examen médical obligatoire dans le cadre du suivi de santé du nourrisson et de l'enfant et des visites médicales prévues dans le cadre scolaire (entrée en maternelle, visite des 5 ans), il est recommandé que l'exploration de la communication fasse partie de l'examen clinique, au même titre que l'exploration de la motricité (globale et fine) et du langage.

► Exemples d'outils disponibles

La recherche des signes d'alerte pour un développement inhabituel s'appuie sur les items du carnet de santé. Elle peut être complétée par un questionnaire parental portant sur le développement de l'enfant, par exemple inventaires français du développement communicatif (IFDC) ; Brunet-Lézine-R ; échelle de Denver ; test simplifié de Gesell (Annexe 6).

Il est recommandé que les résultats de cet examen soient mentionnés dans le carnet de santé.

► Point de vigilance

Certaines filles pourraient être repérées plus tardivement et moins souvent que les garçons en raison d'une présentation clinique ne coïncidant que partiellement avec celle des garçons (par exemple, elles auraient une moindre altération des comportements sociaux, moins de comportements répétitifs).

¹⁰ Il s'agit des professionnels en contact avec l'enfant dans les secteurs de la petite enfance ou de l'enfance (puéricultrices et éducateurs de jeunes enfants exerçant en centre multi-accueil, assistantes maternelles, services de protection de l'enfance, etc.), des enseignants (de la maternelle au lycée).

3.6.2 Repérage de signes de TSA lors d'une consultation dédiée

► Enfants concernés

Un dépistage systématique du TSA en population générale (dépistage universel) n'est pas recommandé en l'absence d'outils suffisamment sensibles et spécifiques.

À l'inverse, un repérage de signes de TSA est recommandé chez les enfants présentant des signes d'alerte (cf. section 3.6.1) ou un risque sensiblement plus élevé de TSA ou de TND que la population générale (cf. section 2.5).

Les fratries d'enfants avec TSA ayant un risque plus élevé de TSA ou d'autres TND que la population générale, il est recommandé de rechercher systématiquement dans ce groupe, selon un protocole spécifique, des signes évocateurs de TSA dès la fin de la première année puis tout au long du suivi développemental.

Démarche et exemples d'outils

La démarche de repérage recommandée comprend dans tous les cas un examen clinique approfondi du développement de l'enfant au cours d'une consultation dédiée.

Pour les enfants de 16 à 30 mois, elle peut s'appuyer sur la passation du *Modified Checklist Autism for Toddlers* (M-CHAT), complétée, en cas de résultats confirmant un risque de TSA, par un entretien structuré plus précis avec les parents au moyen de la M-CHAT- *Follow-up*.

Après l'âge de 48 mois, cet examen peut s'appuyer sur le questionnaire de communication sociale (SCQ).

Chez l'enfant et l'adolescent sans trouble du développement intellectuel associé, cet examen peut s'appuyer sur les questionnaires suivants : *Autism Spectrum Screening Questionnaire* (ASSQ), *Autism-spectrum Quotient* (AQ) et *Social Responsiveness Scale* (SRS-2).

Les outils sont présentés en Annexe 7.

Orientation ou suivi selon les résultats de la consultation dédiée

Si le risque de TSA est confirmé lors de la consultation dédiée de repérage, il est nécessaire d'orienter immédiatement l'enfant vers une consultation à visée diagnostique spécialisée dans les troubles du neurodéveloppement auprès d'un pédopsychiatre et/ou d'un pédiatre.

En l'attente de cette consultation spécialisée auprès des professionnels de 2^e ligne, et des résultats de la démarche complète de diagnostic, il est recommandé de prescrire les premiers bilans et de mettre en place des interventions de proximité, notamment dans le domaine de la communication (cf. section 5.7.1). Le délai attendu entre le repérage d'anomalies du développement et le début des interventions (orthophonie, kinésithérapie ou psychomotricité, socialisation en établissement d'accueil du jeune enfant) devrait être inférieur à 3 mois, du fait de l'urgence développementale chez le jeune enfant.

En cas de doute sur le résultat du repérage, en particulier quand celui-ci ne confirme pas les inquiétudes des parents, l'enfant doit faire l'objet d'un nouvel examen approfondi rapproché, par son médecin habituel, dans un délai de 1 mois.

Si le risque de TSA n'est pas confirmé lors du repérage, il est recommandé de poursuivre la surveillance du développement de l'enfant par le biais du suivi médical habituel de l'enfant, notamment des examens obligatoires de 0 à 6 ans.

4. Évaluation du TSA - Diagnostic et compétences

La littérature actuelle recense plus de 130 instruments utilisés au plan international dans le diagnostic, l'évaluation des compétences, le suivi des évolutions, l'évaluation indirecte des prises en charge, et l'estimation de la qualité de vie familiale. Les pratiques professionnelles reposent habituellement sur un abord pluridisciplinaire, mais avec beaucoup de variabilité. L'association de l'*Autism Diagnostic Interview* (ADI) et de l'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) est souvent mise en avant dans la littérature comme un *gold standard* du diagnostic, dans la mesure où elle catégoriserait environ 80 % des cas de TSA (250).

Des données relatives aux qualités psychométriques sont disponibles pour une cinquantaine d'outils seulement.

La revue systématique proposée par McConachie a eu pour objectif d'identifier les outils robustes pouvant être recommandés pour être utilisés chez les enfants ayant un TSA jusqu'à 6 ans (251). Les qualités psychométriques des outils présentées dans les tableaux 1, 2 et 3 ont été définies à partir des critères suivants (251) :

- consistance interne (alpha de Cronbach $> 0,70$) ; fidélité (ICC, coefficient Kappa $> 0,70$ ou r de Pearson $> 0,80$) ; erreur de mesure (MIC $>$ SDR) ;
- validité de contenu (tous les items sont considérés comme pertinents pour le concept à apprécier, pour la population visée, et pour ses applications) ; validité de construction et validité structurale (EFA : les facteurs expliquent au moins 50 % de la variance, CFA : RMSEA $< 0,06$, CFI ou TLI $< 0,95$) ; test d'hypothèses (corrélations avec d'autres instruments comparables $> 0,50$ ou 75 % des résultats conformes aux hypothèses, et les liaisons avec des concepts équivalents sont plus élevées qu'avec des concepts non équivalents) ; validité critérielle (arguments convaincants qui permettent de justifier que les corrélations avec le référent qui fait « *gold standard* » dans ce type de mesure $> 0,70$) ;
- stabilité et sensibilité au changement (corrélations avec des instruments qui possèdent ce type de sensibilité $> 0,80$ ou au moins 75 % des résultats sont conformes à ce type d'hypothèses, ou l'AUC $> 0,70$ et les liaisons avec des instruments qui possèdent des caractéristiques équivalentes sont plus élevées qu'avec des instruments non équivalents).

Les qualités psychométriques ainsi définies ont été cotées comme « + » si elles étaient remplies, ou « - » si elles n'étaient pas remplies, et « ? » si elles étaient indéterminées. Puis, pour chaque caractéristique psychométrique, la qualité méthodologique a été cotée (excellente, bonne, modérée, médiocre). Par exemple, pour un outil évaluant la sévérité de l'autisme, la cohérence interne a été cotée bonne + dans une étude et médiocre ? dans une autre étude. Puis, pour chaque qualité psychométrique de l'outil considéré, un niveau de preuve de l'ensemble des études identifiées a été attribué (fort : +++ ou --- ; modéré : ++ ou -- ; limité : + ou - ; contradictoire : +/- ; inconnu : « ? ») (251).

4.1 Mesure de l'autisme : diagnostic et sévérité

4.1.1 Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

La FFP-HAS recommande que le diagnostic d'autisme soit établi cliniquement grâce aux observations pluridisciplinaires de professionnels formés et expérimentés complétant les observations parentales. Le recueil des observations parentales est facilité par un guide d'entretien portant sur les différents domaines de perturbations de l'autisme, par exemple l'ADI. Cependant, dans le cas d'enfants de moins de 3 ans, l'ADI est moins sensible que le jugement d'un clinicien expérimenté (Grade B).

L'observation du comportement permet de vérifier la présence des signes caractéristiques. L'usage de la vidéo est un support intéressant pour la discussion clinique et pour rapporter les

observations aux parents. Elle peut se faire dans des situations structurées en utilisant des outils standardisés, par exemple l'ADOS.

La CARS est une échelle diagnostique d'utilisation simple qui permet aussi d'apprécier le degré de sévérité des troubles autistiques (Grade B).

4.1.2 Recommandations publiées depuis 2005

Le NICE recommande que chaque évaluation diagnostique d'un TSA comporte, lors de l'interaction avec l'enfant ou lors de son observation, une évaluation des compétences sociales et de communication et des comportements en se centrant sur les caractéristiques en cohérence avec les critères de la CIM-10 ou du DSM-IV. Il est recommandé d'utiliser un outil spécifique du TSA (*non précisé*) pour recueillir cette information.

En cas de doute sur le diagnostic à l'issue de l'évaluation, continuer à suivre l'enfant, en prenant en compte tout nouvel élément.

Dans l'une des situations suivantes après l'évaluation diagnostique, envisager l'obtention d'un deuxième avis (incluant l'orientation vers une équipe autisme spécialisée de niveau 3) :

- incertitude sur le diagnostic ;
- désaccord sur le diagnostic au sein de l'équipe autisme ;
- désaccord sur le diagnostic avec les parents ou avec les professionnels ;
- pas de recours possible localement à un professionnel ayant les compétences nécessaires pour porter un diagnostic chez un enfant ayant des troubles associés complexes tels qu'un déficit intellectuel ou des particularités sensorielles ou des troubles moteurs sévères (31).

Les recommandations de pratique clinique publiées en 2014 par l'*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (AACAP), société savante de pédopsychiatrie aux États-Unis, recommandent aux cliniciens de coordonner une évaluation multidisciplinaire appropriée pour les enfants avec TSA (245).

Le SIGN recommande que les professionnels de santé impliqués dans l'évaluation spécialisée recueillent une histoire du développement orientée vers le TSA et observent directement les compétences sociales et de communication ainsi que le comportement de la personne (97). Il recommande d'envisager l'utilisation d'un instrument structuré pour aider au recueil des informations lors de l'évaluation d'un individu ayant possiblement un TSA.

Une revue de recommandations de bonne pratique publiées entre 2008 et 2013, revue effectuée par l'agence d'évaluation canadienne (CADTH), a recensé les recommandations relatives au diagnostic de TSA. Le jugement clinique, au travers de l'histoire développementale et d'observation structurée du comportement, est requis pour poser un diagnostic. Le jugement clinique d'un professionnel expérimenté est essentiel pour interpréter les résultats des outils standardisés. Les personnes utilisant ces outils devraient être familiarisées avec la validité, la fiabilité, la pertinence et les limites de ces outils lors de l'évaluation et se le rappeler au moment de se former une opinion et lister les résultats. Considérer l'utilisation d'outils de diagnostic spécifique de l'autisme pour recueillir l'histoire développementale et comportementale et la communication sociale, en lien avec les critères diagnostiques du DSM ou de la CIM (195, 252).

Les outils recommandés au niveau international, recensés par la revue de recommandations de bonne pratique publiées entre 2008 et 2013, sont : ADI-R, ADOS, CARS, GARS, PIA, PDDST et le STAT (195). Tous ne sont pas disponibles en français.

4.1.3 Études

► Généralités

La littérature actuelle recense plus de 130 instruments utilisés au plan international dans le diagnostic, l'évaluation des compétences, le suivi des évolutions, l'évaluation indirecte des prises

en charge, et l'estimation de la qualité de vie familiale. Les pratiques professionnelles reposent habituellement sur un abord pluridisciplinaire, mais avec beaucoup de variabilité. L'association de l'*Autism Diagnostic Interview* (ADI) et de l'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) est souvent mise en avant dans la littérature comme un *gold standard* du diagnostic, dans la mesure où elle catégoriserait environ 80 % des cas de TSA (250).

Des données relatives aux qualités psychométriques sont disponibles pour une cinquantaine d'outils seulement.

La revue systématique proposée par McConachie a eu pour objectif d'identifier les outils robustes pouvant être recommandés pour être utilisés chez les enfants ayant un TSA jusqu'à 6 ans (251). Les qualités psychométriques des outils présentées dans les tableaux 1, 2 et 3 ont été définies à partir des critères suivants (251) :

- consistance interne (alpha de Cronbach > 0,70) ; fidélité (ICC, coefficient Kappa > 0,70 ou r de Pearson > 0,80) ; erreur de mesure (MIC>SDR) ;
- validité de contenu (tous les items sont considérés comme pertinents pour le concept à apprécier, pour la population visée, et pour ses applications) ; validité de construction et validité structurale (EFA : les facteurs expliquent au moins 50 % de la variance, CFA : RMSEA < 0,06, CFI ou TLI < 0,95) ; test d'hypothèses (corrélations avec d'autres instruments comparables > 0,50 ou 75 % des résultats conformes aux hypothèses et les liaisons avec des concepts équivalents sont plus élevées qu'avec des concepts non équivalents) ; validité critérielle (arguments convaincants qui permettent de justifier que les corrélations avec le référent qui fait « *gold standard* » dans ce type de mesure > 0,70) ;
- stabilité et sensibilité au changement (corrélations avec des instruments qui possèdent ce type de sensibilité > 0,80 ou au moins 75 % des résultats sont conformes à ce type d'hypothèses, ou l'AUC > 0,70 et les liaisons avec des instruments qui possèdent des caractéristiques équivalentes sont plus élevées qu'avec des instruments non équivalents).

Les qualités psychométriques ainsi définies ont été cotées comme « + » si elles étaient remplies, ou « - » si elles n'étaient pas remplies, et « ? » si elles étaient indéterminées. Puis, pour chaque caractéristique psychométrique, la qualité méthodologique a été cotée (excellente, bonne, modérée, médiocre). Par exemple, pour un outil évaluant la sévérité de l'autisme, la cohérence interne a été cotée bonne + dans une étude et médiocre ? dans une autre étude. Puis, pour chaque qualité psychométrique de l'outil considéré, un niveau de preuve de l'ensemble des études identifiées a été attribué (fort : +++ ou --- ; modéré : ++ ou -- ; limité : + ou - ; contradictoire : +/- ; inconnu : ?) (251).

La définition du TSA qui fait consensus au plan international privilégie le déficit social comme déficit primaire, et décrit les particularités des comportements et des intérêts comme des limitations et des signes négatifs. La plupart des outils diagnostiques ou bien évaluant la sévérité du TSA ont été conçus dans les années 80, même s'ils ont été modifiés, en conservant les attributs initiaux. Ces outils restent donc très centrés, par construction, sur l'identification d'un phénotype dans lequel les déficits sociaux communicatifs sont prégnants, et prennent finalement peu en compte les hypothèses étiologiques. Les limites de cette position reviennent à privilégier une fenêtre développementale où la présence des signes qui correspondent au désengagement social est maximale, c'est-à-dire entre 36 et 60 mois, et à délaisser les autres indicateurs précurseurs et les formulations évolutives. On notera cependant que le passage au DSM5 rééquilibre la part relative des signes non sociaux dans le diagnostic (*patterns* de comportements restreints et stéréotypés).

► Entretien pour le Diagnostic de l'Autisme (ADI-R)

L'ADI-R a souvent été décrit dans la littérature comme la référence des outils diagnostiques. C'est une échelle qui a été créée par Lord et Rutter en 1989, puis des versions successives ont été publiées en 1993, 1994, 2000 (219, 253, 254) (Annexe 8). La forme révisée en version française date de 2003 (255). L'ADI-R fait partie des outils préconisés dans les recommandations pour la

pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme dans la plupart des pays pour lesquels la question du dépistage et du diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA) est abordée. Elle concerne l'évaluation des enfants à partir de 2 ans chez qui on soupçonne un TSA. L'interview contient toutes les informations qu'un entretien de consultation avec les parents devrait comporter. Sa passation prend entre 2 et 4 heures. On notera que l'investissement en temps et en formation est important, mais beaucoup de parents trouvent que le temps qui leur est consacré et l'attention bienveillante qui leur est accordée est une bonne chose, car cela leur permet de décrire en détail les points forts et les difficultés de leur enfant. Les domaines explorés sont ceux qui définissent les comportements du TSA (communication, interaction sociale et limitation des comportements). Le calcul d'un algorithme donne une probabilité de classer les particularités comportementales relevées dans une optique développementale. Elle est administrée par un clinicien formé à ce type de technique. La version américaine publiée en 1994 comportait 111 items (219), et la version révisée de 2003 n'en contient plus que 93 (255).

Même s'il existe des arguments solides de sa validité, les diverses études concernant cette dernière donnent des résultats assez différents : Lecavallier *et al.*, 2006, trouvent que l'algorithme utilisé pour le diagnostic a une bonne cohérence interne, excepté pour le sous-domaine des comportements répétitifs (256). Le coefficient de fidélité inter-cotateurs montre en général un taux d'accord proche de 90 %. C'est le cas par exemple dans les études de Lord *et al.*, 2006, et de Falkmer *et al.*, 2013, qui trouvent des coefficients Kappa compris entre 0,6 et 0,8 (250, 257).

L'ADI-R a longtemps été considéré comme le « *gold standard* » des outils diagnostiques. La validité de contenu a donc été particulièrement examinée. Dans les premiers résultats, Tadevosyan-Leyfer *et al.*, 2003, obtiennent par exemple, dans le cadre d'une étude en composantes principales, six facteurs, mais ils notent que l'inclusion dans l'échantillon de quelques éléments spécifiques sur les composantes n'était pas attendue (258). Les données suivantes seront assez contradictoires, et pour beaucoup de recherches, l'effectif limité des participants inclus pose sérieusement la question de leur généralisation. On peut penser que les solutions à deux ou trois facteurs sont probablement les plus « vraisemblables ». En effet, l'erreur quadratique moyenne (RMSEA) est inférieure ou égale à 0,007, c'est à dire juste au-dessus du seuil de « bon ajustement » (256, 259, 260). C'est ainsi que Frazier *et al.* indiquent que les structures factorielles s'adaptent aussi bien aux enfants de 2 à 6 ans que chez les sujets plus âgés (259).

Si la validité concourante a particulièrement été étudiée avec l'ADOS, une seule étude (256) a explicitement abordé la validité convergente/divergente du sous-domaine socialisation de l'ADI avec ceux de l'échelle de Vineland, et a trouvé des corrélations de -0,41 à -0,45, excepté pour le domaine concernant la motricité.

Concernant la fidélité et la validité diagnostique, Tsuchiya *et al.*, 2013, trouvent une forte validité entre les enfants qui ont reçu le diagnostic d'autisme et ceux pour lesquels le diagnostic n'a pas été posé (261). La validité de critère a d'abord été examinée dans l'article original de Lord *et al.* de 1994 (219). Par la suite, Chawarska *et al.*, 2007 (262), se sont demandés combien de nourrissons examinés à l'âge de 14 à 25 mois (et diagnostiqués 15 mois plus tard) auraient pu être classés correctement à la première évaluation. Les résultats montrent que 48 % qui ont reçu le diagnostic d'autisme avaient été classés comme tels, mais que le pourcentage aurait pu monter à 78 % si on n'avait pas pris en compte le domaine des comportements répétitifs. Enfin, chez les jeunes enfants (< 36 mois), et même si la spécificité est satisfaisante, la validité diagnostique et la sensibilité restent modérées (263). La question d'une révision de l'algorithme pour ce type de population est alors posée, notamment chez les enfants sans langage en production.

On peut envisager qu'en tant qu'outil diagnostique, l'ADI-R ne subira pas de profondes modifications. En effet, les arguments concernant les propriétés psychométriques (257, 264) montrent une stabilité générale du diagnostic après 6 et 8 ans dans chacun des sous-domaines évalués. On notera cependant que les modifications des classifications (257) ont davantage porté chez les enfants de 2 à 5 ans que chez ceux de 5 à 9 ans.

► L'ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule*)

L'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) a été conçu par Lord *et al.* (219) comme le « partenaire complémentaire » de l'ADI dans le cadre des pratiques diagnostiques. La version française de la Seconde Édition de l'Échelle d'Observation pour le diagnostic de l'autisme (ADOS2, 2015) est une technique semi-standardisée conçue pour évaluer les aspects de la communication, des interactions sociales réciproques, le jeu et les comportements stéréotypés à partir d'un protocole semi-standardisé coté sous prélèvement vidéoscopé (Annexe 8). Elle contient cinq modules (administration entre 30 et 45 minutes). Les modules sont nommés Modules Toddler, 1, 2, 3 et 4. Les modules sont choisis à partir du niveau de langage en production et de l'âge chronologique du participant. Le module Toddler est destiné aux très jeunes enfants âgés de 12 à 30 mois. Le module 4 concerne les adolescents et adultes possédant un langage fluide et s'appuie essentiellement sur l'analyse du discours et de la conversation du participant. La version américaine date de 2012 et est donc antérieure à celle du DSM-5. Elle est elle-même la version modifiée de l'*Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic* (ADOS-G), Lord *et al.* 2000 (254). Cette version étant une combinaison de la première version de 1989 et de la version *Pré-Linguistic* de 1995 (PL-ADOS).

La cohérence interne a été évaluée dès l'étude initiale de Lord *et al.*, 2000 (254). Concernant la communication sociale, les coefficients alpha de Cronbach étaient élevés (0,91-0,94) pour les modules 1 à 3. Cependant, comme la taille de l'échantillon inclus dans chacune des analyses unidimensionnelles était trop faible, ces résultats avaient peu de valeur. La fidélité inter-cotateurs a été étudiée dans trois recherches : Lord *et al.*, 2000 (254) ; Lord *et al.*, 2006 (257) ; Kamp-Becker *et al.*, 2009 (265). Les deux dernières trouvent des Kappa qui varient entre 0,60 et 0,80 sur l'ensemble des items, alors que l'étude de 2000 trouve des taux de concordance de 92 % sur le diagnostic. Cependant le manque de données méthodologiques concernant notamment l'étude de Kamp-Becker *et al.*, 2009 (265) a conduit à remettre en cause ces chiffres. Dans le travail initial de Lord, les auteurs ont présenté les statistiques Kappa pour chaque module pris séparément et ont trouvé une moyenne pondérée de 0,78 pour le module 1, 0,70 pour le module 2 et de 0,65 pour le module 3. Pour l'algorithme qui porte sur la communication sociale, les corrélations intra-classes (ICC) test-retest variaient de 0,84 à 0,98. Mais rappelons encore une fois le faible nombre de participants (de 23 à 29) qui jette un doute sur ces résultats.

La validité de structure a été étudiée dans trois travaux (celui de Lord *et al.* de 2000 (254), et ceux de Kamp-Becker de 2009 (265) et de Norris *et al.* de 2012 (266)). Lord trouve que tous les items qui intéressent la communication sociale s'ordonnent sur un seul facteur, et ceci pour chaque module. Pour les modules 1 et 2, la saturation sur cet axe est de 72 et 78 %, alors que pour les modules 2 et 4, la saturation est de 52 et 53 % (c'est d'ailleurs ce qui avait conduit initialement à la fabrication d'un algorithme global qui portait uniquement sur cet axe). La petite taille de l'échantillon (79 participants et 29 notes pour le module 1, 55 enfants et 28 évaluations pour le module 2, et 59 participants et 28 notes pour le module 3) a cependant pointé les limites méthodologiques de cette étude. Kamp-Becker quant à lui a trouvé une organisation en trois facteurs avec un pourcentage de variance expliquée de 47 %, de 52 % pour la solution à quatre facteurs et de 57 % pour la solution à cinq facteurs (265). Le dernier document enfin (266) a comparé les premières structures factorielles obtenues avec le DSM-IV et les nouvelles organisations trouvées avec le DSM-5. Pour les plus jeunes (< 6 ans), ils ont trouvé des erreurs quadratiques moyennes de 0,057 et de 0,059 (indiquant un bon ajustement au modèle) pour le module 1, et de 0,079 et 0,076 pour le module 3 (indiquant une adaptation raisonnable au modèle).

Deux études ont évalué la validité de critères. Dans la première, Gray *et al.*, 2008 (267), ont trouvé un accord élevé chez 209 enfants âgés de 20 à 55 mois, dont 120 avec autisme, entre les scores à l'ADOS et ceux d'un diagnostic clinique de TED (Kappa de 0,73, $p < 0,001$) et celui de TSA (Kappa de 0,62, $p < 0,001$). Dans la seconde, une étude menée sur des nourrissons âgés de 14 à 25 mois, Charwarska *et al.*, 2007 (262), ont trouvé un taux d'accord compris entre 79 % et 95 %

entre le classement diagnostique ADOS module 1 et celui attribué par des cliniciens, bien que l'accord portant sur le diagnostic de TSA soit beaucoup plus faible. Ils font remarquer que, dans cet échantillon, les ADOS ont tendance à sous-diagnostiquer les enfants ayant de bonnes compétences verbales par rapport aux participants non verbaux.

L'étude de la validité prédictive est présente dans trois documents (257, 262, 268). Les résultats apportés par Lord (régressions linéaires) pour chacun des domaines de l'ADOS à l'âge de 9 ans sur les trois scores obtenus à l'âge de 2 ans montrent une linéarité significative pour chaque domaine, avec cependant une exception qui porte sur la communication à l'âge de 9 ans qui a été en fait mieux prédite par les scores de la socialisation et des activités répétitives obtenus à l'âge de 2 ans (le score de communication est quant à lui peu prédictif) (257). Chawarska *et al.* ont testé la stabilité à 15 mois à partir de la première évaluation et n'ont pas trouvé d'interaction temporelle entre les diagnostics (262). Enfin, Ben Itzhak et Zachor signalent une stabilité diagnostique pour 78 % des sujets de leur échantillon, échantillon composé de 68 enfants âgés de 26 mois et revus une année plus tard (268). Toutefois, l'absence d'hypothèses spécifiques amène à se poser des questions sur la généralisation de ce type de résultats.

Il y a eu beaucoup de débats quant à savoir si l'ADOS était sensible au changement et aux évolutions cliniques, dans la mesure où, *in fine*, chaque note est réduite à une échelle en trois points et que l'accent est essentiellement mis sur le degré d'anormalité du comportement. Un certain nombre de suggestions ont donc été proposées pour répondre à cette problématique et modifier les critères de cotation (269).

Cependant, l'introduction des cinq modules dans l'ADOS-2 permet de répondre en partie à la question du changement (le seul changement de module dans le temps pour un même enfant est en effet le témoignage d'une évolution). Cependant, un score pondéré qui permette la comparaison inter-modules et la détection des changements au fil du temps reste encore à être créé et testé.

Comme pour l'ADI, une formation est nécessaire pour l'administration et la cotation de cet instrument [une seule information étant considérée comme insuffisante]. De plus, lorsque les résultats sont utilisés pour la recherche, la formation se justifie d'autant [ce qui peut s'avérer très coûteux]. Enfin, lorsque la cotation peut être faite en « aveugle », cela est manifestement un point positif.

De manière générale, les participants [parents/soignants] sont assez satisfaits du protocole, ne serait-ce que parce qu'il se centre sur des comportements sociaux et mobilise le jeu. Par contre, le temps relativement court de l'observation, l'évaluation de « l'instantané » et la structuration du cadre sont également présentés comme une limite à l'utilisation de l'ADOS en tant que mesure des effets d'une intervention.

► **ADOS-2 module tout Petit [Toddler]**

La nécessité d'un outil qui pourrait concerner les enfants à devenir de TSA d'âge précoce a conduit au développement d'un module destiné au tout petit. L'étude de faisabilité (268) a impliqué 182 enfants pour lesquels un diagnostic probable de TSA et/ou de trouble du développement intellectuel, et âgés de 12 à 30 mois. La validité de contenu trouvée était tout à fait satisfaisante. L'étude a été révisée, réécrite ou retirée, si nécessaire, jusqu'à ce que toutes les données publiées aient été jugées pertinentes. Deux algorithmes ont été développés : un pour les tout petits âgés de 21 à 30 mois préverbaux [quelques mots isolés en production], et un second pour les enfants plus jeunes [ou plus âgés, mais production de mots].

La cohérence interne est de bonne qualité pour le domaine « Affect social » dans les deux groupes. Par contre, la fiabilité test-retest n'est pas très élevée [ICC = 0,6].

La fiabilité inter-cotateurs est élevée, mais l'effectif mobilisé a été jugé insuffisant pour cet indice, car il ne portait que sur sept évaluateurs et 14 vidéos.

Concernant les données officielles, nous renvoyons aux résultats donnés dans le manuel.

4.1.4 Sévérité

La sévérité (intensité, gravité) du TSA a été souvent appréciée par des marqueurs indirects, comme le handicap intellectuel associé ou le retard de langage, plutôt que par la symptomatologie elle-même qui sert à définir le trouble. À côté des scores globaux (scores non pondérés) à l'ADI et à l'ADOS, il existe cependant des indices et des échelles qui remplissent plus ou moins efficacement cette fonction.

► Indice de sévérité étalonné [CSS ADOS]

The Autism Diagnostic Observation Schedule calibrated severity score [ADOS CSS] (270) a été créé pour faciliter la comparaison des caractéristiques diagnostiques indépendamment des conditions évolutives connexes. Ce score CSS ADOS donne des indications et propose une meilleure compréhension des manifestations de l'évolution de la sévérité des symptômes, et ceci indépendamment de facteurs tels que l'âge, le QI ou le niveau de langage expressif. Ce constat a en effet été d'abord vérifié par ses concepteurs, puis examiné dans trois autres études (271-273). De Bildt a trouvé, dans un grand échantillon clinique néerlandais, que cet indice discriminait assez correctement les groupes TSA/non TSA [non-appartenance au spectre], mais que, par contre, il était assez comparable avec des regroupements développementaux classés sur les scores bruts de l'ADOS, notamment pour le module 1 et un peu moins pour le module 3. Pour le module 2, la plus grande proportion d'enfants avec TSA comparé à l'échantillon de Gotham contribue probablement à expliquer la différence des résultats obtenus (271). Shumway *et al.*, 2012, ont réexaminé cette question concernant l'indépendance de cet indice pondéré et non pondéré avec d'autres variables. Le modèle de régression mobilisé met en valeur que 56 % de la variance explique les scores bruts de l'ADOS, mais que ce pourcentage descend à 18 % dans le scénario où les scores sont pondérés par les quotients de développement verbaux et non verbaux. En outre, ils ont trouvé une bonne stabilité des scores dans un intervalle de 12 à 24 mois (272). Enfin, Wiggins *et al.* ont constaté que cet indice était peu influencé par les facteurs de développement [niveau de déficience] et les variables démographiques (273). La valeur de cet indice dans des échantillons indépendants donne donc des résultats qui ne peuvent être encore généralisables à ce jour.

► Échelle des Comportements Autistiques : *Autism Behavior Checklist* (ABC)

L'*Autism Behavior Checklist* [ABC] (274, 275) se présente comme un questionnaire rempli par les parents/soignants (Annexe 9). Il est composé de 57 items regroupés en cinq sous-échelles : sensoriel, relations, utilisation du corps et des objets, langage et compétences sociales. Il fournit des profils par groupes d'âge pour des personnes de 18 mois à 35 ans. Trois articles (276-278) ont été consacrés aux propriétés psychométriques. Les deux premiers concernent de très petits échantillons. Celui de Mirandé-Linné examine les réponses des parents de 383 sujets âgés de 5 à 22 ans. Une analyse factorielle montre effectivement cinq facteurs, mais ces derniers semblent incompatibles avec les cinq sous-échelles suggérées par les auteurs. Cette solution explique 80 % de la variance. Par contre, la cohérence interne des sous-échelles est bonne (278).

► Échelle de cotation de l'autisme infantile, seconde édition [CARS 2].

La CARS (279, 280) est une échelle qui est largement utilisée dans l'évaluation de l'intensité des troubles de l'autisme (même si historiquement, elle a été utilisée pour le diagnostic dans la mesure où elle discrimine assez correctement les TSA des troubles du développement intellectuel) (Annexe 8). Dans les premières pratiques, elle était cotée à partir du recueil des données et des observations issues des parents/soignants et sur la journée complète. L'évolution des pratiques a fait qu'on la cote de plus en plus sur des prélèvements vidéoscopés issus de protocoles semi-standardisés comme l'ADOS. Cette technique permet de multiplier les cotateurs et de travailler par recherche de consensus.

La seconde version de la CARS a été publiée en 2010¹¹ (281). Cette version conserve la version d'origine et y adjoint une version destinée aux personnes qui ne présentent pas de déficience intellectuelle.

La version originale est réservée aux sujets de moins de 6 ans avec déficience intellectuelle, et la version ajoutée aux personnes de plus de 6 ans sans déficience (QI > 80).

Les deux versions comprennent 15 items évalués sur une échelle de réponse en quatre points.

La cohérence interne du score total est jugée bonne et a été appréciée sur une grande cohorte en Inde (282). Cependant, Magyar *et al.*, 2007 (283), ont effectué une analyse en composantes principales et ont identifié quatre facteurs dont un seul avec un coefficient alpha > 70 (communication sociale). Les trois autres facteurs sont : interactions sociales (0,1), particularités sensorielles (0,54) et régulation émotionnelle (0,59). Ces quatre facteurs expliquent seulement 41 % de la variance. Plusieurs autres solutions factorielles ont été trouvées. Stella *et al.*, 1999 (284), retrouvent cinq facteurs qui expliquent 64 % de la variance (réactivité émotionnelle, communication sociale, orientation sociale, exploration sensorielle étrange et cohérence comportementale). Moulton *et al.*, 2016 (285), quant à eux, trouvent trois facteurs (comportements stéréotypés, réactivité sensorielle et sensibilité émotionnelle) sur les résultats de 282 sujets. Ces facteurs semblent assez proches des domaines décrits par le DSM-5 et vont dans le sens des résultats de Dawkins *et al.*, 2016 (286). Enfin, dans une dernière étude, Park *et al.*, 2016 (287), avec une analyse factorielle confirmatoire, testent toutes les solutions jusqu'à présent obtenues et proposent une solution à deux facteurs, solution qui, selon eux, est la plus proche des critères du DSM-5 (cohérence à 0,926). Les validités, convergente et divergente, de ces différents facteurs ont été examinées avec leurs éventuelles liaisons à l'échelle du Vineland, mais n'ont pas montré de corrélations. La fidélité inter-cotateurs a été rapportée comme étant bonne (ICC = 0,74, Russel *et al.*, 2010 (282) ; ICC = 0,73, Darrou *et al.*, 2010 (288)). La fiabilité test-retest chez des enfants avec TSA à 1 an est élevée (ICC = 0,81 ; Russel *et al.*, 2010 (282)). En conclusion, bien qu'élaborée bien avant la parution du DSM5, la CARS reste un outil pertinent dans l'évaluation de l'intensité du TSA (rapport coût-efficacité, souplesse et pertinence technique).

► Échelle d'évaluation des comportements autistiques – révisée (ECA – R)

La première version de l'« échelle d'évaluation des comportements autistiques » (ECA) a été élaborée par G. Lelord (CHRU de Tours) en 1989 (Lelord, G. et Barthelemy, C. (Eds). (1989). ECA: Échelle d'évaluation des comportements autistiques. Paris : EAP). Une deuxième version a été publiée en 1997, par G. Lelord et C. Barthélémy (Barthélémy, C., Lelord, G. 1991. Les échelles d'évaluation clinique en psychiatrie de l'enfant. Paris : Expansion Scientifique Française). Enfin, une version révisée est sortie en 1997 (ECA-R) (289).

L'ECA-R s'adresse à des enfants âgés de plus de 30 mois. Elle est destinée à une observation régulière des enfants dans le cadre d'un groupe restreint dans lequel ils évoluent habituellement. L'outil a été conçu pour une utilisation répétée (idéalement une fois par semaine). Il peut être utilisé par tous les professionnels. Par contre, la cotation nécessite l'avis d'au moins deux personnes qui côtoient l'enfant (souvent le personnel médico-éducatif).

Les particularités comportementales qui sont évaluées sont basées sur le DSM-IV. Elles concernent le retrait social, les troubles de la communication verbale et non verbale, les réactions bizarres à l'environnement, une motricité perturbée, des réactions affectives inadéquates, des troubles des grandes fonctions instinctives, des troubles de l'attention, des perceptions et des fonctions intellectuelles, mais n'apparaissent pas en tant que telles dans l'échelle. L'échelle est composée de 29 items qui doivent être notés entre 0 et 4 selon leur fréquence d'apparition. La note obtenue permet d'évaluer la fréquence d'apparition des comportements et, à long terme, d'observer leur évolution ou leur régression, spontanée ou sous intervention. En ce sens, cette

¹¹ http://www.childhealthcare.org/ug/CARS/CARS2_manual.pdf

échelle se prête assez bien à l'utilisation de protocoles expérimentaux de cas uniques (Byersa et al., 2012) de type ABAB dans lesquels la ligne de base est la note à l'ECA-R.

► Synthèse des instruments précédemment cités

Dans le Tableau 6, sont présentées les qualités psychométriques des instruments précédemment cités d'après la revue systématique de McConachie (251).

Tableau 6. Résumé des qualités psychométriques : diagnostic et intensité

	ADI	ADOS module1	ADOS module3	CARS	ABC
Cohérence	+++	+/-	ND	+++	++
Test-retest	ND	ND	ND	+++	ND
Inter-juges	++	?	ND	+++	?
Construit	+++	+	ND	ND	ND
Structurale	+/-	ND	ND	+/-	+
Convergente	--	ND	ND	--	ND
Inter-groupes	++	ND	+++	ND	ND
Critérielle	++	ND	ND	ND	ND
Stabilité	++	ND	+	ND	ND
Changement	ND	ND	ND	ND	ND
+++ ou --- : niveau de preuve fort ; ++ ou -- : niveau de preuve modéré ; + ou - : niveau de preuve limité ; +/- : niveau de preuve contradictoire ; ? : niveau de preuve inconnu ; ND : non déterminé Source : d'après McConachie et al. (251)					

► DSM-5

Le DSM-5 propose une échelle des niveaux de sévérité en trois points du trouble du spectre de l'autisme. L'originalité de cette échelle est qu'elle apprécie la sévérité du trouble de façon indirecte en prenant comme marqueur de cette dernière l'intensité de l'aide mise en œuvre (trois qualités du support requis : très conséquent, conséquent et requis). Elle dissocie également les cotations concernant la sévérité des difficultés de communication sociale et celle des comportements restreints et répétitifs.

Dans le Tableau 7, sont présentées les qualités psychométriques de l'évaluation des comportements répétitifs et intérêts restreints à partir des sous-domaines de l'ADI et de l'ADOS, d'après la revue systématique de McConachie (251).

Tableau 7. Résumé des qualités « Comportements répétitifs »

	ADI	ADOS	ADOS Toddler
Cohérence	---	?	-
Test-retest	?	?	+
Inter-juges	++	-	?
Construit	+++	+	+
Structurale	+/-	+/-	ND
Convergente	ND	ND	ND
Inter-groupes	+++	ND	ND
Critérielle	ND	++	ND
Stabilité	+	+	ND
Changement	+	++	ND

+++ ou --- : niveau de preuve fort ; ++ ou -- : niveau de preuve modéré ; + ou - : niveau de preuve limité ; +/- : niveau de preuve contradictoire ; ? : niveau de preuve inconnu ; ND : non déterminé

Source : d'après McConachie *et al.* (251)

4.1.5 Stabilité du diagnostic au cours de la trajectoire développementale

La revue de littérature effectuée en 2010 par la HAS montrait que le diagnostic de TSA reste stable pendant toute la vie dans 80 à 96 % des situations étudiées. Dans une étude rétrospective, 12 % (48/405) de l'ensemble de la cohorte ne présentait plus les seuils diagnostiques de TSA selon l'ADI-R, principalement parmi les enfants ayant reçu initialement un diagnostic d'Asperger ou de TED non spécifié (2).

Une revue systématique de 2012 a étudié la stabilité du diagnostic d'autisme infantile et plus largement de TSA (CIM 9 ou CIM 10) (290). Vingt-trois études ayant étudié la stabilité du diagnostic sur une durée minimum de 12 mois ont été incluses (n = 1 363). Selon les études, jusqu'à 30 % des enfants diagnostiqués avant 3 ans (n = 653), jusqu'à 20 % des enfants diagnostiqués entre 3 et 5 ans et jusqu'à 16 % des enfants de plus de 5 ans (n = 496) ne présentent plus les critères de diagnostic de TSA à la fin du suivi (290).

Dans le cadre d'une mise à jour (2013) de l'analyse des données scientifiques sous-tendant les recommandations du NICE et concernant l'information et le soutien des familles, il est noté que les recommandations ne couvrent pas la question de la stabilité dans le temps du diagnostic de TSA (291).

Une étude cas-témoins publiée la même année décrit un groupe de 34 enfants ou adolescents d'âge moyen de 13 ans ayant reçu un diagnostic de TSA avant 5 ans, mais ne présentant plus aucun symptôme en lien avec le diagnostic et un fonctionnement dans les limites de la normale dans le domaine des interactions sociales et de la communication. Le nombre de ces enfants n'est pas rapporté au nombre d'enfants initialement diagnostiqués, ne permettant pas de préciser la proportion des enfants susceptibles de sortir des critères de diagnostic de TSA ; toutefois, l'auteur évoque la proportion de 17 % d'enfants concernés (données introductives) (292).

La stabilité d'un diagnostic de TSA porté avant 3 ans a été étudiée en 2015 dans une cohorte de puinés d'enfants avec TSA (n = 418) aux États-Unis. Les résultats suggèrent, à 36 mois, une stabilité d'un diagnostic de TSA porté à 18 mois de 93 % (41/44) et la stabilité d'un diagnostic de TSA porté à 24 mois de 82 % (65/79). Il y avait peu d'enfants pour lesquels un diagnostic de TSA porté à 18 ou 24 mois n'a pas été confirmé à 36 mois (293).

4.1.6 Avis du groupe de travail

En l'absence de biomarqueur spécifique du TSA, son diagnostic est clinique, et réalisé selon une approche pluriprofessionnelle, coordonnée, par une équipe spécialisée dans les troubles neurodéveloppementaux et le TSA. Ce diagnostic ne se réduit pas à l'utilisation d'outils.

La démarche diagnostique est graduée, relevant d'équipes de proximité de 2^e ligne, en pédopsychiatrie, en pédiatrie, en CAMSP ou selon d'autres organisations en fonction des territoires. L'évaluation doit être réalisée dans des contextes variés pour évaluer la stabilité des signes cliniques, d'où l'intérêt du bilan multidisciplinaire effectué en équipe. Une approche multidisciplinaire ne peut se concevoir comme une addition de bilans effectués par plusieurs professionnels, mais nécessite une coordination, essentielle à l'interprétation des résultats.

Le diagnostic de TSA relève d'une démarche médicale. Il ne peut se réduire au seul résultat d'une échelle diagnostique. La démarche comporte l'anamnèse appuyée par les observations parentales et l'observation clinique de l'enfant (directe et indirecte). Elle peut être structurée au moyen d'outils standardisés que la plupart des professionnels spécifiquement formés aux troubles du neurodéveloppement peuvent faire passer : l'anamnèse au moyen de l'ADI, et les observations cliniques au moyen de l'ADOS, la CARS, l'ECA-R ou la SRS (prochainement disponible en France). Une ECA parents est également en cours de validation. Le choix effectué par le groupe de travail repose sur les qualités psychométriques de ces outils et sur des aspects pratiques (disponibilité en français, libre de droits, durée de passation).

Il est souligné, en référence au DSM-5, la remise en question de la valeur diagnostique du score de sévérité de l'ADOS, en l'absence de seuil minimum de la deuxième dimension (la deuxième dimension comprend les mouvements stéréotypés, la flexibilité, les intérêts restreints, les particularités sensorielles). Ainsi, certains enfants pourraient être considérés comme présentant un TSA au score de l'ADOS, alors qu'ils ne présentent aucun signe dans la deuxième dimension. De ce fait, ces enfants ne présentent plus les critères diagnostiques du DSM-5.

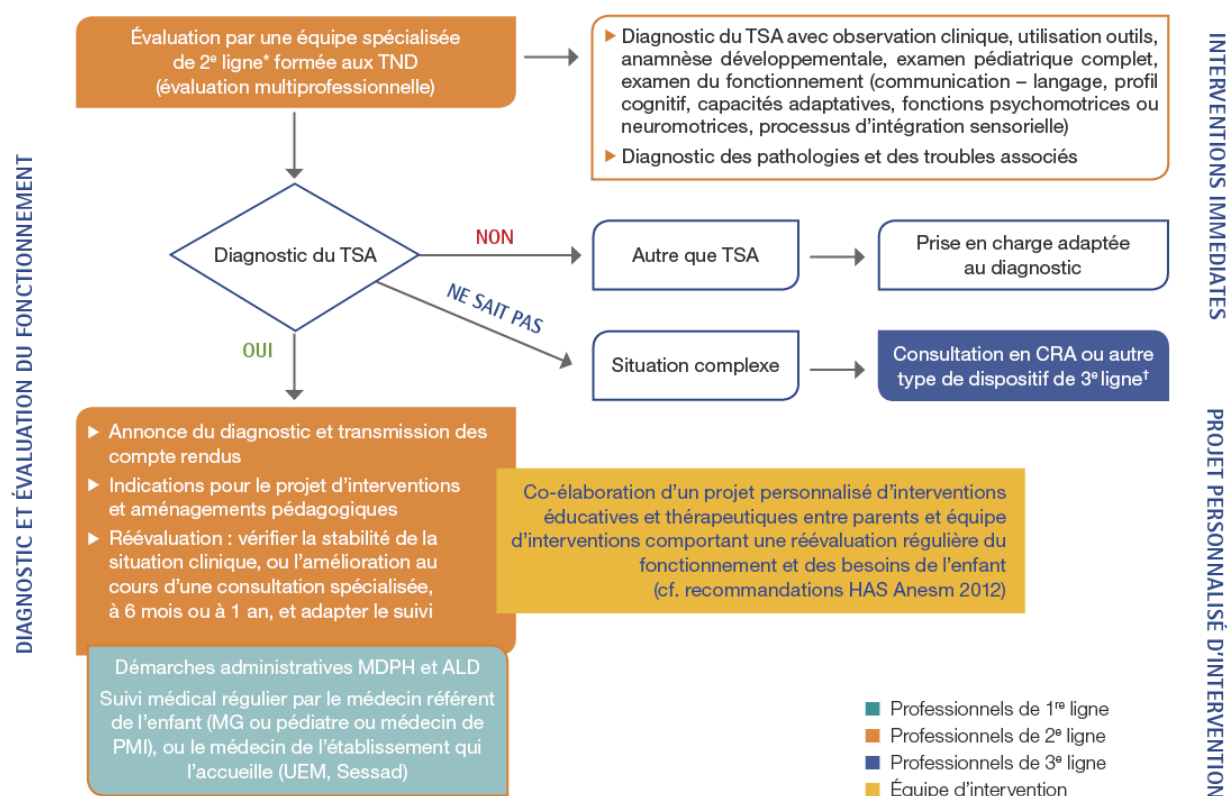
Les critères qualifiant une situation complexe nécessitant le recours aux équipes de 3^e ligne sont définis comme suit :

- diagnostic différentiel difficile à établir ;
- troubles associés multiples, développementaux, somatiques, sensoriels, comportementaux, psychiatriques ;
- situations particulières : par exemple : intrication importante avec des troubles psychiatriques ou un trouble du développement de l'intelligence de niveau de sévérité grave ou profond ; présentation clinique atténuée ou repérée tardivement ; tableaux cliniques atypiques ; etc. ;
- désaccord sur le plan diagnostique.

Il n'a pas été identifié d'études méthodologiques qui montrent la validité des tests projectifs dans la démarche diagnostique du TSA. Par ailleurs, ces outils n'ont pas fait consensus.

4.1.7 Recommandations HAS 2018

La deuxième étape du parcours de l'enfant et de sa famille correspond à la démarche diagnostique en vue de confirmer ou non un TSA (figure 2). Elle concerne principalement les équipes de 2^e ligne, en étroite collaboration avec le médecin assurant le suivi habituel de l'enfant. Toute structure de 2^e ligne peut réaliser des diagnostics de TND puis de TSA dès lors qu'elle a les compétences requises et pose des diagnostics selon les recommandations. Une équipe de 2^e ligne qui ne serait pas en mesure de poser ces diagnostics doit orienter le plus rapidement possible l'enfant vers une équipe en capacité de réaliser la démarche diagnostique.



*Équipes de pédopsychiatrie (services de psychiatrie infanto-juvénile dont centres-médico-psychologiques - CMP), services de pédiatrie, centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP), réseaux de soins spécialisés sur le diagnostic et l'évaluation de l'autisme ou praticiens libéraux coordonnés entre eux par un médecin. † Professionnels exerçant en centre ressources autisme (CRA) ou en centre hospitalier pour des avis médicaux spécialisés complémentaires, notamment en neuropédiatrie, génétique clinique et imagerie médicale.

Figure 2. Parcours en vue du diagnostic de TSA chez l'enfant

Le diagnostic de TSA est un diagnostic clinique.

Un diagnostic initial de TSA est possible chez l'enfant dès l'âge de 18 mois, et il est recommandé de le formuler en référence au DSM-5 (en attendant la CIM-11) (Annexe 3). Avant cet âge, un diagnostic de trouble du neurodéveloppement (TND) est mieux approprié en raison des difficultés d'un diagnostic formel et du caractère hétérogène et non spécifique des trajectoires précoces de développement.

Il s'agit d'un diagnostic médical qui s'appuie sur une synthèse des informations apportées par les différents professionnels paramédicaux et psychologues ayant contribué à la démarche clinique approfondie visant l'examen de l'ensemble des dimensions du développement.

S'il est nécessaire d'utiliser des instruments standardisés pour le diagnostic, la démarche diagnostique ne peut se résumer à leur utilisation qui n'est qu'une aide au jugement clinique (Annexe 8).

En raison du caractère multidimensionnel des signes cliniques du TSA, l'abord clinique doit être pluriprofessionnel (en particulier pédopsychiatres, pédiatres, psychologues et professionnels de rééducation) et impliquer des professionnels expérimentés et spécifiquement formés aux troubles du neurodéveloppement et aux autres troubles de l'enfance, et non pas seulement au TSA.

Ces professionnels doivent veiller à se coordonner entre eux pour assurer la cohérence du processus diagnostique et interpréter ses résultats.

La démarche diagnostique ne relève pas immédiatement d'un centre de ressources autisme (CRA) ou d'un autre type de dispositif de 3^e ligne (6) (par exemple, services hospitaliers dédiés au TSA) qui doivent traiter préférentiellement les situations les plus complexes (cf. encadré) ; il est recommandé que la démarche diagnostique relève d'une équipe spécialisée de proximité¹², en particulier équipe de 2^e ligne constituée de professionnels spécifiquement formés au trouble du neurodéveloppement et au trouble du spectre de l'autisme : équipes de pédopsychiatrie (service de psychiatrie infanto-juvénile dont centres médico-psychologiques - CMP), services de pédiatrie, centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP), centre médico-psycho-pédagogique (CMPP), réseau de soins spécialisés sur le diagnostic et l'évaluation de l'autisme¹³ ou praticiens libéraux coordonnés entre eux par un médecin.

Critères qualifiant une situation complexe :

- diagnostic différentiel difficile à établir ;
- troubles associés multiples, développementaux, somatiques, sensoriels, comportementaux, psychiatriques ;
- situations particulières, comme par exemple : intrication importante avec des troubles psychiatriques ou un trouble du développement de l'intelligence de niveau de sévérité grave ou profond ; présentation clinique atténuée, ou repérée tardivement ; tableaux cliniques atypiques ; etc. ;
- désaccord sur le plan diagnostique.

► Points de vigilance

Comme souligné par le DSM-5, dans le diagnostic de TSA, « *les symptômes de TSA doivent être présents dès la petite enfance, mais ils peuvent ne se manifester pleinement que lorsque la limitation des capacités empêche de répondre aux exigences sociales* ».

Le diagnostic de TSA peut être particulièrement difficile à établir chez les enfants dont l'âge de développement est inférieur à 18 mois, mais aussi, quel que soit l'âge, chez les enfants et adolescents pour lesquels on ne dispose pas de possibilités de description de l'histoire développementale précoce et dans le cas où des troubles psychiatriques, d'autres troubles neurodéveloppementaux ou somatiques sont associés au TSA.

La littérature suggère qu'au cours du temps, une minorité d'enfants avec un diagnostic de TSA peut présenter des évolutions dans lesquelles ils ne remplissent plus les critères de diagnostic du TSA, soit par progrès intrinsèques, soit par stratégies de compensation. Ces évolutions sont davantage susceptibles de survenir chez des enfants sans trouble du développement intellectuel associé. Les troubles associés présentent aussi une évolution qu'il faut repérer et évaluer.

4.2 Mesure des « intelligences » dans l'autisme

4.2.1 Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

La FFP-HAS recommande que différents domaines du développement soient systématiquement examinés, tout en sachant qu'il n'y a pas de procédure ou de tests standards ; et que les tests non spécifiques à l'autisme soient adaptés. L'évaluation du fonctionnement comporte :

- une observation clinique dans une situation semi-structurée ;

¹² Par exemple, équipe diagnostic autisme de proximité (EDAP), équipe de diagnostic et d'intervention précoce en autisme (EDIPA), Unité régionale d'évaluation des troubles neurodéveloppementaux (URETND), etc.

¹³ Par exemple, réseau ANAÏS.

- un examen psychologique, indispensable pour déterminer le profil intellectuel et socioadaptatif, avec des tests non spécifiques à adapter à l'autisme (par exemple : Brunet-Lézine, tests de Weschler, K-ABC ; mais aussi échelle de Vineland et PEP-R) ;
- un examen du langage et de la communication indispensable pour évaluer les aspects formels (parole et langage sur les versants expressif et réceptif ainsi que les praxies) et pragmatiques (attention conjointe et autres actes de communication), ainsi que le langage écrit si besoin, voire le langage gestuel. Le choix des tests dépend du profil de l'enfant ;
- examen du développement psychomoteur et sensorimoteur – Il est indispensable pour examiner la motricité (globale et fine), les praxies et l'intégration sensorielle.

4.2.2 Recommandations publiées depuis 2005

Le NICE recommande d'envisager les évaluations nécessaires pour construire le profil de chaque enfant et donne des exemples sans préciser les outils (31) : compétences intellectuelles et style d'apprentissage ; compétences scolaires ; parole, langage et communication ; capacités motrices fines et globales ; comportement adaptatif ; particularités sensorielles ; etc

Le SIGN recommande que tous les enfants et adolescents avec un TSA aient une évaluation complète de la parole, du langage et de la communication qui devrait orienter les interventions (97). Une évaluation du fonctionnement intellectuel neuropsychologique et adaptatif devrait être envisagée chez les personnes avec TSA.

4.2.3 Études

La base de comparaison : dans le monde des sciences sociales, « évaluer, c'est comparer ». La base de comparaison pour l'intelligence est l'âge chronologique. Deux solutions sont généralement proposées. La première s'appuie sur la notion de quotient intellectuel au sens de Stern, dans lequel le rapport est celui de l'âge mental sur l'âge chronologique (multiplié par 100 pour éviter les nombres décimaux). Il est utilisé chez l'enfant jeune, de moins de 30 mois, et porte sur la motricité, les premières productions linguistiques, les comportements qui relèvent de la socialisation, etc. La seconde a aussi conservé le même concept, celui de « Quotient intellectuel », alors qu'il s'agit en fait d'une distance à la moyenne. Cette dernière étant celle de la distribution des performances des sujets de même âge chronologique : la formule de transformation étant la suivante : $QI = 100 + 15 \frac{[x-m]}{\sigma}$ dans laquelle x est le score brut du sujet, m et σ la moyenne et l'écart-type de la distribution normalisée de sujets de même âge. Dans cette acception, on notera que la distribution est bornée entre -3σ et $+3\sigma$, c'est-à-dire entre des QI compris entre 55 et 145. La seconde formulation est utilisée à partir de 30 mois, à la fois pour des raisons théoriques et pratiques : théorique : une relative prédiction et une relative stabilité des notes standardisées commencent à apparaître à cet âge ; et pratique, dans la mesure où c'est aussi l'âge du début de la scolarisation en « classe maternelle » dans beaucoup de pays.

Les transformations développementales : il n'est guère possible d'utiliser les mêmes épreuves avec des sujets d'âges différents : des fonctions nouvelles vont apparaître, d'autres vont changer de sens, les problèmes à résoudre vont se complexifier, les contenus d'apprentissage se modifier, etc. On peut complexifier le contenu des tâches, mais à un moment ou un autre, il faudra aussi introduire d'autres contraintes comme le temps de réponse, ce qui risque de changer la nature de l'épreuve en mobilisant d'autres mécanismes. La réponse est donc de changer d'instrument, les changements correspondant aux changements structuraux de l'organisation des savoirs fabriqués dans un cadre scolaire. Ce changement d'instrument nécessaire va bien entendu rendre plus compliquées les comparaisons des évaluations test-retest.

4.2.4 Évaluer les intelligences des enfants avec TSA

Comme dit précédemment, les enfants avec TSA, notamment ceux sans langage expressif, se prêtent mal à une évaluation basée sur les modèles hiérarchiques. L'utilisation de ces derniers conduit à une sous-estimation de leurs possibilités intellectuelles. Une première solution pour

évaluer leurs niveaux intellectuels consiste à utiliser les indices non verbaux des échelles généralistes. C'est le cas pour les échelles de Wechsler qui proposent un Indice Non Verbal INV (294). Cet indice a été construit pour les enfants malentendants, présentant un retard/trouble du langage, un trouble de la communication (ex. TSA), une déficience intellectuelle légère ou pour les enfants bilingues. L'INV est dérivé des résultats aux subtests qui ne requièrent aucune réponse verbale. L'INV procure une meilleure estimation du niveau global d'aptitude que le QIT pour les populations cliniques concernées. Malgré cela, les enfants avec TSA obtiennent des résultats moindres à cet indice, probablement parce que la compréhension verbale est un peu mobilisée dans la compréhension des consignes et que les réponses sollicitent la motricité à fonction expressive, comme le pointer.

Une deuxième solution consiste à évaluer « l'intelligence » de façon indirecte, notamment au travers des comportements adaptatifs (Échelle de Vineland). Dans ce cas de figure, il convient de ne retenir que la sous-échelle « Vie quotidienne » pour laquelle les scores obtenus sont relativement indépendant des évaluations de type QIT (295). Malgré cette remarque, les résultats restent inférieurs aux normes, probablement parce que les mécanismes mobilisés dans la résolution des tâches au quotidien engagent la motricité dans ses composantes d'apprentissage par observation, d'imitation, et l'on sait que le répertoire moteur de ces enfants, souvent par manque d'exercice, peut être assez pauvre. Par contre, ces mêmes tâches ne nécessitent pas de prendre en compte le contexte pour les exécuter (faire son lit, mettre le couvert) et ne pénalisent pas en soi les enfants avec TSA. On notera que les étalonnages « développementaux » donnent des résultats catastrophiques et devraient ne pas être utilisés avec ces enfants.

Dans le Tableau 8, sont recensés, à titre indicatif, les outils fabriqués pour « capturer » cette notion de « comportements adaptatifs ».

Tableau 8. Évaluation indirecte de l'intelligence : les « comportements adaptés »

Instrument (auteur)	Âge	N. total			Fidélité		Validité			Analyse Factorielle	Critères ou norme
		Item	Cat.	Ss Cat.	Test- Retest	Inter- Juges	Construit	Contenu	Concomitante		
ÉQCA Tassé et Maurice , 1993 (296)	3- 65+	225 Comp. Adaptatifs 99 Comp. Inadéquats	7	35	Niveaux 0,90 – 0,97	Niveaux 0,74 - 0,94	Instrument développé pour une évaluation critériée	Évalué par 20 experts	VABS, ABI, ABS, ÉMCA (Pilon), CLSCS (Cain), et CAB (Hunsucker), ?	Trois adaptatifs Deux maladaptifs	Critérié
ÉQCA- VS Morin et Maurice , 2001 (297)	6-12	Enseig : 173 Parent : 214	10		0,92	0,83	Analyse factorielle	Dix domaines de AAMR (1992)	Cognitive Assessment Scale (CAS)	Facteurs développementaux, parent et enseignant	Critérié et normatif (à venir)
ABS- RC :2 Nihira et al. (1993) (298)	18- 60+	73	10	21	0,88 - 0,99	0,83 - 0,99	Résultat selon le groupe d'âge	Indice de discrimination des items allant de 0,45 - 0,73	Résultat comparé avec VABS et ABI Brown et Leight., 1986 (299)	Trois adaptatifs Deux maladaptifs	Normatif US
Vineland- II	0-90	383 Comp. Adaptatifs	4	11	0,83- 0,96	0,74- 0,87	Progression	Validité établie	Résultat comparé avec	3-6 ans : quatre	Normatif US

Sparrow <i>et al.</i> , 2015 (300)		50 Comp. Inadéquats					développementale	sur une banque de 3 800 items Évalué par 12 experts (1 328 items révisés)	ABAS-II, VABS, BASC-2, WISC-III et WAIS-III	facteurs 7 ans et + : trois facteurs	
VABS Sparrow <i>et al.</i> , 1984 (301)	0-19	129	4	11	0,81 - 0,86	0,62 - 0,78	Progression développementale	Validité établie sur une banque de 3 000 items	Résultat comparé avec K-ABC de Kaufman (1983)	Deux maladaptifs	Normatif US
SIB-R Bruininks <i>et al.</i> , 1996 (302)	0-80+	259	4	14	0,83-0,97	0,58-0,88	Analyses selon l'âge et contenu des définitions	Basé sur la version originale du SIB	Woodcock-Johnson-R : 0,82	Aucune	Critérié et normatif US
ABAS Harrison, 2000 (303)	5ans-adulte	Adulte : 239 Parent : 232	10	-	0,85-0,96	0,59-0,83	Dix domaines AAMR (1992)	Basé sur 1 000 items rédigé par auteurs	WISC III : 0,44 Vineland : 0,82	Un facteur : habileté adaptative	Normatif Population US
ABAS-II Harrison et Oakland, 2003 (304)	0 à adulte	Adulte : 239 Parent : 232 Enseign : 193	10	-	0,86-0,99	0,82-0,93	Dix domaines AAMR (1992)/ trois dimensions AAMR 2002	Basé sur 1 000 items rédigé par auteurs	Résultat comparé avec VABS, SIB-R, BASC, WPPSI-III, WISC-III, WISC-IV, WAIS-III, WASI, SB-IV, WIAT	Un facteur : habileté adaptative	Normatif Population US

Cat. : nombre de catégories ; Ss cat. : nombre de sous-catégories.

Une troisième solution, enfin, consiste à utiliser des « *Baby-tests* » (échelle de développement psychomoteur de Brunet-Lézine (305), échelle de Denver (306-308), Inventaires français du développement communicatif (309), (voir Annexe 6)). Rappelons que ces derniers ont été construits pour une utilisation chez l'enfant « normal » entre 0 et 30 mois. Leur emploi chez l'enfant avec TSA plus âgé pose des problèmes compliqués. Faire l'hypothèse qu'un enfant TSA de 4 ou 5 ans puisse « penser » et donc se développer comme un bébé « ordinaire » de 10 mois est une hypothèse discutable, sinon à dire que le « développement autistique » se résume à un développement retardé.

L'échelle française de Brunet-Lézine (305, 310) (Annexe 6) évalue le développement de la première enfance (0-30 mois) selon quatre domaines : la posture, la coordination, le langage et la sociabilité. Il s'agit de la version révisée. Les données recueillies permettent de calculer deux types de quotients de développement : le quotient de développement global qui situe les acquisitions d'un enfant par rapport au groupe d'enfants de même âge, et les quotients de développements partiels correspondant à chaque domaine exploré. Elles permettent aussi la réalisation de profils développementaux, et le mode de calcul des âges permet de prendre en compte la prématurité. La dernière version date de 2001 (305) et mériterait peut-être une réactualisation. On notera

également que, dans le cadre d'un test-retest, cette échelle s'avère sensible à la régression du développement linguistique présenté par certains enfants avec TSA.

► Les instruments généralistes qui proposent un quotient global d'« intelligence »

L'Annexe 9 précise les caractéristiques des tests et échelles décrits ci-dessous.

WPPSI-IV : Échelle d'intelligence de Wechsler pour la période préscolaire et primaire — quatrième édition

La WPPSI-IV (294) se présente sous deux formes distinctes : une première pour les plus jeunes à partir de 2 ans 6 mois, puis une seconde pour les enfants à partir de 4 ans à 7 ans 6 mois. Elle prend donc le relais des *baby-tests*, mais cette fois-ci avec une mesure différente du QI (mesure des écarts à la norme pour une même tranche d'âge).

Par ailleurs, on trouve des références pour dix groupes cliniques : haut potentiel, retard mental léger et modéré, retard de développement cognitif, facteurs de risques développementaux, trouble déficit de l'attention/hyperactivité, comportement perturbateur, troubles du langage expressif, troubles du langage de type mixte, expressif et réceptif, trouble autistique, syndrome d'Asperger. Les données sont américaines, et les critères diagnostiques sont précisés dans le manuel d'interprétation.

L'interprétation des résultats des enfants avec TSA dans ce type d'épreuve est très compliquée. L'administration d'épreuves dont la fonction est l'évaluation présuppose une interprétation correcte de la situation, de sa finalité, et présuppose que les tâches proposées fassent sens pour le sujet. Sur ces deux conditions, nous savons encore peu de choses sur les enfants avec TSA, et toute lecture normative chez les personnes avec TSA mériterait d'être vraiment nuancée.

PMR : Progressive Matrices de Raven

Les Matrices progressives de Raven (souvent simplement appelées « matrices de Raven ») sont une famille de tests d'intelligence à choix multiples créée à l'origine par John Carlyle Raven en 1936 (311), puis rééditée en 1998 et révisée en 2003 (312). Lors de chaque question, le candidat est prié de compléter une série. Beaucoup de questions sont présentées sous forme d'une matrice mathématique 3x3 ou 2x2, ce qui a donné son nom à cette méthode. Selon leur auteur, les matrices progressives de Raven ainsi que les tests de vocabulaire mesurent tous les deux le domaine de l'intelligence générale telle qu'identifiée à l'origine par Charles Spearman. Elles mesurent la capacité à raisonner clairement et à appréhender la complexité, toutes deux, des aptitudes déductives, ainsi que la capacité à retenir et reproduire des motifs d'information, parfois appelée capacité de reproduction.

Les matrices sont proposées sous trois formes différentes au participant, correspondant à trois types de capacités différentes :

- « matrices progressives standard » : il s'agit de la forme originelle des matrices, publiées dès 1938. Le livret comprend cinq sets (d'A à E) de 12 questions chacun (A1 à A12 jusqu'à E12 par exemple) ; ces questions sont ordonnées par difficulté progressive, demandant à chaque étape des aptitudes cognitives d'encodage et d'analyse de l'information de plus en plus poussées. Toutes les questions sont présentées en noir et blanc ;
- « matrices progressives colorées » : destinés aux jeunes enfants, aux plus âgés ou aux personnes atteintes de problèmes d'apprentissage, ces tests contiennent deux sets A et B avec un set additionnel de 12 questions dénommées « Ab ». La plupart des questions sont présentées sur fond coloré afin de stimuler visuellement les personnes testées. Néanmoins, le dernier set B est présenté en noir et blanc afin de permettre, au cas où le participant excède les prévisions, de venir reprendre sur le test standard à partir du stade C ;
- « matrices progressives avancées » : la forme avancée des matrices contient 48 questions, distribuées en un set de 12 (set I) et un autre de 36 (set II). Les questions sont à nouveau représentées en noir sur fond blanc et présentent un facteur de difficulté progressive dans les

deux sets. Cette version est adaptée aux adultes et adolescents présentant une intelligence au-dessus de la moyenne.

Il existe également des versions dites « parallèles » des matrices standard et colorées, publiées en 1998 (313). Ces versions parallèles ont été développées pour diminuer les problèmes dus à la familiarité du public avec les matrices de Raven. Les questions des différentes versions parallèles ont été sélectionnées pour produire le même taux de bonnes réponses que les questions de la version d'origine de chaque test. Une forme étendue : les matrices progressives, les *Standard Progressive Matrices Plus*, a été publiée au même moment afin d'offrir une discrimination plus fine entre les jeunes adultes plus compétents que la moyenne.

Les résultats obtenus par Mottron (314) ont mis en évidence que les personnes avec TSA obtenaient de meilleurs résultats aux tests de Raven qu'aux tests de QI comme le Wechsler. L'enfant obtient aussi de meilleurs résultats en moyenne que les autres enfants, même s'ils sont un peu moins élevés que ceux des personnes non autistes. Les auteurs en ont conclu que « l'intelligence a été sous-estimée chez les personnes avec TSA », au moins pour certains types de tâches. De plus, les personnes avec autisme fournissent de meilleures réponses aux tests de Raven, et dans un temps plus court en comparaison de personnes neurotypiques.

VABS-II : Échelles de comportements adaptatifs Vineland — seconde édition. Sparrow et al., 2015

Les Échelles de comportement adaptatif de Vineland (VABS), Sparrow et al., 1984 (301), explorent, dans le cadre d'une entrevue semi-structurée administrée au parent/soignant ou à un adulte qui possède une connaissance détaillée du fonctionnement de l'enfant, les comportements qui permettent à un sujet de repérer les normes et contraintes de son milieu et de s'y conformer. Cette définition peut correspondre à une certaine acception de « l'intelligence », même si elle en présente certaines restrictions. En effet, certains comportements « intelligents » ne nécessitent pas une adaptation, mais une modification de son environnement ou un départ de ce dernier. Ceci étant dit, le terme « adaptatif » montre aussi que le sujet doit être actif dans ce processus.

Dans l'échelle sont listés, dans une perspective développementale, les comportements jugés pertinents chez les personnes âgées de 0 à 90 ans. Ces comportements adaptatifs portent sur quatre grands domaines : la maîtrise des outils sociaux de communication (motricité à fonction expressive et langage), la socialisation et les interactions avec un partenaire, les habiletés nécessaires pour affronter les problèmes du quotidien et les compétences motrices (ce dernier domaine ne concernant que les enfants de moins de 6 ans). En outre, le VABS comprend une échelle de comportements problématiques [internalisés/externalisés]. L'échelle comprend ainsi 383 items, et deux formes [forme entretien et forme parent/intervenant]. Les données sont collectées sur une échelle de Likert en trois points, allant de « 0 » [toujours présent] à « 2 » [rarement ou jamais présent]. Une étude (315) a montré que 20 enfants avec TSA [moyenne d'âge 47,4 mois] ont fait d'importants progrès dans le domaine de la communication du VABS au bout d'une année ; toutefois, la faiblesse de l'échantillon ne permet guère de généraliser. Paul et al., 2004 (316), ont étudié les différences entre 20 enfants autistes « typiques » et 20 enfants « non typiques » âgés entre 4 et 11 ans. Les auteurs ont constaté que les différences entre les deux groupes n'étaient observées que dans des domaines très spécifiques, notamment en ce qui concerne l'utilisation du langage expressif. La version 2 [2015] est disponible en français (300), ce qui n'est pas encore le cas de la version 3.

Il est impossible de citer l'ensemble des travaux comparatifs ayant utilisé le VABS comme variable à expliquer, mais retenons que cet instrument est très sensible aux caractéristiques cliniques des différents groupes, et à leurs évolutions.

Mais cette échelle va trouver sa pleine mesure dans l'évaluation des handicaps intellectuels. Couplée à un test de QI, elle est probablement le meilleur marqueur de la sévérité du handicap et de l'intensité de la déficience [léger, moyen, grave, profond]. Par contre, elle en apprécie assez exactement les limitations de l'activité qui en sont la première conséquence.

On notera enfin que les étalonnages « développementaux », qui proposent des résultats en termes d'âge de développement, que ce soit en langue anglaise ou française, donnent peu satisfaction.

► Instruments « généraux » et spécifiques au TSA

L'Annexe 9 précise les caractéristiques des tests et échelles décrits ci-dessous.

PEP3 : Profil psychoéducatif [3^e éd.]

Le Profil psychoéducatif [3^e éd.] (317) a été spécialement conçu pour les enfants avec TSA âgés de 2 ans à 7 ans et demi. C'est un instrument qui évalue trois grands domaines : la communication, les habiletés motrices et les comportements problématiques, à l'aide de dix subtests. Les propriétés psychométriques du PEP3 ont été examinées par Fu *et al.*, 2009 (318, 319). Dans le cadre d'une traduction chinoise de l'instrument, les coefficients appréciant la cohérence interne [alpha de Cronbach] vont de 0,92 à 0,98. Concernant la fiabilité entre évaluateurs [ICC], les coefficients varient de 0,57 à 0,94 pour les subtests de Performance, et de 0,63 à 0,89 pour les scores composites [quatre notes sur 13 sont < 0,70]. L'erreur de mesure oscille entre 2,6 et 6,5 pts pour les scores composites, alors que, pour les subtests, les différences observées vont de 5,8 à 12,8 pts. Chen *et al.*, 2011 (320), ont évalué le critère de Stabilité/Changement et ont constaté que les correspondances entre les scores bruts (notes composites et la plupart des scores aux subtests) et leur transformation en âge de développement sont peu congruentes, alors qu'elles sont plus cohérentes dans le cadre d'une transformation en note centile. En l'absence d'hypothèses spécifiques, la qualité méthodologique de l'étude a été contestée. Dans une seconde étude, Fu *et al.*, 2012 (318), ont réexaminé la cohérence interne et ont trouvé des résultats différents (alpha de Cronbach entre 0,15 et 0,85). Cependant, en l'absence d'analyse factorielle, ces données méritent d'être nuancées. Dans la même étude, le coefficient de changement (« *responsiveness* ») examiné entre les rapports des soignants et les résultats au test va de 0,66 à 0,79, et la validité concourante réalisée avec l'échelle de Vineland (VABS) montre des corrélations qui varient de 0,04 à 0,82. Mais, encore une fois, la petite taille de l'échantillon (n = 20) empêche la généralisation de ces résultats.

BECS : Batterie d'évaluation cognitive sociale

La Batterie d'évaluation cognitive sociale (BECS) s'adresse aux enfants âgés de 4 mois à 12 ans présentant un risque de/ou un trouble du neurodéveloppement (DSM-5), tel qu'un trouble du spectre de l'autisme, un retard global du développement (enfant âgé de moins de 5 ans) ou un handicap intellectuel (enfant âgé > 6 ans), un trouble de la communication (trouble du langage, trouble de la communication sociale) et dont les niveaux estimés de développement sont compris entre 4 mois et 24 mois (321).

La BECS se compose de 16 domaines de développement regroupés à l'intérieur de deux grands domaines : cognitif et socio-émotionnel.

Le domaine cognitif comprend sept sous-domaines : 1) permanence de l'objet, 2) relations spatiales, 3) moyens pour atteindre un but, 4) causalité opérationnelle, 5) qualité d'organisation des schèmes, 6) jeu symbolique, et 7) image de soi.

Le domaine socio-émotionnel, quant à lui, regroupe neuf sous-domaines : 1) régulation du comportement, 2) interactions sociales, 3) attention conjointe, 4) langage expressif, 5) langage compréhensif, 6) imitation vocale, 7) imitation gestuelle, 8) relation affective, et 9) expression émotionnelle.

Les épreuves et les items sont hiérarchisés selon quatre niveaux de développement (4-8 mois, 8-12 mois, 12-18 mois et 18-24 mois) et sont associés à chacun des domaines. Chaque item est coté 0 (échec), 1 (réussite avec aide ou émergence) et 2 (réussite complète sans aide). Au terme de l'évaluation, il est possible d'apprécier le niveau de développement pour chacun des domaines, le niveau moyen du développement global, cognitif et socio-émotionnel, et de calculer un indice d'hétérogénéité développementale inter-domaines (322). Il est aussi possible de déterminer le type

de profil de développement de chaque domaine (homogène et stable, homogène et émergent, homogène et fragile, hétérogène et émergent, hétérogène et fragile).

L'étude de Thiebaut *et al.*, 2010 (323), rapporte les résultats d'une analyse de fiabilité et de certains éléments de validation. Les analyses sont basées sur la performance observée de 100 enfants atteints d'autisme et un échantillon de 35 enfants normaux.

► Instruments cliniques non spécifiques

L'Annexe 9 précise les caractéristiques des tests et échelles décrits ci-dessous.

Profil sensoriel (SP)

Le Profil sensoriel (324) est un questionnaire destiné aux parents/soignants qui apprécie les modalités des traitements sensoriels. Il repose sur l'hypothèse qu'il existe une modulation des systèmes attentionnels entre les seuils neurologiques (quantité d'informations nécessaire à la réponse neuronale) et réponses comportementales. Le questionnaire se compose de 125 items à coter sur une échelle de Likert en cinq points allant de presque jamais à presque toujours. Cette évaluation est divisée en trois grandes sections : le traitement sensoriel et ses modulations, les réponses comportementales et émotionnelles, et les 14 catégories qui servent à décrire le traitement sensoriel. Les réponses peuvent ensuite être rapportées dans un quadrant défini par deux axes de traitement sensoriel (avec deux polarités : recherche et évitement des sensations) et sensibilité (seuil élevé ou faible). Le PS peut être utilisé chez les enfants de 3 à 10 ans. La recherche de Brown *et al.* de 2008 sur un échantillon australien montre une bonne validité discriminante entre un sous-groupe d'enfants avec TDA et un sous-groupe d'enfants au développement typique (325).

Profil sensoriel version courte (SSP)

La version courte du Profil sensoriel (324) est un questionnaire de 38 items à coter sur une échelle de Likert en cinq points et destiné à apprécier les modalités des traitements sensoriels de l'enfant. Il se compose de sept sous-échelles (sensibilité tactile, visuelle, gustative/olfactive, sensibilité au mouvement, recherche de sensation, filtrage auditif, faible énergie). Deux articles (326, 327) ont examiné les propriétés psychométriques de cet instrument. Cependant, dans la recherche de O'Brien, le questionnaire utilisé était la version courte à laquelle les auteurs ont ajouté dix questions de la version longue et sept questions amenées par l'expérience clinique des auteurs. L'information fournie par ces derniers n'est pas suffisante pour évaluer la cohérence interne. Cependant, il est mentionné que cette échelle originale permet de classer (distinguer) correctement 80,9 % des enfants au développement typique de ceux qui présentent un trouble des apprentissages, et de ceux qui présentent un TSA (326). Wiggins *et al.*, quant à eux, y ont trouvé des arguments pour appuyer l'hypothèse selon laquelle les enfants avec TSA présentent beaucoup plus de particularités dans les différents traitements sensoriels que les enfants présentant des retards de développement cognitif, et selon laquelle ces particularités sensorielles sont associées à la limitation des intérêts et comportements tels qu'ils sont appréciés par l'ADOS (327).

ToPP : Test of Pretend Play

L'épreuve du jeu de faire semblant (ToPP), Lewis *et al.*, 1997, évalue la capacité de l'enfant à utiliser ses jouets de façon symbolique (indépendance entre le signifié et le signifiant : la ficelle devient un avion) (328). Cette échelle peut être administrée chez les enfants de 18 mois à 6 ans. Il évalue la façon dont l'enfant peut remplacer un objet par un autre, se référer à un objet absent comme s'il était présent, et attribuer des propriétés imaginaires à un objet (mettre de l'essence dans une petite voiture). Une seule étude s'est centrée sur les propriétés psychométriques de l'instrument, Clift *et al.*, 1998 (329). Ces derniers signalent une légère corrélation entre les scores au ToPP et les compétences langagières (appréciées par le FirstSTEP) ($r = 0,41$) chez des enfants dont on pouvait suspecter un risque de retard de développement et/ou de trouble et chez des

enfants au développement typique. Les données montrent également que le ToPP classe correctement 75,9 % des sujets (normal *versus* pathologique/retard) (329).

Échelle d'imitation de Nadel

L'imitation a un rôle clé dans le développement, du fait qu'elle exerce plusieurs fonctions essentielles à l'adaptation, parmi lesquelles une fonction d'apprentissage et une fonction de communication non verbale. Il est donc très important de l'évaluer avec précision lorsque l'on veut en faire un moyen de progression de l'enfant. Mais l'imitation n'est pas un phénomène unitaire. Elle est sous-tendue par des mécanismes différents selon ses formes et ses fonctions. Il n'y a pas une imitation, mais plusieurs types d'imitation. Il est donc important de décrire les compétences d'imitation de façon précise pour en distinguer les formes et les niveaux. C'est l'objectif de l'échelle d'imitation créée par Nadel (330). Elle se compose de trois parties destinées à évaluer trois aspects de l'imitation : imitation spontanée, imitation sur demande et reconnaissance d'être imité. La communication par l'imitation suppose la coordination synchrone et spontanée des deux facettes de l'imitation [imiter et être imité] dont les capacités sont évaluées par l'échelle. En ce qui concerne l'apprentissage, s'y ajoute l'analyse des capacités de l'enfant à imiter des actions nouvelles pour lui et des séquences plus ou moins complexes d'enchaînement d'actions simples.

Une formation est nécessaire pour s'entraîner à la passation, au filmage et au codage de l'échelle. La description fine qu'elle offre permet une appréciation de la motricité globale et fine, des relations moyens-buts, de la synchronie et du tour de rôle menant à un projet développemental individualisé.

ABC : Échelle de comportements aberrants

L'Échelle de comportements aberrants (*Aberrant Behavior Checklist*) comporte 58 items (331). Elle a été conçue pour aider les aidants à repérer les comportements problématiques chez des sujets présentant des troubles du développement. Les caractéristiques psychométriques de l'ABC ont été étudiées dans trois études (332-334). La cohérence interne a été rapportée comme bonne (les coefficients alpha de Cronbach varient de 0,68 à 0,90). Par contre, la fiabilité inter-cotuteurs (évaluations entre parents et enseignants) semble médiocre (corrélations moyennes de Spearman : 0,62, 0,50 et 0,83) (332). La validité de structure est tout à fait satisfaisante avec une organisation en cinq facteurs, même si les résultats de la sous-échelle d'irritabilité sortent un peu de la structure ainsi définie (333). Il convient cependant de nuancer ces propos, dans la mesure où, dans l'échantillon des sujets avec autisme, les items caractérisant l'automutilation sont bien regroupés en un seul facteur, mais les comportements d'irritabilité et d'hyperactivité sont, quant à eux, maintenant associés. Sigafos *et al.* ont également retrouvé une organisation en cinq facteurs fortement corrélés entre eux (332). Cependant, la faible taille de l'échantillon ($n = 32$) ne permet guère la généralisation de ces données. Concernant les qualités de discrimination intergroupes cliniques, la validité semble tout à fait acceptable (334). Par ailleurs, la validité concomitante montre des corrélations positives avec des psychopathologies jugées comme équivalentes dans des outils beaucoup plus généralistes et d'évaluation à large spectre comme la CBCL : Échelle d'hétéro-évaluation par les parents (*Child Behaviour Check List*, 6-18 ans) (335).

Enfin, pour clore cette liste non exhaustive, on peut citer une échelle française (Par-DD-qol (336)) qui n'a pas encore donné lieu à un travail de publication internationale, mais qui, par contre, a été utilisée dans de nombreuses thèses universitaires, et dans des versions différentes (allemande, arabe, indienne). Dans l'état actuel des choses, elle peut aussi servir de guide d'entretien pour explorer l'impact sur la qualité de vie des parents d'enfant avec TSA.

Par-DD-qol, Questionnaire d'auto-évaluation de l'altération de la qualité de vie parentale liée aux troubles de l'enfant

Ce questionnaire a pour but d'évaluer l'impact sur la qualité de vie des parents. La validation du questionnaire (17 items) (336) a mobilisé 590 parents de 349 enfants avec trouble du

développement du spectre de l'autisme. Une approche complémentaire de la validité trans-nosographique a été effectuée auprès de 304 parents d'enfants sans troubles du développement et hospitalisés en pédiatrie. L'étude multitraits permet de déterminer trois scores : total, adaptatif et émotionnel. Les résultats sont en faveur d'altérations plus importantes de la qualité de vie des parents d'enfants autistes comparativement à ceux d'enfants non autistes et hospitalisés en pédiatrie. Ils montrent que ce questionnaire, court et utilisable en pratique clinique de routine, a de bonnes qualités psychométriques et peut permettre d'évaluer la qualité de vie de chacun des parents de façon indépendante. L'étude de sa validité de contenu, de la sensibilité au changement et d'une utilisation générique d'évaluation de la qualité de vie parentale liée aux troubles de l'enfant demande cependant à être poursuivie.

► Les autres examens spécialisés (langage, motricité)

L'Annexe 9 propose des exemples de tests et échelles décrits ci-dessous avec leurs caractéristiques.

Le langage

L'examen du langage relève des actes professionnels des orthophonistes¹⁴. Il permet d'étudier toutes ses composantes (phonologiques, syllabiques, lexicales, morphologiques, sémantiques, syntaxiques, morphosyntaxiques) et leur utilisation dans un contexte interactif, et ceci en compréhension et production.

« Communiquer » implique de disposer d'outils verbaux (le langage et ses produits que sont les langues), mais aussi non verbaux (comme les postures, les gestes, les émotions en production), de coder-décoder des messages et de repérer les intentions de communication d'un partenaire. Pour cette raison, l'examen de la communication relève préférentiellement d'une approche pluridisciplinaire pour prendre en compte ces différentes composantes.

Le développement de la fonction linguistique dans le TSA est particulier. Beaucoup d'enfants avec TSA commencent à produire quelques mots aux alentours de 18 mois, puis traversent une période de régression et/ou de stagnation jusqu'à l'âge de 60 mois, c'est-à-dire 3 ou 4 ans plus tard. À partir de ce moment, les scénarii développementaux sont pluriels (337) : absence de production (10 %), production pauvre et peu fonctionnelle (20 à 30 %) et langage avec syntaxe (50 à 60 %). Cette production retardée s'accompagne très souvent d'« écholalies différées », comme si l'enfant répétait des séquences trop longtemps mémorisées et empêchées d'expression. Ces séquences répétées prendront peu à peu place dans le contexte et pourront être interprétées par l'entourage.

Dans le développement de la chaîne linguistique, le meilleur prédicteur de la production est donc la compréhension (avant de produire du lexique, il faut se le représenter). On notera que le script développemental est le même que celui de l'enfant typique : phonèmes, mots, association de mots, phrase simple, phrase complexe, etc. Seul le rythme d'acquisition varie ainsi que les trajectoires évolutives. On peut donc penser que, comme dans le développement typique, la notion de masse critique est un bon prédicteur d'un changement de phase (passage de la compréhension à la production). L'examen du lexique en compréhension est donc une nécessité de l'évaluation du langage, notamment comme prédicteur du développement de ce dernier. Ce n'est pas le seul paramètre de contrôle (motricité oro-faciale, tonus de la langue, prise en compte du contexte, etc. sont d'autres variables à explorer), mais c'est probablement celui auquel les parents sont le plus sensibles.

La motricité

Les premières formulations cliniques du TSA pouvant avoir valeur de signes d'alerte chez le bébé sont sensorimotrices. Ces formulations comportementales vont changer de moyens, et se décliner dans des registres différents avec l'avancée en âge. Ces particularités initiales se traduiront

¹⁴ Cf. [Article R. 4341-1 du Code de la santé publique](#).

souvent au moment du diagnostic par des limitations du répertoire moteur, ce qui, de manière contingente, pourra se repérer dans le cadre de la motricité à fonction expressive, mais également dans l'exploration et la manipulation des objets du quotidien. Elles devront donc être évaluées au même titre que les particularités des différents traitements sensoriels. La mise en place d'un environnement optimal pour ces enfants, outre le fait d'amenuiser certains comportements problématiques, peut modifier considérablement leur fonctionnement, notamment dans le cadre des apprentissages par observation.

4.2.5 Synthèse et conclusion

Dans le Tableau 9, sont présentées les qualités psychométriques des quelques instruments, généralistes ou non, dont les différentes validités ont été publiées d'après la revue systématique de McConachie (251).

Tableau 9. Qualités psychométriques PEP3, VAB, ToPP et ABC (*Aberrant Behavior Checklist*)

	PEP3	VAB	ToPP	ABC
Cohérence	+	ND	ND	+
Test-retest	ND	ND	ND	ND
Inter-juges	+	ND	ND	-
Construit	ND	ND	ND	ND
Structurale	ND	ND	ND	+++
Convergente	ND	ND	++	ND
Inter-groupes	ND	+	++	+
Critérielle	ND	ND	ND	+
Stabilité	ND	ND	ND	ND
Changement	?	?	ND	ND
+++ ou --- : niveau de preuve fort ; ++ ou -- : niveau de preuve modéré ; + ou - : niveau de preuve limité ; +/- : niveau de preuve contradictoire ; ? : niveau de preuve inconnu ; Source : d'après McConachie <i>et al.</i> (251)				

Cette revue de la littérature, centrée sur les qualités psychométriques des outils utilisés dans l'évaluation du TSA, masque la grande diversité des pratiques dans les pays qui ont mis en place des processus standardisés d'évaluation. Notre revue nous amène à constater des points à améliorer. Parmi ces derniers, on peut citer :

- les qualités psychométriques des outils (même chez ceux qui font consensus au plan international) mériteraient d'être développées. En effet, dans beaucoup de travaux qui abordent cette dimension, les effectifs sont souvent très faibles et fragilisent la généralisation des résultats obtenus ;
- la VABS, qui s'est imposée comme un outil incontournable dans l'évaluation de l'intensité du handicap intellectuel souvent associé au TSA, mériterait des études de validations complémentaires, notamment dans son aspect développemental ;
- enfin, il conviendrait de mettre au point de nouveaux outils de mesure de l'évolution, qui soient en relation avec les effets des premières interventions, ou avec les transformations naturelles dans le TSA, marqueurs qui se distancieraient des critères qui servent actuellement au diagnostic.

4.2.6 Avis du groupe de travail

L'évaluation initiale du fonctionnement de l'enfant est une évaluation clinique individualisée, précise, détaillée, et dans des contextes variés portant sur les différents aspects du développement et du fonctionnement de l'enfant et sur son environnement (évaluation multidimensionnelle). Cette évaluation relève d'une démarche coordonnée. Elle est réalisée par des équipes de 2^e ligne.

Elle repose sur des observations directes et indirectes recueillies auprès des proches de l'enfant, en particulier ses parents, mais aussi auprès des professionnels des lieux d'accueil du jeune enfant et de l'école.

Elle s'appuie également sur des batteries de tests standardisés appropriés à l'âge de l'enfant, à son profil de développement (ex. : langage, habiletés motrices, etc.), à son comportement et au contexte de passation. Elle explore les domaines et activités décrits dans la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) (338).

Le trouble du développement de l'intelligence, quand il est associé au TSA, est un marqueur de sévérité. Le DSM-5 donne un niveau indirect de sévérité du TSA et du développement intellectuel, en fonction de l'aide requise pour les activités courantes.

Il n'existe pas d'outil parfaitement adapté à la mesure de l'intelligence dans le TSA. Ainsi, l'évaluation de l'intelligence pour les enfants autistes s'appuie sur une batterie d'outils (voir annexe) dont la passation et l'interprétation peuvent nécessiter des adaptations. Ces tests ont l'intérêt de mettre en évidence des profils cognitifs, avec les pics d'habiletés et pas seulement les faiblesses de l'enfant.

Les échelles de Wechsler peuvent ne pas être pertinentes pour mesurer le niveau d'intelligence chez certains enfants, dont le niveau de langage est insuffisant. Il est pourtant rapporté au sein du groupe que des résultats à la WISC ont été à l'origine d'orientations scolaires inappropriées de certains enfants. La Vineland peut être utilisée comme indicateur du niveau de déficit intellectuel.

Il existe également des tests sans consignes verbales. Le test SON est une batterie d'évaluation non verbale de l'intelligence, chez les enfants de 2,5 ans à 7 ans. Le test des matrices encastrables est également intéressant.

La question de l'enregistrement filmé de l'évaluation est discutée. L'intérêt clinique de filmer les enfants en pratique est contrebalancé par les difficultés techniques et son poids sur le budget de l'établissement.

Le bilan développemental doit comporter le diagnostic d'un TSA et de tout trouble associé ainsi que l'exploration du développement intellectuel, du langage et de la motricité.

L'évaluation orthophonique comprend l'évaluation du langage en production et en compréhension (expressif et réceptif) et celle des aptitudes à la communication et à l'interaction. Il est rappelé que si, chez le tout petit, la compréhension est indispensable (environ 50 mots en compréhension) avant la production du langage, chez le plus grand, une excellente capacité expressive peut masquer de gros déficits en compréhension.

Concernant l'évaluation des praxies bucco-faciales, des éventuels troubles de la déglutition et de l'alimentation (bilan de l'oralité alimentaire), aucun outil spécifique aux TSA n'a été identifié. Les professionnels se réfèrent aux bilans habituels de ces fonctions.

Il est important de relier cette évaluation du fonctionnement aux interventions à mettre en œuvre. Il est donc nécessaire que les informations soient transmises aux professionnels qui mettront en œuvre les interventions éducatives et thérapeutiques (voir la recommandation HAS-Anesm 2012) et les aménagements dans le cadre scolaire.

4.2.7 Recommandations HAS 2018

Il est recommandé d'effectuer une évaluation clinique individualisée, portant sur les différents aspects du développement et du fonctionnement de l'enfant et sur son environnement (évaluation multidimensionnelle), précise, détaillée, et dans des contextes variés. Cette évaluation relève d'une démarche coordonnée. Elle est réalisée par des équipes de 2^e ligne.

Elle repose sur des observations directes et indirectes recueillies auprès des proches de l'enfant, en particulier ses parents, mais aussi auprès des professionnels des lieux d'accueil du jeune enfant et de l'école.

Elle utilise également des batteries de tests standardisés appropriés à l'âge de l'enfant, à son profil de développement (ex. : langage, habiletés motrices, etc.), à son comportement et au contexte de passation, en privilégiant les tests et échelles validés disponibles (Annexe 9). Elle s'appuie également sur les domaines et activités décrits dans la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) (338).

Cette évaluation est à même de permettre d'établir, en collaboration avec l'enfant ou l'adolescent, les parents et les professionnels concernés, le projet personnalisé d'interventions éducatives et thérapeutiques (7).

Il est recommandé que cette évaluation comporte au minimum les éléments suivants :

- *anamnèse développementale détaillée* : date et motifs des premières préoccupations des parents ; histoire du développement incluant les étapes de l'acquisition et le développement de la motricité, du langage, des interactions sociales et de la communication, jeux, intérêts spécifiques, comportement ; antécédents médicaux personnels (préciser le déroulement de la grossesse, la prise éventuelle de médicaments et de toxiques, l'accouchement) et familiaux ; modes de socialisation, de prise en charge et d'accompagnement ;
- *vérification de la réalisation des tests de repérage standard* (audition, vision¹⁵) ;
- *examen pédiatrique clinique complet* (poids, taille, périmètre crânien, examen neurologique etc.) ;
- *observation clinique*, en situation d'interaction avec l'enfant, de ses capacités de communication sociale et de ses comportements afin de rechercher les signes centraux de TSA en référence aux critères du DSM-5. Cette observation peut également être structurée au moyen d'outils standardisés tels que la CARS (*Childhood Autism Rating Scale*) ou l'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) ou l'ECA-R (échelle d'évaluation des comportements autistiques révisée) (Annexe 8) ;
- *examen des différentes dimensions du langage et de la communication* non verbale et pragmatique (ex. : attention conjointe et habiletés conversationnelles) au moyen des tests standardisés disponibles ;
- *examen du niveau de fonctionnement intellectuel et du profil cognitif* (en termes de difficultés mais aussi de points forts et de potentialités) au moyen de tests psychométriques standardisés disponibles adaptés à l'âge chronologique de l'enfant et à ses autres capacités, notamment le langage ;
- *examen des capacités adaptatives* de l'enfant dans les situations de vie quotidienne sur la base des observations parentales, en particulier au moyen de l'échelle de Vineland ;
- *examen des fonctions psychomotrices* dont les habiletés motrices globales et fines à partir de tests standardisés adaptés à l'âge de l'enfant et à ses autres capacités ;

¹⁵ Des troubles sensoriels conduisent chez ces enfants à des amblyopies et strabismes fréquents, dont la prise en charge est compromise régulièrement par la difficulté à leur faire accepter le port de lunettes ou les stratégies de pénalisation qui appartiennent à la rééducation. S'y ajoute, de par la limite de coopération, la difficulté d'examen et de mesure objective des performances visuelles.

- *examen des processus d'intégration sensorielle.*

Cette évaluation doit être disponible dans un délai le plus court possible, après que l'enfant a été adressé, et ne doit en aucun cas différer la mise en place des interventions thérapeutiques (par exemple : rééducation orthophonique), éducatives (par exemple : structuration de l'environnement, socialisation précoce en crèche) et pédagogiques (par exemple : scolarisation avec auxiliaire de vie scolaire) sur la base d'un diagnostic provisoire (par exemple : trouble du neurodéveloppement en référence au DSM-5).

La réactualisation régulière d'une évaluation du fonctionnement doit être envisagée pour favoriser celle du projet d'interventions en collaboration avec les intervenants autour de ce projet, et notamment les parents. Les modalités des évaluations suivantes sont fonction des indications médicales.

En cohérence avec la recommandation relative aux interventions chez l'enfant et l'adolescent¹⁶, il est recommandé que le compte rendu de cette évaluation du fonctionnement soit, en accord avec les parents, transmis aux professionnels chargés de la mise en œuvre des interventions éducatives et thérapeutiques. Pour les aménagements dans le cadre scolaire, si les parents le souhaitent, le compte rendu doit être transmis par leurs soins.

4.3 Diagnostic des troubles associés

4.3.1 Troubles habituellement associés à l'autisme

► Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

L'association à l'autisme d'anomalies, troubles ou maladies, est fréquente. Leur découverte ne remet pas en question le diagnostic d'autisme (Grade B)₍₁₎ :

- retard mental ;
- déficiences sensorielles (auditives, visuelles) ;
- anomalies à l'examen (macrocrânie, dysmorphie) ;
- problèmes pré- et périnataux ;
- syndromes génétiques ;
- épilepsie ;
- troubles obsessionnels, troubles anxieux, troubles hyperactifs.

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2005

Le NICE liste les troubles potentiellement associés au TSA (31) :

- troubles psychiatriques et troubles du comportement (TDAH, troubles anxieux et phobies ; troubles de l'humeur ; comportement oppositionnel avec provocation ; tics ; troubles obsessionnels compulsifs ; automutilation) ;
- troubles neurodéveloppementaux : déficience intellectuelle ou retard global du développement ; troubles de la coordination motrice ; troubles des apprentissages scolaires ; troubles de la parole et du langage ;
- maladies somatiques ou génétiques : épilepsie et encéphalopathie épileptique ; anomalies chromosomiques ; anomalies génétiques (par exemple : X fragile) ; sclérose tubéreuse ; dystrophie musculaire ; neurofibromatose ;
- troubles fonctionnels : troubles du comportement alimentaire ; incontinence urinaire ou énurésie ; constipation, incontinence fécale ou encoprésie ; troubles du sommeil ; troubles de la vision ou de l'audition.

¹⁶ HAS, Anesm. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis La Plaine; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_953959/fr/autisme-et-autres-troubles-envahissants-du-developpement-interventions-educatives-et-therapeutiques-coordonnees-chez-lenfant-et-ladolescent

Le SIGN recommande que les professionnels de santé soient conscients de la nécessité de vérifier de façon systématique l'existence de troubles associés chez les enfants et les individus avec TSA (97). Si nécessaire, une évaluation détaillée devrait être réalisée pour identifier précisément et prendre en charge les troubles associés.

► **Nouvelles études publiées**

Les études générales sur les comorbidités des TSA sont présentées dans le Tableau 41.

Autre trouble neurodéveloppemental associé au TSA

L'introduction de la notion de « Troubles neurodéveloppementaux » (DSM-5) (3) en substitution de celle de « Troubles habituellement diagnostiqués pendant la première enfance, l'enfance ou l'adolescence » (DSM-IV) (339) est une des révisions majeures apportée par la dernière édition du manuel diagnostique américain.

Ce statut de trouble neurodéveloppemental a un double impact. Il introduit une dimension développementale, ce qui, au-delà d'une simple position catégorielle, permet d'en repérer les évolutions et les changements de formulations cliniques avec l'âge. Il postule qu'au-delà de la simple énonciation comportementale ou cognitive, il existe aussi une traduction neuropsychologique à ce phénomène. Mais il n'est pas non plus sans poser problème. La position historique affichée du DSM, notamment depuis le DSM-III qui consistait à ne pas prendre de position étiologique sur la nature des troubles mentaux, va, dorénavant, être difficile à justifier.

Précisons tout d'abord que cette notion de « Troubles neurodéveloppementaux » recouvre un ensemble de syndromes qui apparaissent lors des premiers développements, bien souvent avant l'entrée à l'école primaire. Ils se caractérisent par un certain nombre de « déficiences » qui peuvent toucher toutes les grandes fonctions : attention, mémoire, langage, motricité, cognition sociale et autres formes d'intelligence, etc. En cascade, ils pourront limiter les activités personnelles, scolaires et professionnelles, et parfois se traduiront par une restriction de l'engagement social.

Les troubles neurodéveloppementaux recouvrent six catégories : les troubles du développement intellectuel, les troubles de la communication, le trouble du spectre de l'autisme (TSA), le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les troubles spécifiques des apprentissages et les troubles du développement moteur. Chaque catégorie pouvant elle-même être déclinée en sous-catégories : à titre d'exemple, les troubles du développement moteur comprennent le trouble du développement de la coordination (précédemment intitulé « trouble de l'acquisition des coordinations » [TAC]), les mouvements stéréotypés et les tics. L'utilisation enfin de cette notion de troubles neurodéveloppementaux doit s'accompagner de spécifications telles l'âge de début et le degré de sévérité.

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et le trouble du spectre autistique (TSA) sont les troubles neurodéveloppementaux les plus courants chez l'enfant. De plus, la plupart de ces troubles sont très souvent associés entre eux (notion de comorbidité). Parmi les associations les plus courantes, il convient de citer le TSA et les troubles du développement intellectuel. De même, beaucoup d'enfants présentant un trouble de l'attention présentent également un trouble spécifique des apprentissages et/ou un TSA. Mais il faut également citer les associations TSA et TAC. Les associations souvent citées entre ces différents troubles oscillent entre 15 et 85 %, avec une médiane qui oscille autour de 40 %. Une étude réalisée à partir des données d'un programme de surveillance multisites du CDC aux États-Unis, portant sur 2 568 enfants avec TSA âgés de 8 ans, a estimé qu'au moins un TND autre qu'un TSA était présent chez 82,7 % de ces enfants (340). Quand un autre TND était associé au TSA, il s'agissait d'un trouble du langage 63,4 %, d'un TDAH 21,3 %, d'une déficience intellectuelle 18,3 %, d'un trouble des apprentissages 6,3 % (Tableau 41). Une étude de cohorte à partir d'un programme de surveillance en population en Suède a rapporté, chez 100 enfants d'âge préscolaire ayant un TSA confirmé, une déficience intellectuelle (quotient développemental < 70) dans 36 % des cas, des

troubles du langage (ne parlent pas ou disent quelques mots isolés) dans 56 % des cas, une hyperactivité (37 %) (341).

Ces multiples associations au sein de la classe des troubles neurodéveloppementaux, notamment dans les premiers temps du développement (avant 36 mois), posent la question d'une éventuelle indifférenciation développementale dans les premiers temps du développement (Modèle ESSENCE : syndromes symptomatiques précoces nécessitant un examen clinique neurodéveloppemental) (342), suivie d'une différenciation avec l'âge.

La question de l'organisation de ces troubles neurodéveloppementaux se pose aussi. Sommes-nous en présence d'une organisation hiérarchique, y a-t-il un noyau syndromique commun, ce qui pourrait évoquer une étiologie commune ou des mécanismes communs ? C'est ainsi que le TSA est l'association d'un trouble de la communication sociale (Trouble de la communication) accompagné par des comportements répétitifs excessifs, une restriction des intérêts et une résistance aux changements. C'est ainsi que le Syndrome de Gilles de la Tourette (Trouble du développement moteur) associe un TDAH et un TSA dans 60 % des cas (343).

Enfin, ces associations ou ces chevauchements multiples entre TND vont poser des problèmes délicats de méthodologie dans l'identification de la symptomatologie commune et des calculs de prévalences. Par exemple, beaucoup d'auteurs considèrent que le TSA pourrait être la voie finale d'un certain nombre d'autres particularités développementales. À ce titre, les comorbidités (comme des associations avec d'autres TND) vont jouer le rôle de facteur de risque, ou de facteur déclenchant, au même titre que certains désordres génétiques (un X fragile, une sclérose tubéreuse de Bourneville, un syndrome de Rett), l'âge des parents, un milieu fortement carencé ou de déprivation sensorielle, ou encore certains antécédents pré- et périnataux.

Cette position a souvent le défaut d'entretenir une confusion entre fréquence et prévalence. La prévalence relève d'un calcul de probabilité conditionnelle puisqu'il s'agit d'évaluer le nombre d'enfants présentant un TSA et un autre TND. Ce calcul est rendu possible par l'utilisation de la formule de Bayle : $P(\text{TSA}/\text{TND}) = P(\text{TND}/\text{TSA}) P(\text{TSA})/P(\text{TND})$ dans laquelle $P(\text{TSA}/\text{TND})$ est la prévalence *a posteriori*, connaissant la prévalence du TSA de présenter également un TND, $P(\text{TND}/\text{TSA})$, la prévalence *a posteriori* quand on présente un TND, de présenter également un TND, $P(\text{TSA})$ la prévalence *a priori* de l'autisme et $P(\text{TND})$ et $P(\text{TND})$ la prévalence *a priori* des différents TND. Cette confusion qui a souvent été faite entre probabilité *a priori* et probabilité *a posteriori* peut parfois conduire à des erreurs d'interprétation. On trouvera un exemple de cette position dans le travail de Lamanna (344), travail qui concerne l'association entre trouble de l'attention et TSA.

Si on continue à prendre l'association entre TSA et TDAH comme illustration, on peut rechercher la symptomatologie de type TSA dans un groupe d'enfants TDAH ou rechercher la présence de signes de TDAH dans une population TSA, mais on peut aussi chercher à identifier ces deux symptomatologies dans un groupe d'enfants présentant les deux troubles simultanément (trouble mixte). Dans chaque cas de figure, les données relevées nécessiteront de bien préciser les sources de recueil. Cela tient au fait que, lorsque deux troubles présentent une co-occurrence, les liens entre ces deux troubles peuvent relever de positions théoriques différentes. Si on reprend l'exemple précédent, le TSA peut être un sous-ensemble du TDAH, et inversement, ou bien TSA et TDAH se chevauchent. On imagine aisément que la problématique se complexifie lorsqu'on a à faire, comme dans le cas présent, à six troubles.

On notera également qu'il existe un relatif consensus sur le fait que cette association, dans une perspective développementale, peut se traduire par un changement dans le calcul des prévalences. Par exemple, l'association entre un TSA et un trouble de l'attention se modifie en fonction des contextes développementaux que l'enfant devra aborder dans son évolution. Ceci peut se traduire par le fait que certaines associations peuvent être transitoires (TSA et déficience intellectuelle, par exemple), ou au contraire augmenter avec l'avancée en âge (TSA et Trouble de l'attention).

L'association d'un TSA avec un des autres troubles du neurodéveloppement amène tout naturellement à distinguer au moins deux types de TSA : ceux chez lesquels on ne rencontre aucune association (autisme de Kanner ; autisme sans déficience intellectuelle (345), autisme prototypique (346) ; autisme plus (347), suivant les différents auteurs), et le TSA associé à un autre (ou plusieurs) troubles du neurodéveloppement : TND, généralement une déficience intellectuelle (autisme avec retard mental, autisme avec déficience intellectuelle). Cette distinction entre TSA avec ou sans DI (Déficience intellectuelle) est aujourd'hui fondamentale et trouve de nombreux arguments dans la littérature actuelle.

C'est pour les enfants du premier groupe (TSA sans autre TND associé) que le diagnostic est probablement le plus aisé à faire, et ceci pour deux raisons : la première tient au fait qu'ils correspondent assez exactement aux premières descriptions cliniques faites par Leo Kanner, et que ces tableaux font maintenant partie des représentations sociales stéréotypées de l'autisme largement relayées par les médias. La seconde est liée au fait que cette description est reprise aujourd'hui par le DSM-5. La variabilité interindividuelle dans ce groupe est assez faible : les caractéristiques comportementales et l'histoire développementale sont assez comparables d'un enfant à l'autre. On observe généralement un gros retard dans l'activité linguistique en production. En effet, si certains de ces enfants sont sans langage expressif jusqu'à l'âge de 4-5 ans, certains d'entre eux se mettent à parler à partir de ce moment-là. Le meilleur indicateur du passage à la production étant probablement la masse lexicale en compréhension. Le processus expressif est lui aussi assez particulier, les enfants vont répéter (procéduraliser, automatiser) les premiers mots entendus (ce que les cliniciens nomment « écholalies différées », dont on notera qu'elles sont également présentes chez le bébé au développement typique avant 24 mois). La seule différence étant que le bébé de 24 mois s'exerce avec des « mots valises » qui ont valeur de généralisation pour des tas d'autres vocables.

Le développement moteur global ne présente pas, à de rares exceptions près, de particularités, et ceci pour l'échéancier de la station assise, la station debout et la marche. Par contre, on note des intérêts perceptifs sur des « objets » (des *gestalts*) qui possèdent des caractéristiques de « bonne forme » (symétrie, contraste, etc.), et une recherche incessante de leur régularité d'apparition dans l'environnement perceptif. Ce peut être des lettres, des chiffres, des sons, des textures, etc. Avec le développement, l'enfant deviendra capable d'effectuer des « opérations » (classement, sériations, inclusions, etc.) sur ces *patterns*. C'est chez certains de ces enfants que l'on rencontre des « hyperlexiques », des « oreilles absolues », des « calculateurs savants ».

Dans le second groupe, la présence associée d'un autre trouble du neurodéveloppement (TND) va complexifier le tableau clinique, et sa formulation va généralement obéir à une logique retard. C'est aisément compréhensible lorsque l'association porte sur les troubles du développement intellectuel. Cela l'est un peu moins lorsqu'elle concerne les troubles du développement moteur, les troubles de l'apprentissage ou de l'attention. Nous manquons de données sur ces phénomènes, mais on peut constater en clinique que cette association est un facteur d'aggravation du TSA, et que la mise en place d'un processus déficitaire est, parmi les réponses développementales observées, la plus probable (348).

Examinons, au travers des associations dans lesquelles le TSA et les autres TND peuvent se nouer, la façon dont les auteurs ont abordé ces différentes questions.

- TSA et Trouble (Handicap) du développement intellectuel

Le DSM-5, en renommant le phénomène, que l'on nommait retard mental, puis déficience intellectuelle, en « handicap intellectuel » ou « trouble du développement intellectuel » a en fait peu modifié la définition retenue ces trente dernières années (349-351). Rappelons que ces définitions associent à la fois un déficit du fonctionnement intellectuel, un déficit du fonctionnement adaptatif, ces deux déficits devant apparaître au cours de la période de développement (avant les débuts de l'âge adulte). Cette définition (cohabitation de trois critères croisés), qui n'a donc pas subi de modifications importantes, n'est toujours pas sans poser de nombreux problèmes : ces critères ne

sont pas vraiment indépendants entre eux, et donc leur probabilité d'apparition conjointe chez un même sujet n'est pas tout à fait fortuite. Les critères psychométriques proposés (QI et comportements adaptatifs), en annulant les effets de l'âge chronologique et de l'expérience de vie, masquent les effets développementaux de l'événement, et invitent à le concevoir à l'extrémité d'un continuum dont le trait latent serait l'« intelligence », cette dernière se traduisant par une note composite (QI), qui en masque mal l'hétérogénéité très souvent constatée et sa complexité. L'âge de 18 ans est relativement arbitraire. Ceci étant dit, il correspond dans de nombreuses sociétés à la fin de la scolarité et à l'âge auquel la personne devient un adulte, et permet d'exclure des perturbations intellectuelles et sociales majeures pouvant survenir à la suite d'un accident ou d'une maladie après cet âge.

Cependant, le DSM-5 (352) adopte une définition très large de l'intelligence, qu'un seul test de QI ne sera probablement pas en mesure de refléter. Selon les nouveaux critères proposés, un diagnostic de déficience intellectuelle ne pourra être posé que lorsqu'un profil cognitif aura été établi, montrant que l'enfant a des difficultés importantes dans divers domaines tels que le raisonnement, la résolution de problèmes, la planification, l'abstraction, la compréhension d'idées complexes, le jugement, les progrès scolaires et la capacité d'apprendre par l'expérience. Selon ces nouveaux critères, il faudra donc que l'enfant ait des difficultés d'adaptation importantes dans trois domaines de l'intelligence – conceptuel, social et pratique – avant qu'un diagnostic ne puisse être posé. Cette évaluation nécessitera donc l'utilisation conjointe d'au moins deux outils généralistes : une épreuve appréciant le quotient intellectuel et une évaluant les comportements adaptatifs.

Pour apprécier l'intensité du trouble, une classification en trois points est proposée : léger, moyen ou grave (profond). Cette dernière respecte la nature des apprentissages auquel le sujet peut se confronter : apprentissages attendus, guidés et conçus. Les apprentissages « attendus » le sont pour une espèce donnée : langage, motricité grossière, etc., les apprentissages « guidés » correspondent aux apprentissages par observation, dans lesquels un congénère, une tutelle est nécessaire, et les apprentissages « conçus » sont les apprentissages culturels (lecture, numération, musique, etc.) pour lesquels des graphes de neurones doivent être recyclés. Il est fortement recommandé pour évaluer l'un des trois niveaux de sévérité (la différence actuelle entre grave et profonde étant souvent très difficile à établir et ayant peu d'utilité clinique) de se baser sur le niveau du fonctionnement adaptatif (Échelle de Vineland) et non plus sur la note du QI, dans la mesure où c'est le niveau adaptatif qui détermine l'intensité des interventions à mettre en place. On notera que, pour les QI < 50, la dispersion et l'ordre des notes obtenues n'ont plus beaucoup de validité. Enfin, dans le TSA, l'instabilité des notes du QI, notamment dans la première enfance et au moment du diagnostic, en rend son utilisation délicate et problématique.

Cette définition a le mérite de restreindre et de préciser le phénomène, de ne pas le réduire à la seule limitation des classiques aspects intellectuels, et surtout de permettre des calculs de prévalence assez précis. Elle met également l'accent sur la notion de soutien à la personne et invite à penser le phénomène en termes d'incapacités relatives à un contexte. Il faut également noter que certaines formes d'intelligence évoluent avec le temps (une personne qui aurait obtenu un QI de 100 en 1920 aurait un score de 75 en 1995). Baptisés effet Flynn (353, 354), deux processus sont envisagés (355) : le multiplicateur individuel (l'environnement « choisi » facilite l'actualisation du génotype), et le multiplicateur social (augmentation de la demande sociale liée aux évolutions techniques et informatiques). Ces évolutions auront une incidence sur les critères diagnostiques du Trouble du développement intellectuel (356). Dans les pays occidentaux, il semblerait que nous ayons atteint à ce jour un effet « plateau », et que l'on puisse même constater quelques régressions (357). Cette modification des fonctions cognitives avec l'évolution des technologies et des pratiques sociales devrait nous rappeler que ce que nous dénommons « intelligence » et « handicap intellectuel » sont des notions enchâssées et dépendantes de l'environnement dans lequel elles sont utilisées.

Prévalence, étiologies et caractéristiques liées à l'âge et au sexe

Les associations TSA-DI, en fonction des pays et des systèmes de soins, oscillent entre 30 % et 70 % (40 % en médiane).

Aux États-Unis, dans le dernier rapport du système de surveillance de l'autisme et autres troubles du développement (cf. 2.1), des données sur la capacité intellectuelle associée au TSA étaient disponibles pour 1 981 enfants âgés de 8 ans (328 filles et 1 653 garçons) (12). Globalement, 38 % de ces enfants étaient classés comme ayant une déficience intellectuelle (QI $\leq$ 70 ou classement par l'investigateur). Cette proportion allait de 13 % à 54 % selon le site de l'étude. La proportion de filles classées comme ayant une déficience intellectuelle était significativement plus grande que la proportion de garçons (46 % *versus* 37 %, $p < 0,01$). Les limites de cette étude sont que les données sur la capacité intellectuelle n'étaient disponibles que pour sept des 14 sites de l'étude et pour au minimum 70 % des enfants sur un site.

Les taux de prévalence du trouble du développement intellectuel dépendent des critères diagnostiques utilisés, et tout particulièrement du seuil de fonctionnement intellectuel adopté pour déterminer la limite supérieure de cette déficience. On devrait s'attendre à un taux de prévalence de 2,3 % si l'on prend comme critère un QI < 70 , et à un taux pratiquement doublé pour un QI < 75 . Toutefois, la plupart des données récentes indiquent qu'il est plus probable que ce taux soit de 1 % de la population générale, avec des taux qui peuvent varier en fonction des classes d'âge, surtout si l'on se base sur des études de population plutôt que sur des échantillons cliniques : résultats d'une méta-analyse de 52 études publiées entre 1980 et 2009 (358). Tout d'abord, le fait de croiser des limitations dans les fonctionnements intellectuels et adaptatifs en limite la probabilité d'apparition (la probabilité pour que deux conditions soient remplies ne peut pas être supérieure à la probabilité d'apparition d'une seule condition). Pratiquement, la différence provient avant tout des personnes qui obtiennent un score aux alentours de 70, car seules certaines d'entre elles ont des difficultés d'adaptation significatives pour remplir les critères diagnostiques du trouble du développement intellectuel léger. Ensuite, le taux de mortalité est trois fois plus élevé environ parmi les personnes présentant un niveau grave ou profond que dans la population en général (359), contribuant aussi à une baisse du taux attendu. Enfin, dans une position développementale, cette association des limitations entre comportements adaptatifs et fonctionnement intellectuel peut varier chez un même sujet en fonction de son âge. C'est ainsi que la période de scolarité va donner lieu à une augmentation des taux de déficience intellectuelle, surtout légère, alors qu'à l'adolescence, ces sujets vont quitter l'école, et les statistiques. Ce phénomène tient en partie au fait que l'application des critères diagnostiques portant sur les comportements adaptatifs est dépendante du niveau des contraintes environnementales. Avec l'avancée en âge (adolescence et entrée dans l'âge adulte), les sujets vont se fabriquer une « niche écologique » (notion d'environnement « choisi » *versus* environnement « imposé ») pour amenuiser ces pressions, pour desserrer l'étau. Ils vont parfois parvenir à s'intégrer, ou vivre en marge sans qu'il y ait alors de mécanismes pour les identifier.

Si la prévalence du trouble du développement intellectuel léger reste peu précise, il n'en est pas de même pour le niveau de sévérité « handicap grave ». On l'estime à 0,3/0,4 % de la population (360), soit 6/1 000. C'est la prévalence la plus faible des trois niveaux. Il faut noter que ce taux moyen est plus élevé que celui auquel on s'attendrait si la distribution de l'intelligence dans la population suivait strictement une courbe gaussienne. Cette forme d'asymétrie de la courbe se comprend mieux comme une forme de bimodalité dans cette dimension des variations humaines que représente l'intelligence. On sait en effet depuis longtemps (361) que les personnes ayant un QI < 50 forment leur propre distribution dont la moyenne est de 32. Cette population représente avant tout les personnes atteintes de déficiences intellectuelles pour des raisons génétiques, neurologiques, ou qui ont subi des dommages cérébraux à la conception, pendant la grossesse ou l'accouchement.

Les problèmes posés par l'identification de cette bimodalité sont théoriques et cliniques. Théoriques : la distribution gaussienne des performances intellectuelles appréciées avec des

batteries de tests d'intelligence montre que ces performances sont déterminées par de multiples variables relativement indépendantes et en interaction (génétiques, environnementales, développementales). Quand le poids relatif d'une de ces classes de variables, en l'occurrence celle qui porte sur les aspects génétiques et neuropsychologiques, prend trop d'importance, cela va fabriquer une autre distribution. Cliniques : dans la mesure où une déviation qualitative sur une variable dimensionnelle comme l'intelligence fait courir à un individu un risque de vulnérabilité et de détresse émotionnelle quand il est exposé à certaines circonstances particulières.

Cette discontinuité de la distribution permet également d'aborder la question des étiologies. Ces étiologies font généralement appel à quatre grands facteurs de risque – biomédical, social, comportemental et éducationnel – qui interagissent dans le temps et influencent le fonctionnement général de la personne. Autrement dit, la relation génotype-phénotype doit être révisée à la lumière du développement du sujet et de la nature changeante de leurs interactions. Une étude norvégienne de plus de 30 000 enfants, âgés de 8 à 13 ans et nés entre 1980 et 1985, rapporte que, dans 96 % des cas de déficience intellectuelle grave et dans 68 % des cas de déficience intellectuelle légère, une étiologie organique anté-, péri- ou postnatale avait été établie (362)). C'est-à-dire que, de manière générale, le poids d'une affection médicale ou d'un traumatisme semble corrélé négativement avec le QI, et qu'inversement, plus le QI est proche des zones d'éligibilité ($QI < 70$), moins l'étiologie est connue (cela concernerait un tiers des cas lorsque la déficience est légère). Il serait tentant d'assimiler « étiologie inconnue » à « étiologie familiale, sociale ou culturelle », dans la mesure où les facteurs qui servent à la définir sont souvent peu précis, et où leurs interactions sont mal connues. Il n'en reste pas moins que le niveau d'adaptation de l'entourage aux difficultés de la personne influence et reflète à la fois le niveau d'adaptation de la personne elle-même (363). Cela vaut pour le niveau de stress des mères (364) et les multiples défis d'avoir à élever un enfant handicapé (365).

On notera, enfin, que le trouble du développement intellectuel est plus fréquent chez les garçons que chez les filles, le sex-ratio moyen est de 1,6 homme / 1 femme (1,2 / 1 dans le niveau « grave »). Le sex-ratio tend donc à diminuer avec l'âge et avec le degré de sévérité, même si la prépondérance des garçons est présente à tous les niveaux (366). En général, deux types d'explication sont proposés : le double chromosome X chez la femme est un facteur de protection contre les multiaccidents chromosomiques du X (367), et la vulnérabilité des garçons aux périodes développementales que sont la grossesse et l'accouchement (368)).

Trajectoires développementales

Les trajectoires développementales et les pronostics des enfants avec trouble du développement intellectuel varient considérablement en fonction de l'étiologie et de la sévérité de leurs difficultés. Quelques règles « courantes » sont cependant à considérer. De manière générale, le trouble du développement intellectuel est relativement chronique et affecte l'ensemble du fonctionnement tout au long de la vie, même si, quand il accompagne certaines formes de troubles du spectre autistique, il peut apparaître comme transitoire (369).

Dans la sous-population des troubles du développement intellectuel d'origines biologiques ou organiques ($QI < 50$), la valeur métrique n'a ici guère de sens, dans la mesure où le sujet n'a pu s'adapter à la situation évaluative, n'a pas compris les consignes ou les attentes de la situation.

Le développement est très hétérochronique, très dysharmonique, avec la présence de compétences préservées, voire hypertrophiées, et de sous-fonctionnement dans d'autres domaines. C'est la combinaison de déficits et d'exagération dans la vie mentale qui donne à ces sujets un manque d'harmonie. Les étapes du développement sont franchies plus lentement, et habituellement moins complètement, avec de fréquentes régressions une fois l'acquisition faite. C'est le cas par exemple chez les sujets avec syndrome de Down où l'on repère des décalages entre les développements tonico-posturaux, sociaux et émotionnels. C'est le cas chez les sujets atteints du syndrome de Prader-Willi dans lequel le développement des conduites alimentaires peut basculer d'une position hypophage à une position hyperphage, associé à une régulation

émotionnelle particulière (présence de troubles anxieux). C'est le cas enfin dans le syndrome de l'X fragile, dans lequel le développement de l'activité communicative (retard dans la mise en place de la syntaxe et persévérations langagières) s'accompagne de comportements stéréotypés et d'un traitement séquentiel de l'information difficile. Les phénotypes (apparence physique) ou comportementaux peuvent aussi être propres à chaque pathologie.

Dans le trouble du développement intellectuel léger, par contre, le développement relève plus d'un développement « retardé », les séquences développementales se mettent en place après un délai plus ou moins long par rapport au rythme d'acquisition « normal » pris comme référence. Le schéma naturel de développement et d'organisation s'apparente alors à celui des sujets au développement typique. Le concept d'âge mental apparaît alors comme une description raisonnable de leur fonctionnement, dans la mesure où l'intelligence peut être « comparée » à celle d'une personne d'âge psychologique plus jeune. Quoi qu'il en soit, on note des difficultés dans les traitements cognitifs de « haut niveau », comme ceux qui nécessitent des coordinations complexes : représentation spatiale, organisation temporelle, compréhension et utilisation du langage abstrait, et plus généralement dans les activités à forte charge symbolique.

Dans ce sous-groupe parfois dénommé : « désavantage psychosocial », les enfants atteints, recrutés préférentiellement dans les catégories socioculturelles les moins favorisées, peuvent présenter au plan génétique des variations de séquences du nombre de copies, ou peuvent avoir subi des déprivations environnementales. Bref, on peut penser qu'une forte interaction entre patrimoine génétique et contexte peu stimulant soit une possible étiologie pour ces tableaux.

Mais, quelle que soit la formulation du trouble du développement intellectuel en termes de sévérité, il est toujours possible de repérer des points forts ou des points faibles dans le fonctionnement de la personne (langage, habiletés visuo-spatiales, socialisation, etc.). C'est la reconnaissance de ces derniers qui devra guider les interventions. Par exemple, dans les formes dites « légères », l'intelligence « pratique » et « cristallisée » peut être relativement préservée par rapport à la créativité et aux possibilités d'analyse.

Enfin, et quelle que soit son origine, l'évolution du trouble du développement intellectuel dépend considérablement de l'encadrement et du soutien donné aux personnes atteintes. Dans un environnement stimulant, offrant des opportunités éducatives et sociales, la plupart d'entre elles peuvent faire des progrès importants et acquérir des compétences leur permettant d'exercer une activité satisfaisante et de mener une vie active (370).

Pour conclure (TSA et TDI)

La question des comorbidités est une question centrale de la problématique des marqueurs diagnostiques du Trouble du développement intellectuel. En effet, d'autres troubles mentaux, neurodéveloppementaux, des conditions physiques et/ou médicales particulières lui sont fréquemment associés, avec des taux trois à quatre fois plus importants que dans la population générale. Parmi les troubles neurodéveloppementaux les plus associés, il convient de citer le TSA mais aussi le TDAH et le trouble moteur... Cette relation pour le TSA est analysée par Tureck (371). Le trouble peut donc modifier les évolutions de ces comorbidités, et inversement. Par ailleurs, ce trouble s'accompagne souvent d'une symptomatologie à base d'irritabilité, de fluctuations de l'humeur, d'idées suicidaires, d'agressivité, auto- et hétéro-, de troubles des conduites alimentaires, de difficultés de sommeil, qu'il faudra impérativement repérer.

La diversité des travaux en cours dans le domaine du Trouble du développement intellectuel en fait un champ d'activité en plein essor dans lequel se rencontrent et s'affrontent les intérêts divers des personnes concernées et de leurs familles, des professionnels qui se penchent sur la recherche fondamentale, l'évaluation, l'éducation ou l'intervention clinique, et des administratifs chargés de la planification et du fonctionnement des nombreux services spécialisés. Deux conclusions s'imposent. La première concerne la recherche ou plutôt l'orientation fondamentale des chercheurs dans ce domaine ; la seconde est relative à la société dans laquelle on accueille aujourd'hui, ou on n'accueille pas, ces sujets. Malgré le rôle historique important que le trouble du

développement intellectuel a joué dans l'essor de la psychopathologie, et l'intérêt suscité encore aujourd'hui par ce domaine, l'orientation de nombreux travaux reste étroite. Les sujets atteints sont des « êtres complets » dont il faut apprendre à connaître tous les aspects, et non seulement les aspects cognitifs (372, 373). Des aspects comme l'estime de soi, la motivation et la compréhension de leurs propres difficultés jouent un rôle encore mal connu dans les manifestations quotidiennes et dans l'évolution de leur déficience, et devraient définir un échéancier de recherche pour les décennies à venir. Comme toutes les personnes, ces sujets, même les plus graves, sont acteurs de leur développement, et interviennent sur leur environnement non seulement en fonction de leurs limitations, mais aussi de l'ensemble de leurs capacités.

Mais, au-delà de l'échéancier de recherche, le trouble du développement intellectuel a aussi besoin d'un échéancier social (374). Si les données accumulées aujourd'hui au travers des études génétiques et développementales jettent les bases d'une véritable connaissance scientifique sur le phénomène, elles ne permettent nullement d'échapper aux décisions éthiques et sociales imposées par les mutations rapides de nos pratiques sociales. Comment une organisation sociale va accueillir, traiter, éduquer ces enfants quand il devient possible de prédire (techniques de prévention, de conseil génétique, d'annonce précoce du diagnostic) un nombre croissant de syndromes, de maladies avant la naissance et que les conditions budgétaires actuelles imposent de plus en plus souvent des choix moraux affectant l'ensemble des services médicaux, éducatifs et sociaux ? Certains phénomènes sociétaux nouveaux conduisent par exemple à « l'apparition de nouvelles pathologies ». C'est le cas notamment du nombre croissant de prématurés qui restent en vie grâce au développement des soins intensifs, mais qui souffrent souvent de difficultés majeures parmi lesquelles les difficultés intellectuelles et adaptatives jouent un rôle particulièrement important (375). C'est aussi l'impact des drogues et autres produits toxiques au développement fœtal qui provoque un nombre important de nouvelles fœtopathies qui, toutes, ont des conséquences néfastes à la fois multiples et chroniques (376). Par ailleurs, nos sociétés sont aussi confrontées à un nombre croissant d'enfants et d'adolescents dont la déficience n'est pas imputable à un accident non prédictible, génétique ou autre, mais à des décisions prises « en connaissance de cause » avant ou au moment de la naissance. Cette nouvelle réalité pose des problèmes difficiles qui, s'ils ne font suffisamment l'objet de débats, feront assurément de la déficience intellectuelle un champ dans lequel on assistera de plus en plus à « des progrès monumentaux s'accompagnant de controverses monumentales » (376).

- TSA et Trouble de l'attention

Le Trouble déficitaire de l'attention (TDAH) se caractérise par une inattention persistante accompagnée ou non d'hyperactivité ou d'impulsivité plus grande que celle observée chez les pairs de même âge et qui entrave le fonctionnement adaptatif. Il peut se manifester dans la plupart des contextes de vie : socialisation, scolarisation et/ou professionnalisation. Il se traduit généralement par un manque d'attention aux détails, par des oublis fréquents, par un manque de persistance ou une difficulté à terminer une tâche entamée. Parmi les troubles du neurodéveloppement, il est souvent considéré comme étant le plus fréquent, avec une prévalence qui oscille entre 3 % et 7 % des enfants d'âge scolaire (médiane à 5 %).

Malgré une comorbidité significative avec le TSA, les critères diagnostiques précédents (DSM-IV) (339) ont interdit le diagnostic simultané des deux troubles. Cette position a été modifiée dans le DSM-5 qui permet un diagnostic combiné de TDAH et TSA (377). En effet, le TDAH constitue le deuxième trouble du neurodéveloppement qui est le plus fréquemment associé au TSA (378).

Prévalence

Comme nous l'avons vu précédemment, les résultats peuvent être assez différents si l'on prend comme base de référence le TSA ou le TDAH ou le TSA+TDAH (379).

Dans l'étude suédoise de Beckman (380) portant sur 18 416 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et portant sur les années de 2012 à 2014, les résultats montrent une prévalence (données auto-déclarées et médicales) de 2,4 % pour le TDAH et de 1,6 % pour le TSA. Des résultats comparables ont été retrouvés par Takahashi chez les filles (381). Ces données sont significativement associées à de mauvais résultats scolaires, à un statut socioéconomique plus faible, à une diminution de l'activité physique, à une consommation accrue de substances illicites et à un réseau social plus faible. Ces comorbidités sont également retrouvées dans le travail de Muskens (382).

Dans l'étude Taïwanaise coordonnée par Huang (383) qui porte sur de jeunes enfants âgés de 36 à 72 mois, les auteurs trouvent les résultats suivants : une prévalence de 5,37 % pour le TDAH et de 1,08 % pour le TSA. Quant au travail de Bonatto (384), il porte sur la symptomatologie d'inattention présentée par les parents.

Dans l'étude australienne de Green (385, 386), la présence des symptômes de TSA a été examinée dans un échantillon de 198 enfants TDAH âgés de 6 à 10 ans et chez des enfants témoins. Elle montre que la sévérité des symptômes du TDAH est liée à la sévérité des symptômes du TSA, et plus particulièrement chez les garçons. Les auteurs suggèrent que les symptômes de TSA sont associés à un mauvais fonctionnement chez les enfants atteints de TDAH, dans la mesure où ils aggravent les déficiences fonctionnelles de ce groupe déjà vulnérable.

Dans la même perspective, Mansour *et al.* (387) s'intéressent à la symptomatologie concernant l'attention et l'hyperactivité (repérée par les parents) chez 99 enfants présentant un TSA. Ils concluent que la sévérité de la symptomatologie du TDAH est liée à la présence de comorbidités psychiatriques, mais pas à l'intensité du TSA appréciée à l'ADI-R. Des résultats similaires sont trouvés par Lamanna (344).

Enfin, dans une étude de cohorte basée sur l'analyse des registres de 1 899 654 personnes nées en Suède de 1987 à 2006 publiée par Ghirardi (388), des régressions logistiques montrent que les personnes présentant un TSA ont un risque plus élevé de présenter également un TDAH (OR = 22,33, IC_{95 %} [21,77–22,92]) que dans les autres groupes contrôles. Cette association est également plus forte chez les jumeaux monozygotes. Les auteurs en concluent que ces résultats vont dans le sens d'un chevauchement génétique entre TSA et TDAH, d'autant plus qu'une association de même nature est également retrouvée chez les parents de ces mêmes sujets.

Une symptomatologie partagée ?

De manière générale, les enfants présentant un TDAH et un TSA partagent de nombreux symptômes communs, y compris le déficit de l'attention, des problèmes de comportements eux-mêmes souvent associés à des problèmes de sommeil, et à des difficultés liées aux compétences sociales (389). La littérature, jusqu'à présent, s'est beaucoup portée sur la nature des dysfonctionnements exécutifs dans le TSA, et cet endophénotype a souvent été décrit comme prometteur (390). Mais cette littérature a aussi montré peu de cohérence dans ses résultats.

Tout d'abord, dans la dernière méta-analyse portant sur 98 études, Lai (391) montre que, chez des enfants et adolescents TSA sans déficience intellectuelle et sans comorbidité TDAH, les mémoires de travail verbale et spatiale, la flexibilité cognitive, la planification et la généralisation sont aussi altérées, même si c'est modérément, par rapport aux groupes contrôles appariés sur le niveau intellectuel. Cette méta-analyse confirme donc la présence d'un dysfonctionnement exécutif dans cette population, et montre que ces particularités ne sont pas imputables à un TDAH associé et au niveau des capacités cognitives.

Dans un premier temps, cette formulation cognitive et comportementale de l'inattention dans le TSA était apparue comme relativement comparable à celle du TDAH, avec notamment la présence de difficultés repérables sur le plan des fonctions exécutives (planification et mémoire de travail).

Cette similarité dans l'expression clinique entre les deux troubles n'était d'ailleurs pas sans poser certaines difficultés diagnostiques (392).

Cependant, si la clinique de l'inattention entre les deux groupes montre des similarités, elle présente aussi quelques différences. C'est ainsi que les enfants d'âge scolaire avec TSA semblent présenter un déficit d'attention qui se manifeste principalement sur le plan de la concentration, ce qui est similaire aux enfants atteints de TDAH, mais les enfants avec TSA présentent un meilleur contrôle attentionnel et de vigilance que les enfants avec TDAH ($p < 0,05$). Par ailleurs, le défaut dans la capacité à focaliser l'attention visuelle est plus sévère que celui de focaliser l'attention auditive, alors qu'il n'y a pas de différence chez les enfants avec TSA (393).

Dans une perspective développementale, il semble également que l'on puisse repérer assez précocement cette association entre TSA et TDAH.

Dans la méta-analyse de Craig (394) portant sur 26 études dans des groupes TSA, TDAH et TSA+TDAH, les résultats montrent que le groupe TSA+TDAH semble partager une altération de la flexibilité et de la planification avec le groupe TSA, alors qu'il partage le déficit d'inhibition de la réponse avec le groupe TDAH. À l'inverse, le déficit d'attention, la mémoire de travail, les processus anticipatoires, la fluidité et la formation de concepts ne peuvent être dissociés dans les trois groupes. Les auteurs concluent que, sur la base de cet endophénotype neurocognitif, la co-occurrence commune des déficits des fonctions exécutives pourrait refléter une comorbidité additive, plutôt qu'une condition distincte avec des déficiences distinctes.

Dans le travail de Sokolova (395) portant sur 417 TSA et/ou TDAH, 562 frères et sœurs atteints et non atteints, trois *patterns* cognitifs communs ont été identifiés (modèle en piste causale) : impulsivité face à la difficulté de compréhension de l'information sociale, hyperactivité associée aux comportements répétitifs et un *pattern* associant inattention, difficulté de compréhension de l'information sociale et intelligence verbale.

Par contre, dans les troubles mixtes (TSA+TDAH) on peut penser que cette association est un facteur d'aggravation. Il y a en effet des différences significatives dans les caractéristiques neuropsychologiques entre le groupe mixte et le groupe TSA, et dans le premier, on trouve une symptomatologie anxieuse plus élevée, une mémoire de travail plus déficiente et moins d'empathie (396).

Enfin, dans une visée développementale, Miller (397) a suivi 59 nourrissons à risque de TSA jusqu'à l'âge du diagnostic. Dix-sept d'entre eux reçurent un diagnostic additionnel de TDAH. Chez ces derniers, on pouvait déjà noter très tôt une attention visuelle soutenue atypique, et des problèmes de comportement/tempérament décrits par les parents dès 18 mois, ainsi que des comportements inattentifs/hyperactifs décrits par les examinateurs.

Il serait incomplet d'aborder la symptomatologie sans évoquer une autre clinique partagée, celle du sommeil (398). En effet, les problèmes de sommeil sont très répandus dans les deux troubles. Cependant, ceux-ci ont été souvent étudiés de manière indépendante pour le TDAH et le TSA. Ces difficultés peuvent non seulement aggraver les comportements diurnes et les symptômes du TSA et du TDAH, mais aussi contribuer à la montée du niveau de stress parental. Par ailleurs, elles nécessitent souvent des interventions rapides.

Si l'identification de déficiences dans la cognition sociale fait consensus dans le TSA (elles participent du diagnostic), leur présence dans le TDAH est plus récente. Cependant, des arguments commencent à émerger selon lesquels ce dernier pourrait être associé à des déficits en Théorie de l'Esprit (ToM) et dans la reconnaissance des émotions. Le débat porte sur le fait de la persistance, ou non, au-delà de l'enfance, et si ces déficits sont similaires à ceux constatés dans le TSA. La méta-analyse menée par Bora (399) et portant sur 44 études : TDAH ($n = 1\,999$), témoins sains ($n = 1\,725$) et 17 études comparant le TDAH ($n = 722$) avec le TSA ($n = 710$), montre chez les enfants que la reconnaissance des émotions (vocales et faciales) et les compétences en ToM sont significativement altérées dans le TDAH. Parmi les émotions faciales, les plus robustes figurent la colère et la peur. Par contre, chez les adultes avec TDAH, les déficits sociaux étaient

soit très subtils (reconnaissance des émotions), soit non significatifs (ToM). Les déficits de la cognition sociale, tout particulièrement la ToM sont significativement plus prononcés dans le TSA. Enfin, dans le TDAH, le faible niveau cognitif général a contribué aux déficiences cognitives sociales décrites précédemment. Les performances dans le domaine des cognitions sociales dans le TDAH sont intermédiaires entre celles du TSA et celles des témoins sains. Cependant, les trajectoires développementales de la cognition sociale diffèrent probablement entre le TDAH et le TSA, car les déficits cognitifs sociaux dans le TDAH pourraient s'améliorer avec l'âge chez la plupart des sujets. Par contre, on peut aussi identifier un sous-groupe potentiel de TDAH avec déficits cognitifs sociaux persistants.

Pour être complet, il convient aussi de citer le Syndrome de Gilles de la Tourette (GTS) dans lequel le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), le TDAH et des symptômes du TSA se produisent chez 60 % des patients, ce qui pourrait bien entendu suggérer aussi une étiologie partagée au sein des TND. Huisman-van Dijk (343), chez 225 sujets avec GTS et 371 membres de la famille, retrouve cette structure phénotypique commune qui recoupe les catégories de diagnostic et pose la question de la participation génétique.

À la recherche d'un mécanisme commun...

Plusieurs mécanismes neuropsychologiques communs ont été évoqués pour décrire la parenté symptomatologique entre TSA et TDAH. Parmi eux, on peut citer le codage prédictif, le système de récompense.

À côté des travaux d'électroencéphalographie à haute densité, comme ceux de Gonzales-Gadea (400) sur le « codage prédictif » (capacités à faire des prédictions à partir de séquences de tonalités standard et déviantes) qui montrent des différences (anomalies d'anticipation) entre TSA et TDAH dans la mobilisation des processus ascendant et descendant entre les deux groupes, les dernières recherches se sont centrées sur l'anticipation à la récompense avec l'hypothèse qu'il puisse y avoir des particularités dans le traitement neuronal lié à la récompense chez les enfants TSA et TDAH (401). Les résultats obtenus chez des adolescents : TDAH (n = 136), TSA (n = 105) et fratries saines (n = 83) ont été obtenus à partir des données d'imagerie cérébrale et comportementales. Les résultats suggèrent que les traitements neuronaux mobilisés lors de l'anticipation des récompenses sont nettement différenciés dans les trois groupes : activité préfrontale dorso-latérale réduite dans le TDAH, et augmentation de l'activité insulaire dans le TSA. Par ailleurs, aucune interaction n'a été retrouvée. Ils suggèrent donc que les groupes vont mobiliser des mécanismes distincts.

Et d'une étiologie génétique commune ?

Sur cette dernière question, les résultats sont assez peu convergents.

Dans le travail de Tick (402), les résultats suggèrent un effet possible de l'hyperactivité sur l'identification du TSA, mais soutiennent l'indépendance génétique de ces deux phénotypes (ce qui ne semble pas être le cas pour la co-occurrence avec les symptômes émotionnels).

Par contre, Ghirardi (388), qui étudie la co-agrégation familiale du TSA et du TDAH, conclut que le modèle d'association entre les différents types de parents permet de soutenir l'existence d'un chevauchement génétique entre TSA et TDAH, et suggère que les précédentes études génomiques pourraient avoir sous-estimé ce chevauchement.

- TSA et Trouble moteurs

Dans les premiers développements, la motricité est couplée aux systèmes sensoriels et elle permet au fœtus et au bébé d'ajuster ses postures aux stimulations du milieu (postures symétriques quand le milieu est trop stimulant, postures asymétriques dans le cas contraire). Le modèle théorique qui explique le mieux les observables de cette période est le modèle « perception-action » (la perception vise à l'action). Si ce modèle nécessite de pratiquer des

dissociations entre deux types de mécanismes, traitements perceptifs et traitement moteur, il demande également, dans une approche développementale, de faire la différence entre sensation/mouvement, dans un premier temps, qui va caractériser un fonctionnement de type sensorimoteur, et perception/action, dans un second, qui s'appliquera aux actions finalisées et intentionnelles : plan d'action, grammaire du geste, etc. L'idée est alors toujours la même : une situation est d'abord évaluée par les systèmes sensoriels, mais la réponse proposée va également nécessiter une prévision, une expertise, une estimation, des conséquences du choix de cette action parmi l'ensemble des réponses « possibles » pour le sujet. Ces conséquences n'ont donc pas de « valeur normative » en soi et sont guidées par l'expérience du sujet.

Dans certaines situations, extrêmes comme dans les cas de cécité native, ou dans le TSA où les traitements sensoriels présentent des particularités, cela va se traduire inmanquablement par des atypies dans le fonctionnement de la « boucle perception-action » comme des réponses motrices d'autorépétition (appelées encore stéréotypies) qui visent à maximiser les signaux sensoriels, soit parce qu'ils sont trop incertains en termes d'interprétation, soit parce que la force du signal n'est pas assez puissante, ce qui rend leur traitement *a posteriori* difficile, voire impossible.

Fabriquer un répertoire moteur et de nouvelles réponses motrices nécessite donc de faire des inférences, de faire des prédictions. Pour cela, deux conditions minimales doivent être remplies : la première est que le sujet puisse disposer *a priori* de données, d'informations sur son environnement. Ces informations sont apportées par les systèmes sensoriels. La seconde est la nécessité de les confronter, de les comparer à des informations antérieures pour pouvoir produire une réponse motrice adaptée. Dans le TSA, les entrées sensorielles ne sont ni appauvries, ni inexistantes, mais il y a de fortes raisons de penser que le traitement des signaux présente des particularités (403). Cela va se traduire par des conduites d'hypo- et d'hypermotricité (actuellement prises en compte dans le DSM-5) et va perturber les « prises de décision » motrices dans deux orientations : une limitation du répertoire moteur et la présence de réponses motrices répétées.

D'après la méta-analyse de 83 études réalisée par Fournier (404), les compétences motrices des personnes avec TSA sont à -1,20 déviation standard de celles des neuro-typiques, pour la posture, la marche, la coordination et le mouvement des bras (Tableau 42).

Cinq autres revues de la littérature ont été réalisées sur la baisse des performances motrices chez les personnes avec TSA. Fournier ayant inclut dans ses études des travaux sur les aspects sensori-moteurs, qui ne font pas partie des critères de trouble d'acquisition de la coordination (TAC), Miyahara (405) a repris ces données, et en regardant précisément les études sur les symptômes de TAC (cinq études), il retrouve un plus large effet encore. Selon cette méta-analyse, les performances motrices des personnes avec TSA sont à -2,91 déviations standards des performances de la population typique (Tableau 42).

Il est important de noter que l'évolution des troubles moteurs dans les TSA est plus sévère (406, 407) et plus stable (408) que dans les autres troubles neurodéveloppementaux (TDAH ou Trouble spécifique du langage oral - TSLO). Ceci nous permet d'insister sur l'importance d'une évaluation et d'une prise en charge ciblée sur le TAC (actuellement dénommé Trouble développemental de la coordination dans le DSM-5) dans les TSA. En conclusion, les symptômes moteurs classiques du TAC (posture, locomotion, mouvements volontaires et tâche duelle) semblent être retrouvés chez certaines personnes avec TSA.

À l'heure actuelle, on estime la prévalence du TAC dans les TSA entre 34 % et 79 % (409). Malheureusement, aucune étude de prévalence du TAC dans les TSA n'a été réalisée sur de grands échantillons.

Le co-diagnostic du TAC au TSA peut permettre d'aider à prédire l'évolution et la sévérité du handicap fonctionnel, avec donc des interventions ciblées à mettre en place en amont pour limiter ces complications. Ceci est vrai pour les tout petits, puisque, selon l'étude de Bhat (120), 70 % des

bébés à haut risque de TSA qui ont présenté un retard moteur précoce présenteront un déficit de communication. C'est également un facteur pronostique important par la suite : les troubles moteurs dans les TSA seront persistants, et leur sévérité est corrélée à une augmentation de l'isolement social (410). En effet, les problèmes de coordination motrice sont corrélés à une baisse des compétences des activités quotidiennes (411). De même, un bon contrôle moteur chez les tout petits prédit une meilleure évolution du TSA à long terme (412). De bonnes performances motrices sont également corrélées à une meilleure autonomie (413).

TSA et Trouble développemental de la coordination (ex-TAC) : une limitation du répertoire moteur

La motricité des enfants avec TSA est souvent décrite comme rigide, peu flexible, manquant de créativité dans son expression et dans la réalisation des gestes et des actions. L'usage des objets est souvent répétitif. Tout se passe comme si leur répertoire moteur était limité, voire pauvre. C'est très probablement cette limitation qui, en cascade, a des incidences sur le développement de la motricité à fonction expressive et à fonction effectrice. Elle permet peu la réalisation d'actions nouvelles, elle contraint les apprentissages moteurs, notamment ceux qui se mettent en place par observation, elle bride la production de gestes symboliques, etc.

Parmi les facteurs qui pourraient rendre compte des limitations de ce répertoire moteur, plusieurs particularités et/ou dysfonctionnements sont évoqués : ceux qui relèvent du maintien attentionnel et des capacités de mémoire de travail et des fonctions exécutives, et ceux qui relèvent du développement tonico-postural. Dans la première catégorie, on décrit une certaine difficulté à maintenir dans le champ attentionnel un but à long terme, but qui nécessite l'enchaînement et l'exécution de plusieurs sous-buts, comme par exemple extraire un objet caché dans une boîte, elle-même hors de portée (414). Cela se traduit au plan des comportements par la répétition des gestes nécessaires à la réalisation des premiers sous-buts et la peine à s'engager dans le deuxième ou troisième sous-but. On note également une difficulté à anticiper des relations entre une action et ses effets, qui se traduit par un faible codage de la finalité de l'action (415). Il est difficile de savoir à ce jour si des difficultés de ce type sont imputables au trouble du développement intellectuel souvent associé au TSA, ou si elles relèvent plus spécifiquement du développement autistique.

- TSA et Trouble de la communication

La psycholinguistique a sa propre « boîte à outils conceptuelle », croisement des sciences du langage, de la linguistique, de la phoniatry, de la psychomotricité buccale, de la psycho-acoustique, etc. L'analyse des singularités du développement de la fonction linguistique nécessitera son appropriation. Rappelons que le « langage » est un moyen par lequel les humains établissent un système de communication. Il possède des caractéristiques d'universalité dans son acquisition, et, comme tous les systèmes abstraits et symboliques, permet la créativité et la récursivité des énoncés (imbrication à l'infini : « Le petit garçon de ma sœur a donné son beau camion benne à son cousin, ... »). La « langue » est l'actualisation de la faculté de langage. Quant à la « parole », elle concerne la production de langage, et plus précisément la production de sons et ses caractéristiques : articulation, fluidité, voix et variation de la tonalité. Plus fondamentalement, le langage relève d'une acquisition (système hérité par la phylogénèse), alors que la langue relève d'un apprentissage (on n'apprend pas à parler, mais on apprend le français). Par contre, si l'acquisition du langage relève d'un processus naturel et actif, il nécessite la rencontre avec un environnement linguistique pour être activé (notion d'*input*). Par ailleurs, il est conditionné par l'intégrité des organes phonatoires, de l'appareil auditif et des structures corticales et sous-corticales mobilisées. Cette acquisition obéit à quelques principes : la compréhension précède la production, et la production utilisera les « produits » de la compréhension, la production est plus coûteuse « cognitivement » et progressivement s'effectue dans un cadre interactif, l'ordre des acquisitions pour la compréhension et la production est le même pour tous les enfants et pour toutes les langues, par contre, il existe une forte variabilité pour les âges d'acquisition, le

développement s'effectue par seuil à partir d'une « masse critique » (de phonèmes, de morphèmes et de groupement de morphèmes).

Par définition, les troubles de la communication concernent les déficits du langage, de la parole et de la communication (416). Dans la parole, c'est généralement la capacité à ordonner les phonèmes (sons élémentaires) qui est perturbée ; dans l'articulation et la fluence, c'est la capacité à articuler ces mêmes phonèmes de façon permanente et systématique qui pose problème (trouble de l'articulation et bégaiement). Dans les troubles du langage, c'est la capacité à choisir et ordonner les mots de façon à produire du sens qui présente des particularités. Il convient alors de faire la distinction entre « retard » de langage et « trouble » du langage (autrefois appelés « dysphasies de développement »). Enfin, les troubles de la communication concernent les aspects pragmatiques : parler en prenant en compte les aspects du contexte et de l'environnement (parler à quelqu'un). Le DSM-5 propose aussi une nouvelle catégorie « Trouble de la communication sociale » qui se repère par des difficultés persistantes dans l'utilisation sociale de la communication verbale et non verbale sans association à des comportements stéréotypés.

Les troubles du langage et de la communication sont présents dans le TSA à un degré plus ou moins important, qui dépend de la sévérité du trouble, du niveau intellectuel et de l'âge de la personne (417). Par contre, les règles d'acquisition du langage seront les mêmes chez l'enfant avec TSA que celles de l'enfant au développement typique (principe d'universalité), seules les séquences d'acquisition vont être différentes. Il y a une grande variabilité dans l'expression de cette acquisition : la grande majorité des enfants (hormis un petit sous-groupe (ancien « Syndrome d'Asperger »)) présenteront un retard important dans la production d'un langage oral. D'ailleurs, la plupart « ne parle pas » au moment du diagnostic entre 3 et 5 ans. Certains, après un début de production de quelques mots autour de 18 mois, montreront une régression (perte du lexique produit), et ne retrouveront que quelques années plus tard cet « état initial » du vocabulaire expressif. Wodka *et al.* (337), sur un échantillon important, constatent que les trois quarts des enfants qui présentent un retard de langage se mettent à produire (« à parler ») avant 8 ans, tout en sachant que cet âge n'est pas une limite absolue et que certains d'entre eux peuvent produire beaucoup plus tard, et quelquefois à l'âge adulte. Pour la grande majorité d'entre eux, les premières productions fonctionnelles sont constatées autour de 5 ans, et plus de la moitié d'entre eux présentera un langage avec syntaxe correcte. Par contre, on estime qu'un petit tiers présentera un trouble de la parole ou du langage, et que seuls 10 % resteront totalement non verbaux. On notera que les études portant sur le développement du langage dans le TSA se sont pratiquement exclusivement centrées sur les enfants qui présentaient un certain niveau de langage fonctionnel, alors que les enfants sans production ou en voie de produire ont été complètement négligés (418). On peut cependant penser que les compétences « pré-linguistiques » ont été négligées en raison de nos difficultés à évaluer leurs compétences en compréhension. Chez les enfants qui « parlent », la séquence qui concerne les premières productions (hormis celle des régressions) a été bien décrite par Mottron (419). Il ne faut pas oublier que ce retard de quelques années dans la production s'accompagne d'une expérience pré-linguistique beaucoup plus importante. L'enfant a donc eu « le temps » de mettre en mémoire des énoncés beaucoup plus long que ceux du simple lexique, avec comme effet que ces énoncés n'ont pas été mémorisés en y intégrant les éléments du contexte. Il est possible que, dans un processus d'indifférenciation/différenciation, l'enfant « produise », avec les mêmes mécanismes que ceux mobilisés par l'enfant de 18 mois, un premier découpage sonore de ces énoncés. Il le fera hors contexte (les fameuses écholalies différées) à des fins de consolidation, d'automatisation, bref d'apprentissage de ces unités sonores, puis, comme l'enfant typique, intégrera progressivement les éléments de l'environnement.

Chez l'enfant au développement typique, la prévalence d'un trouble de la communication (TC) est estimée à 4 % ou 5 % (1,5 % à 7,5 %) des enfants d'une tranche d'âge, soit un enfant par classe. Un quart ont des troubles sévères. Le rapport garçons/filles est de 2,8/1. Dans l'état actuel des connaissances, il est très difficile de différencier les retards simples (enfants qui « rattrapent ») des troubles persistants, avant 7-8 ans.

Alors, qu'y a-t-il de particulier dans le développement de la fonction linguistique chez les enfants avec TSA par rapport aux enfants qui présentent un déficit électif ou dans le trouble mixte (TSA + TC) ?

Chez les enfants « sans production », la recherche se heurte à des difficultés importantes essentiellement liées aux outils et situations d'évaluation (420). Les échecs dans les tests de langage sont alors ininterprétables. De nombreux chercheurs ont proposé alors d'autres paradigmes qui ne sollicitaient ni l'intention du sujet, ni sa compréhension et interprétation des situations (421, 422). À côté des méthodes électroencéphalographiques, ont également été utilisées les classiques épreuves de vocabulaire en compréhension ou encore une mesure du suivi oculaire sur du matériel écrit présenté sur des tablettes. C'est ainsi que les recherches récentes se sont centrées sur la discrimination de sons de parole par rapport aux autres sons (423, 424), à la discrimination de la hauteur tonale (393) ou encore à l'hypersensibilité auditive rencontrée chez ces enfants (425). Les auteurs, quels que soient les paradigmes utilisés, trouvent systématiquement des singularités dans le groupe TSA. C'est ainsi que ce traitement très particulier de la parole pourrait être un marqueur précoce d'un développement du TSA, que le déficit attentionnel pourrait être davantage impliqué (plutôt qu'un déficit perceptuel) dans la discrimination des sons de parole issus d'un environnement bruyant, ou encore que les déficits de perception catégorielle spécifique de la parole (hauteur tonale) pourraient rendre compte du développement lexical particulier souvent décrit, déficits qui ne se retrouvent pas chez les enfants qui présentent un trouble spécifique du langage.

Sur le plan plus spécifiquement linguistique, une méta-analyse (426) portant sur les inférences statistiques (à partir des régularités repérées, capacités à généraliser) que doit faire l'enfant dans l'apprentissage de la phonologie, de la morphosyntaxe et de la syntaxe sur 14 études (15 comparaisons) avec trouble spécifique du langage (*Specific Language Impairment - SLI*) et sur 13 études (20 comparaisons) avec TSA, montre que, si les enfants avec SLI présentent des déficits dans l'apprentissage statistique par rapport aux témoins, ce n'est pas le cas chez les enfants avec TSA pour lesquels ces possibilités d'inférences et de généralisation semblent intactes. Les auteurs en concluent que les hypothèses à évoquer pourraient alors concerner un déficit procédural (427) dans le TSA.

Le développement des compétences lexicales (428) montre en général des trajectoires retard plutôt que déviantes (429, 430). Petersen *et al.* (431) montre également que le bilinguisme (en l'occurrence anglais-chinois) ne pose pas de problème particulier, mais que, par contre, le temps dans l'acquisition de nouveaux mots (intégration lexicale) est un peu plus long (432). Les résultats de Kover (433), concernant les relations entre les caractéristiques lexicales (densité de voisinage phonologique, fréquence et longueur des mots) et la taille du vocabulaire, montre que ces relations sont différentes dans le TSA par rapport au contrôle. Sur le rôle de l'environnement linguistique dans le développement lexical, selon les travaux de Bang (434), il semble qu'il joue le même rôle que chez les enfants typiques, mais avec un effet retard.

Sur la passerelle lexique-sémantique, il semblerait que l'on puisse trouver des similitudes dans les mécanismes qui sous-tendent le traitement sémantique chez les enfants TSA, Trouble du langage et Typiques (Tâche de décision lexicale), même si la taille des réseaux sémantiques mobilisés est différente (plus faible dans le groupe Trouble du langage). Certains auteurs comme Coderre (435) évoquent un déficit linguistique spécifique dans le traitement sémantique. Dans une tâche d'amorçage sémantique, les auteurs décrivent une stratégie fondée sur la simulation dans le groupe contrôle et une stratégie d'intégration post-lexicale dans le groupe TSA (Analyse des potentiels évoqués).

Le récit narratif est également souvent problématique chez les enfants présentant un Trouble de la communication, et plus généralement dans l'ensemble des troubles neurodéveloppementaux. Johnels (436) examine les relations entre compétences narratives et compétences de séquençage temporel non verbal dans un échantillon d'enfants présentant un TND, dont des enfants avec TSA. Il montre que le niveau de langage est le meilleur prédicteur des compétences narratives, et que la

capacité à ordonner temporellement des informations visuelles est plutôt associée à la transmission d'information.

Enfin, Arunachalam (437) pointe cependant le peu de consensus et les lacunes rencontrées dans la littérature quand il s'agit d'aborder les mécanismes qui participent de la construction du lexique chez les enfants avec TSA : perception et préférence pour les sons de parole, segmentation, apprentissage des mots et formation des catégories.

Concernant les aspects morphosyntaxiques, un travail de Modyanova (438) sur les marqueurs de temps (compréhension et accord) dans l'accord des verbes, montre que, dans ce genre de tâche, les enfants TSA avec trouble du langage rencontrent des difficultés électives importantes et ne semblant pas s'améliorer avec l'âge, par rapport au groupe TSA sans difficulté de langage.

- TSA et Trouble spécifique des apprentissages

Les mécanismes neuropsychologiques de l'acquisition des apprentissages dits « culturels », lecture et calculs élémentaires, commencent à être bien identifiés (439, 440).

Avec déficit de la lecture

En ce qui concerne la lecture, le premier mécanisme concerne l'identification de ces *patterns* visuels si particuliers que sont les lettres des différents alphabets. Le cerveau n'est pas programmé pour identifier ces formes qui, dans la phylogénèse, sont d'apparition relativement récente. Il va donc falloir, dans un premier temps, recycler, reconvertir des graphes de neurones, spécialisés et dévolus à d'autres traitements spécialisés et automatiques, à la reconnaissance des lettres. Ce premier mécanisme dans le TSA peut être hypertrophié et aboutit à ce qu'on appelle l'hyperlexie (441).

Le second mécanisme est celui du couplage des graphes de neurones responsable de l'identification des sons de parole élémentaire, les phonèmes avec ceux qui ont été mobilisés dans la perception et l'identification visuelle des lettres : « Lire, c'est parler avec les yeux ».

Ce n'est que dans un troisième temps que des mécanismes supérieurs, coordonnées à d'autres bases de données, permettront l'accès au sens et à la lecture, au sens commun du terme.

L'hyperlexie se définit comme la dissociation entre des compétences avancées en déchiffrement par rapport aux compétences en compréhension ou au niveau d'intelligence générale, et ceci sans enseignement explicite et une forte orientation vers le matériel écrit, généralement dans un contexte de trouble du neurodéveloppement. L'hyperlexie caractérise une partie substantielle du spectre de l'autisme. Sa prévalence actuelle dans le TSA est estimée entre 6 % et 10 % (442).

Le diagnostic de Trouble spécifique des apprentissages avec déficit de la lecture demeure plus fréquent chez les garçons, un sur 42 comparativement à une fille sur 189, et se pose plus souvent après 4 ans, bien que le trouble puisse se détecter vers l'âge de 2 ans. Quarante-cinq pour cent de ces enfants obtiennent un QI supérieur à 85 et sont donc considérés comme sans déficience intellectuelle. Dans ce sous-groupe, l'accès à la lecture ne pose en général pas trop de difficultés, et il est même souvent relevé, comme déjà mentionné, des compétences de type « hyperlexie » (443-445). Ce constat s'accompagne également d'une dissociation entre les habiletés mobilisées dans le déchiffrement, bien préservées et même souvent d'excellente qualité, et la compréhension du sens du texte qui, quant à elle, peut être déficitaire.

Ce constat pose, de manière générale, la question de la continuité fonctionnelle entre la mise en place du langage oral et celle du langage écrit (446, 447), et de manière plus spécifique dans les TSA, la mobilisation de mécanismes perceptifs dits de « bas niveau », utilisés dans le décodage des lettres, contrastés à des mécanismes « de haut niveau » tels ceux utilisés dans la compréhension de texte (448-452).

Trois grandes classes d'hypothèses sont alors évoquées. Les deux premières tentent de rendre compte d'un surfonctionnement perceptif, d'une hypercompétence dans le déchiffrement des

lettres ou, à l'opposé, d'un déficit dans la compréhension. La troisième est plus centrée sur les particularités du développement linguistique des enfants TSA. Ces hypothèses ne sont ni exclusives ni contradictoires, dans la mesure où elles font appel à des mécanismes différents : mécanismes généraux de nature perceptive, ou liés à la cognition sociale, et mécanismes spécifiques de nature linguistique.

Dans la première classe, et pour rendre compte des « surcompétences », on peut citer les travaux de Mottron (314) portant sur la plasticité cérébrale particulière notée dans les TSA et amenant à un phénotype composé de surcompétences visuelles, de reconnaissance faciale atypique et d'hyperlexie. Dans le même ordre d'idée, d'autres études insistent sur un traitement intermodal particulier (453-455). Ce traitement se caractériserait à la fois par une sur-mobilisation du traitement visuel au détriment des autres traitements sensoriels (456, 457), et par un difficile recours à un traitement multimodal (visuel et auditif) quand ce dernier est sollicité (458).

Dans la seconde classe, on peut citer les travaux de Brown *et al.* (459) qui postulent que les difficultés en compréhension sont largement majorées lorsque les contenus inférentiels à effectuer sont en lien avec un contenu mobilisant la cognition sociale. Cette hypothèse porte sur les compétences pragmatiques, compétences de « haut niveau » qui nécessitent alors la coordination d'un contenu linguistique avec les éléments du contexte d'énonciation.

Dans la troisième classe, les difficultés de compréhension sont corrélées au développement particulier de la morphosyntaxe chez l'enfant TSA. Dans ce cadre, il convient par exemple de signaler les particularités notées dans l'acquisition des premiers pronoms personnels (460, 461). Deux hypothèses sont alors évoquées : dans la première, approche descendante ou « *top down* », les désordres du traitement pragmatique sont vus comme les causes des particularités du développement du lexique, de la morphosyntaxe et de la sémantique (462, 463). Dans la seconde, approche ascendante ou « *bottom up* », l'acquisition de la contrainte d'emploi des déterminants et la mise en sens sont influencées par certaines propriétés prosodiques et lexicales de la langue : théorie du « *bootstrapping lexical* » (464).

Mais, dans les deux cas, cela consiste à dire que les difficultés en cascade, de compréhension à l'écrit, ne sont jamais qu'une traduction des difficultés rencontrées dans le langage oral (448), cette dernière pouvant être liée elle-même à des particularités dans la construction du lexique, de sa sémantisation, de l'acquisition de la syntaxe et du traitement pragmatique. Ce qui est testé dans ces deux positions est en fait la force des relations entre une première passerelle : phonologie/lexique/sémantique et déchiffrement, ou une seconde passerelle syntaxe/sémantique/pragmatique et compréhension d'autre part.

Avec déficit du calcul

Comme la dyslexie, la dyscalculie touche quelque 5 % des enfants d'âge scolaire, mais a reçu beaucoup moins d'attention de la part des chercheurs. Dans les deux tiers des cas des enfants touchés, la dyscalculie est associée à un autre trouble du développement, comme la dyslexie, les troubles déficitaires de l'attention, les troubles anxieux, les troubles visuo-spatiaux, ou peut se situer dans un cadre de déprivation environnementale. Son origine est neurodéveloppementale et s'appuie, chez le bébé, et probablement chez l'animal, sur un système de perception approximative des grandeurs numériques, et d'une perception non symbolique des tout petits nombres. Ces dispositions natives pourraient être amenuisées dans la dyscalculie, et compromettre ainsi les reconversions neuronales nécessaires à l'élaboration du nombre. Ce trouble, en affectant le sens du nombre, et dans une position développementale, touchera la mémorisation des faits arithmétiques, le calcul exact ou fluide et le raisonnement mathématique correct (465).

Jusqu'à présent, les résultats des recherches sur les capacités mathématiques des enfants présentant un trouble du spectre autistique ont été rares et ont fourni des résultats mitigés. Le travail de Titeca *et al.* (466) donne la valeur prédictive de cinq compétences numériques précoces pour quatre domaines de mathématiques en première année de scolarité. Trente-trois enfants

présentant un fonctionnement élevé ont été suivis de l'enseignement préscolaire à la première année, comparativement à 54 enfants au développement typique. Cinq compétences numériques précoces ont été testées en préscolaire (5-6 ans) : intelligence verbale, comptage, comparaison de magnitude, estimation et opérations arithmétiques. Quatre domaines de mathématiques ont été utilisés comme variables de résultats en première année (6-7 ans) : calcul de procédure, récupération de nombre de faits, problèmes de mots/langue et compétences liées au temps. Les enfants présentant un TSA ont montré des compétences numériques précoces semblables à l'âge préscolaire. En outre, ils ont obtenu une note moyenne sur la récupération des faits de nombre et les compétences liées au temps, et une note plus élevée sur le calcul de la procédure et les problèmes de mots/langue par rapport à la population normée en première année. Lors de la prédiction de la performance mathématique de première année chez les enfants avec TSA, la chaîne numérique et le comptage verbal semblaient être importants pour l'évaluation à l'âge préscolaire. L'efficacité verbale avait une valeur prédictive plus élevée chez les enfants avec TSA que chez les enfants typiques. Par contre, alors que l'efficacité verbale était prédictive pour le calcul de la procédure, la récupération des faits numériques, le comptage était prédictif pour le calcul de la procédure et, dans une moindre mesure, sur la récupération des faits.

► Troubles psychiatriques

Selon l'étude à partir du programme de surveillance du CDC (citée au-dessus), au moins un trouble psychiatrique était associé au TSA chez 10,0 % des enfants (soit 258/2 568) (340) (Tableau 41). Il s'agissait de comportements-problèmes (4,0 %), de trouble anxieux (3,4 %), de trouble de l'humeur (2,3 %), de trouble obsessionnel compulsif (2,0 %).

Une revue systématique avec synthèse descriptive a rapporté des prévalences de schizophrénie allant de 0 % à 6 %, de dépression ou signes dépressifs de 0 % à 30 %, d'anxiété généralisée de 5 à 35 %, de phobie simple de 10 à 64 % et de troubles obsessionnels compulsifs de 1 à 37 % (467) (Tableau 43). Cette revue a inclus 27 études dont seulement huit publiées depuis l'année 2000, réalisées à partir d'échantillons de petite taille, sélectionnés, provenant de centres spécialisés accueillant des cas complexes avec des comorbidités multiples.

Dans une revue systématique avec méta-analyse, 39,6 % des jeunes de moins de 18 ans avec TSA avaient au moins un trouble anxieux (468). Les plus fréquents de ces troubles étaient la phobie spécifique (29,8 %), le trouble obsessionnel compulsif (17,4 %) et le trouble d'anxiété sociale (16,6 %). Cette revue a inclus 31 études portant sur 2 121 jeunes. Elle est limitée par la forte hétérogénéité retrouvée dans toutes les méta-analyses.

Une revue systématique a identifié quatre études concernant les conduites suicidaires chez les moins de 25 ans ayant un TSA (469). La fréquence des conduites suicidaires dans cette population allait de 7 % à 42 % ; elle apparaît similaire à celle des populations au développement ordinaire. Les conduites suicidaires pourraient être sous-estimées dans la population avec TSA en raison de la fréquence des automutilations non suicidaires communément observées chez les personnes avec TSA, qui peuvent rendre plus difficile la reconnaissance des conduites suicidaires. Les principaux facteurs de risque de conduite suicidaire dans cette population sont la maltraitance infantile et la dépression.

Une étude suédoise suggère une association entre anorexie mentale à l'adolescence et troubles de l'empathie (470). Elle a eu pour objectif de comparer la fréquence des troubles de l'empathie à l'âge de 21 ans dans un groupe de jeunes adultes (n = 51 ; 48 F/3 H) ayant eu une anorexie mentale à l'adolescence détectée lors d'un dépistage en population par rapport à un groupe contrôle de jeunes adultes (n = 51) non anorexiques appariés sur le sexe, l'âge et l'école. Des Entrevues cliniques structurées pour le DSM-III-R ont été réalisées par un psychiatre en insu du diagnostic initial des troubles alimentaires. Les troubles de l'empathie étaient plus fréquents dans le groupe anorexie mentale que dans le groupe contrôle (15/51 [30 %] *versus* 2 [4 %] ; $p < 0,01$). Parmi les anorexiques ayant des troubles de l'empathie, six remplissaient les critères d'un syndrome d'Asperger et quatre les critères d'un trouble de type autistique.

► Trouble neurologique

Selon l'étude à partir du programme de surveillance du CDC (citée au-dessus), au moins un trouble neurologique était associé au TSA chez 15,7 % des enfants (soit 404/2 568) (340) (Tableau 41). Il s'agissait d'une épilepsie (15,5 %), d'une encéphalopathie (5,9 %), d'une paralysie cérébrale (1,7 %), de tics / syndrome de Gilles de la Tourette (0,5 %).

Épilepsie

Trois études rétrospectives ont estimé la prévalence des troubles associés au TSA, dont l'épilepsie (Tableau 41). Une étude exploratoire à partir d'une base de dossiers électroniques hospitaliers aux États-Unis suggère une prévalence de l'épilepsie de 19,2 % chez des enfants de 0 à 17 ans avec TSA (471) (Tableau 41). Une autre étude rétrospective d'enfants avec TSA d'âge médian 6 ans vus dans un centre pour l'autisme aux États-Unis suggère une prévalence de l'épilepsie de 14 % (472). Une étude réalisée à partir d'une base de données d'assurance à Taïwan retrouve une augmentation du risque d'épilepsie chez des enfants autistes d'âge préscolaire par rapport aux enfants au développement typique OR : 4,6 (3,9 – 5,5) et encore plus grande en cas de déficience intellectuelle associée OR : 13,4 (10,9 – 16,5) (473).

La relation entre épilepsie et trouble du spectre de l'autisme a été étudiée dans quatre études (une méta-analyse (474), et trois études réalisées à partir de registres (475-477)) (Tableau 44). Dans une étude finlandaise, la prévalence de l'épilepsie chez des enfants avec TSA a été estimée 6,6 % par rapport à 1,2 % chez des enfants sans TSA, OR ajusté : 6,0 (IC₉₅ % : 5,0 - 7,3) % (476). La prévalence était plus forte pour l'autisme infantile (9,8 %) et pour les TED non spécifiés (8,1 %) ; la prévalence était plus faible chez les enfants ayant un Asperger 3,1 % (476) – une valeur similaire (3,9 %) a été retrouvée dans une étude danoise chez des enfants et jeunes adultes ayant un syndrome d'Asperger (475). L'épilepsie était associée au TSA, qu'il y ait une déficience intellectuelle ou non, et ce, quel que soit le sexe (476).

D'après une méta-analyse à partir de 16 études, la proportion d'enfants ayant une épilepsie à la fin du suivi était comprise entre 1,8 % (IC₉₅ % : 0,4-9,4) des moins de 12 ans dont une majorité n'a pas de déficience intellectuelle, et 23,7 % (IC₉₅ % : 17,5–30,5) des enfants de 12 ans ou plus dont une majorité a une déficience intellectuelle (474). Ces résultats étaient limités par la qualité des études incluses dans la méta-analyse.

La détection de TSA suivie le cas échéant d'une évaluation diagnostique au cours du suivi d'enfants ayant des antécédents d'épilepsie (crise non provoquée, convulsions fébriles et spasmes infantiles exclus) dans la première année de vie a fait l'objet d'une étude (161). La prévalence de TSA dans ce groupe était de 7 % (6/84) (tous avaient une déficience mentale associée). L'association bidirectionnelle entre TSA et épilepsie a été retrouvée dans une étude taïwanaise (477).

► Troubles sensoriels

Déficience auditive

La prévalence d'une déficience auditive permanente (neurosensorielle ou de transmission) rapportée dans une série de 199 enfants autistes était de 9,5 % (19/199), dont 3,5 % de déficience sévère à profonde (7/199) (478) (Tableau 45). D'après les auteurs, la prévalence d'une déficience auditive profonde en population générale serait d'environ 0,1 – 0,2 %. Dans l'étude à partir du programme de surveillance du CDC (citée plus haut), une surdité était associée au TSA chez 1,7 % des enfants (340).

Inversement, la prévalence du TSA chez les enfants ayant une déficience auditive a été estimée dans une étude transversale (479) et deux études de cohorte (480, 481) à des valeurs allant de 1,9 % (1,8 – 2,1) (479) à 5,8 % (IC₉₅ % : 3,7 – 9,3) (481) (Tableau 45).

Une étude sur une série de 30 enfants sourds ou malentendants a décrit la difficulté du diagnostic de TSA dans cette population (482). Les moyens les plus souvent utilisés pour le diagnostic de TSA ont été l'observation non standardisée de l'enfant combinée à un entretien avec les parents.

Déficience visuelle

Dans une revue systématique sur cinq études, la prévalence d'une déficience visuelle chez les personnes avec autisme a été estimée à des valeurs comprises entre 0 % et 11,1 % (médiane 1,3 %) (483). Dans l'étude à partir du programme de surveillance du CDC (citée plus haut), une cécité était associée au TSA chez 1 % des enfants (340).

Selon une revue non systématique ayant évalué la relation entre cécité et autisme, la présence de symptômes autistiques serait assez courante chez des enfants aveugles (484) (Tableau 45). Certains enfants peuvent avoir un autisme. Dans les études ayant utilisé des critères objectifs (outils d'évaluation ou DSM) pour le diagnostic d'autisme, la fréquence de l'autisme était de 10/24 (485) ; 15/27 (486) ; 0/9 (487).

La prévalence du TSA chez les enfants ayant une déficience visuelle a été estimée dans une étude de cohorte récente à 7,2 % (IC₉₅ % : 4,6 – 11,2). Ce résultat à partir de dossiers administratifs est probablement sous-estimé (481).

► Troubles du sommeil

Une étude rétrospective des troubles associés au TSA chez des enfants d'âge médian 6 ans vus dans un centre pour l'autisme aux États-Unis déjà citée ci-dessus suggère une prévalence de troubles du sommeil de 52 % (472) (Tableau 41).

Deux études ont décrit la prévalence des troubles du sommeil chez des enfants avec TSA comparés à des enfants en population (488) (Tableau 46). Dans les deux études, la prévalence des problèmes de sommeil était significativement plus grande chez les enfants avec TSA par rapport aux enfants en population. Dans une étude aux États-Unis, cette prévalence était de 66 % *versus* 45 % chez des enfants de 4 à 10 ans (489). Dans l'autre étude au Japon, elle était de 43 % *versus* 31,8 % chez des enfants de 2 à 6 ans (488). Les problèmes de sommeil ont été repérés avec des questionnaires remplis par les parents et confirmés dans une étude par actigraphie (489).

► Autres troubles somatiques

Troubles gastro-intestinaux

Trois études rétrospectives aux États-Unis ont estimé la prévalence des troubles associés au TSA, dont les troubles gastro-intestinaux (Tableau 41). Une enquête auprès des ménages en milieu ordinaire a estimé à 6,8 % la prévalence des diarrhées/colites dans les 12 derniers mois, et à 12,1 % celle d'une gastro-entérite dans les deux dernières semaines chez des enfants âgés de 3 à 17 ans (490). L'étude à partir d'une base de dossiers électroniques hospitaliers suggère une prévalence des troubles intestinaux de 11,63 % chez des enfants de 0 à 17 ans avec TSA (471). L'étude déjà citée plus haut chez des enfants d'âge médian 6 ans vus dans un centre pour l'autisme suggère une prévalence de troubles gastro-intestinaux de 59 % (constipation : 28 %) (472).

Une méta-analyse à partir de 15 études ayant inclus 2 215 enfants avec TSA suggère un risque de troubles gastro-intestinaux significativement plus grand chez des enfants avec TSA comparés à des enfants sans TSA (OR : 4,42 ; 1,90 – 10,28), ainsi qu'un risque significativement plus grand de diarrhée (3,63 ; 1,82 – 7,23), de constipation (OR : 3,86 ; 2,23 – 6,71) et de douleurs abdominales (OR : 2,45 ; 1,19 – 5,07) (Tableau 47). Cette étude est limitée par l'absence de validation du diagnostic de TSA dans plus de la moitié des études, l'absence de définition standardisée des troubles gastro-intestinaux, ainsi que leur confirmation par un évaluateur externe dans toutes les études.

Obésité

Deux études transversales (491, 492) et une série de cas (493) ont été identifiées (Tableau 48). La prévalence de l'obésité allait de 19 % chez des enfants avec TSA (493) à 23 % chez des enfants avec autisme (491, 492).

Allergies et maladies auto-immunes

Les résultats d'une méta-analyse ne suggèrent pas l'existence d'une association entre asthme et TSA (494) (Tableau 49).

Une revue systématique sans méta-analyse (synthèse descriptive) suggère une association entre dermatite atopique et TSA, et vice-versa. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour clarifier cette relation (495).

► Maladies génétiques

Deux revues de la littérature ont été identifiées (496) (Tableau 50) et (497).

Une revue systématique avec synthèse descriptive a eu pour objectif de déterminer l'association entre TSA et différentes maladies génétiques, en prenant en considération le degré de déficience intellectuelle associée (496). Des études ont rapporté une augmentation globale du risque de TSA avec l'augmentation du degré de déficience intellectuelle dans des maladies génétiques, en particulier dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), la trisomie 21, le syndrome X fragile, le syndrome d'Angelman. Cependant, dans de nombreux cas, en particulier ceux associés à une déficience intellectuelle de niveau modéré ou léger, la déficience intellectuelle associée ne peut expliquer à elle seule l'augmentation de la prévalence du TSA (par exemple, dans le syndrome de Rett, la STB).

D'après la revue de la littérature effectuée lors de l'actualisation des recommandations de l'*American College of Medical Genetics and Genomics*, la performance diagnostique attendue des tests génétiques dans le TSA serait de (498) : 10 % pour les ACPA (Analyse chromosomique par puce à ADN, CGH en anglais) ; 1 % à 5 % pour le syndrome de l'X fragile ; 4 % chez des filles testées pour le gène MECP2 ; 5 % chez des individus ayant une macrocéphalie > 2,5 DS testés pour le PTEN ; 3 % pour le caryotype standard ; 10 % pour les autres (anomalies cérébrales, syndromes génétiques, maladies métaboliques, etc.). En l'état des connaissances et des technologies, l'évaluation de génétique clinique permettrait d'identifier une étiologie chez 30 % à 40 % des individus avec TSA (498).

Une revue générale française propose une stratégie diagnostique hiérarchisée avec une évaluation graduelle pour identifier les maladies génétiques associées au TSA qui comporte deux étapes (497) :

1) une première étape clinique avec confirmation du diagnostic de TSA, consultation neuropédiatrique et consultation génétique ;

2) une seconde étape d'investigations complémentaires décidées en fonction des résultats de l'évaluation clinique :

- dans les cas d'**autisme non syndromique** (TSA isolé) (correspondant à des personnes ayant une déficience intellectuelle ou un fonctionnement cognitif normal sans autres signes ou symptômes excepté une épilepsie), les auteurs proposent de réaliser :
 - s'il y a des antécédents familiaux de troubles psychiatriques ou de troubles du développement, une ACPA,
 - s'il y a une consanguinité ou une aversion alimentaire sélective, un test ciblé sur un trouble du métabolisme,
 - chez des enfants ayant une déficience intellectuelle, une ACPA et une recherche du syndrome de l'X fragile par analyse du gène FMR1,
 - chez des garçons sans déficience intellectuelle, une analyse du gène FMR1,
 - en l'absence d'hypothèse diagnostique, une nouvelle consultation de génétique clinique à distance en raison de l'apparition possible de caractéristiques dysmorphiques ;

- Dans les cas d'**autisme syndromique** (TSA associé à des caractéristiques dysmorphiques, ou des malformations, ou une épilepsie symptomatique ou cryptogénique, ou une déficience intellectuelle sévère), les auteurs proposent, en cas de suspicion :
 - d'une anomalie chromosomique, de réaliser une ACPA,
 - d'une anomalie monogénique, de réaliser une analyse moléculaire spécifique du gène correspondant,
 - d'un trouble métabolique, de réaliser un test ciblé sur ce trouble du métabolisme,
 - d'une maladie mitochondriale, de réaliser un test mitochondrial ciblé,
 - en l'absence d'hypothèse d'un syndrome spécifique, de réaliser en premier lieu une ACPA et une analyse du gène FMR1 ; puis, en l'absence d'anomalie délétère identifiée par ces deux approches, de réaliser un séquençage ciblé de nouvelle génération sur des gènes connus (par exemple, sur un panel de gènes associés à une déficience intellectuelle ou à une épilepsie) ou un séquençage de l'exome entier si disponible.

Tableau 10. Principales anomalies génétiques qui incluent dans leur phénotype la possibilité d'un TSA

Maladie génétique	Prévalence en population	Étiologie	Degré de déficience intellectuelle associée	Prévalence estimée du TSA
Anomalies chromosomiques				
Trisomie 21	8/10 000*	-	Légère à sévère	5 % à 39 %
Syndrome d'Angelman	1/12 000 à 1/15 000	Perte ou mutation du gène UBE3A transmis par la mère (15q11-q13)	Sévère à profonde	50 à 81 %
Anomalies monogéniques †				
Syndrome CHARGE	1/10 000 à 1/12 000	Mutations sur le gène CHD7	Absente à sévère	15 % à 50 %
Sclérose tubéreuse de Bourneville	1/10 000	TSC1 (9q34) TSC2 (16p13)	Absente à profonde	15 % à 89 % 17 % (QI normal)
Syndrome de Rett	1/15 000 filles (nées vivantes)	Mutations du gène MECP2 lié à l'X	Sévère à profonde	25 % à 40 % (forme classique) 97 % (forme moins sévère)
Syndrome de l'X fragile	13 600 garçons 1/8 000 filles	Mutation du gène FMR-1 dans la région Xq27.3	Garçons : légère à sévère Filles : légère	21 % à 50 %
Phénylcétonurie	1/10 000 A disparu en France avec le dépistage néonatal	Trouble du métabolisme de la phénylalanine	Absente à sévère	5 % (en cas de diagnostic tardif)
* : d'après HAS, 2015 (499) † : Autres anomalies chromosomiques : syndrome de Prader-Willi ; syndrome de Smith-Magenis ; syndrome de Potocki-Lupski ; syndrome de Di-George ; syndrome de Williams-Beuren ; syndrome de Turner ; ‡ : Autres anomalies monogéniques : syndrome PTEN macrocéphalie ; Shank 3 ; neurexine-1 ; neuroligine 3 et 4 ; neurofibromatose type 1 ; syndrome de Sotos ; syndrome de Cornelia de Lange ; syndrome de Joubert ; syndrome de Cohen ; syndrome de Moebius ; syndrome de Timothy ; autres troubles métaboliques (déficit dans le métabolisme cérébral des folates, syndrome de Smith-Lemli-Opitz, déficit en adénylsuccinase, déficit en synthèse de créatine), acidémie propionique (500, 501)				

Inversement, deux études rétrospectives aux États-Unis ont estimé la prévalence des troubles associés au TSA, dont certaines maladies génétiques (Tableau 41). Ces études suggèrent une prévalence de la trisomie 21 de 0,8 % à 0,9 %, de la sclérose tubéreuse de Bourneville de 0,2 à 0,8 %, et du syndrome de l'X fragile de 0,3 à 0,5 % (340, 471).

► Anomalies congénitales

Quatre études de cohortes ont été identifiées (données de registres) (Tableau 51).

La prévalence des anomalies congénitales majeures chez les enfants avec TSA allait de 5,4 % à 11 % selon les études (502-504). Elle était environ deux fois supérieure à celle des anomalies congénitales majeures chez les enfants sans TSA (OR ajusté allant de 1,6 à 1,8 selon les études). La prévalence des anomalies congénitales majeures chez des enfants autistes était de 5,7 % (502) et 6,4 % (505) (respectivement 2,5 % et 3,2 % chez les enfants sans autisme).

La plupart voire toutes les anomalies congénitales par catégorie étaient plus fréquentes chez les enfants avec TSA par rapport aux enfants sans TSA (503, 504).

► Anomalies du périmètre crânien

Les anomalies du périmètre crânien à type de macrocéphalie ont fait l'objet d'une revue systématique avec méta-analyse qui a inclus 27 études (506) (Tableau 52). Le périmètre crânien était significativement plus grand chez les enfants avec TSA par rapport aux enfants sans TSA OR : 6,74 [IC₉₅ % : 5,24–8,67]. La proportion de macrocéphalies (périmètre crânien > 97^e percentile) était de 15,7 % dans la population autiste (soit 822 / 5 225) comparé à 3 % de la population contrôle.

Des anomalies du périmètre crânien à type de microcéphalie ont aussi été rapportées (507). Il n'a pas été identifié de nouvelle étude sur la prévalence de la microcéphalie dans le TSA.

► Données de mortalité

Dans trois cohortes d'enfants avec TSA suivis jusqu'à l'âge adulte, il a été observé une mortalité deux à cinq fois plus élevée que dans la population générale (ratio standardisé de mortalité : 1,9 à 5,6) (508-512). Les facteurs associés à une augmentation de la mortalité étaient un trouble du développement intellectuel modéré à profond, une épilepsie et le sexe féminin (474) (Annexe 5, Tableau 53). Les causes de décès étaient physiques (épilepsie, ainsi que circulatoires, respiratoires, ou par cancer), accidentelles (noyade, suffocation, accidents de la route) ou par suicide (474).

4.3.2 Rechercher les troubles associés

► Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

Des anomalies associées doivent être recherchées par (Grade B) (1) :

- l'interrogatoire des parents :
 - l'histoire de la grossesse et de l'accouchement (problèmes pré- et périnataux incluant les maladies durant la grossesse et les complications obstétricales),
 - l'histoire du développement précoce avec la chronologie du développement et la recherche de la notion de régression du développement (en particulier du langage ou de la sociabilité),
 - les antécédents médicaux personnels (problèmes médicaux ou chirurgicaux, épilepsie, etc.),
 - les autres troubles ou maladies associés (hyperactivité, anxiété, maladie de Gilles de la Tourette, troubles obsessionnels compulsifs et dépression),
 - les antécédents familiaux (autisme ou TED, retard mental, troubles du langage, anomalies congénitales, fausses couches à répétition, décès périnataux, dépression, épilepsie, TOC) ;
- l'examen clinique :
 - un examen neurologique,
 - un examen morphologique,

- un examen général,
- le recueil de la taille, du poids et du périmètre crânien avec leur courbe de croissance,
- la recherche de taches cutanées,
- l'examen de l'audition et de la vision.

4.3.3 Éléments cliniques permettant d'orienter les investigations complémentaires

► Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

- Antécédents familiaux (Grade B) (1) :
 - autisme ou TED, troubles socioadaptatifs ;
 - retard de langage, retard mental, difficultés d'apprentissages ;
 - anomalies congénitales ;
 - antécédents de fausses couches à répétition, décès périnataux.
- Antécédents personnels de l'enfant (Grade B) (1) :
 - problèmes pré- et périnataux (incluant complications obstétricales, pathologies de la grossesse, etc.) ;
 - problème médical ou chirurgical ;
 - épisode épileptique typique ou atypique ;
 - régression, stagnation ou fluctuations importantes du langage, de la sociabilité, du comportement ou du jeu sur plusieurs semaines ou plusieurs mois ;
 - chronologie du développement (sourire, marche, propreté, autonomie, pointer, premiers mots, premières phrases, compréhension d'une consigne simple, compréhension de questions, lecture, etc.).
- À l'examen physique (Grade B) (1) :
 - signes cutanés de phacomatoses ;
 - anomalies des mensurations (taille, poids, périmètre crânien et leur courbe) ;
 - anomalies à l'examen neurologique.

Tous ces éléments devront être recherchés à la fois par l'interrogatoire des parents et l'examen de l'enfant. (1)

4.3.4 Investigations complémentaires à réaliser

► Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

- Réalisation systématique (1) :
 - examen de la vision et de l'audition ;
 - consultation neuropédiatrique (à renouveler régulièrement) ;
 - consultation génétique avec caryotype standard et X fragile (en biologie moléculaire).
- Prescription orientée par les investigations précédentes (Grade D) (1) :
 - bilans neurométaboliques ;
 - EEG avec sieste ;
 - IRM cérébrale morphologique (avec spectroscopie pour dépister de façon non invasive un déficit en créatinine) ;
 - autres (électrophysiologie, tests génétiques, bilans malformatifs, etc.).

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2005

Le NICE recommande de ne pas réaliser d'examens médicaux systématiques dans le cadre de l'évaluation diagnostique d'un autisme, mais d'envisager ce qui suit selon les circonstances individuelles, en se basant sur l'examen clinique, le jugement clinique et le profil de l'enfant ou de l'adolescent (31) :

- tests génétiques, tels que recommandés par votre centre de génétique, s'il y a des caractéristiques dysmorphiques spécifiques, des anomalies congénitales et/ou la preuve d'une déficience intellectuelle ;
- électroencéphalographie en cas de suspicion d'épilepsie.

Le SIGN recommande d'apprécier chez tous les enfants avec TSA, si cela est pertinent sur le plan clinique, la nécessité de ce qui suit (97) :

- examen clinique, avec une attention particulière aux signes neurologiques et éléments dysmorphiques ;
- techniques de micropuces d'ADN (*chromosomal microarray*) ;
- examen de l'audition.

Investigations pour éliminer des étiologies reconnues de TSA (par exemple : sclérose tubéreuse de Bourneville).

4.3.5 Avis du groupe de travail

Dire que le TSA est un TND, c'est signifier que l'enfant a un fonctionnement neurologique complexe qui va le mettre en difficulté, notamment sur le plan relationnel et pour développer des relations affectives. Les TND peuvent être à l'origine de spécificités du développement affectif. Cependant, il est rappelé l'importance de ne pas confondre la notion d'association de troubles avec le TSA et celle de l'étiologie. Les formulations utilisées doivent éviter de sous-entendre un lien de causalité, là où il n'y en a pas.

Dans le cadre du diagnostic des maladies génétiques associées au TSA, une anomalie génique identifiée n'explique pas à elle seule l'autisme ; et quand une condition est identifiée, cela ne remet pas en cause le diagnostic d'autisme.

Concernant les consultations et examens complémentaires, il est suggéré de recommander certaines consultations spécialisées sans préciser les examens spécifiques à réaliser, en laissant les spécialistes de 3^e niveau décider des explorations complémentaires selon leurs indications habituelles. À part la consultation de génétique qui n'est réalisée qu'en établissement de santé (principalement en CHU), la consultation de neuropédiatrie et l'examen de la vision et de l'audition peuvent être réalisés en proximité.

Il a été souligné dans le groupe que les enfants avec autisme ont plus fréquemment un moindre suivi somatique que les autres enfants et que la prévention, le suivi somatique (IMC, courbe de croissance staturo-pondérale, pathologies intercurrentes, aspects gynécologiques, etc.) et l'orientation vers les soins dentaires relèvent du médecin assurant le suivi habituel de l'enfant.

4.3.6 Recommandations HAS 2018

Les troubles associés dans le TSA sont très fréquents. Leur prise en compte sur le plan diagnostique et thérapeutique peut considérablement améliorer la qualité de vie des enfants concernés et de leurs proches.

Parmi ces troubles associés, on peut souligner l'existence de :

- troubles ou pathologies pouvant avoir un impact sur le fonctionnement de l'enfant avec TSA :
 - autres troubles du neurodéveloppement (trouble du développement intellectuel, trouble du langage, déficit attentionnel, trouble développemental de la coordination [TDC]),

- troubles sensoriels (surdité, basse vision),
- perturbation des grandes fonctions physiologiques (comportement alimentaire et sommeil),
- troubles psychopathologiques (anxiété, dépression, etc.),
- pathologies neurologiques : ( pilepsie, problème neuromoteur (fatigabilité ou paralysie, ataxie, mouvements anormaux),
- pathologie somatique : dentaire, hormonale, cardiaque, digestive, métabolique, etc.

La recherche attentive de ces troubles associés fait partie du « *diagnostic fonctionnel* » : c'est-à-dire analyser « *comment* » l'enfant fonctionne. Ces troubles sont à prendre en compte dans l'évaluation de l'intensité des besoins de soutien de l'enfant ;

- facteurs de vulnérabilité neurobiologique¹⁷ pouvant perturber le neurodéveloppement et contribuer à l'émergence des troubles cognitifs des enfants avec TSA :
 - facteurs de risque comme la grande prématurité, l'exposition prénatale à des toxiques, une lésion cérébrale vasculaire, traumatique ou infectieuse (méningite, encéphalite, etc.),
 - déterminants neurobiologiques tels que les anomalies chromosomiques ou géniques (plusieurs centaines sont actuellement répertoriées) :
 - dont certaines qui présentent un *déterminisme fort* dans la survenue d'un TND (ex. : syndrome de l'X fragile, délétion 22q13 / gène *SHANK3*, sclérose tubéreuse de Bourneville, néomutations dominantes dans de nombreux gènes),
 - d'autres qui constituent un facteur de prédisposition à un TND en interaction avec d'autres facteurs génétiques ou environnementaux (ex. : nombreuses délétions/duplications découvertes en ACPA, variants géniques rares).

La recherche de ces facteurs de risque ou de ces déterminants neurobiologiques fait partie du « diagnostic étiologique » : c'est-à-dire, tenter de répondre à la question des « pourquoi » possibles, qui préoccupent les parents malgré la multiplicité des expressions cliniques du TSA, et pouvoir en informer l'enfant et ses parents. Cela peut contribuer à assurer un suivi médical plus ciblé et éviter ainsi certains sur-handicaps associés à un syndrome donné. L'enquête étiologique n'aboutit pas toujours et le diagnostic étiologique, même approfondi, peut rester « indéterminé », soit parce que la cause est inconnue à ce jour, soit parce que le déterminisme est trop multifactoriel pour qu'on puisse le décrypter. Cette situation est particulièrement fréquente en cas de TSA sans TDI.

La recherche des troubles associés doit être systématique, avec une vigilance en cas de survenue de comportements-problèmes, et s'appuyer sur un entretien familial et les examens suivants :

- entretien familial comprenant :
 - l'histoire de la grossesse et de l'accouchement (problèmes pré- et périnataux incluant les maladies maternelles et la consommation de médicaments, en particulier de valproate ou de toxiques durant la grossesse, les anomalies fœtales échographiques et les complications obstétricales),
 - l'histoire du développement précoce avec la chronologie du développement et la recherche de la notion de régression du développement (en particulier du langage ou de la sociabilité),
 - les antécédents médicaux personnels de l'enfant (problèmes médicaux ou chirurgicaux, épilepsie, etc.),
 - les autres troubles ou maladies associés de l'enfant (hyperactivité, anxiété, maladie de Gilles de la Tourette, troubles obsessionnels compulsifs et dépression),

¹⁷ Les TSA sont le plus souvent d'origine multifactorielle, avec des facteurs de risque notamment génétiques, acquis anté- ou post-nataux (toxiques, infections, prématurité, etc.), environnementaux, dont l'interaction, complexe et encore mal précisée conduit au trouble, sans préjuger d'un lien déterministe exclusif d'un facteur causal unique. Ces facteurs de vulnérabilité neurobiologique sous-tendent l'émergence d'un TSA, même s'ils ne sont pas toujours identifiés chez un enfant atteint.

- les antécédents familiaux (autisme ou TSA, trouble du développement intellectuel, troubles du langage, anomalies congénitales, fausses couches à répétition, décès périnataux, dépression, épilepsie, trouble obsessionnel compulsif [TOC],
 - les troubles du sommeil ou troubles du comportement alimentaire ;
- examen clinique systématique approfondi comprenant :
 - un examen général : recueil de la taille, du poids et de l'état nutritionnel, avec interprétation des courbes de croissance,
 - un examen neurologique, comportant une analyse de la cinétique de croissance du périmètre crânien (à partir du carnet de santé), puis une observation de l'enfant avec une attention particulière de la qualité des transferts, du relevé du sol, de la marche, de la motricité fine des deux mains, de l'oculomotricité et des praxies bucco-faciales ainsi que du tonus musculaire de l'axe et des membres,
 - un examen morphologique à la recherche de particularités morphologiques (visage, peau, extrémités, organes ou autre) ;
- recours à des consultations spécialisées, comprenant :
 - un examen de la vision (ophtalmologique et orthoptique) et de l'audition,
 - une proposition systématique d'une consultation de génétique médicale, surtout en cas de TSA associé à un trouble du développement intellectuel, à une particularité morphologique, ou tout signe clinique pouvant évoquer une maladie génétique sous-jacente, et pour toute demande de conseil génétique familial, quelle que soit la forme de TSA,
 - une consultation de neuropédiatrie en cas de prématurité, de retard de croissance intra-utérin, d'antécédents périnataux, en cas d'éléments atypiques du tableau clinique, de trouble moteur, de régression du développement, d'une anomalie de croissance du périmètre crânien ou de l'examen neurologique ou en cas d'épisode neurologique aigu : crise d'épilepsie, mouvements anormaux (hors stéréotypies), trouble de la conscience, fatigabilité excessive, etc.

Ces examens cliniques ou consultations sont, dans la mesure du possible, effectués par un médecin spécialiste à proximité du domicile, hormis la consultation de génétique médicale qui n'est accessible qu'en établissement de santé (CHU principalement).

Aucun test ou examen paraclinique n'est recommandé de manière systématique pour poser un diagnostic de TSA, leur réalisation s'effectuant sur signe d'appel évoquant un trouble associé ou un diagnostic différentiel. Leur réalisation et leur interprétation relèvent de professionnels de 3^e ligne. Les prescriptions orientées par les examens précédents sont les suivantes :

- EEG avec technique adaptée aux recommandations de bonne pratique en fonction de l'âge ;
- imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale avec spectroscopie. L'IRM permet de diagnostiquer une cause de TSA (déficit en créatine) ou de diagnostiquer une lésion tumorale ou malformative associée au TSA. Les séquences d'images utilisées étant spécifiques au TSA¹⁸ et le recours à une sédation étant fréquent¹⁹, cette IRM doit se faire dans des centres habitués à l'IRM de ces patients²⁰ ;
- autres (électrophysiologie, tests génétiques, bilans radiologiques malformatifs, etc.) ;
- bilans neurométaboliques, et si possible consultation en centre de référence maladies héréditaires du métabolisme.

Dans le cadre de protocoles de recherche, d'autres investigations complémentaires à celles recommandées dans le cadre du diagnostic peuvent être proposées et dépendent de ces protocoles.

¹⁸ Séquences recommandées : 3D T1, coupes coronales T2 et FLAIR perpendiculaires aux hippocampes, coupes axiales T2 et FLAIR, coupes axiales diffusion et spectroscopie dans les noyaux gris centraux. Séquences optionnelles : injection intraveineuse de produit de contraste en cas d'anomalies sur les séquences précédentes.

¹⁹ Sédation médicamenteuse spécifique au TSA. Le recours à l'anesthésie générale est rare.

²⁰ CHU pédiatriques, par exemple.

4.4 Diagnostic différentiel

4.4.1 Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

Il n'y a pas de recommandations relatives au diagnostic différentiel dans les recommandations 2005 (1).

4.4.2 Nouvelles recommandations publiées depuis 2005

Le NICE recommande d'envisager les diagnostics différentiels du TSA suivants (31) :

- les troubles neurodéveloppementaux : retard de langage ou trouble spécifique du langage ; déficience intellectuelle ou retard global du développement ; trouble de l'acquisition des coordinations ;
- les troubles psychiatriques et du comportement : TDA/H ; troubles de l'humeur ; troubles anxieux ; troubles de l'attachement ; trouble oppositionnel avec provocation ; trouble des conduites ; trouble obsessionnel compulsif ; psychose ;
- une régression du développement : syndrome de Rett ; encéphalopathie épileptique ;
- autres : trouble sévère de l'audition ; trouble sévère de la vision ; maltraitance ; mutisme sélectif.

Le SIGN recommande que (97) :

- le TSA fasse partie du diagnostic différentiel d'un développement non en rapport avec l'âge chronologique chez des enfants préscolaires, étant donné que les comportements typiques du TSA peuvent ne pas être évidents à cet âge ;
- l'évaluation des enfants et des adolescents ayant un retard de développement, des problèmes émotionnels et comportementaux, des troubles psychiatriques, une déficience mentale ou des syndromes génétiques inclut une recherche du TSA comme pratique courante.

4.4.3 Nouvelles études publiées

Les principaux diagnostics différentiels du TSA sont présentés ci-dessous.

► Les troubles sensoriels

Quelques caractéristiques pourraient permettre de différencier l'autisme des comportements spécifiques de la surdité (513). Une série de cas (n = 10) suggère que les participants ayant un TSA et une surdité avaient davantage de troubles dans la réciprocité de l'interaction sociale, la qualité des initiatives de contact et l'usage de signaux de communication adaptés que ceux ayant une surdité isolée. La principale limite de cette étude est le diagnostic d'autisme chez les participants, qui repose sur un consensus de différents professionnels en l'absence de critères de diagnostic de TSA bien définis dans cette population.

► Le trouble de la communication sociale (pragmatique)

Les critères du trouble de la communication sociale (pragmatique) peuvent être remplis lorsqu'un individu a une altération de la communication sociale et des interactions sociales, mais n'a pas de comportements ou d'intérêts restreints et répétitifs (DSM-5).

► Troubles du langage

Dans certains troubles du langage (par exemple : dysphasie développementale [Trouble spécifique du langage oral] sévère), il peut exister des problèmes de communication et des difficultés de socialisation secondaires. Cependant, les troubles spécifiques du langage ne sont habituellement pas associés à des anomalies de la communication non verbale ou à des comportements, intérêts ou activités de caractère restreint ou répétitif (DSM-5).

► Trouble du développement intellectuel et retard global de développement

Un trouble du développement intellectuel sans TSA peut être difficile à distinguer d'un TSA chez les très jeunes enfants (DSM-5).

Un diagnostic de TSA est justifié chez un individu ayant un trouble du développement intellectuel lorsque la communication et les interactions sociales sont significativement altérées par rapport au niveau de développement de ses compétences non verbales (DSM-5). Un diagnostic de trouble du développement intellectuel est justifié en l'absence de différence apparente entre le niveau de compétences socio-communicatives et les autres compétences intellectuelles.

► Trouble déficit de l'attention/hyperactivité

Les anomalies de l'attention (trop focalisée ou facilement distraite) sont fréquentes dans le TSA et dans le TDAH (DSM-5) (3).

► Trouble anxiété sociale (phobie sociale)

Le TSA et le trouble anxiété sociale ont en commun le retrait social et la préférence pour rester seul. Cependant, le TSA et le trouble anxiété sociale se distinguent au cours du développement précoce par un retard du langage et de la communication pour le TSA qui n'est pas retrouvé pour le trouble anxiété sociale. De plus, le trouble anxiété sociale comporte des craintes spécifiques des situations d'évaluation sociales pouvant s'accompagner d'une diminution des performances sociales, d'interactions sociales limitées et des symptômes cognitifs de l'anxiété (514).

Des outils pour le diagnostic différentiel du trouble anxieux et du TSA ont été explorés dans trois études (le DSM-IV-TR (515), la *Social Responsiveness Scale* (SRS) (516), la *Child Behavior Checklist* (CBCL) (517)).

► Mutisme sélectif

Dans le mutisme sélectif, le développement précoce n'est habituellement pas altéré ; l'enfant a des compétences sociales appropriées dans certaines situations, et, dans les situations où il est mutique, la réciprocité sociale n'est pas altérée (DSM-5) (3). Il n'y a pas de modes de comportements restreints ou répétitifs. Le mutisme sélectif et le TSA s'excluent.

► Trouble obsessionnel-compulsif

Les stéréotypies et les intérêts restreints du TSA peuvent survenir dans le trouble obsessionnel-compulsif.

► Schizophrénie

Il a été décrit, dans la schizophrénie à début précoce, une phase prodromique au cours de laquelle un retentissement social ainsi que des intérêts restreints et des croyances atypiques peuvent survenir ; ces derniers peuvent être confondus avec les altérations sociales décrites dans le TSA (DSM-5) (3). Les hallucinations et le délire caractéristiques de la schizophrénie ne sont pas des signes de TSA.

► Trouble réactionnel de l'attachement

Des tableaux cliniques de « quasi-autisme » ont pu être observés exceptionnellement chez des enfants ayant subi des situations de carences extrêmes (en termes d'apports affectifs, de stimulation, mais probablement aussi nutritionnels) (2, 518, 519).

Les problèmes de relations sociales du trouble de l'attachement (TRA) et du TSA peuvent quelquefois apparaître à première vue comme similaires. Une étude a comparé un groupe de 58 enfants avec TSA n'ayant pas eu de mesures de protection de l'enfance à un groupe historique de 67 enfants avec TRA. Bien que les enfants du groupe TSA aient eu significativement moins de signes de familiarité sans discrimination que les enfants du groupe TRA, 62 % (36/58) des enfants

ayant un TSA semblaient, d'après les réponses des parents, avoir des signes du trouble de l'attachement (520) (Tableau 54).

► **Le syndrome de Rett**

Le syndrome de Rett peut comporter une altération des interactions sociales au cours de la phase de régression (qui survient typiquement entre 1 an et 4 ans), et la présentation clinique des filles atteintes peut être compatible avec un TSA. Cependant, cette période est suivie d'une amélioration des compétences de communication sociale chez la plupart des personnes ayant un syndrome de Rett (DSM-5) (3).

► **Aphasie acquise avec épilepsie (syndrome de Landau-Kleffner)**

Le syndrome de Landau-Kleffner comporte la survenue, entre 3 et 7 ans, de crises d'épilepsie associées dans le temps à une perte de langage (à la fois sur le versant expressif et réceptif) chez un enfant dont le langage s'est auparavant développé normalement, l'enfant gardant une intelligence normale (CIM-10) (521).

► **Exposition aux écrans**

Durant ces dernières années, le temps passé devant les écrans (télévision, consoles de jeux, smartphones et ordinateurs) a augmenté. Les écrans ont une influence délétère quand ils apportent à l'enfant des stimulations cognitives, physiques ou sociales plus pauvres que celles potentiellement contenues dans son environnement physique (temps volé). Les études scientifiques disponibles montrent de manière quasi-unanime que cette tendance a des incidences négatives majeures sur le développement des fonctions cognitives, les champs particulièrement affectés étant la réussite scolaire, le langage, l'attention, le sommeil et l'agressivité (522).

Cependant, il n'y a pas d'éléments dans la littérature au sujet d'un quelconque rapprochement entre exposition aux écrans et TSA.

Dans la littérature, les études identifiées concernant l'évaluation d'une association entre exposition aux écrans et survenue d'un TSA sont d'un niveau moins que faible :

- une étude a eu pour objectif d'explorer la possibilité d'un déclencheur environnemental de l'autisme chez des enfants génétiquement vulnérables qui soit associé aux précipitations pluvieuses (523). Si cette étude rétrospective suggère une corrélation insolite entre les précipitations et la prévalence de l'autisme dans trois états des États-Unis, elle n'explore en rien un lien entre un déclencheur environnemental éventuel (et lequel ?²¹) et l'autisme. Des études sont nécessaires pour déterminer si un tel déclencheur environnemental existe ;
- dans une revue générale, les auteurs rapprochent dans le temps d'une part l'augmentation de la prévalence de l'autisme, et d'autre part l'augmentation de l'exposition des enfants aux écrans, les deux variables étant mesurées dans des études différentes (524).

En revanche, une étude comparative en Thaïlande suggère que les enfants avec TSA commencent à regarder la télévision plus tôt et passent plus de temps devant la télévision que les enfants au développement ordinaire (525) (Tableau 55).

4.4.4 Avis du groupe de travail

Parfois, les premiers développements d'enfants ayant un déficit visuel ou auditif sévère ou un trouble du développement intellectuel sévère peuvent évoquer un TSA, alors que ces troubles ou déficits constituent un diagnostic différentiel. Quand ces troubles sont associés à un TSA, ils peuvent en aggraver les manifestations.

²¹ Dans la partie discussion de l'étude, on apprend que, parmi les déclencheurs environnementaux potentiels associés aux précipitations, l'auteur envisage le fait de regarder la télévision et des vidéos dans la première enfance.

En ce qui concerne l'exposition aux écrans, il n'a pas été identifié de données sur un lien entre la survenue de TSA et une surexposition aux écrans. S'il est nécessaire de rappeler les conséquences de l'exposition aux écrans parfois néfastes sur le développement de l'enfant, notamment en cas d'utilisation prolongée dans le cadre de jeux vidéos, l'utilisation des tablettes dans le cadre des apprentissages (enseignement, rééducation) peut être utile.

Le haut potentiel intellectuel (HPI) est une modalité du développement intellectuel, mais non un trouble. En revanche, des troubles socio-adaptatifs associés à un HPI (avec un niveau adaptatif inférieur à l'âge chronologique) peuvent constituer un signe d'appel du TSA sans DI chez l'enfant d'âge scolaire.

4.4.5 Recommandations HAS 2018

Le diagnostic différentiel est fondé sur une évaluation multidimensionnelle et multiprofessionnelle. La plupart des diagnostics souvent associés à l'autisme peuvent constituer un diagnostic différentiel, en dehors du mutisme sélectif et du trouble de la communication sociale qui sont des diagnostics exclusifs. Les principaux diagnostics différentiels du TSA chez l'enfant sont :

- les troubles sensoriels (surdité et cécité) quand ils sont associés à des troubles du comportement ou des troubles relationnels ;
- les  tats de marasme dans un contexte de carence affective grave et le trouble réactionnel de l'attachement dont les problèmes de relations sociales peuvent quelquefois apparaître à première vue comme similaires à ceux du TSA ;
- les troubles de la communication incluant le trouble du langage et le trouble de la communication sociale (pragmatique). Dans certains troubles du langage, il peut exister des problèmes de communication et des difficultés de socialisation secondaires. Le trouble de la communication sociale (pragmatique) comporte une altération de la communication sociale et des interactions sociales, mais il n'y a pas de comportements ou d'intérêts restreints et répétitifs. Le trouble de la communication sociale (pragmatique) et le TSA s'excluent ;
- le retard global de développement et le trouble du développement intellectuel sans TSA : le trouble du développement intellectuel est retenu en l'absence de différence entre le niveau de compétences sociocommunicatives et le niveau de développement des autres compétences intellectuelles ;
- le TDAH, en raison des troubles de l'attention qui peuvent être présents également dans le TSA ;
- le trouble de l'anxiété sociale (phobie sociale) qui a en commun avec le TSA le retrait social et la préférence pour rester seul ; le retard du langage et de la communication présent dans le TSA n'est pas retrouvé pour l'anxiété sociale ;
- certaines formes d'épilepsie telles que le syndrome de Landau-Kleffner qui comporte la survenue entre l'âge de 3 et 7 ans d'une perte de langage (  la fois sur le versant expressif et réceptif) associée dans le temps à des crises d'épilepsie ;
- le mutisme sélectif : l'enfant a des compétences sociales appropriées dans certaines situations, et, dans les situations où il est mutique, la réciprocité sociale n'est pas altérée. Le mutisme sélectif et le TSA s'excluent ;
- le syndrome de Rett qui peut comporter une altération des interactions sociales au cours de la phase de régression entre l'âge de 1 an et 4 ans.

Chez l'enfant plus grand et l'adolescent, les principaux autres diagnostics différentiels du TSA sont :

- le trouble obsessionnel compulsif (TOC) qui peut comporter des stéréotypies et des intérêts restreints ;
- la schizophrénie à début précoce qui peut comporter une phase prodromique au cours de laquelle un retentissement social ainsi que des intérêts restreints et des croyances atypiques peuvent survenir.

5. Procédures à suivre du repérage au diagnostic – Parcours

Quelles sont les procédures à suivre du repérage au diagnostic ? Quel est le parcours de l'enfant et de sa famille ? Comment envisager les liens entre les procédures diagnostiques et les actions de prise en charge ?

5.1 Professionnels concernés

► Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

Selon la FFP-HAS 2005, le diagnostic clinique de l'autisme et des TED requiert l'intervention coordonnée et pluridisciplinaire de professionnels formés et expérimentés dans le domaine de l'autisme (1).

Le diagnostic est assuré auprès de toute équipe pluridisciplinaire 1) disposant de professionnels formés, compétents et suffisamment entraînés pour examiner le développement et les aspects psychopathologiques ; 2) ayant une bonne connaissance de ce qui peut être proposé aux parents en termes de soins, d'éducation, de pédagogie et d'accompagnement de leur enfant ; 3) articulée avec les professionnels susceptibles d'assurer les consultations génétique et neurologique.

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2005

Selon la revue des recommandations de bonne pratique publiées entre 2008 et 2013 (voir *supra*), toutes les recommandations indiquent que le dépistage et le diagnostic du TSA sont mieux réalisés par des médecins et des psychologues formés (195). Cependant, l'expertise de professionnels tels que les infirmiers de santé publique, les infirmiers praticiens et les éducateurs de la petite enfance devrait être utilisée en complément et développée aux fins du dépistage du TSA.

Le NICE, en 2011, recommandait que, dans chaque zone, le parcours comporte un groupe multidisciplinaire (équipe autisme) comprenant : un pédiatre et/ou un pédopsychiatre, un orthophoniste, un psychologue clinicien et/ou un psychologue de l'éducation. L'équipe doit pouvoir avoir recours à un de ces professionnels s'ils ne sont pas déjà inclus, ainsi qu'à un neuropédiatre ou à un ergothérapeute (31).

D'autres professionnels peuvent être inclus ou être en recours : visiteur de santé ou infirmière, enseignant spécialisé, ou assistant de services sociaux.

L'équipe doit aussi avoir les compétences ou avoir recours à des professionnels :

- pour réaliser une évaluation diagnostique en cas de cécité ou de surdité, paralysie cérébrale, trouble sévère du développement intellectuel, troubles complexes du langage ou troubles psychiatriques complexes ;
- pour suivre ces enfants et adolescents.

Le SIGN, en 2016, s'en tient à un repérage en soins primaires et à une évaluation spécialisée par une équipe multidisciplinaire qui a les compétences et l'expérience pour réaliser les évaluations, sans détailler les professionnels impliqués (97).

5.2 Lieux

► Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

Selon la FFP-HAS 2005, dans la mesure où leur plateau technique est suffisant, ces équipes peuvent être localisées en CAMSP, CMPP, cabinet de praticiens libéraux coordonnés entre eux,

service de psychiatrie infanto-juvénile, service de pédiatrie, unités d'évaluation ou centres de ressources autisme régionaux (CRA) (1). Les CRA peuvent réaliser eux-mêmes le diagnostic dans les cas qui prêtent à discussion après évaluation ou encore à la demande des familles pour constituer un recours.

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2005**

Le NICE en 2011 recommande que le parcours comporte un seul point d'entrée pour accéder à l'équipe autisme (31).

5.3 Organisation

► **Rappel des recommandations FFP-HAS 2005**

Selon la FFP-HAS 2005, la procédure diagnostique implique une articulation en amont et en aval avec les professionnels qui vont assurer la prise en charge. Il n'y a pas d'organisation standard de la procédure diagnostique (1). Elle peut se dérouler sur plusieurs demi-journées continues et comporter une synthèse en équipe suivie d'un compte rendu oral et écrit aux parents. Elle peut être plus étalée dans le temps sur une ou deux semaines pendant lesquelles les examens nécessaires sont réalisés (au cours d'observations en séquence d'hospitalisation à temps partiel), ainsi que la réunion de synthèse et le compte rendu aux parents.

Elle aboutit à la constitution d'un dossier réunissant les résultats des différentes investigations ayant pour objet l'établissement du diagnostic nosologique, de l'évaluation fonctionnelle ou le diagnostic des troubles associés.

Il n'est pas nécessaire d'attendre la confirmation du diagnostic pour débiter la prise en charge de l'enfant.

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2005**

Le NICE, en 2011, recommande un parcours autisme local pour le repérage, l'orientation et l'évaluation diagnostique d'un autisme possible, ainsi que l'identification d'un coordonnateur de cas dans l'équipe autisme comme seul point de contact pour les parents ou les professionnels de santé (31).

5.4 Échéancier

► **Rappel des recommandations FFP-HAS 2005**

La FFP-HAS 2005 recommande que les équipes assurant la responsabilité du diagnostic donnent la priorité à l'examen des enfants pour lesquels aucun diagnostic n'est encore établi. Le délai pour la réalisation de l'évaluation ne devrait pas dépasser 3 mois (1).

Une évaluation régulière (généralement tous les 12 à 18 mois) doit être envisagée pour les enfants jusqu'à leur sixième année. Le rythme des évaluations ultérieures est à définir suivant l'évolution (1).

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2005**

Le NICE, en 2011, recommande de débiter l'évaluation diagnostique d'un TSA dans les 3 mois suivant l'orientation vers l'équipe autisme (31).

Indépendamment des résultats de toute évaluation antérieure, à tout âge, le SIGN recommande d'envisager d'adresser pour une nouvelle évaluation d'un TSA (97).

5.5 Liens entre les procédures diagnostiques et les interventions et accompagnement à mettre en œuvre

► Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

Articulations entre procédure diagnostique et actions de prise en charge (1)

- La procédure diagnostique doit être immédiatement articulée aux actions de prise en charge.
- Ces liens doivent comporter des contacts entre équipes qui effectuent le diagnostic et l'ensemble des professionnels qui participent à la prise en charge thérapeutique, éducative, pédagogique et d'accompagnement. Au minimum, cela suppose l'envoi à ces professionnels, avec l'accord de la famille, d'un document détaillant les éléments leur permettant d'assurer leur rôle.

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2005

Les recommandations HAS-Anesm 2012 recommandent que « *de façon générale, lorsqu'une équipe ou un professionnel sont amenés à intervenir ponctuellement pour une évaluation initiale ou complémentaire, il est indispensable qu'ils s'articulent avec l'équipe d'interventions.*

Il est recommandé d'associer les équipes et professionnels responsables des interventions thérapeutiques et/ou éducatives aux investigations complémentaires, ainsi qu'à l'annonce du diagnostic et à l'information des résultats d'évaluations ultérieures sollicitées (mise en place de staffs communs, compte rendu oral et écrit aux parents comme aux professionnels, etc.). Un travail en réseau est donc nécessaire. » (7).

► Nouveaux textes réglementaires depuis 2005

L'article L. 1110-4 du Code de la santé publique précise que « *lorsque ces professionnels appartiennent à la même équipe de soins, au sens de l'article L. 1110-12, ils peuvent partager les informations concernant une même personne qui sont strictement nécessaires à la coordination ou à la continuité des soins ou à son suivi médico-social et social. Ces informations sont réputées confiées par la personne à l'ensemble de l'équipe.*

Le partage, entre des professionnels ne faisant pas partie de la même équipe de soins, d'informations nécessaires à la prise en charge d'une personne requiert son consentement préalable, recueilli par tout moyen, y compris de façon dématérialisée, dans des conditions définies par décret pris après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

La personne est dûment informée de son droit d'exercer une opposition à l'échange et au partage d'informations la concernant. Elle peut exercer ce droit à tout moment.

[...] En cas de diagnostic ou de pronostic grave, le secret médical ne s'oppose pas à ce que la famille, les proches de la personne malade ou la personne de confiance définie à l'article L. 1111-6 reçoivent les informations nécessaires destinées à leur permettre d'apporter un soutien direct à celle-ci, sauf opposition de sa part. Seul un médecin est habilité à délivrer, ou à faire délivrer sous sa responsabilité, ces informations. »

Le décret n° 2016-994 du 20 juillet 2016 relatif aux conditions d'échange et de partage d'informations entre professionnels de santé et autres professionnels des champs social et médico-social et à l'accès aux informations de santé à caractère personnel précise les conditions dans lesquelles des informations relatives à la personne prise en charge peuvent être échangées ou partagées, sous réserve que la personne ait été informée au préalable de la nature des informations devant faire l'objet de l'échange et de l'identité du destinataire et de la catégorie dont il relève au regard de l'art. R. 1110-2 du Code de la santé publique, soit de sa qualité au sein d'une structure précisément définie. Peuvent être échangées les seules « *informations strictement nécessaires à la coordination ou à la continuité des soins, à la prévention, ou au suivi médico-*

social et social de ladite personne » et dans la limite du périmètre des missions des professionnels participant à la prise en charge de cette même personne (526).

5.6 Avis du groupe de travail

La première étape du parcours est l'identification des signes d'alerte de TSA dans le cadre de l'accueil des enfants par les professionnels de la petite enfance ou de l'école, ou le repérage de signes de développement inhabituel au cours des examens médicaux de suivi obligatoires (école, PMI, suivi des enfants de 0 à 6 ans) (cf. Annexe 10).

Il est rappelé que l'inquiétude des parents concernant le développement de leur enfant est un signe d'alerte majeur de TSA qui justifie d'orienter l'enfant et sa famille vers le médecin habituel de l'enfant pour une consultation dédiée de repérage. Cette consultation peut être différente de celle où les parents signalent leur inquiétude, lorsqu'ils sont venus consulter pour un autre motif.

L'identification des signes d'alerte est effectuée par le médecin habituel de l'enfant et concerne également tous les professionnels de 1^{re} ligne (professionnels de la petite enfance et de l'enfance, professionnels de l'Éducation nationale, professionnels de santé, etc.), ainsi que les professionnels exerçant en structures spécialisées (sanitaires, sociales ou médico-sociales) suivant des enfants pour un autre motif. Le secteur de la petite enfance et de l'enfance, ainsi que les professionnels de l'Éducation nationale sont légitimes à identifier des signes d'alerte, ce qui nécessite de les sensibiliser au développement de l'enfant, afin qu'ils aient des repères pour identifier un développement inhabituel.

La deuxième étape est le repérage d'un risque de TSA ou d'autres TND par le médecin assurant le suivi habituel de l'enfant (pédiatre, généraliste ou médecin de PMI), dans le cadre d'une consultation dédiée de repérage, dès lors que les parents ont fait part de leur inquiétude ou que des professionnels ont identifié des signes d'alerte. Au cours de cette consultation dédiée, un examen médical complet du développement de l'enfant est effectué ; des outils de repérage peuvent aider à structurer cet examen.

Il convient de renforcer le rôle du médecin habituel pour cette phase de repérage du risque de TSA car le délai d'obtention d'un rendez-vous auprès de ce professionnel en France est aujourd'hui nettement plus court que celui de toute autre structure de 2^e ligne où le délai de rendez-vous peut aller de 6 mois à 1 an. Ainsi, l'orientation directe par un professionnel de l'éducation exclusivement vers une structure de 2^e ligne ou un professionnel de rééducation n'est pas un parcours optimal (manque de rapidité et certains examens ne sont pas réalisés ou prescrits : vérifier l'audition, la vision, etc.). Ainsi :

- lorsque les professionnels de la petite enfance ou les enseignants repèrent des signes d'alerte, ils sont incités à orienter les parents vers le médecin habituel de l'enfant ou les médecins de leur structure, mais non directement vers une structure de 2^e ligne ou vers un professionnel paramédical ;
- si la famille reste inquiète alors que le médecin habituel minimise les inquiétudes que lui transmettent la famille ou les autres professionnels de 1^{re} ligne, insister sur la nécessité de solliciter un second avis ou un recours en 2^e ligne ;
- lorsque le médecin de crèche ou le médecin scolaire suspecte un développement inhabituel, il est recommandé qu'il oriente l'enfant vers le médecin habituel de l'enfant pour une consultation dédiée.

Lors de la consultation dédiée, si l'examen complet du développement met en évidence un risque de TSA, le médecin habituel de l'enfant prescrit les premiers examens complémentaires (examen de l'audition et de la vision, bilan orthophonique d'investigation du langage oral, bilan du développement moteur, par un masseur-kinésithérapeute, un psychomotricien ou un ergothérapeute) et interventions si nécessaire, ainsi qu'une orientation vers un centre d'accueil des jeunes enfants ou une observation par les puéricultrices ou éducatrices de jeunes enfants si

l'enfant est déjà accueilli en crèche. Parallèlement ce médecin oriente l'enfant pour une consultation spécialisée pour les troubles du neurodéveloppement vers un pédopsychiatre ou un pédiatre participant à une équipe de diagnostic de 2^e ligne en proximité. S'il est pertinent de pouvoir confronter le regard du pédopsychiatre et du pédiatre, il y a des régions où il ne sera pas possible d'avoir l'avis du pédiatre et du pédopsychiatre.

Il est essentiel de rappeler l'urgence développementale chez le jeune enfant et de mettre en place des interventions dès la confirmation d'anomalies du développement sans attendre l'annonce de diagnostic de TSA (7). Le délai raisonnable/attendu chez un nourrisson doit être ≤ 3 mois entre le repérage d'anomalies du développement et le début des interventions (orthophonie, kinésithérapie ou psychomotricité, socialisation en établissement d'accueil du jeune enfant), alors qu'il peut être plus long chez un enfant scolarisé si des aménagements sont mis en place. Toutefois, ces délais ne doivent pas être utilisés par les autorités de tutelle pour juger de la qualité des prises en charge si, de leur côté, elles ne mettent pas en place une organisation territoriale adaptée pour réduire les délais au sein des équipes de 2^e ligne et sur l'ensemble du parcours de l'enfant, du repérage aux interventions à mettre en oeuvre. Des délais longs entre le moment où le médecin généraliste adresse l'enfant vers une équipe de 2^e ligne et le retour d'un diagnostic découragent médecin et famille de s'engager dans un processus diagnostique. Pour éviter cela, il est essentiel que les ARS communiquent de manière précise sur l'organisation qu'elles mettent en place pour que les médecins de 1^{re} ligne sachent vers quelles équipes de 2^e ligne ils peuvent adresser l'enfant dans un délai raisonnable et obtenir un appui pour mettre en place les interventions immédiates et la rédaction des certificats pour la MDPH. Un annuaire avec une granulation plus fine que le département est essentiel. En retour, les équipes de 2^e ligne devraient être informées de l'organisation territoriale pour rapidement identifier un médecin de 1^{re} ligne qui va pouvoir coordonner le processus de diagnostic et les démarches pour les demandes d'ALD et celles à effectuer auprès des MDPH si besoin.

La troisième étape est l'étape de diagnostic au sein de l'équipe de proximité de 2^e ligne formée aux TND et TSA. Tout au long de la démarche diagnostique, des échanges avec le médecin habituel de l'enfant et les professionnels mettant en œuvre les interventions précoces sont nécessaires. À l'issue de cette phase de diagnostic, celui-ci est annoncé aux parents et à l'enfant, et il est envisagé l'élaboration d'un projet personnalisé d'interventions comportant une réévaluation régulière du fonctionnement et des besoins de l'enfant. La famille a besoin d'être accompagnée jusqu'à la mise en œuvre de celui-ci (cf. Recommandations HAS-Anesm 2012).

Un recours aux équipes spécialisées de 3^e ligne est proposé en cas de situations complexes :

- diagnostic différentiel difficile à établir ;
- troubles associés multiples, développementaux, somatiques, sensoriels, comportementaux, psychiatriques ;
- situations particulières : par exemple : intrication importante avec des troubles psychiatriques ou un trouble du développement de l'intelligence de niveau de sévérité grave ou profond ; présentation clinique atténuée ou repérée tardivement ; tableaux cliniques atypiques ; etc. ;
- désaccord sur le plan diagnostique.

5.7 Recommandations HAS 2018

5.7.1 Procédures à suivre du repérage au diagnostic - Parcours

Les recommandations suivantes sont synthétisées sous forme de schéma en Annexe 10.

► De l'identification des signes au diagnostic

En cas d'inquiétudes des parents pour le développement de leur enfant, en particulier son langage et sa communication et ses interactions sociales, il est fortement recommandé que celui-ci

bénéficie, sans attendre, d'une consultation médicale dédiée en soins primaires auprès d'un médecin généraliste (MG), d'un pédiatre ou d'un médecin de PMI. Si cette consultation ne permet pas de conclure, il est proposé qu'elle soit renouvelée dans un délai de 1 mois. Dans les cas où, malgré les inquiétudes persistantes des parents, le médecin généraliste ou le pédiatre ne confirment pas ces craintes, les parents doivent avoir la liberté de prendre un deuxième avis. Il est alors nécessaire que le médecin ayant procédé au premier examen donne par écrit ses observations à caractère médical afin de faciliter l'accès à un deuxième examen.

La consultation dédiée en soins primaires inclut un examen clinique approfondi du développement, et conduit, en cas de repérage de signes d'alerte de TSA, à mettre en place les actions listées ci-dessous, et à débiter sans attendre les interventions citées en cas de confirmation de développement inhabituel :

- orientation vers un ORL pour un examen de l'audition et vers un ophtalmologue ou un orthoptiste pour un examen de la vision, avec des explorations appropriées ;
- prescription à tout âge d'un bilan orthophonique de la communication et du langage oral en précisant éventuellement : « avec rééducation si nécessaire » ;
- prescription d'un bilan du développement moteur chez un psychomotricien, un masseur-kinésithérapeute ou un ergothérapeute dans les cas où ont été observées des difficultés de fonctionnement dans les domaines de la motricité globale et/ou fine et des praxies ;
- proposition d'une orientation des jeunes enfants en multi-accueil²², régulier ou d'urgence, et, si l'enfant est déjà en multi-accueil, demande d'une observation par les puéricultrices et/ou les éducatrices de jeunes enfants et transmission de ces observations avec l'accord des parents ;
- consultation de suivi, coordination des actions en vue du diagnostic et synthèse des résultats pour transmission à une équipe de 2^e ligne.

Parallèlement à ces actions, l'enfant est orienté sans attendre vers une équipe spécialisée de 2^e ligne formée aux TND en mesure d'effectuer une évaluation multidimensionnelle et multiprofessionnelle (voir recommandations *supra*).

Un recours au CRA ou à une autre structure de 3^e ligne est à envisager dans les situations complexes (cf. encadré de la section 4.1.7).

Il est recommandé que le médecin assurant le suivi habituel de l'enfant soit informé, avec l'accord des parents, des bilans effectués en matière de rééducation, de socialisation, et des progrès observés, etc., qu'il conserve sa fonction de référent dans le suivi de l'enfant, notamment pour coordonner le diagnostic des troubles associés ultérieurs éventuels, et qu'il assure, en lien avec les équipes spécialisées de 2^e ligne, les démarches administratives MDPH et ALD. Ces dernières relèvent particulièrement du médecin traitant. Cette coordination et ces échanges d'informations sont indispensables pour permettre la mise en place rapide et adaptée des interventions auprès des enfants et des familles.

Situations particulières

- dans les cas où le médecin de PMI ou scolaire est directement interpellé par les parents ou par les enseignants de l'enfant au sujet d'inquiétudes pour le développement ou les apprentissages de l'enfant, il est proposé qu'après avoir reçu l'enfant et ses parents en consultation, il les oriente vers le médecin assurant le suivi habituel de l'enfant ;
- si les parents ne sont pas inquiets malgré les inquiétudes du médecin habituel assurant le suivi de l'enfant, ou de l'équipe de l'établissement d'accueil du jeune enfant, n'entendent pas leurs inquiétudes, et n'acceptent pas immédiatement de s'engager dans un processus de recherche diagnostique auprès d'une équipe de 2^e ligne, il est proposé de recourir à une approche

²² Les établissements d'accueil des jeunes enfants (EAJE) sont classiquement appelés « multi-accueil » et concernent les crèches, haltes-garderies, etc.

graduée avec suivi par le médecin de 1^{re} ligne et bilans par les professionnels paramédicaux libéraux pouvant faciliter une acceptation progressive des parents, notamment si les signes persistent ou s'accroissent au cours du développement.

► Organisation territoriale

Il est souligné d'importantes différences territoriales dans les organisations des parcours dont l'efficacité dépend des ressources locales en termes d'offre de soins mais aussi d'orientation prise par certaines structures. Il existe parfois un manque de visibilité pour les usagers des ressources existantes, mais aussi des inégalités d'accès au diagnostic et aux soins.

Ce constat doit être pris en compte dans le travail d'animation territoriale effectué par chaque ARS. Les ARS sont invitées en particulier à engager une concertation au niveau des territoires entre les acteurs concernés sur la meilleure manière d'organiser le parcours de diagnostic des enfants.

► Suivi médical et réévaluation

Le diagnostic initial de TSA doit conduire à un suivi médical régulier de l'enfant dans les différentes dimensions de sa santé et de ses besoins par le médecin assurant le suivi habituel de l'enfant, en lien avec les équipes spécialisées de 2^e ligne (cf. § 4.1.7).

Des réévaluations pluriprofessionnelles du fonctionnement et des besoins de l'enfant sont nécessaires au cours de son parcours au vu du caractère potentiellement dynamique et non fixé du TSA afin de réadapter le projet personnalisé d'interventions. Il est rappelé que le diagnostic de TSA doit être réinterrogé.

5.7.2 Conditions pour une appropriation des recommandations et perspectives

► Sensibilisation des parents

Souligner le rôle important des professionnels de santé et de l'enfance au sein des dispositifs de droit commun (PMI, multi-accueil, médecine scolaire, examens médicaux obligatoires entre 0 et 6 ans, etc.) pour la diffusion des messages de prévention portant sur les attendus dans le développement habituel en termes de chronologie des acquisitions de la motricité, du langage, et scolaires, notamment en s'appuyant sur le carnet de santé.

► Information et formation des professionnels

Actualiser la formation des professionnels de santé concernant le parcours de l'enfant et de sa famille, du repérage au diagnostic, afin de réduire l'écart entre les pratiques recommandées et les pratiques effectivement mises en œuvre, parfois éloignées des référentiels internationaux.

Diffuser largement les repères et outils de suivi du développement habituel de l'enfant et les signes d'alerte de TSA auprès des professionnels de santé, mais aussi des professionnels de la petite enfance, des secteurs sociaux (protection de l'enfance) et médico-sociaux, ainsi que des enseignants, afin de sensibiliser tous les professionnels de 1^{re} ligne (professionnels de santé ou non) au développement ordinaire de l'enfant ainsi qu'à l'identification de ces signes d'alerte.

Proposer que les médecins qui effectuent l'examen approfondi du développement de l'enfant disposent d'un socle de formation spécifique.

Former les différents professionnels à la passation des outils qu'ils sont susceptibles de mettre en œuvre en fonction de leur mode ou lieu d'exercice :

- outils de suivi du développement normal de l'enfant pour les professionnels non médicaux de 1^{re} ligne (cf. Annexe 6) ;

- outils de repérage des troubles du neurodéveloppement et du TSA pour les médecins ou équipes de 1^{re} ligne assurant le suivi habituel de l'enfant, médecin généraliste, pédiatre, médecin de PMI (cf. Annexe 7) ;
- outils de diagnostic et d'évaluation du fonctionnement de l'enfant pour les équipes de proximité de diagnostic (2^e ligne) et de diagnostic complexe (3^e ligne) (cf. Annexe 8 et Annexe 9).

Sensibiliser les professionnels :

- à une bonne communication entre eux ;
- à la qualité des échanges entre les professionnels, les enfants et leur famille.

► **Dialogue avec les tutelles dans le cadre des contractualisations d'objectifs et de moyens**

Les autorités de tutelle (ARS) sont encouragées, dans le contexte du 4^e Plan Autisme, à se concerter avec les acteurs de terrain pour :

- organiser le parcours du repérage au diagnostic au sein de chaque territoire, au niveau infra-départemental, et définir les rôles des différents acteurs de la région (professionnels de 1^{re}, 2^e et 3^e ligne) ;
- fixer conjointement des objectifs atteignables en termes de meilleur accès des enfants au diagnostic de TSA avec des délais les plus courts possible, en tenant compte de la réalité de l'offre sur chaque territoire au regard de l'ensemble des activités des structures concernées ;
- négocier un budget pour l'achat des outils de repérage, de diagnostic ou d'évaluation du fonctionnement de l'enfant.

La mise en place d'un réseau structuré et d'une formation des professionnels de 1^{re} ligne (sensibilisation aux TND, repérage, examen clinique approfondi) apparaît comme un préalable à la réduction des délais d'accès au diagnostic.

► **Tarification spécifique pour consultation longue ou très complexe**

Proposer une tarification spécifique pour les consultations de suivi et de coordination réalisées par le médecin assurant le suivi habituel de l'enfant ou de l'adolescent en ALD pour un TSA, sur le modèle des consultations longues et complexes²³ ou des consultations de suivi de l'enfant présentant une pathologie chronique grave ou un handicap neurosensoriel sévère nécessitant un suivi régulier²⁴.

► **Suivi de cohortes**

Proposer de mettre en place le suivi de cohortes au travers de registres, notamment sur le TSA, afin de recueillir et analyser des informations épidémiologiques relatives à sa fréquence et à sa diffusion (incidence et prévalence).

Poursuivre la recherche sur les facteurs de risque de TSA pour acquérir des connaissances sur l'origine de ce syndrome, évaluer la situation de la prise en charge, prévoir les conditions cadres, mesures de prévention et plans de suivi médical et d'accompagnement social et médico-social dont on aura besoin à l'avenir.

Préciser les caractéristiques et les besoins des filles avec TSA afin de pouvoir confirmer ou infirmer les questions actuellement soulevées sur un éventuel sous-diagnostic des filles avec TSA.

²³ Les consultations longues et complexes bénéficient d'une tarification spécifique pour les patients ayant certaines affections de longue durée. Ces consultations sont réalisées par le médecin traitant notamment au domicile du patient, en présence des aidants habituels (527).

²⁴ La tarification spécifique était en 2017 réservée aux pédiatres (527).

6. Information et annonce du diagnostic de TSA à la famille et l'enfant

Quelles informations doit-on donner aux familles (parents, fratrie) et à l'enfant ?

6.1 Rappel des recommandations FFP-HAS 2005

6.1.1 Avant l'établissement du diagnostic

► Information du grand public

Contenu de l'information au grand public (1) :

- étapes du développement social du bébé et du jeune enfant ;
- importance des observations, remarques, questions ou ressentis des parents et intérêt d'en faire part à son praticien ;
- prévalence des troubles du développement et des TED.

Modalités de cette information (1) :

- plaquette de sensibilisation à destination du grand public et des professionnels non spécialisés (école, centres de loisirs, etc.) sur les TED ;
- plaquettes à destination des parents « tout venant » sur le développement du bébé et du jeune enfant, sur l'importance de leurs observations, remarques, questions ou ressentis et enfin l'intérêt d'en faire part à leur praticien. Ces plaquettes pourraient être mises à disposition dans les salles d'attente des praticiens de 1^{re} ligne, les centres de PMI, les crèches, les écoles maternelles, etc.

► Information aux parents avant l'établissement du diagnostic

- Éviter d'annoncer un diagnostic avant les résultats de l'évaluation pluridisciplinaire (Grade D) (1).
- Il est préférable de ne pas utiliser les termes d'autisme ou de TED chez un enfant de moins de 2 ans (Grade D) (1).
- En cas de doute diagnostique, il est préférable d'utiliser la notion de trouble du développement dont la nature est à préciser (Grade D) (1).

6.1.2 Après l'établissement du diagnostic (y compris le risque de trouble du développement dans la fratrie)

Information aux parents après l'établissement du diagnostic (1)

- Il revient au médecin responsable et coordonnateur de la procédure diagnostique d'énoncer le diagnostic aux deux parents (Grade D).
- Cette information doit être donnée dans le service où ont été effectués le diagnostic et l'évaluation, en s'assurant des conditions d'accueil des familles, en respectant un délai qui ne devrait pas dépasser 1 mois (Grade D).
- L'annonce du diagnostic doit se faire dans un cadre permettant une discussion d'une durée suffisante avec les parents, en leur donnant la possibilité de poser des questions et d'exposer leur point de vue. (Grade D).
- Les informations données doivent être les plus exhaustives et les plus précises possible. (Grade C).
- Il est recommandé de faire référence à la nosographie reconnue internationalement et d'éviter des termes pouvant être perçus comme trop vagues tels que « traits » ou « tendances autistiques » (Grade C).

- Dans les cas où il est difficile d'établir avec précision le diagnostic, il est important de donner un cadre diagnostique, tel que « TED non spécifiés » ou « troubles du développement ». Une explication doit être donnée aux parents sur les raisons de ces imprécisions et une évaluation ultérieure doit être proposée (Grade D).
- Conformément à la demande de la plupart des parents, il est recommandé de leur remettre un rapport écrit synthétisant les principaux résultats des bilans réalisés (Grade C).
- Il est souhaitable de favoriser l'accès des familles aux informations sur leurs droits, les associations, les ressources locales, le syndrome autistique, etc. (Grade D).
- Contenu de l'information aux parents d'enfants ayant un TED :
 - signes les plus communs en soulignant le polymorphisme clinique ;
 - diversité des évolutions ;
 - ressources communautaires (associations de familles, aides, activités sportives adaptées, etc.) ;
 - prévalence ;
 - prises en charge, orientations, etc.
- Modalités de cette information :
 - plaquettes d'information à destination des familles d'enfants ayant un TED et des professionnels sur les TED. Ces plaquettes pourraient être mises à disposition dans les services spécialisés (unité d'évaluation, CRA, etc.) et les associations de familles. Ces documents devraient être accompagnés d'explications et pourraient être remis aux parents par les professionnels responsables de l'annonce du diagnostic ou de la prise en charge ;
 - coordination des sites Internet spécifiques existants pour une mise à jour régulière et complète de l'information.

Information à la personne (enfant, adolescent ou adulte) sur son diagnostic

- Il revient au professionnel responsable de la prise en charge ou au professionnel responsable de l'équipe qui a réalisé le diagnostic d'informer la personne (Grade D).
- Cette information doit se faire soit au terme de la procédure diagnostique, soit à tout autre moment de sa vie lorsque cette question se pose (perception de sa différence, période d'orientation, etc.) (Grade D).
- L'annonce doit tenir compte de l'âge et des capacités cognitives de la personne et se situer dans son projet de vie (Grade D).

Fratries

- Une attention particulière devra être portée aux membres de la fratrie et une information spécifique pourra leur être donnée (Grade D).

6.2 Nouvelles recommandations publiées depuis 2005

Au cours de la démarche diagnostique, le NICE recommande de communiquer les résultats des évaluations aux parents ou à l'aidant et, si approprié, de les communiquer à l'enfant ou adolescent (20).

Après l'évaluation diagnostique du TSA, le NICE recommande de discuter des résultats, incluant le profil avec tact avec les personnes ayant un TSA, et sans retard avec les parents (31) ; il est recommandé d'expliquer ce qu'est l'autisme et de quelle manière il est susceptible d'affecter le développement et le fonctionnement de la personne.

Le NICE et le SIGN recommandent de remettre aux parents un rapport écrit de l'évaluation diagnostique expliquant les résultats de l'évaluation et les conclusions qui en découlent. Il est recommandé d'expliquer les conclusions même si le diagnostic de TSA n'a pas été porté.

Le NICE recommande de partager l'information incluant le rapport écrit de l'évaluation diagnostique avec le médecin généraliste ; et, avec le consentement des parents, de partager l'information avec les professionnels clés impliqués dans l'accompagnement de l'enfant (dans les domaines de l'éducation et du social). Cela peut contribuer au plan d'éducation individuel et au plan de gestion des besoins.

Il est recommandé de proposer une visite de suivi avec un membre de l'équipe autisme dans les 6 semaines après la fin de l'évaluation diagnostique pour une discussion complémentaire (par exemple sur les conclusions de l'évaluation et les implications pour la personne).

Le NICE et le SIGN recommandent que les professionnels de santé envisagent d'informer les familles d'une augmentation notable du risque de TSA dans les fratries d'enfants atteints.

Les recommandations du SIGN 2016 (97) présentent des exemples d'informations que les personnes autistes ou leurs aidants considèrent utiles à différents temps du parcours (avant et pendant l'évaluation, à chaque rendez-vous, etc.) et selon le professionnel rencontré.

Information et soutien des familles

Proposer une information individuelle sur le soutien disponible localement pour les parents et les enfants en fonction des besoins de la famille en ce qui concerne :

- les coordonnées des organisations de soutien locales et nationales, des organisations qui peuvent proposer un conseil sur les prestations sociales, et de celles qui proposent des informations sur l'appui pédagogique et l'assistance sociale ;
- l'information pour aider à préparer l'avenir (par exemple, transition vers les services adultes).

6.3 Nouvelles études publiées

6.3.1 Annoncer le diagnostic de TSA

► Âge moyen au moment du diagnostic

En France, quatre publications entre 2011 et 2016 ont précisé l'âge moyen au diagnostic :

- l'enquête de Chamak avait pour premier objectif de décrire l'expérience de parents français lors de la démarche de diagnostic de TSA pour leur enfant, en comparant deux périodes : enfants nés entre 1960-1990 et 1990-2005 (168, 528). L'âge moyen au diagnostic était de 10 ans pour les enfants avec TSA nés avant 1990. Sur les 134 enfants de l'échantillon nés depuis 1990, 64 % avaient reçu un diagnostic avant 5 ans, et 12 % n'avaient pas reçu de diagnostic « officiel » d'autisme. Pour les enfants nés entre 2000 et 2002, l'âge moyen au diagnostic était de 3 ans ;
- l'enquête d'Orfanidou, menée en France entre 2005 et 2007 auprès de 235 parents, avait observé un âge médian au diagnostic entre 3 et 4 ans (40 % des enfants avaient reçu un diagnostic avant 3 ans, 40 % entre 3 et 6 ans, 13 % au-delà) ; l'âge moyen au diagnostic était de 4 ans +/- 9 mois et le délai moyen entre le repérage des premiers signes et le diagnostic était de 2,4 ans, délai toutefois très variable d'un enfant à l'autre ; 66 % des parents avaient pensé au diagnostic avant qu'il ne soit annoncé (529) (Tableau 56) ;
- l'enquête de Cappe avait observé un âge médian au diagnostic de 5 ans dans son échantillon de 118 personnes avec TSA (de 2 ans à 36 ans, âge médian de 11 ans au moment de l'enquête en 2009) ; 21 % des enfants avaient reçu leur diagnostic avant 3 ans ; 81% des parents estimaient que le diagnostic auraient pu être posé plus tôt ; 54 % avaient pensé au diagnostic avant qu'il ne soit confirmé par un professionnel (530) ;
- l'étude transversale de Derguy ayant pour objectif de mesurer le stress parental 2 ans après le diagnostic précise que l'âge moyen au diagnostic dans leur échantillon (n = 115) était de 4 ans, avec une variabilité importante (entre 10 mois et 6 ans) (531).

Une revue systématique a permis de synthétiser les données au niveau international (532). Dans tous les pays étudiés, un délai moyen de 3 ans, variable selon les familles et les régions, est constaté entre les premières inquiétudes parentales et le moment où le diagnostic est posé. Celui-ci est posé, selon les pays, en moyenne vers l'âge de 3 et 5 ans.

Ces enquêtes reposent pour la plupart sur des échantillons de convenance de faible effectif, en dehors d'une enquête australienne effectuée auprès de 404 familles (36 % des familles éligibles), qui retrouvait un âge moyen au diagnostic de 5,8 ans, allant de 19 mois à 13,6 ans (533).

► **Annoncer le diagnostic de TSA : un devoir déontologique et une réflexion éthique sur la manière d'annoncer**

En France, l'article 35 du Code de déontologie médicale, repris dans l'article R. 4127-35 du Code de la santé publique stipule que « *le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. Toutefois, lorsqu'une personne demande à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic, sa volonté doit être respectée, sauf si des tiers sont exposés à un risque de contamination.* » (534). Malgré cette obligation déontologique, annoncer le diagnostic de TSA en France n'a pas toujours été systématique, comme le montrent deux enquêtes réalisées au moment de la publication des recommandations FFP-HAS sur le diagnostic d'autisme en 2005 (1).

En France, trois enquêtes ont été identifiées, deux dans le cadre de thèses médicales (529, 535), la troisième réalisée par une sociologue (536).

La première a été réalisée en 2005 par entretiens semi-dirigés dans le cadre d'une thèse d'éthique médicale auprès de 40/41 pédopsychiatres des services publics d'Alsace (535). Cette enquête mettait en évidence que 25 % (10/40) des pédopsychiatres annonçaient systématiquement le diagnostic d'autisme, alors que les 30 autres l'annonçaient « selon les cas ». La formation initiale et l'âge impactaient le fait d'annoncer toujours le diagnostic : 33 % des psychiatres ayant une formation générale de la psychiatrie (biologique, analytique, cognitiviste et comportementaliste) annonçaient systématiquement le diagnostic, contre 16 % de ceux ayant eu une formation initiale selon une approche exclusivement psychodynamique. Ces derniers étaient par ailleurs plus âgés.

La seconde est une enquête nationale transversale qui a été réalisée dans le cadre d'une thèse entre 2005 et 2007 par envoi de questionnaires auprès de pédopsychiatres et de parents d'enfants avec TSA (529) (Tableau 56). Cent vingt-sept pédopsychiatres des secteurs publics de pédopsychiatrie ont répondu (soit 10 % des pédopsychiatres de métropole et DOM-TOM). Parmi eux, 93 % étaient favorables à l'annonce du diagnostic d'autisme aux parents ; 45 % le donnaient toujours et 46 % le plus souvent, 6 % rarement, 1 % jamais (non-réponse : 2 %). Les raisons en étaient : la possibilité de mettre en place des soins précoces (21 %), d'obtenir une alliance thérapeutique de qualité passant par une information éclairée des parents et leur consentement aux soins (21 %) et les effets positifs de l'annonce pour les parents (16 %). La notion de prudence concernant l'annonce était évoquée par 10 % des répondants et concernait les situations où le diagnostic est difficile à établir, notamment chez les très jeunes enfants. Les termes utilisés au moment de l'annonce étaient variables (69 % utilisaient la notion de TED, 24 % utilisaient les termes de dysharmonie psychique ou de psychose infantile, les autres termes, moins fréquents, étaient : autisme infantile, troubles ou traits autistiques, ainsi que d'autres formulations discutables). Les informations données au cours de l'annonce du diagnostic sont : les possibilités de prise en charge et de soins, les informations sur le suivi (62 %), les notions de pronostic, d'évolution, d'intégration scolaire et sociale (52 %), des informations relatives au diagnostic, au concept, aux symptômes (50 %), aux droits et aux aides (17 %), aux connaissances scientifiques et aux incertitudes (14 %), aux bilans complémentaires (11 %), à l'importance d'une alliance thérapeutique avec les parents et les autres intervenants (2 %). Lorsque les parents signalent

qu'aucun diagnostic précis ne leur a été délivré, il s'agit systématiquement d'enfants de moins de 3 ans (529).

La troisième est une enquête sociologique réalisée dans le cadre d'un centre de diagnostic de proximité. À partir d'analyse des réunions d'équipes d'une part et d'entretiens réguliers avec les parents d'autre part, cette enquête met en évidence la persistance de réticence de certains professionnels vis-à-vis de l'annonce du diagnostic d'autisme (536).

À l'étranger, aucune enquête relative à l'attitude des professionnels concernant l'annonce du diagnostic n'a été identifiée.

Si les données factuelles sont peu nombreuses concernant l'annonce effective ou non du diagnostic aux parents et/ou à l'enfant, l'annonce du diagnostic d'autisme fait l'objet de réflexions éthiques des professionnels sur leur pratique clinique aussi bien en France (537-539) qu'à l'étranger (540, 541).

En France, les auteurs ont observé une évolution de l'attitude des pédopsychiatres vis-à-vis de l'annonce du diagnostic (537-539). Si « *les pédopsychiatres français ont longtemps été réticents pour ne pas dire franchement opposés à annoncer un tel diagnostic [d'autisme], considérant cette démarche comme trop lourde de conséquences, qui plus est chez un jeune enfant* », l'annonce du diagnostic nécessite de s'inscrire dans le devoir déontologique d'information des patients par les médecins²⁵ et le droit à l'information des patients inscrit dans la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002²⁶ (537).

Les réticences vis-à-vis de l'annonce du diagnostic étaient analysées en 2006 en France, comme liées d'une part aux conceptions psychanalytiques de l'autisme auxquelles avaient été formés de nombreux pédopsychiatres en France, et d'autre part à des représentations négatives du pronostic et du vécu de l'annonce par les parents décrite par les professionnels « *comme une véritable catastrophe* », « *entraînant une blessure narcissique* » à laquelle le psychiatre peut être particulièrement sensible. C'est donc sous couvert du principe de bienfaisance et de non-malfaisance que les pédopsychiatres français ont longtemps tu le diagnostic néanmoins posé, craignant de « *démotiver les parents, de susciter une décompensation dépressive, de véhiculer une image stigmatisante de l'autisme* », etc. Néanmoins, cette attitude de « *paternalisme éclairé* » consistant à définir de façon unilatérale le bien du patient a eu comme corollaire le fait de tenir les parents éloignés d'une vérité (le diagnostic) de leur enfant et de mettre en place des soins sans consentement véritable. Par ailleurs, les prises en charge de plus en plus précoces et les enquêtes

²⁵ « Article 35 (Article R. 4127-35 du Code de la santé publique). Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. Toutefois, lorsqu'une personne demande à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic, sa volonté doit être respectée, sauf si des tiers sont exposés à un risque de contamination. » <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/codedeont.pdf>

²⁶ « Art. L. 1111-2 du Code de la santé publique. - Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver.

« Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser.

« Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel.

« La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission.

« Les droits des mineurs ou des majeurs sous tutelle mentionnés au présent article sont exercés, selon les cas, par les titulaires de l'autorité parentale ou par le tuteur. Ceux-ci reçoivent l'information prévue par le présent article, sous réserve des dispositions de l'article L. 1111-5. Les intéressés ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée soit à leur degré de maturité s'agissant des mineurs, soit à leurs facultés de discernement s'agissant des majeurs sous tutelle. [...] »

auprès des parents montrent que les évolutions peuvent être favorables, même si le pronostic reste sévère pour de nombreux enfants, et que l'annonce peut être vécue de manière positive par les parents, notamment lorsque ceux-ci se sont préalablement informés, cherchant des réponses à leurs doutes sur le développement de leur enfant. Ainsi, *« laisser des parents dans l'incertitude, dans l'incompréhension face aux symptômes de l'enfant, dans l'errance en ce qui concerne les comportements à adopter avec lui, [...] dans l'attente et le sentiment d'une perte de chance pour l'enfant ne peut relever d'une démarche éthique prenant en compte la bienfaisance et la vulnérabilité de l'enfant et de ses parents »*. Les parents qui souhaitent, voire *« revendiquent »* un diagnostic s'appuient sur le principe d'autonomie, principe plus valorisé dans les pays anglo-saxons que dans les pays latins, toutefois inscrit dans la loi du 4 mars 2002 en France. Il convient alors de réfléchir aux modalités d'annonce, qui nécessitent de suivre les différents niveaux de la démarche diagnostique (diagnostic positif de TSA et des troubles associés, notamment somatiques, diagnostic fonctionnel permettant l'orientation thérapeutique, diagnostic étiologique, notamment génétique). *« Quels que soient le moment et la précision de l'annonce, elle ne peut se faire que dans le cadre d'une confiance réciproque et d'une nécessaire alliance thérapeutique, qu'elle contribue à solidifier »* (537).

Au Canada, Mottron *et al.* rapportent leur expérience d'annonce de près de 500 diagnostics d'autisme auprès d'enfants, d'adultes et de leur famille. Cette annonce est envisagée de manière systématique, *« à la personne elle-même en commençant à l'âge où l'enfant rapporte ses premières interrogations sur "pourquoi je ne suis pas pareil", mais aussi à sa famille »*, ainsi qu'au personnel des écoles dès lors que la famille donne son accord. Cette annonce n'est pas présentée sous l'angle d'une maladie, mais sous l'angle *« d'une autre façon d'être un humain »*. Annoncer un diagnostic d'autisme est donc nommer une variation de l'humain ; il s'agit d'annoncer une différence, à partir des signes positifs en premier lieu (intérêts spécifiques notamment), *« dans l'optique de transmettre des particularités valorisantes qui contrastent avec l'éprouvé de rejet que la personne n'a pas manqué de vivre »* avant d'avoir rencontré les professionnels (540).

Au Royaume-Uni, Charman attire toutefois l'attention sur le fait que la manière d'annoncer varie selon le moment où l'annonce est effectuée : avant toute inquiétude des parents sur le développement de leur enfant ou après que les parents ont eux-mêmes observé des signes qui les inquiètent. Contrairement à ce que Mottron décrit dans sa pratique, un certain nombre de parents ou de professionnels n'ont pas identifié les troubles avant que ne soient effectués certains tests, notamment lors de dépistages ciblés tel le M-CHAT dans le cas de très jeunes enfants. Dans ce cas, l'annonce ne peut s'appuyer sur les signes déjà observés par la personne elle-même ou sa famille et nécessite une attention particulière des professionnels aux réactions à une information inattendue. Il fait part de son expérience d'un plus grand nombre de refus de consultation après dépistage positif à 14 mois qu'après dépistage positif à 18 mois, qui pourrait *« refléter cette difficulté à accepter l'existence d'un problème qu'on n'a pas soi-même détecté »*. L'auteur insiste également sur le fait que les services de diagnostic ne devraient pas travailler seuls, mais de façon intégrée avec les structures d'éducation et de soutien parental (541).

6.3.2 Déterminants pour s'engager dans une démarche diagnostique

Après un repérage des troubles du développement de l'enfant, par les parents ou les professionnels, l'attitude des professionnels (plus ou moins proactive) (542) et celle des parents (craignant plus ou moins la stigmatisation possible liée au diagnostic) (543) va impacter le moment où une démarche diagnostique sera ou non engagée et le délai entre les premières inquiétudes parentales et l'annonce du diagnostic.

Une enquête nationale représentative réalisée en 2011 aux États-Unis s'est adressée aux parents d'enfants de 6 à 17 ans ayant un diagnostic de TSA, de trouble du développement intellectuel (DI) ou de retard du développement (542) (Tableau 56). Le délai entre les premières inquiétudes parentales et le moment où ils en parlent avec un professionnel de santé est court (2,5 mois en moyenne) et ne diffère pas, que l'enfant reçoive ultérieurement un diagnostic de TSA ou de DI. Cette enquête met en évidence que, pour 44 % des enfants avec TSA, il s'est écoulé 3 ans ou plus

entre les premiers échanges entre les parents et les professionnels de santé et l'annonce du diagnostic, ce dernier étant posé à 5,2 ans en moyenne (4,8 ans si TSA + DI ; 6 ans si TSA sans DI). L'attitude professionnelle, lorsque les parents évoquent les difficultés de développement de leur enfant, influence significativement la durée qui s'écoule avant la pose du diagnostic. Ainsi, si le professionnel utilise une des trois attitudes proactives (1- réaliser des tests développementaux, 2- orienter l'enfant vers un pédiatre du développement, un psychologue, un ergothérapeute ou un orthophoniste, 3- suggérer aux parents de discuter avec l'école), il réduit le risque d'un délai de diagnostic ≥ 3 ans (ORa = 0,60 IC_{95 %} [0,36-0,99]). Une relation dose-effet est observée : si le professionnel utilise les trois attitudes proactives, le délai entre les premiers échanges et le diagnostic est réduit en moyenne de 2,3 +/- 0,4 ans et le risque d'un délai ≥ 3 ans est fortement diminué (ORa = 0,31 [0,17-0,54]). Au contraire, une attitude passive ou de réassurance sur le fait qu'il est trop tôt pour se prononcer ou que le développement est normal ou que l'enfant va surmonter cette difficulté, multiplie ce risque par deux ou trois selon que ces trois attitudes sont réitérées (si une des trois attitudes passives ou de réassurance : ORa = 2,44 [1,46-4,07] ; si trois attitudes cumulées : ORa = 3,06 [1,63-5,75]) (542) (niveau de preuve 4).

Une étude qualitative par interview semi-structurée auprès de 17 parents au Royaume-Uni a analysé les attitudes parentales concernant la poursuite ou non d'une démarche diagnostique lorsque des professionnels de santé ou du secteur scolaire leur ont indiqué un risque de TSA pour leur enfant (5 à 16 ans) (543). Neuf parents ont engagé une démarche diagnostique après les échanges avec les professionnels ; un diagnostic de TSA sans trouble du développement intellectuel avait été établi alors que les enfants avaient entre 3 et 11 ans ; ils avaient, au moment de l'enquête, entre 7 et 16 ans (délai entre le diagnostic et l'enquête entre 1 et 11 ans). Huit autres parents n'ont pas engagé de démarche diagnostique. Quelle que soit la décision ultérieure vis-à-vis d'une démarche diagnostique, l'ensemble des parents (15 mères, deux pères) évoquent des sentiments forts et ambivalents au moment de l'annonce de risque de TSA par les professionnels, notamment une tension psychologique entre la reconnaissance d'une différence concernant leur enfant qu'ils avaient eux-mêmes remarquée et le souhait de maintenir leur enfant dans un statut de « normalité ». Les parents qui n'ont pas poursuivi la démarche diagnostique expriment la crainte de voir leur enfant « étiqueté à vie », « stigmatisé » à l'issue du diagnostic et trouvent le processus de diagnostic « inquiétant » ou « dangereux », médicalisant une situation qui précédemment aurait été uniquement décrite comme « excentrique ». En comparaison, les parents ayant engagé une démarche diagnostique argumentent leur choix en expliquant que le diagnostic leur a donné des « clés » pour comprendre, s'informer, « un passeport » pour « se battre », obtenir et sécuriser les aides et ressources pour leur enfant et eux-mêmes (accès à des aides à l'école, à des groupes de soutien, à des solutions de répit, à des services de santé mentale, à l'information, à des aides financières, etc.) (543).

6.3.3 Besoins et attentes des familles en termes d'informations lors du repérage ou de la démarche diagnostique de TSA

► Perspectives des parents

Plusieurs enquêtes françaises réalisées auprès de parents (528, 536, 544, 545) ont été identifiées.

L'enquête de Chamak avait pour premier objectif de décrire l'expérience de parents français lors de la démarche de diagnostic de TSA pour leur enfant, en comparant deux périodes : enfants nés entre 1960-1990 et 1990-2005 (168, 528). En termes de besoin des familles au moment de la phase de diagnostic, cette enquête met en évidence :

- le besoin pour les parents interrogés d'obtenir un diagnostic. En effet, les réponses des parents interrogés sur l'effet de l'absence de diagnostic concernent la difficulté à comprendre le comportement de l'enfant, le temps pour obtenir des services adaptés et les sentiments d'impuissance, de doute, d'incertitude et de culpabilité. Au contraire de ce qui a été décrit par Russel au Royaume-Uni (ci-dessus), les parents perçoivent l'absence de diagnostic comme une source d'augmentation de la stigmatisation ;

- le besoin d'une amélioration du processus de diagnostic. Soixant-trois pour cent des parents d'enfants autistes nés entre 1990 et 2005 étaient insatisfaits du processus diagnostique, du fait des délais pour l'obtenir ou du manque de services une fois le diagnostic obtenu.

L'enquête de Borelle, effectuée entre 2009 et 2011 selon une approche sociologique, a croisé l'observation du travail ordinaire des professionnels de santé d'un centre de diagnostic spécialisé sur l'autisme, l'étude de dossiers médicaux et le suivi de familles ; sur 62 sollicitées, huit ont répondu et cinq ont pu être suivies tout au long de la démarche diagnostique (536). L'auteur constate que *« la recherche par les parents d'une possibilité d'agir pour leur enfant explique la multiplication des recours et le pluralisme des méthodes dans un même arrangement pratique de soins. [...] Un diagnostic arrête – de manière temporaire ou définitive – la quête diagnostique quand il ouvre des possibilités d'action. Les diagnostics dont se saisissent les parents sont ceux qui viennent des professionnels leur apportant un soutien pratique et leur permettent d'agir. »*

Les deux autres enquêtes françaises auprès de parents d'enfants avec TSA ont été réalisées dans le cadre de thèses (545, 546). En vue de construire des programmes de soutien aux parents, les auteurs s'intéressent au processus d'adaptation des parents et identifient leurs besoins, sans toutefois cibler la période spécifique du processus diagnostique. Malgré cette limite, l'enquête de Derguy, menée auprès de 78 parents (50 familles) d'enfants avec TSA de 3 à 10 ans, constate que 52 % des parents identifient un *« besoin d'information »*, défini comme le corpus de savoirs nécessaires aux parents pour comprendre et s'ajuster, sur le plan émotionnel et comportemental, à leur enfant. Six domaines d'information sont identifiés par l'enquête, dont le diagnostic, ainsi que le développement et le fonctionnement de l'enfant, son éducation, les procédures administratives, les professionnels de santé et les formations pour les parents.

Notons également le recueil de 20 témoignages rétrospectifs de parents, par entretiens non directifs enregistrés puis retranscrits, concernant cette période entre le repérage et le diagnostic. Les parents font état d'un processus toujours en plusieurs étapes, où leurs paroles successives ne sont pas toujours écoutées à leur juste mesure par les professionnels, faisant perdre du temps avant le début de la démarche diagnostique, et la maladresse de certains professionnels concernant la manière d'annoncer un diagnostic (547).

À l'étranger, une revue générale effectuée dans le cadre d'une thèse (548) avait constaté en 2011 que, bien qu'il y ait peu de recherches conduites auprès des familles durant la phase spécifique de la démarche diagnostique pour confirmer un éventuel TSA, plusieurs thématiques étaient citées de manière récurrente par les parents, ce que confirme et complète la revue systématique publiée par Chatenoud en 2014 (532) :

- le besoin de *« parler à quelqu'un »*, notamment avec des personnes ayant une expérience de l'autisme et des parents qui ont vécu cette même expérience (548) ;
- le besoin d'information générale sur l'autisme, notamment ses caractéristiques communes, les options de traitement, et le besoin d'une assistance pour faire le tri parmi la somme d'informations disponible sur Internet, alors que les familles recherchent des réponses (548) ; ce besoin d'information générale peut également concerner les comportements atypiques et les troubles associés (532) ;
- le besoin d'information personnalisée en fonction du profil singulier de leur enfant (548) ; ce point est confirmé par la revue systématique de Chatenoud qui insiste sur le fait que les parents, bien que comprenant que les professionnels ne peuvent pas donner de pronostic fiable, attendent néanmoins des informations sur ce que pourrait être le devenir de leur enfant, afin d'éviter de perdre du temps à rechercher des informations sur Internet pour répondre à leur questionnement (532) ;
- le besoin d'informations concernant les ressources locales en termes de services éducatifs, d'accompagnement et de répit (548), notamment pour planifier les actions à venir au-delà des propositions médicales (532) ;
- le besoin d'être pris au sérieux par rapport à leurs questionnements, en particulier par les professionnels de santé (532).

D'autres enquêtes auprès de parents ciblant spécifiquement la période de diagnostic ont été identifiées au niveau européen (549, 550) et en Australie (533).

Une enquête menée en 2008 au Royaume-Uni a réuni en 15 *focus groups* 13 mères et cinq pères d'enfants d'âge pré-scolaire, 23 mères et trois pères d'enfants scolarisés en primaire et 19 mères et six pères d'enfants scolarisés dans le secondaire, dont le diagnostic de TSA a été posé au moins 6 mois et au plus tard 7 ans avant les *focus groups* (549). Cette enquête, spécifiquement ciblée sur les perceptions parentales lors du processus diagnostique, montre que 25 à 30 % des parents, selon l'âge de l'enfant, n'ont reçu aucune information au moment du processus diagnostique, 16 % ont reçu des informations écrites (brochures, livre), environ un tiers ont reçu des conseils par les professionnels et 20 à 30 % ont cherché des informations par eux-mêmes. Alors que les parents d'enfant en bas âge auraient souhaité à 84 % recevoir une information immédiatement après l'annonce du diagnostic (8 % auraient souhaité une information différée de plusieurs mois, et 8 % une information par étapes avec suivi), 30 % et 53 % respectivement des parents d'enfants scolarisés en primaire ou en secondaire estimaient que l'information devrait être séquencée et faire l'objet de suivi. Les demandes d'information concernent principalement celle sur l'organisation et les services (19 % à 24 % des parents selon les tranches d'âge de l'enfant), l'impact de l'autisme/à quoi s'attendre (27 % des parents en bas âge pour 8 % des parents d'enfants scolarisés en secondaire). Les informations pour savoir comment faire avec l'enfant ne concernaient que 3 à 8 % des parents selon les tranches d'âge. Vingt-cinq pour cent des parents d'enfants les plus jeunes à 47 % des parents d'enfants les plus âgés auraient souhaité que le processus de diagnostic soit plus rapide et standardisé.

L'enquête réalisée en Australie conjointement auprès de 404 familles et 43 pédiatres suivant ces enfants a précisé le contenu de l'information délivrée au cours de l'annonce du diagnostic (533). Les informations suivantes sont jugées importantes par plus de 90 % des familles, alors que la délivrance de l'information est nettement moins fréquente en dehors des informations strictement médicales :

- ce que signifie le diagnostic (6 %²⁷), comment il a été posé (6 %) et ce qui peut être attendu pour l'avenir, pronostic (39 %) ;
- une liste des professionnels paramédicaux et psychologues ayant une expérience auprès d'enfants autistes (46 %), ainsi que des explications sur leur rôle (33 %) ;
- le plan thérapeutique adapté à l'enfant (66,6 %) ;
- les éléments pour choisir un mode d'interventions précoces efficaces (65 %) et comprendre le rôle des différents services (39 %) ou les adaptations spécifiques à l'école (74 %) ;
- les aides financières auxquels les parents peuvent avoir droit pour les interventions auprès de l'enfant et pour les aidants (remboursement, allocations publiques, etc.) (33 %) ;
- les coordonnées des associations autisme (18 %).

D'autres informations sont jugées importantes par plus de quatre familles sur cinq : le fait d'être accompagné par une autre personne lors de l'annonce, la manière d'expliquer le diagnostic à l'enfant lui-même ou au niveau de l'école, des assistantes maternelles ou crèches ; ce qui cause l'autisme ; des références de sites Internet ou des ouvrages sur l'autisme ; des coordonnées de groupes de soutien ou de séminaires pour les parents ; comment prendre des décisions concernant les thérapies alternatives. Après l'annonce du diagnostic, 83 % des parents considèrent que les sources d'informations qui leur ont été utiles après le diagnostic sont les orthophonistes, ergothérapeutes et psychologues ($n = 319$; 83 %²⁸), suivis des informations transmises par les autres parents ($n = 226$; 68 %), les associations ($n = 209$; 65 %), les ouvrages ($n = 215$; 62 %), les ateliers de soutien précoce aux parents ($n = 70$; 61 %), Internet ($n = 170$; 53 %), le pédiatre de l'enfant ($n = 212$; 55 %), le psychiatre ($n = 23$; 37 %), le médecin de famille ($n = 122$; 35 %) (533).

²⁷ Entre parenthèses : pourcentage de familles n'ayant reçu l'information ni sous forme orale, ni sous forme écrite.

²⁸ Nombre de parents ayant sollicité cette ressource, suivi du pourcentage de parents ayant jugé la source d'information utile quand ils l'ont utilisée.

Enfin, la satisfaction des parents est plus importante lorsqu'une personne les accompagne au moment du diagnostic (56 % des cas). La satisfaction des parents n'est pas modifiée, que l'enfant ait été avec eux au moment du diagnostic (62 %) ou non. Seuls 8 % rapportent que le diagnostic a été expliqué à leur enfant ; la satisfaction des parents est plus importante lorsque l'explication a été apportée à l'enfant (94 % des parents satisfaits) que lorsqu'elle ne l'a pas été (25 % des parents satisfaits) (533).

► Perspectives des enfants

Aucune enquête réalisée auprès d'enfants, notamment auprès d'adolescents, en vue d'identifier leurs besoins au cours de cette période de repérage et de diagnostic n'a été identifiée.

► Perspectives des professionnels

Aucune enquête ayant investigué spécifiquement les besoins des parents ou de l'enfant tels que perçus par les professionnels n'a été identifiée. Une enquête française après de pédopsychiatres (cf. ci-dessous) évoque la question fréquente des parents concernant « l'avenir de leur enfant » (535).

6.3.4 Besoins et attentes des professionnels

En France, une enquête par entretiens semi-dirigés a été réalisée en 2005 dans le cadre d'une thèse d'éthique médicale auprès de 40/41 pédopsychiatres des services publics d'Alsace (535). Cette enquête mettait en évidence :

- un besoin important de formation des professionnels, dans la mesure où 20 % des pédopsychiatres et 40 % des internes en pédopsychiatrie ne savaient pas définir l'autisme ;
- une annonce systématique du diagnostic d'autisme par dix des 40 (25 %) pédopsychiatres et une annonce « *selon les cas* » par les 30 autres pédopsychiatres. La formation initiale et l'âge impactent le fait d'annoncer toujours le diagnostic : 33 % des psychiatres ayant une formation générale de la psychiatrie (biologique, analytique, cognitiviste et comportementaliste) annonçaient systématiquement le diagnostic, contre 16 % de ceux ayant eu une formation initiale selon une approche exclusivement psychodynamique.

À l'étranger, la revue systématique de Chatenoud fait état :

- d'un manque de connaissances sur les TSA chez les professionnels de santé et de l'éducation, ce qui contribue à allonger le temps entre le repérage des premiers signes et le diagnostic (532) ;
- d'un besoin de formation des professionnels, identifiés par les parents, concernant la compréhension de l'autisme par les professionnels, et leurs compétences en termes de collaboration interprofessionnelle (532). Deux études ont été identifiées concernant la formation des professionnels de 1^{er} recours, visant leur meilleure implication pour le repérage précoce des enfants avec TSA (551, 552). Les modèles de formation sont différents, en présentiel, sur une journée ou demi-journée suivie de conférences téléphoniques mensuelles sur une période de 3 à 6 mois ou à distance uniquement (552) et en réunion mensuelle de 2 heures sur 6 mois (551). Dans les deux cas, l'identification des signes cliniques et l'utilisation de tests de repérage (M-CHAT) sont présentées par des professionnels : pédiatre spécialisé dans les TSA, psychologue, pédopsychiatre, diététicien, travailleur social (551) et par un parent d'enfant avec TSA ; les résultats ont été évalués sous la forme qualitative (551) et quantitative (552), mettant dans ce dernier cas en évidence que la formation a fortement sensibilisé les praticiens de 1^{er} recours au repérage des signes de TSA par la M-CHAT (un cabinet sur 26 documente un résultat à la M-CHAT pour plus de 80 % des enfants examinés au cours de la visite de 18 ou 24 mois avant formation, 21/23 après formation) (niveau de preuve 4).

6.3.5 Conséquences des informations transmises ou non lors du repérage et de l'annonce du diagnostic

► Perspective des enfants

Aucune enquête auprès de jeunes enfants identifiant les conséquences des informations transmises lors de la phase de repérage et de diagnostic n'a été identifiée.

Une enquête par entretiens semi-structurés a été réalisée au Royaume-Uni auprès de neuf adolescents (16 à 21 ans) scolarisés dans un collège pour adolescents avec TSA, bien que, pour des raisons de confidentialité, le diagnostic n'ait pu être confirmé auprès des chercheurs (553). L'analyse a été réalisée à partir des entretiens enregistrés et transcrits, selon une approche phénoménologique. Quatre des adolescents révèlent que l'annonce du diagnostic leur a été explicitement donnée plusieurs années après que celui-ci a été posé, ce qui a provoqué diverses réactions (agacement, déception, refus de croire au diagnostic). Quel que soit le moment où l'information a été donnée à ces adolescents, certains expriment des effets positifs de cette annonce, leur permettant de comprendre pourquoi ils rencontraient certaines difficultés ou pourquoi ils avaient des conditions spécifiques de scolarisation, et leur offre de nouvelles opportunités (classe spécialisée, par exemple). Ils reconnaissent que l'annonce du diagnostic ne change rien à la stigmatisation ou aux moqueries dont ils sont parfois victimes, même s'ils tentent d'expliquer que certains de leurs comportements stigmatisés sont liés à l'autisme. Certains estiment que l'annonce du diagnostic a entaché leurs projets d'études. Certains adolescents expriment que l'acceptation du diagnostic a pris un peu de temps, alors que d'autres n'acceptent pas le diagnostic et évitent toute information à ce propos.

► Perspective des parents

Une revue systématique d'enquêtes auprès de parents a eu pour objectif de présenter les principales thématiques concernant le vécu des familles lors du processus diagnostique, période au cours de laquelle sont observés des effets positifs et négatifs (532). Cette période est source :

- de stress et d'insatisfactions « en raison de sa longueur, de son caractère tardif, laborieux et peu structuré, impliquant une multitude de professionnels et de méthodes diverses », au cours de laquelle les professionnels eux-mêmes ne semblent pas toujours savoir qui est impliqué dans la démarche diagnostique (532) ;
- de dynamique positive. L'annonce du diagnostic permet aux parents de mieux comprendre les raisons pour lesquelles leur enfant est différent, de mieux savoir comment aider l'enfant, de trouver des réponses à leurs questions, de se déculpabiliser, de montrer à leur entourage que le comportement de leur enfant n'est pas lié à un manque de compétences parentales ou de perte de contrôle (532). Cet aspect positif est également confirmé par des enquêtes qualitatives plus récentes, australiennes, de faible effectif qui mettent en évidence comment l'annonce du diagnostic de TSA a permis aux parents de rechercher de l'information spécifique sur la mise en place des interventions précoces après le diagnostic (554, 555).

Une enquête récente qualitative auprès d'un échantillon de dix familles brésiliennes met également en lumière le processus d'adaptation des parents à l'annonce, qui peut être vécue avec tristesse ou déni initialement, puis évolue vers une dynamique d'adaptation, notamment dès lors que cette annonce permet de recueillir des informations précises sur ce que signifie le diagnostic (556). En formulant l'hypothèse que la mère ressent un grief initial à l'annonce du diagnostic, une enquête réalisée aux États-Unis auprès de 65 mères de jeunes enfants avec TSA (âge moyen au diagnostic : 2 ans) a étudié le lien entre les réactions émotionnelles, les croyances et le souvenir de l'expérience de la phase de diagnostique et les interactions avec l'enfant 9 mois après le diagnostic, afin de comprendre si celles-ci sont différentes selon que la mère a fait face à l'annonce du diagnostic ou garde un ressenti négatif de cette période (557). Une faible part de la variance du modèle (31 %) est expliquée, principalement par les caractéristiques du profil démographique et clinique de l'enfant ; la variable « résolution du grief » n'explique que 7 % de ce modèle. Des biais limitent l'interprétation des résultats.

Notons que cette période est également source d'incertitude. L'enquête française de Cappe mettait en évidence que, dans 60 % des cas, des professionnels ont mis en doute le diagnostic posé par un autre professionnel. Un tiers des parents ont alors sollicité un second avis (546).

L'enquête française d'Orfanidou (529), réalisée auprès de 235 parents d'enfants avec TSA (Tableau 56) montre également que :

- 60 % des parents ayant participé à l'enquête semblent satisfaits de la manière dont le diagnostic leur a été annoncé. Néanmoins, 40 % auraient souhaité que le diagnostic leur soit annoncé en d'autres termes, car ils auraient souhaité que le diagnostic d'autisme soit posé clairement et « sans détours » (22 %), que les professionnels leur apportent plus d'explications concernant le sens du terme « autisme » et ce que cela implique concrètement pour leur enfant et pour le quotidien (12,5 %), que le diagnostic leur soit annoncé avec plus d'empathie (2,4 %) ou de façon moins affirmative ou fataliste (1,5 %) ;
- les effets de l'annonce sont très différents selon les parents : si 27 % expriment avoir vécu l'annonce avec tristesse, angoisse ou sentiment de culpabilité, dans 18 % des cas, l'annonce se révèle rassurante, source de soulagement et déculpabilise. Treize pour cent expriment un état de sidération, d'accablement, l'annonce étant perçue comme un choc inattendu. Dans 9,5 % des cas, l'annonce est perçue comme une confirmation de leurs doutes, et dans 7,5 % des cas comme capitale, quasi-salvatrice car elle permet de mettre en route les soins, une scolarisation adaptée et des aides dans différents domaines permettant de soulager le quotidien des familles. Enfin, 70 % expriment le regret que le diagnostic n'ait pas été posé plus tôt (parents dont le diagnostic est posé après 2 ans) ;
- la non-annonce du diagnostic entraîne également des effets. Les parents expriment un vécu angoissant et culpabilisant de ne pas comprendre la nature des troubles de leur enfant (28 %) et des conséquences notables sur la mise en place d'interventions précoces (21,5 %), sur la qualité des soins proposés (14 %) ou sur la recherche d'un mode de scolarisation adapté (4,5 %). Pour 5,5 % des parents, ne pas annoncer le diagnostic est une attitude inacceptable.

La revue de Chatenoud analyse également les facteurs influençant la satisfaction parentale et la réduction du stress parental pendant la phase de diagnostic et souligne l'importance du soutien des intervenants durant cette période (532). Les parents sont plus satisfaits du processus diagnostique si :

- le nombre d'interlocuteurs en jeu est diminué et l'identification et la délimitation des rôles de chaque intervenant sont précisées (532) ;
- les parents se doutent que les professionnels suspectent un TSA (532) ;
- les parents reçoivent en personne le diagnostic et qu'ils obtiennent de l'information écrite sur le TSA et de l'aide pour appliquer les conseils reçus au moment du diagnostic (532).

En France, l'enquête de Cappe avait montré que 91,51 % des diagnostics avaient été annoncés en consultation, dans les deux tiers des cas aux deux parents, par le professionnel ayant réalisé la démarche diagnostique ; 62 % des familles avaient reçu un compte rendu écrit des évaluations effectuées ; 57 % des parents étaient satisfaits ou très satisfaits de la façon dont le diagnostic leur avait été annoncé (546).

► Perspective des professionnels

Deux thèses françaises ont abordé les conséquences de l'annonce du diagnostic de TSA, à partir d'enquêtes auprès de professionnels (529, 535) (Tableau 56).

Dans l'enquête d'Orfanidou, 38 % des 127 pédopsychiatres ayant répondu estiment que les réactions des parents à l'annonce du diagnostic sont le plus souvent marquées par une angoisse profonde, une tristesse pouvant aller jusqu'à un effondrement dépressif, voire une colère ou un véritable sentiment de persécution (9 %). Toutefois, en proportion quasi-équivalente (31 %), les pédopsychiatres repèrent chez les parents un sentiment de soulagement lié à l'annonce du diagnostic et une confirmation de leurs doutes (27 %). Enfin, un quart des répondants déclare se trouver fréquemment face à des parents qui refusent de croire au diagnostic énoncé (529).

Cette enquête mesure également les effets d'une non-annonce selon les professionnels. Parmi les effets les plus cités, 35 % estiment que la non-annonce provoque angoisse, inquiétude, désarroi ou solitude des parents (35 %), une prise en charge tardive ou inadaptée (19 %), une mauvaise alliance thérapeutique ou adhésion aux soins (19 %). Les professionnels estimant que la non-annonce a des effets positifs peu nombreux : éviter de mettre une étiquette sur l'enfant (4 %), protéger les parents (3 %).

Ces deux enquêtes étudient également le vécu des professionnels au moment de l'annonce :

- il s'agit d'un moment difficile, pénible, mal vécu pour 37 % des répondants de l'enquête d'Orfanidou, émotionnellement fort (tristesse, angoisse) pour 16 %, qui représente toutefois un moment essentiel pour tisser une alliance thérapeutique de qualité (25 %). Les répondants qui vivent ce moment de manière neutre ou sereine sont peu nombreux (14 %) (529) ;
- des difficultés sont ressenties par les psychiatres au moment de l'annonce par 75 % d'entre eux dans l'enquête de Vroust, notamment les plus jeunes. La difficulté la plus importante est le risque de stigmatisation de l'enfant (27 %), ainsi que l'absence de guérison possible (20 %), le manque de connaissance sur l'autisme (18 %), le fait d'être porteur de mauvaise nouvelle (10 %) (535).

6.3.6 Évaluation des dispositifs d'annonce du risque de TSA et du TSA

► En France

Bien que le 3^e Plan Autisme 2013-2017 ait proposé comme politique de santé publique d'étendre la mise en place de l'accompagnement du diagnostic précoce d'autisme dans toutes les régions françaises (4), l'évaluation de ce plan par l'Inspection générale des affaires sociales en 2016 a montré que les dispositifs d'annonce restent « *rare alors même que ce moment est déterminant dans le parcours des familles* ». Ce rapport souligne l'importance des qualités relationnelles des professionnels, car l'annonce nécessite « *écoute, soutien, disponibilité* », pour non seulement informer les parents, mais « *les assister et les accompagner* ». Certains CRA ont mis en place des dispositifs d'annonce et d'accompagnement post-diagnostic ; si l'annonce est le fait d'un médecin ou psychologue impliqué dans le diagnostic ou les interventions qui l'accompagnent, les dispositifs d'accompagnement post-diagnostic sont généralement réalisés par des psychologues ou éducateurs spécialisés (558).

Aucune étude française décrivant ces dispositifs et ayant évalué leurs effets n'a été identifiée.

► À l'étranger

Peu d'études ont été identifiées concernant l'évaluation d'un dispositif d'annonce et d'accompagnement centré sur les parents²⁹ suite à l'annonce du diagnostic de TSA pour leur enfant.

Une revue systématique publiée en 2014 (532) avait identifié deux études ayant évalué des programmes d'interventions auprès des parents pour les soutenir pendant le processus diagnostique ou la période d'attente avant celui-ci (560), ou dans les 6 mois suivant l'annonce diagnostique (561).

La première étude, comparative non randomisée, a évalué deux modèles d'accompagnement pour des parents d'enfants de 2 à 4 ans dans les 6 mois suivant le diagnostic de TSA (ADOS) (561). Ces programmes visaient à réduire le stress parental et augmenter leur sentiment d'efficacité personnelle en termes de compétences parentales. Les familles dont l'enfant bénéficiait de plus de 20 heures d'aides par semaine ou d'un programme d'interventions précoces intensives étaient

²⁹ Les études ayant évalué l'impact de programmes d'accompagnement centrés sur l'enfant, visant à enseigner aux parents comment mettre en œuvre eux-mêmes des interventions auprès de leur enfant (programmes d'interventions précoces mises en œuvre par les parents), ont été détaillées dans les recommandations « Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent (7) et ont fait l'objet d'une revue systématique Cochrane en 2013 (559).

exclues de l'étude. Le premier groupe de parents, vivant en Australie à moins de 10 km de l'équipe de recherche (n = 17) a participé à un atelier sur 2 jours (information et éducation visant à aider les parents à interagir et communiquer avec leur enfant), puis a reçu dix visites d'une heure sur 5 ou 6 semaines, à domicile, proposant un soutien parental en lien avec la communication, les habiletés sociales et les comportements au travers d'activités quotidiennes ; le second groupe de parents ne pouvant participer au premier groupe du fait des distances (n = 22) a reçu un DVD contenant les mêmes informations que celles dispensées pendant l'atelier de 2 jours, puis était encouragé à mettre en pratique les exemples d'activités proposées à partir de vidéos et de feuilles d'activités sur les 6 semaines suivantes. Il n'est pas observé de différences inter-groupes au début de l'étude concernant le stress ou les compétences parentales. En termes d'observance du programme, les familles ayant reçu le seul DVD l'ont regardé totalement pour 17/22 d'entre elles, partiellement pour quatre et pas du tout pour une. La majorité des familles (14/22) n'ont pas utilisé les feuilles d'activités proposées. Au contraire, toutes les familles ayant reçu le soutien de professionnels à domicile ont effectué l'ensemble du programme (38/39 mères et 33/39 pères ont rempli l'ensemble des évaluations), avec toutefois un investissement variable pour mettre en œuvre les conseils délivrés en dehors des séances avec le professionnel (une demi-heure à 13 heures par semaine). Les résultats montrent :

- concernant le stress parental lié aux relations avec l'enfant (*Parenting stress index – child related*), le niveau moyen initial de stress (moy. = 144) est largement supérieur à la normale (considérée entre 84 et 114, 20^e au 80^e percentile) puisqu'il correspond au 98^e percentile. Après intervention, un effet groupe et un effet genre sont observés. En fin de programme, le groupe « soutien professionnel à domicile » a un niveau de stress parental lié à l'enfant significativement plus bas que le groupe « DVD » (différence moyenne intergroupe = 8 points), avec toutefois une diminution plus forte chez les mères (passant en moyenne de 147 à 132) que chez les pères (passant de 140 à 137). Cette diminution moyenne peut permettre aux parents dont le score de stress initial était inférieur au 90^e percentile de revenir à un score situé dans la normale ;
- concernant le stress parental lié au parent (*Parenting stress index – parent related*, c'est-à-dire le stress lié au rôle parental, compétences d'organisation, isolement, soutien, santé, frustration), les scores initiaux (moy. = 141, 80^e percentile) se situent dans la norme ; aucune différence intergroupe n'a été observée après intervention ;
- les mesures du sentiment d'efficacité personnelle (mesurée par l'échelle *Parenting sense of competence*) n'évoluent pas de manière significative à l'issue des interventions, sauf pour les parents dont le score initial était faible, avec une augmentation significativement plus forte pour les parents ayant suivi le groupe de soutien avec un professionnel (interaction entre l'intervention et le niveau de compétences parentales initiales). Cette interaction fait que les parents ayant un score initial élevé voient leur score baisser après intervention, proportionnellement plus lorsque le soutien a été réalisé par un professionnel à domicile (561).

Les auteurs estiment que cette étude devrait être répliquée avec un nombre plus élevé d'enfants et si possible randomisée, avant que les résultats ne soient généralisés.

La seconde étude est une évaluation mixte, qualitative et quantitative, de type avant-après, proposée à 35 mères d'enfants entre 2 et 5 ans (560). Il s'agit d'un programme d'accompagnement des parents utilisant une « trousse d'information », présentée aux parents lors de quatre à dix visites de 1 heure 30, à domicile ou en crèche, par du personnel expérimenté auprès d'enfants avec TSA. Cette trousse comprend des informations « de parents à parents », ainsi que des suggestions de jeux pour enfants d'âge pré-scolaire visant la communication, la socialisation et la stimulation sensorielle, des jouets et des aides à la communication telles que des symboles visuels. Vingt-neuf familles ont participé jusqu'à la fin de l'étude, dont 20 ayant un enfant dont le diagnostic de TSA a récemment été posé et huit en attente d'évaluations diagnostiques. L'évaluation qualitative de ce programme montre une diminution du stress parental. Toutefois, aucun changement significatif avant-après n'a été observé concernant les mesures quantitatives effectuées auprès des parents (*General health questionnaire* et *Parenting stress*

index) ; 31 % des mères ayant complété l'ensemble de l'étude ($n = 29/35$) avaient un niveau de stress au-delà du seuil indiquant un mauvais état de santé mentale (560).

Une troisième étude, suédoise, réalisée dans le cadre d'une étude de recherche sur le dépistage des TSA en population générale chez des enfants avant l'entrée à l'école, a évalué l'expérience et la satisfaction de 34 parents concernant le processus diagnostique pour les enfants orientés suite à un repérage positif (562). La première visite au centre de diagnostique avait lieu entre quelques à maximum 12 semaines après l'orientation suite au dépistage. Avant que ne commencent les examens cliniques, les parents étaient invités à une séance d'information sur le centre de diagnostique, le processus de diagnostic et les objectifs de chacun des examens auxquels l'enfant participerait. Le processus diagnostique était réalisé sur 11 à 13 heures en dix à 12 visites. En fin de processus, les résultats des examens étaient présentés aux parents, sans la présence de l'enfant, par trois voire quatre membres de l'équipe ayant réalisé les évaluations (dont un membre de la crèche et un du centre de réhabilitation). À l'issue de ce rendez-vous, les parents recevaient une information vers le centre de réhabilitation (*habilitation center*) et étaient invités à prendre contact avec ce centre. Parfois, afin d'éviter une surcharge d'information, celle-ci était délivrée sur deux consultations. La séance d'information préalable puis la réunion de restitution des résultats et d'annonce du diagnostic ont été jugées détaillées de manière appropriée respectivement par 81 % et 73 % des parents. Dans les deux situations, 3 % des parents ont trouvé l'information trop détaillée, alors que les parents qui auraient souhaité avoir plus d'informations ou plus de temps étaient respectivement 15 % et 23 % (562).

Deux autres études ont été identifiées. Il s'agit d'études avant-après sans groupe contrôle ayant évalué un programme d'accompagnement des parents mis en œuvre juste après l'annonce du diagnostic pour de très faibles effectifs ($n < 12$) (548, 563). Ces deux études proposent un programme de psychoéducation centré sur les parents ; ces programmes s'appuient sur des documents écrits (*First 100 days kit*) et trois à six entretiens bihebdomadaires individuels à domicile, au téléphone ou au sein d'une structure (548) ou des sessions hebdomadaires en petits groupes sur 6 semaines (563).

Synthèse :

Les dispositifs d'annonce et les programmes de soutien proposés aux parents en vue leur permettre de s'ajuster au mieux à la situation de leur enfant ont été évalués dans quelques études récentes, surtout de manière qualitative. Ces programmes, dont plusieurs comportent des visites à domicile, semblent donner satisfaction aux parents et leur permettent de réduire leur stress lié à l'enfant. Toutefois, les effets des visites à domicile pourraient différer selon le niveau de stress initial et de sentiment d'efficacité personnelle des parents concernant leurs compétences parentales (niveau de preuve 4).

6.4 Avis du groupe de travail

Il y a consensus pour rappeler que l'annonce du diagnostic est une obligation déontologique pour tout médecin. Ceci n'enlève rien à la nécessité de continuer à interpeller l'éthique pour annoncer ce diagnostic de la manière la plus adaptée : poser la question en termes de questionnement éthique revient à se demander comment annoncer le diagnostic en fonction de l'âge de l'enfant, et de l'avis des parents. En effet, si l'annonce de ce diagnostic peut être difficile à recevoir, la non-annonce peut également avoir un impact délétère sur l'état émotionnel des parents, notamment lorsque les retards s'accumulent et que les réalités cliniques ne sont pas nommées, même en cas de difficultés à déterminer le diagnostic.

Ainsi, il convient d'annoncer le diagnostic de TSA dès qu'il peut être posé. Cette annonce est essentielle car elle permet de mettre en œuvre des interventions adaptées (voir recommandations HAS-Anesm 2012) et de rechercher et traiter les troubles associés au TSA, car ils ont également un impact sur le développement de l'enfant. Avant 18 mois, du fait de l'instabilité symptomatique, il

est possible que le diagnostic de TSA ne puisse pas être confirmé. Toutefois, annoncer un diagnostic de « trouble du neurodéveloppement non spécifié » pour le moment ou de « retard global de développement », avec risque de TSA, est essentiel pour la mise en place des interventions.

Même lorsque le diagnostic nosologique est complexe à poser, le diagnostic du fonctionnement de l'enfant est primordial à réaliser et ses résultats annoncés, en termes de compétences, émergences et difficultés. Ce diagnostic fonctionnel est essentiel pour pouvoir effectuer les démarches auprès de la MDPH et faciliter la mise en œuvre d'interventions précoces le plus rapidement possible, du fait de l'urgence développementale chez le très jeune enfant.

Le diagnostic est annoncé si possible en présence des deux parents. Les modalités d'annonce à l'enfant et à la fratrie nécessitent d'être discutées avec les parents, ainsi que les modalités de communication aux autres intervenants auprès de l'enfant.

Les parents signalent qu'il est important que l'annonce soit faite avec les termes du DSM-5 (en attendant la CIM-11), et non plus avec le terme de « psychose infantile », car ce dernier est inadapté et ne leur permet pas ensuite de trouver de l'information ni des associations en lien avec les TSA. Avant 18 mois, obtenir un diagnostic provisoire de trouble du neurodéveloppement est important pour eux, afin de mettre en place des interventions précoces et de préparer l'entrée à l'école dans de bonnes conditions. L'annonce aux parents est également importante car ce sont eux qui peuvent décider de communiquer ce diagnostic à l'école. Or, il est important de connaître le diagnostic en milieu scolaire pour proposer les adaptations pédagogiques et les aménagements nécessaires.

L'annonce du diagnostic ne peut être dissociée de l'annonce des indications pour l'élaboration d'un projet personnalisé d'interventions éducatives et thérapeutiques, et pour des aménagements pédagogiques adaptés aux besoins et aux demandes de l'enfant et de sa famille, ainsi qu'à leurs priorités et leurs choix. L'élaboration avec les parents et l'enfant de ce projet personnalisé d'interventions éducatives et thérapeutiques se réalise après le temps d'annonce et nécessite que les parents soient accompagnés pendant cette période de transition entre la fin de la démarche diagnostique et la mise en œuvre effective du projet d'interventions co-élaboré avec les familles (voir recommandations HAS-Anesm 2012).

6.5 Recommandations HAS 2018

L'annonce du diagnostic médical est une obligation déontologique³⁰. Il est recommandé qu'elle soit effectuée si possible en présence des deux parents, dans une consultation dédiée avec le médecin (pédopsychiatre, pédiatre ou neuropédiatre, compétent dans le domaine des TSA) et si besoin un autre professionnel.

Pour l'annonce du diagnostic, il est recommandé, en attendant la CIM-11, d'utiliser le terme de trouble du spectre de l'autisme (TSA) en référence au DSM-5.

Il est rappelé que le terme de psychose infantile est inapproprié pour le diagnostic de toute forme d'autisme. Si l'enfant a reçu un diagnostic qui n'est pas en référence avec la CIM-10 ou le DSM-5 (par exemple : psychose infantile, dysharmonie évolutive), une démarche de réactualisation du diagnostic peut être proposée aux parents au regard de l'actualisation des connaissances.

La démarche diagnostique est progressive, graduée, se faisant sur une durée variable, s'adaptant aux besoins et à la demande des parents et de l'enfant, pour aboutir à l'annonce du diagnostic. La

³⁰ « Article 35 (Article R. 4127-35 du Code de la santé publique). Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. Toutefois, lorsqu'une personne demande à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic, sa volonté doit être respectée, sauf si des tiers sont exposés à un risque de contamination. » (534).

mise en place des interventions peut débuter avant même que l'ensemble des évaluations initiales à visée diagnostique soient terminées, dès lors qu'un trouble du développement est observé³¹.

L'annonce du diagnostic initial de TSA est effectuée à l'issue des bilans pluriprofessionnels par le médecin qui coordonne la démarche.

Avant cette étape, et alors que le diagnostic de TSA n'est pas encore confirmé, il est souhaitable de poser et annoncer un diagnostic provisoire de troubles du neurodéveloppement assorti d'un diagnostic fonctionnel précisant les altérations de fonction ou les troubles invalidants de la santé permettant ainsi la mise en place d'interventions et l'ouverture de droits (*via* les maisons départementales pour les personnes [MDPH] et l'Assurance maladie (protocole d'affection de longue durée [ALD]).

L'annonce du diagnostic de TSA³² doit aussi porter sur celui d'éventuels troubles associés, et apporter un éclairage précis sur le fonctionnement de l'enfant en soulignant ses compétences, potentialités et difficultés. Cet éclairage s'appuie sur les bilans réalisés par les médecins, psychologues et paramédicaux ayant permis de repérer et évaluer ce fonctionnement dans les divers domaines du développement de l'enfant.

L'information délivrée au cours de l'annonce concerne également les connaissances actuelles sur ce qu'est l'autisme, et la façon dont il est susceptible d'affecter le développement et les fonctions de l'enfant ; ainsi que le risque d'autisme dans la fratrie, parallèlement à la possibilité d'être orienté vers une consultation de génétique clinique afin de réaliser l'enquête génétique étiologique.

L'annonce du diagnostic doit être associée à des indications pour l'élaboration d'un projet personnalisé d'interventions éducatives et thérapeutiques³³, et pour des aménagements pédagogiques adaptés aux besoins et aux demandes de l'enfant et de sa famille ainsi qu'à leurs priorités et leurs choix. L'élaboration avec les parents et l'enfant de ce projet personnalisé d'interventions éducatives et thérapeutiques se réalise après le temps d'annonce et nécessite que les parents soient accompagnés pendant cette période de transition entre la fin de la démarche diagnostique et la mise en œuvre effective du projet d'interventions co-élaboré avec les familles.

Il est recommandé de prendre en compte les besoins habituels d'information ainsi que les besoins d'accompagnement aux démarches administratives des parents sur les ressources disponibles sur le territoire (accueil de l'enfant, service d'aide à la personne, lieu de répit, services de documentation territoriaux dont ceux des CRA, associations de familles et de personnes autistes).

Les préconisations, discutées avec les parents, prennent en compte les résultats de l'évaluation du fonctionnement de l'enfant, les ressources territoriales, mais aussi les priorités et choix des parents. Pour favoriser des choix éclairés par les familles, il est recommandé de leur proposer des séances d'information ou de guidance parentale sous forme de programmes de psychoéducation ou d'éducation thérapeutique.

En concertation avec les parents, il est essentiel de déterminer les modalités et le moment de donner des informations à l'enfant et éventuellement à ses frères et sœurs. Il est également opportun de fournir des outils (par exemple : brochures d'information, etc.) permettant de guider les parents dans leur démarche d'annonce du diagnostic aux autres membres de leur famille et à leurs proches.

Les parents doivent être destinataires d'un compte rendu médical écrit faisant état du diagnostic médical, comportant la synthèse des observations cliniques, des principaux résultats des bilans et des préconisations d'interventions éducatives, d'aménagements pédagogiques adaptés et thérapeutiques. Ces préconisations ont pour objet de favoriser le développement de l'enfant, son

³¹ Se référer à la recommandation de bonne pratique HAS-Anesm, 2012 (7).

³² Le diagnostic médical, établi au cours de la démarche diagnostique pluriprofessionnelle, correspond au diagnostic nosologique, en référence au DSM-5, complété du diagnostic fonctionnel.

³³ Se référer à la recommandation de bonne pratique HAS-Anesm, 2012 (7)

inclusion, sa participation sociale et son bien-être. Il est rappelé que le secret médical n'est pas opposable aux représentants légaux de l'enfant.

Il est recommandé que ce compte rendu contenant les informations strictement nécessaires à la coordination ou à la continuité des soins ou à son suivi médico-social et social soit adressé d'emblée aux médecins et professionnels concernés, dans les conditions légales et réglementaires du partage d'informations³⁴.

Il est recommandé de laisser aux parents la possibilité de poser des questions au moment de l'annonce, mais aussi plus tard quand ils auront assimilé l'information ; envisager également de répondre aux questions de l'enfant et de ses frères et sœurs.

L'annonce du diagnostic de TSA fait référence aux bonnes pratiques de l'annonce (clarté et accessibilité du message, écoute, articulation des propositions éducatives et thérapeutiques au diagnostic, pronostic ouvert).

► Points de vigilance

Étant donné la complexité et les difficultés du parcours diagnostique, une attention accrue est nécessaire pour les familles en situation de vulnérabilité sociale, culturelle, ou bien dans les cas où les parents sont eux-mêmes en situation de handicap.

Il est également nécessaire d'être attentif aux besoins de la famille et de s'intéresser à son niveau de stress et de qualité de vie, afin de l'orienter vers des mesures d'aides et de soutiens, adaptées à ses besoins et ses priorités (psychoéducation, éducation thérapeutique, associations d'utilisateurs, soutiens psychologiques, aides sociales, etc.).

³⁴ Se référer à l'article L. 1110-4 du Code de la santé publique modifié par la loi de 2016 et aux articles R. 1110-1 et suivants du Code de la santé publique (526).

7. Validation

7.1 Avis de la commission

Lors de la délibération du 23 janvier 2018, la Commission des stratégies de prise en charge a donné un avis favorable à la recommandation de bonne pratique avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

7.2 Adoption par le Collège de la HAS

Lors de la délibération du 14 février 2018, le Collège de la HAS a adopté la recommandation de bonne pratique.

Annexes

Annexe 1.	Méthode de travail.....	127
Annexe 2.	Recherche documentaire	130
Annexe 3.	Classifications : CIM-10 ; DSM-5	141
Annexe 4.	Questions retenues lors de la phase de cadrage	143
Annexe 5.	Tableaux.....	144
Annexe 6.	Principaux outils de suivi du développement de l'enfant.....	218
Annexe 7.	Principaux outils de repérage d'un risque de TSA	219
Annexe 8.	Principaux outils de diagnostic du TSA et d'évaluation de sa sévérité	221
Annexe 9.	Principaux outils d'évaluation du fonctionnement de l'enfant.....	225
Annexe 10.	Procédures à suivre du repérage au diagnostic de TSA – Parcours	230

Annexe 1. Méthode de travail

► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « *des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données* ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique (564). Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre. Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Pour ce thème, une co-présidence par un médecin psychiatre et un médecin généraliste a été proposée, en vue de faciliter l'élaboration de recommandations sur l'ensemble du parcours de l'enfant. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations. L'un des chargés de projet a démissionné en cours de projet du fait de nouvelles activités professionnelles.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis cinq fois pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par l'équipe projet (présidentes du groupe de travail, chefs de projet et chargé de projet), la version initiale des recommandations soumise au groupe de lecture.

Phase de lecture

La phase de lecture a été réalisée auprès des parties prenantes, le thème ayant une composante organisationnelle. Les parties prenantes à solliciter ont été définies lors de la phase de cadrage (cf. § Participants) ; il s'agit d'une liste non exhaustive qui a été complétée au cours du projet.

Un questionnaire ouvert portant sur le texte des recommandations et l'argumentaire scientifique a été envoyé à chaque partie prenante. La réponse transmise par chaque partie prenante représente l'avis officiel de l'organisation, association ou institution interrogée. Les réponses des parties prenantes sont mises en ligne dans un document annexe.

Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. Tableau 1).

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts. Un avis favorable à la participation d'un des membres du groupe de travail lui a été donné à la condition qu'il ne soit pas présent lors des débats, et éventuels votes, portant sur les outils d'évaluation cognitive. Un membre du groupe de travail a démissionné en cours de projet pour raisons personnelles.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr et, pour les déclarations actualisées depuis juillet 2017, sur le site unique DPI-Santé : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>.

► Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2005 à novembre 2016. Une veille a été conduite jusqu'en novembre 2017.

Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et PsycINFO ;
- pour la littérature francophone : la Banque de données en santé publique ; la base de données AscodocPsy ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Ci-dessous, la liste des sites consultés :

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef

Expertise collective INSERM

Société française de médecine générale - SFMG

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA

Association française de psychiatrie biologique - AFPBN

Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux - ANAP

Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ

Alberta Innovates - Health Solutions - AIHS

Alberta Medical Association

Allied Health Evidence

American Academy of Child & Adolescent Psychiatry - AACAP

American Academy of Pediatrics - AAP

American College of Medical Genetics and Genomics - ACMG

American College of Physicians - ACP

American Psychiatric Association - APA

Association for Science in Autism Treatment - ASAT

Association française de psychiatrie - AFP

Association nationale des CREAI - ANCREAI

Australian Clinical Practice Guidelines

Autism Canada

Autism Europe

Autism National Committee

Autism Spectrum Disorders in the European Union - ASDEU

BMJ Clinical Evidence - BMJ CE

California Technology Assessment Forum - CTAF

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH

Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC

Centers for Disease Control and Prevention - CDC

Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE

Centre for Clinical Effectiveness - CCE

Centre for Effective Practice - GAC

CMA Infobase

Cochrane Library

College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA

Conseil Supérieur de la Santé (Belgique) - CSS

CRD databases

Department of Health - DH

European Society for Child and Adolescent Psychiatry - ESCAP

Fédération française de psychiatrie

Fédération française Sésame Autisme

Fédération québécoise de l'autisme et des autres troubles envahissants du développement - FQATED

Guidelines International Network - GIN

Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC

Haut Conseil de la santé publique - HCSP-i

Health Services Technology Assessment Text - HSTAT

INAHTA

Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal - IRSPUM

Institut de veille sanitaire - INVS

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESS

Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES

Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI

Institute for Health Economics Alberta - IHE

Malaysian Health Technology Assessment Section - MaHTAS

Medical Services Advisory Committee - MSAC

Ministère des Affaires sociales et de la Santé

National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA

National Health and Medical Research Council - NHMRC

National Health Services - NHS

National Health Services Scotland - NHS Scotland

National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE

National Institutes of Health - NIH

New Zealand Guidelines Group - NZGG

New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA

NGC (National Guideline Clearinghouse)

NHS Evidence

Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC

Pro Aid Autisme

PROSPERO

Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines - PHAC

Registre des handicaps de l'enfant en Haute-Garonne - RHE31

Registre des handicaps de l'enfant et Observatoire périnatal de l'Isère, Savoie, Haute-Savoie - RHEOP

Santé Canada

Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN

Singapore Ministry of Health

Social Care Institute

Société française de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et disciplines associées - SFPEADA

The British Psychological Society - BPS

The National Autism Center's

The National Autistic Society

Tripdatabase

U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF

Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines

West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Tableau 11. Stratégie de recherche initiale dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
– Recommandations		
	01/2005 – 11/2016	50
Etape 1 ("Child Development Disorders, Pervasive/diagnosis" OR "Autistic Disorder/diagnosis" OR "Autism Spectrum Disorder/diagnosis" OR "Asperger Syndrome/diagnosis")/de		

OU

Etape 2 ("Child Development Disorders, Pervasive" OR "Autistic Disorder" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Asperger Syndrome")/de OR (Autist* OR Autism* OR "Childhood disintegrative disorder" OR "Pervasive developmental disorder" OR "Pervasive developmental disorders" OR "Pervasive development disorder" OR "Pervasive development disorders" OR "Asperger Syndrome" OR "autism spectrum disorder" OR PDD OR PDDs OR ASD OR ASDs)/ti) ET ("Diagnosis"/de OR (diagnos* OR screen*)/ti)

ET

Etape 3 (guide OR guidance* OR recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Guidelines as topic OR health planning guidelines OR Practice Guidelines as topic OR Consensus Development Conferences as topic OR Consensus Development Conferences, NIH as topic)/de OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Government Publications)/pt

– Méta-analyses et revues systématiques01/2005 – 48
11/2016

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 4 (metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review*)/ti,ab OR systematic literature search OR meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/TA

– Epidémiologie : Recommandations01/2005 – 3
11/2016

Etape 5 ("Child Development Disorders, Pervasive/epidemiology" OR "Autistic Disorder/epidemiology" OR "Autism Spectrum Disorder/epidemiology" OR "Asperger Syndrome/epidemiology")/de OR (("Epidemiology" OR "Prevalence")/de AND (("Child Development Disorders, Pervasive" OR "Autistic Disorder" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Asperger Syndrome")/de OR (Autist* OR Autism* OR "Childhood disintegrative disorder" OR "Pervasive developmental disorder" OR "Pervasive developmental disorders" OR "Pervasive development disorder" OR "Pervasive development disorders" OR "Asperger Syndrome" OR "autism spectrum disorder")/ti))

ET

Etape 3

– Epidémiologie : Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 11/2016	27
--	-------------------	-----------

Etape 5

ET

Etape 4

– Epidémiologie : Études de cohortes	01/2005 – 11/2016	276
---	-------------------	------------

Etape 5

ET

Etape 6 ("cohort studies" OR "longitudinal studies" OR "follow-up studies" OR "prospective studies")/de OR (cohort stud* OR prospective stud* OR longitudinal stud* OR follow-up stud*)/ti

– Epidémiologie : Cas témoins	01/2005 – 11/2016	68
--------------------------------------	-------------------	-----------

Etape 5

ET

Etape 7 "Case-Control Studies"/de OR ("Case-Control Study" OR "Case-Control Studies" OR "Case Comparison Study" OR "Case Comparison Studies" OR "Case-Base Study" OR "Case-Base Studies" OR "Case-Referent Study" OR "Case-Referent Studies" OR "Case-Compeer Study" OR "Case-Compeer Studies")/ti

– Indices à rechercher par les médecins de 1^{re} ligne	01/2005 – 11/2016	191
--	-------------------	------------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 8 observation/de OR (signs OR indicators OR detection OR detecting OR identification OR identifying)/ti OR ("early identification" OR "early evidence" OR risk detection)/ti,ab

– Diagnostic précoce	01/2005 – 11/2016	131
-----------------------------	-------------------	------------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 9 "Early Diagnosis"/de OR early diagnosis/ti,ab

– Dépistage en population générale		01/2005 – 11/2016	139
Etape 1 OU Etape 2			
ET			
Etape 10 "Mass Screening"/de OR "mass screening"/ti			
– Diagnostic différentiel		01/2005 – 11/2016	195
Etape 1 OU Etape 2			
ET			
Etape 11 "Diagnosis, Differential"/de OR ("Differential Diagnosis" OR "Differential Diagnoses")/ti,ab			
– Troubles associés		01/2005 – 11/2016	87
Etape 1 OU Etape 2			
ET			
Etape 12 (Comorbidity/de OR (comorbidit* OR "co-existing diseases" OR "co-existing disease" OR "additional diseases" OR "additional disease")/ti,ab) OR (("Child Development Disorders, Pervasive/complications" OR "Autistic Disorder/complications" OR "Autism Spectrum Disorder/complications" OR "Asperger Syndrome/complications")/de AND (("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" OR "Anxiety Disorders" OR "Epilepsy" OR "Depressive Disorder")/de OR ("ADDH" OR "Attention Deficit Disorder" OR "Attention Deficit Disorder" OR "Depressive Disorder" OR "Depressive Disorders" OR Epilepsy OR Epilepsies OR anxiety)/ti,ab))			
– Outils pour le diagnostic et évaluation		01/2005 – 11/2016	327
Etape 1 OU Etape 2			
ET			
Etape 13 ("Psychometrics" OR "Neuropsychological Tests" OR "Psychological Tests" OR "Interview, Psychological" OR "Personality Assessment" OR "Eye Movements" OR "Eye Movement Measurements")/de OR ((diagnos* OR screen* OR assess*) AND (test* OR algorithm* OR interview* OR instrument* OR scale* OR questionnaire* OR method* OR tool*))/ti OR ("Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders" OR "Childhood Autism Rating Scale" OR "Autism Diagnostic Interview" OR "Developmental Dimensional and Diagnostic Interview" OR "Gilliam Autism Rating Scale" OR "Autism diagnostic observation schedule" OR "Autism Behaviour Checklist" OR "Checklist for Autism in Toddlers" OR "Early Screening for Autistic Traits" OR "Psycho Educative Profile" OR "Assessment of Basic Language and Learning Skills" OR "Adult Asperger Assessment" OR "Autistic Behavior Interview" OR "Asperger			

Syndrome Diagnostic Interview" OR "Behaviour Observation Scale for Autism")/ti,ab OR (vision-track* OR eye-track* OR "3Di" OR "DISCO" OR "CHAT" OR "GARS" OR "ADOS" OR "ABC" OR "ADI-R" OR "PEP-R" OR "ABI" OR "ABLSS" OR "CARS" OR "ESAT" OR "AAA" OR "ASDI" OR "ASD-OC" OR "ASD-DA" OR "BOS")/ti

– Organisation des soins

01/2005 – **117**
11/2016

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 14 ("Organization and Administration" OR "Primary Health Care" OR "Physicians, Primary Care" OR "Primary Care Nursing" OR "Critical Pathways" OR "Disease Management" OR "Delivery of Health Care, Integrated" OR "Interdisciplinary Communication" OR "Patient Care Team")/de OR ("disease management" OR multidisciplinary OR "shared care" OR "joint working" OR "collaborative management" OR "care coordination" OR "coordinated care" OR "clinical pathway" OR "clinical pathways")/ti

– Références nosologiques

01/2005 – **120**
11/2016

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 15 ("Classification" OR "Child Development Disorders, Pervasive/classification" OR "Autistic Disorder/classification" OR "Autism Spectrum Disorder/classification" OR "Asperger Syndrome/classification" OR "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" OR "International Classification of Diseases")/de OR ("Diagnostic and Statistical Manual" OR CFTM* OR "French Classification of Mental Disorders" OR "International Statistical Classification of Diseases" OR OR "International Classification of Functioning" OR nosolog*)/ti,ab OR ("DSM" OR "ICD" OR "ICF")/ti

– Annonce et information

01/2005 – **4**
11/2016

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 16 ("Disclosure" OR "Physician-Patient Relations")/de OR disclos*/ti,ab

– Information grand public

01/2005 – **21**
11/2016

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 17 "Health Communication"/de OR ("Popular Works" OR "Patient Education Handout")/pt OR public/ti,ab

– Potentiel évoqué	01/2005 – 11/2016	51
---------------------------	-------------------	-----------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 18 Evoked Potentials/de OR ("Evoked Potential" OR "Event-Related Potential" OR "Event-Related Potential")/ti,ab

– Génétique	01/2005 – 11/2016	98
--------------------	-------------------	-----------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 19 ("Genetic Testing" OR "Child Development Disorders, Pervasive/genetics" OR "Autistic Disorder/genetics" OR "Autism Spectrum Disorder/genetics" OR "Asperger Syndrome/genetics")/de OR ("Genetic Screening" OR "Genetic Testing")/ti,ab

– Biologie	01/2005 – 11/2016	9
-------------------	-------------------	----------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 20 "Clinical Laboratory Techniques"/de OR ("Laboratory Diagnosis" OR "Laboratory Diagnoses" OR "chemistry test" OR "chemistry tests")/ti,ab

– Imagerie médicale	01/2005 – 11/2016	280
----------------------------	-------------------	------------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 21 ("Diagnostic Imaging" OR "Child Development Disorders, Pervasive/radiography" OR "Child Development Disorders, Pervasive/radionuclide imaging" OR "Child Development Disorders, Pervasive/ultrasonography" OR "Autistic Disorder/radiography" OR "Autistic Disorder/radionuclide imaging" OR "Autistic Disorder/ultrasonography" OR "Autism Spectrum Disorder/radiography" OR "Autism Spectrum Disorder/radionuclide imaging" OR "Autism Spectrum Disorder/ultrasonography" OR "Asperger Syndrome/radiography" OR "Asperger Syndrome/radionuclide imaging" OR "Asperger Syndrome/ultrasonography")/de

– Experience suite à l'annonce du diagnostic	01/2005 – 01/2017	31
---	-------------------	-----------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 22 ("Attitude to Health" OR "Patient Acceptance of Health Care" OR "Patient Outcome Assessment" OR "Dissent and Disputes" OR "Adaptation, Psychological" OR "Parents/psychology")/de OR (expectation* OR satisfaction OR experience*)/ti OR (coping behavior* OR coping skill* OR patient expectation* OR patients expectation* OR patient satisfaction OR patients satisfaction OR parents perception* OR patient perceptions OR patients perceptions)/ti,ab

– Facteurs de risque : Recommandations

01/2005 – **0**
01/2017

Etape 23 (("Child Development Disorders, Pervasive" OR "Autistic Disorder" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Asperger Syndrome")/de OR (Autist* OR Autism* OR "Childhood disintegrative disorder" OR "Pervasive developmental disorder" OR "Pervasive developmental disorders" OR "Pervasive development disorder" OR "Pervasive development disorders" OR "Asperger Syndrome" OR "autism spectrum disorder" OR PDD OR PDDs OR ASD OR ASDs)/ti) AND ("Risk Factors"/de OR risk factor*/ti,ab OR risk factor*/OT OR ("risk for"/ti OR "risk of"/ti OR risk factor*/OT) AND "autism"/ti))

OU

Etape 24 (Autism Spectrum Disorder/chemically induced OR "Autism Spectrum Disorder/etiology" OR "Child Development Disorders, Pervasive/chemically induced" OR "Child Development Disorders, Pervasive/etiology")/de AND ("Risk Factors"/de OR risk factor*/ti,ab OR risk factor*/OT OR ("risk for" OR "risk of")/ti)

OU

Etape 25 (("risk for" OR "risk of")/ti OR risk factor*/OT) AND (Autist* OR Autism* OR "Childhood disintegrative disorder" OR "Pervasive developmental disorder" OR "Pervasive developmental disorders" OR "Pervasive development disorder" OR "Pervasive development disorders" OR "Asperger Syndrome" OR "autism spectrum disorder" OR PDD OR PDDs OR ASD OR ASDs)/ti

ET

Etape 3

– Facteurs de risque : Méta-analyses et revues systématiques

01/2005 – **50**
01/2017

Etape 23 OU Etape 24 OU Etape 25

ET

Etape 4

– Facteurs de risque : Études de cohortes

01/2005 – **159**
01/2017

Etape 23 OU Etape 24 OU Etape 25

ET

Etape 26 (cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (cohort studies OR longitudinal studies OR follow-up studies OR prospective studies OR Epidemiologic Studies OR Retrospective Studies)/de

– Facteurs de risque : Études cas contrôles

01/2005 – 7
01/2017

Etape 23 OU Etape 24 OU Etape 25

ET

Etape 27 Case-Control Stud*/ti OR Case-Control Studies/de

– Facteurs de risque : Études transversales

01/2005 – 0
01/2017

Etape 23 OU Etape 24 OU Etape 25

ET

Etape 28 Cross-Sectional Studies/de OR cross sectional stud*/ti

– Facteurs de risque : Essais contrôlés randomisés

01/2005 – 7
01/2017

Etape 23 OU Etape 24 OU Etape 25

ET

Etape 29 random*/ti OR (random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR cross-over studies)/de OR randomized controlled trial/pt

– Facteurs de risque : Essais contrôlés (randomisés et non randomisés)

01/2005 – 16
01/2017

Etape 23 OU Etape 24 OU Etape 25

ET

Etape 30 random*/ti,ab OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR (Randomized Controlled Trial OR Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study)/pt

– Facteurs de risque : Revues

01/2005 – 118
01/2017

Etape 23 OU Etape 24 OU Etape 25

ET

Etape 31 review/ti OR Review/pt

– Facteurs de risque : Études de cas	01/2005 – 01/2017	10
---	-------------------	-----------

Etape 23 OU Etape 24 OU Etape 25

ET

Etape 32 (case stud* OR case report*)/ti OR Case Reports/pt

– Aluminium	01/2005 – 05/2017	1
--------------------	-------------------	----------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 3 OU Etape 4 OU Etape 26 OU Etape 27

ET

Etape 33 ("Aluminum" OR "Aluminum Hydroxide")/de OR aluminium/mc OR alumin*/ti,ab

– Vaccination	01/2005 – 05/2017	38
----------------------	-------------------	-----------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 3 OU Etape 4 OU Etape 26 OU Etape 27

ET

Etape 34 (Vaccination OR "Mass Vaccination")/de OR vaccin*/mc OR vaccin*/ti,ab

– Métaux Lourds	01/2005 – 05/2017	43
------------------------	-------------------	-----------

Etape 1 OU Etape 2

ET

Etape 3 OU Etape 4 OU Etape 26 OU Etape 27

ET

Etape 35 "Metals, Heavy"/de OR Heavy Metal*/ti,ab,mc OR (Actinium OR Americium OR Antimony OR Barium OR Berkelium OR Bismuth OR Cadmium OR Californium OR Cesium OR Chromium OR Cobalt OR Copper OR Curium OR Einsteinium OR Fermium OR Francium OR Gallium OR Germanium OR Gold OR Hafnium OR Indium OR Iridium OR Iron OR Lawrencium OR Lead OR Manganese OR Mendeleevium OR Mercury OR Molybdenum OR Neptunium OR Nickel OR Niobium OR Nobelium OR Osmium OR Palladium OR Platinum OR Plutonium OR Protactinium OR Radium OR Rhenium OR Rhodium OR Rubidium OR Ruthenium OR Silver OR Strontium OR Tantalum OR Technetium OR Thallium

OR Thorium OR Tin OR Tungsten OR Uranium OR Vanadium OR Zinc OR
Zirconium)/ti,mc

– Psycho-éducation et dépistage

01/2005 – 26
06/2017

(Etape 1 OU Etape 2) ET ("Parents" OR "Parenting")/de ET "Attitude"/de

OU

(Etape 1 OU Etape 2) ET ((psychoeduc* OR psycho-educ*)/ti,ab,mc OR ("Patient Education
as Topic" OR "Child Guidance")/de)

*de:descripteur mc:mot clé auteur ti:titre ti,ab:titre/résumé pt:type de document *:troncature*

Veille

Une veille a été conduite jusqu'en novembre 2017.

► Critères de sélection des articles

Ont été incluses, dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis 2005 ;
- revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais depuis 2005 ;
- essais contrôlés randomisés ou non, publiés depuis 2005 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte ou études comparatives publiées depuis 2005 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

► Résultats

Nombre références identifiées : 2 833

Nombres de références analysées : 1 093

Nombre de références retenues : 590

Annexe 3. Classifications : CIM-10 ; DSM-5

Troubles envahissants du développement (TED) : catégories diagnostiques de la CIM-10

Les troubles envahissants du développement (F.84) sont classés dans la CIM-10 parmi les troubles du développement psychique. Huit catégories de TED sont identifiées (565) :

- F84.0 Autisme infantile, caractérisé par un développement altéré, manifeste avant l'âge de 3 ans avec une perturbation caractéristique du fonctionnement dans chacun des trois domaines suivants :
 - altérations qualitatives des interactions sociales réciproques,
 - altérations qualitatives de la communication,
 - comportement au caractère restreint, répétitif et stéréotypé ;
- F84.1 Autisme atypique (en raison de l'âge de survenue, de la symptomatologie, ou les deux) ;
- F84.2 Syndrome de Rett ;
- F84.3 Autre trouble désintégratif de l'enfance ;
- F84.4 Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés ;
- F84.5 Syndrome d'Asperger ;
- F84.8 Autres troubles envahissants du développement ;
- F84.9 Trouble envahissant du développement, sans précision.

Trouble du spectre de l'autisme (TSA) : critères diagnostiques du DSM-5

Le trouble du spectre de l'autisme est classé dans le DSM-5 parmi les troubles neurodéveloppementaux (3). Les critères diagnostiques sont les suivants - 299.00 (F84.0) :

A. Déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés :

1. déficits de la réciprocité sociale ou émotionnelle,
2. déficits des comportements de communication non verbaux utilisés au cours des interactions sociales,
3. déficits du développement, du maintien et de la compréhension des relations.

Spécifier la sévérité actuelle : la sévérité repose sur l'importance des déficits de la communication sociale et des modes comportementaux restreints et répétitifs. La sévérité est codée en trois niveaux (niveau 1 : nécessitant de l'aide ; niveau 2 : nécessitant une aide importante ; niveau 3 : nécessitant une aide très importante).

B. Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants soit au cours de la période actuelle soit dans les antécédents :

1. caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage,
2. intolérance au changement, adhésion inflexible à des routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non verbaux ritualisés,
3. intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité, soit dans leur but,
4. hyper- ou hyporéactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement.

Spécifier la sévérité actuelle : la sévérité repose sur l'importance des déficits de la communication sociale et des modes comportementaux restreints et répétitifs.

C. Les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement (mais ils ne sont pas nécessairement pleinement manifestes avant que les demandes sociales n'excèdent les

capacités limitées de la personne, ou ils peuvent être masqués plus tard dans la vie par des stratégies apprises).

D. Les symptômes occasionnent un retentissement cliniquement significatif en termes de fonctionnement actuel, social, scolaire (professionnel ou dans d'autres domaines importants).

E. Ces troubles ne sont pas mieux expliqués par un handicap intellectuel (trouble du développement intellectuel) ou un retard global du développement. La déficience intellectuelle et le trouble du spectre de l'autisme sont fréquemment associés. Pour permettre un diagnostic de comorbidité entre un trouble du spectre de l'autisme et un handicap intellectuel, l'altération de la communication sociale doit être supérieure à ce qui serait attendu pour le niveau de développement général.

Spécifier si :

- avec ou sans déficit intellectuel associé ;
- avec ou sans altération du langage associée ;
- associé à une pathologie médicale ou génétique connue ou à un facteur environnemental ;
- associé à un autre trouble développemental, mental ou comportemental ;
- avec catatonie.

Annexe 4. Questions retenues lors de la phase de cadrage

Repérage

- quels sont les signes d'alerte ?
 - signes à rechercher par les médecins de 1^{re} ligne
(Recherche d'un trouble du développement)
 - signes d'alerte devant faire rechercher un TSA
 - inquiétude des parents :
Signes observables chez l'enfant (avant l'âge de 1 an ? entre 1 et 2 ans ? après 2 ans (âge préscolaire) ?
- cas particulier du diagnostic précoce des enfants avec syndrome d'Asperger ou un autisme de haut niveau ;
- quels sont les outils de repérage des TSA ?
 - quels outils de repérage des troubles du développement général de l'enfant ?
 - quels outils de repérage des TSA ?
 - quelle est la fiabilité des signes d'alerte précoce au 9^e mois ?
- quel est l'intérêt d'une orientation diagnostique précoce et quelles sont les actions à entreprendre pour favoriser une telle orientation ?

Diagnostic

- diagnostic de TSA et outils diagnostiques de TSA ;
- évaluation du développement :
 - observation du comportement,
 - examen psychologique,
 - examen de la communication et du langage,
 - examen de la sensori-motricité ;
- diagnostic des anomalies associées :
 - quelles sont les anomalies habituellement associées à l'autisme ?
 - comment rechercher les anomalies associées ?
 - quels sont les éléments cliniques qui permettent d'orienter les investigations complémentaires ?
 - quelles sont les investigations complémentaires à réaliser ?
 - quelles sont les investigations complémentaires utiles pour la recherche ?
- diagnostic différentiel ;
- quelles sont les procédures à suivre pour le diagnostic ?
 - quels professionnels ?
 - quels lieux ?
 - quelle organisation ? (de l'ensemble la démarche diagnostique, y compris les investigations complémentaires pour les anomalies associées) ?
 - quel échancier ?

Information et annonce du diagnostic à la famille

- quelles informations doit-on donner aux familles (parents, fratrie) et à l'enfant ?
 - avant l'établissement du diagnostic,
 - après l'établissement du diagnostic (y compris le risque de trouble du développement dans la fratrie) ;
- comment envisager les liens entre les procédures diagnostiques et les actions de prise en charge ?

Annexe 5. Tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1. Grade des recommandations	2
Tableau 2. Prévalence des TSA et de l'autisme	10
Tableau 3. Études basées sur des films familiaux	20
Tableau 4. Taux de présence des signes recherchés en fonction du type d'étude	23
Tableau 5. Évolution de quelques signes précoces repérés dans les films familiaux *	25
Tableau 6. Résumé des qualités psychométriques : diagnostic et intensité	49
Tableau 7. Résumé des qualités « Comportements répétitifs »	50
Tableau 8. Evaluation indirecte de l'intelligence : les « comportements adaptés »	55
Tableau 9. Qualités psychométriques PEP3, VAB, ToPP et ABC (<i>Aberrant Behavior Checklist</i>)	63
Tableau 10. Principales anomalies génétiques qui incluent dans leur phénotype la possibilité d'un TSA	88
Tableau 11. Stratégie de recherche initiale dans la base de données Medline	131
Tableau 12. Présentation des études de prévalence des TSA et de l'autisme	146
Tableau 13. Présentation des études d'incidence des TSA et de l'autisme	149
Tableau 14. Facteurs de risque d'autisme retenus dans la recommandation du NICE 2017	150
Tableau 15. Présentation de l'étude sur le sex-ratio du TSA	151
Tableau 16. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs génétiques	152
Tableau 17. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Âge des parents	152
Tableau 18. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Exposition au valproate et ses dérivés	155
Tableau 19. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Pathologies des parents - Obésité	155
Tableau 20. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Pathologies des parents - Diabète	157
Tableau 21. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Pathologies des parents - Maladies auto-immunes	158
Tableau 22. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux – Revues	160
Tableau 23. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Prématurité/faible poids naissance	160
Tableau 24. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Infection maternelle	162
Tableau 25. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Exposition antidépresseurs	163
Tableau 26. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Exposition au paracétamol	163
Tableau 27. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux – Tabac, alcool, autres substances addictives	164
Tableau 28. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Carences vitamines D et acide folique	166
Tableau 29. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Complications naissance (hypoxie, césarienne)	166
Tableau 30. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs environnementaux - Pollution air	168
Tableau 31. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs environnementaux - Pesticides	169
Tableau 32. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs environnementaux - Phtalates	170

Tableau 33. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs environnementaux - Mercure.....	172
Tableau 34. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Multifactoriels (migration maternelle).....	172
Tableau 35. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Vaccination	174
Tableau 36. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Événements stressants de la vie	175
Tableau 37. Recommandations de bonne pratique – Méthode d'élaboration.....	176
Tableau 38. Repérage des enfants et des adolescents ayant un autisme possible à partir des interactions sociales et comportements de communication réciproque : liste indicative et non exhaustive des signes et symptômes d'après les recommandations du NICE	178
Tableau 39. Principaux instruments utilisés dans les études pour le repérage ou le dépistage du TSA	181
Tableau 40. Présentation des études sur le bénéfice d'un dépistage précoce en population générale	184
Tableau 41. Présentation des études générales sur les comorbidités des TSA.....	186
Tableau 42. Présentation des études sur les troubles moteurs associés au TSA.....	190
Tableau 43. Présentation des études sur les troubles psychiatriques associés au TSA.....	191
Tableau 44. Présentation des études sur l'épilepsie associée au TSA	195
Tableau 45. Présentation des études sur les troubles sensoriels auditifs et visuels associés au TSA	199
Tableau 46. Présentation des études sur les troubles du sommeil associés au TSA	202
Tableau 47. Présentation des études sur les troubles gastro-intestinaux associés au TSA	204
Tableau 48. Présentation des études ayant évalué l'association entre obésité et TSA	204
Tableau 49. Présentation des études sur les allergies et maladies immunitaires associées au TSA	206
Tableau 50. Présentation des études sur les maladies génétiques associées au TSA.....	208
Tableau 51. Présentation des études sur les anomalies congénitales associées au TSA	208
Tableau 52. Présentation des études sur les anomalies du périmètre crânien associées au TSA	211
Tableau 53. Présentation de la revue systématique sur la mortalité	212
Tableau 54. Présentation de l'étude sur le trouble réactionnel de l'attachement.....	213
Tableau 55. Présentation des études sur les écrans	214
Tableau 56. Présentation des études relatives à l'information des familles et l'annonce du diagnostic - Enquêtes auprès de familles	215

Tableau 12. Présentation des études de prévalence des TSA et de l'autisme

Auteur, Année, Référence	Design	Effectif	Pays	Population	Critères définition /évaluation TSA	Résultats - Prévalence	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Baxter <i>et al.</i> , 2015 (8)	Méta-analyse	41 études	18 pays	< 27 ans	Critères variables (CIM, DSM, etc.) pris en compte dans modèle	Prévalence mondiale TSA en 2010 : 7,2/1 000 (= 1/132 personne) Autisme : 2,4/1 000 (3,6/1 000 chez hommes et 1,2 chez femmes) Autres TSA : 5,1/1 000 (8,2 pour hommes et 2,0 femmes)	Modèle méta-régression bayésienne. Prévalence standardisée selon l'âge en 1990 est : 7,5/1 000 vs. 7,6/1 000 en 2010.	B
Van Bakel <i>et al.</i> , 2015 (11)	Étude rétrospective	1 123 TSA	France	Enfants 7 ans nés entre 1997 et 2003 Registres handicap RHE31 et REHOP	CIM-10 F84.0 : Autisme infantile F84.5: Asperger F84.1, F84.3, F84.8 et F84.9: autres TSA (exclusion Rett)	Prévalence : 3,65/1 000 entre 1997 et 2003 4,1/1 000 en 2003 (dont autisme infantile 0,7/1 000, 0,1/1 000 Asperger)	<u>Limites</u> : sous-estimation possible	C
Lundström <i>et al.</i> , 2015 (15)	Comparaison entre une cohorte rétrospective de jumeaux et un registre national des patients (patients hospitalisés jusqu'en 2000 et hospitalisés et vus en consultation à	1 078 975 naissances (dont 4 620 avec TSA et 19 993 jumeaux (dont 190 avec TSA))	Suède	Enfants de 9 et 12 ans nés entre 1993 et 2002 Suivi jusqu'au fin déc. 2009	Cohorte jumeaux : dépistage psychiatrique, interview téléphonique (questions critères DSM-IV par questionnaire validé : <i>Autism-Tics</i> , ADHD, et autres comorbidités)	Cohorte jumeaux : prévalence (phénotype symptômes autisme) : 9,5/1 000, variant entre 5,2-15,9 sur les 10 ans de suivi (pas d'effet du temps, même après analyse de sensibilité avec <i>cut-off</i> différent pour l'outil de dépistage) Registre (diagnostic): 4,2/1 000 (2,3-6/1 000) variant entre 2,3 et 6 sur les 10 ans de suivi (augmentation quasi-linéaire au cours du temps, et tendance pour	Augmentation progressive dans le temps de la prévalence du diagnostic de l'autisme renseigné dans les registres alors que la prévalence annuelle des symptômes est stable pendant 10 ans : des facteurs administratifs	3

Auteur, Année, Référence	Design	Effectif	Pays	Population	Critères définition /évaluation TSA	Résultats - Prévalence	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
	partir de 2001)				Registre : diag CIM-9 299A et CIM-10 (F84.0, F84.1, F84.5, et F84.9)	un effet du temps significative) Jumeaux du registre : 5,4/1 000 (augmentation significative au cours du temps)	expliqueraient l'augmentation de prévalence dans les registres <u>Limite</u> : qualité métrologique de l'outil de dépistage (sensibilité : 0,51 ; spécificité : 0,99 pour cut-off $\geq 8,5$ et Se = 0,91 ; Sp = 0,80 pour cut-off $\geq 4,5$)	
Elsabbagh <i>et al.</i> , 2012 (9)	Revue	30 études après 1999 en Europe (16 autisme et 14 TED) Total : 65 études mondiales	Mondial	< 18 ans	Critères variables (CIM, DSM, etc.)	Prévalence médiane : Europe : Trouble autistique 1,87/1 000 (études après 1999) TED : 6,2/1 000 (3-11,6/1000) Mondiale : Autisme : 1,7/1 000 TED : 6,2/1 000 = 1/160 enfants	<u>Limite</u> : estimation médiane , non-prise en compte des facteurs d'hétérogénéité ou critères	C
Idring <i>et al.</i> , 2012 (10)	Cohorte (Stockholm Youth Cohort)	444,154 5 100 TSA	Suède	Enfants < 18 ans résidant à Stockholm entre 2001 et 2007	À partir de : registre d'habilitation, base de données psychiatriques, base VAL (consultations, diagnostics) et	Prévalence < 18 ans : 11,5/1 000 en 2007 (dont 4,9/1 000 avec troubles intellectuels et 6,6/1 000 sans) 4-6 ans : 6,5/1 000 13-17 : 14,6/1 000	<u>Limites</u> : validation des cas non directe Sous-estimation possible, cas légers non diagnostiqués	B/C

Auteur, Année, Référence	Design	Effectif	Pays	Population	Critères définition /évaluation TSA	Résultats - Prévalence	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
					registre national de patients CIM-9 (299) ou CIM-10 (F84), DSM-IV Validation d'un échantillon de cas par experts			
MMWR (CDC), 2012 (12)	Étude cohorte Programme de surveillance	n = 346 978 dont 5 063 TSA	États-Unis	Enfants 8 ans Réseau Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) par CDC	Méthodes deux phases : dépistage en population CIM- 9 puis diagnostic DSM- IV-TR trouble autistique, TED (dont autisme atypique), ou syndrome d'Asperger	Prévalence 2012 : 14,6/1 000 en 2012 1/68 (23,6 chez garçons et 5,3 chez filles)	<u>Limites</u> : réseau ADDM non représentatif de population US Disparité selon les sites	C

Tableau 13. Présentation des études d'incidence des TSA et de l'autisme

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Taylor <i>et al.</i> , 2013 (16) Royaume-Uni	Étude rétrospective	Données base de donnée médicale (UK-GPRD) Enfants < 8 ans entre 2004-2010	TSA ? DSM-IV	Incidence annuelle : En 2004 : 1,18/1 000 garçons/an et 0,2/1 000 filles/an En 2010 : 1,02/1 000 garçons/an et 0,21/1 000 filles/an	Commentaires : - données issues d'une base de données médicale (UK General Practice Research Database) représentative de la population générale - prévalence et incidence stable entre 2000 et 2010 Limites : - définition pas claire. Il est précisé en méthode « Autisme ou autre comme Asperger », mais terme autisme employé dans l'article. - cas non identifiés (faux-négatifs) possibles	C
Jensen <i>et al.</i> , 2014 (17) Danemark	Étude rétrospective	Recueil diagnostic TSA entre 1995-2010 (quel que soit l'âge) Âge médian diagnostic : 9 ans (6-14 ans) Données issues de registre de psychiatrie 14 997 TSA	CIM-10 Autisme infantile, autisme atypique, Asperger ou TED-NS	Taux d'incidence TSA : 9/100 000 personnes-années en 1995 et 36,8/100 000 PA en 2010 Augmentation de l'incidence marquée pour Asperger et TED-NS	Limites : - étude à partir de registre et non de dépistage (<i>screening</i> population). Données issues de registre : incertitude de la validité du diagnostic - résultats non généralisables - pas de changement critères diagnostiques au cours de la période d'étude qui pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence, mais possible que l'application des critères ait varié	C
Van der Ven <i>et al.</i> , 2013 (566) Pays-Bas	Étude rétrospective	Cohorte de naissance 1998-2007 – Données issues de registres de naissance et de psychiatrie	DSM-IV (autisme, Asperger ou TED-NS)	Incidence TSA : 82/100 000 personnes-années (parents nés aux Pays-Bas) (autisme : 19/100 000)	Étude menée pour évaluer l'influence de la migration maternelle	C

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		Enfants 2-11 ans 518 TSA sur 673 752 personnes-années à risque				
Barbaresi <i>et al.</i> , 2005 (19) USA	Étude rétrospective	< 21 ans entre 1976-1997 population résidents de Olmsted County 124 TSA (à partir diagnostic trouble neuro ou psychiatrique)	DSM-IV (excepté syndrome de Rett)	Incidence ajustée sur l'âge autisme : 5,5/100 000 enfants en 1980-1983 et 44,9/100 000 entre 1995 et 1997.	Augmentation de l'incidence due à amélioration des critères diagnostiques, mais pas exclu que des facteurs environnementaux jouent un rôle	C
Hinkka-Yli-Salomaki <i>et al.</i> , 2014 (567) Finlande	Étude rétrospective	Étude à partir de registre de naissance et psychiatrique Enfants nés entre 1987-1998 Diagnostic à âge < 10 ans	CIM9-10 TSA (F84.0-9)	Taux d'incidence annuelle TSA : 53,7/10 000 enfants < 10 ans (nés entre 1996 et 1998). (82,6/10 000 garçons et 23,6/10 000 filles)	- Taux d'incidence : Nombre de cas/nombre de naissances vivantes = prévalence à la naissance ? - Biais : registre hôpital psychiatrique	C

Tableau 14. Facteurs de risque d'autisme retenus dans la recommandation du NICE 2017

Auteur, Année, Référence	Design	Facteurs associés à une augmentation de la prévalence d'autisme
NICE, 2017 (20, 21) Royaume-Uni	Recommandation de pratique clinique avec revue systématique relative aux facteurs de risque de TSA	frère ou sœur avec autisme ; anomalies congénitales associées à une malformation ou dysfonction du système nerveux central, dont la paralysie cérébrale ; âge gestationnel inférieur à 35 semaines ; psychose parentale de type schizophrénie ou trouble affectif parental ; handicap intellectuel ; trouble déficit de l'attention : hyperactivité (TDAH) ; encéphalopathie néonatale ou épileptique ; maladies chromosomiques, telles que la trisomie 21, ou génétiques, telles que le syndrome de l'X fragile ; dystrophie musculaire ; neurofibromatose ;

sclérose tubéreuse.

Tableau 15. Présentation de l'étude sur le sex-ratio du TSA

Auteur, Année, Référence	Design	Effectif	Pays	Population	Critères définition /évaluation TSA	Résultats - Prévalence	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Loomes <i>et al.</i> , 2017 (23)	Loomes, 2017 (23)	54 études	Mondial	13 784 284 participants ≤ 18 ans dont 53 712 avec TSA (43 972 garçons 9740 filles)	À partir d'études de prévalence <i>Odds-ratio</i> HF TSA défini par les critères du DSM-IV, DSM-IV-TR et de la CIM-10	OR HF (d'être un homme dans le groupe TSA comparé à un groupe non TSA) : 4,20 (IC₉₅ % : 3,84-4,60), mais forte hétérogénéité entre les études Analyses de sensibilité : ORHF plus faible à partir des études de bonne qualité méthodologique : 3,32 (IC₉₅ % : 2,88–3,84) ORHF plus faible à partir des études de dépistage en population générale (qu'ils aient été ou non préalablement diagnostiqués avec un TSA) 3,25 ; (IC₉₅ % : 2,93–3,62) par rapport aux études ayant inclus uniquement les sujets ayant un diagnostic préexistant de TSA : 4,56 ; (IC₉₅ % : 4,10-5,07)	<u>Limites :</u> - 40 études n'ont pas montré explicitement que la population cible était représentative de la population nationale - 37 études n'ont pas utilisé d'outils ayant des propriétés psychométriques établies pour l'identification des cas de TSA	C

Tableau 16. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs génétiques

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Sandin <i>et al.</i> , 2014 (24)	Cohorte prospective	Population générale Enfants nés entre 1982 et 2006 – Suède Fratries et cousins > 2 millions dont 14 516 avec TED (parmi lesquels 5 689 ont un autisme infantile (F84.0)).	CIM-10 Autisme, autisme atypique, Asperger, TED-NS et autres TED	RRR (risque relatif de récurrence) : RR de TED chez enfant dont cousin ou fratrie atteint (exposé) vs. pas de membre de famille atteint : 153/100 000 personnes/années parmi les jumeaux monozygotes (IC ₉₅ % : 56,7-412,8, n = 6 274 pour les exposés vs 27 pour les non-exposés) ; 8,2/100 000 parmi les jumeaux dizygotes (IC ₉₅ %, 3,7-18,1 ; n = 805 vs 55) ; 10,3/100 000 parmi les fratries (IC ₉₅ %, 9,4-11,3 ; n = 829 vs 49) ; 2/100 000 parmi les cousins (IC ₉₅ % CI : 1,8-2,2 ; n = 155 vs 49). Héritabilité estimée à 50 % pour TSA et 54 % pour autisme	La plus large étude en population estimant le risque familial de TSA Résultats suggèrent que des facteurs génétiques expliquent la moitié du risque de TSA	2
Tick <i>et al.</i> , 2016 (26)	Méta-analyse	Sept études de jumeaux 1989-2015 Suède, Royaume-Uni, Japon, États-Unis, Danemark, Pays nordiques	CIM et DSM	Héritabilité : 64-91 %	Étiologie TSA majoritairement génétique	2

Tableau 17. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Âge des parents

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Wu <i>et al.</i> , 2017 (28)	Méta-analyse	27 études (2005-2014) (six cohortes et 21 cas-contrôles)	Autisme infantile ou trouble autistique (ASD)	- Âge avancé des parents augmente le risque de trouble	<u>Hypothèses mécanismes</u> : - risque augmenté de mutations de novo/altérations génomiques	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		témoins) > 17 millions sujets dont 66 948 cas d'autisme (plusieurs pays de différents continents)	Catégories d'âges (élevée vs. normal/référence) Ajustement sur facteurs de confusions dans chaque étude	autistique de 41 % pour la mère et 55 % pour le père. (OR : 1,41 (IC ₉₅ % 1,29– 1,55) et 1,55 (1,39– 1,73)). - D'après analyse dose- réponse, une augmentation de 10 ans d'âge maternel entraîne un risque de 18 % supérieur et 21 % pour l'âge paternel. - Résultats robustes et précis (faibles intervalles de confiance)	- risque augmenté d'autres facteurs de risque avec âge avancé de la mère (complications obstétricales, maladies métaboliques et autoimmunes, expositions à pollution, toxiques, médicaments) <u>Limites</u> : - pas d'interprétation de causalité possible - forte hétérogénéité - confusion autres facteurs de risque - le groupe d'âge de référence = âge moyen - corrélation possible entre âges de la mère et du père, et âge de l'autre parent pas toujours pris en compte dans les études - quelle limite d'âge ? Pas de définition « d'âge avancé »	
Sandin <i>et al.</i> , 2012 (30)	Méta-analyse	11 études (2004–2012) dont six cohortes cinq cas-témoins (États-Unis, Royaume- Uni, Danemark, Suède, Australie, Iran, Israël) 25 687 cas d'autisme et > 8 millions de témoins	TSA selon DSM ou CIM	Mères ≥ 35 ans ont un risque supérieur de 30 % d'avoir un enfant avec TSA vs. femmes 25-29 ans (RR ajusté = 1,31 ; IC ₉₅ % 1,19–1,45), et peut-être en particulier quand la descendance est un garçon. Résultats indépendants de l'âge paternel, année de naissance,	<u>Hypothèses mécanismes</u> : - altérations génomiques, anomalies chromosomiques - dysfonctionnement épigénétique - accumulation d'exposition à des toxiques environnementaux qui entraînent des altérations génomiques/épigénétiques des cellules germinales <u>Limites</u> : catégories d'âge	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				complications obstétricales, niveau socio-culturel.		
Hultman <i>et al.</i> , 2011 (29)	Étude rétrospective + méta-analyse	Cohorte de naissance 1983-1992, suivis jusqu'en 2002 Suède > 1 million sujets 860 cas d'autisme Méta-analyse : 11 études (cinq cas-témoins, six cohortes)	Autisme CIM-9 299A ou CIM-10 F84.0–F84.1	<u>Cohorte</u> : Risque d'autisme multiplié par 2,2 chez les enfants nés de père ≥ 50 ans vs. ≤ 29 ans indépendamment de l'âge de la mère, d'antécédents psychiatriques des parents, conditions périnatales, caractéristiques enfants, année de naissance et niveau socio-culturel. ≥ 55: risque x 4,4 <u>Méta-analyse</u> : Âge avancé du père associé à une augmentation du risque d'autisme. Par rapport aux ≤ 29 ans : 30-39 ans : OR = 1,22 (1,05–1,42) 40-49 ans : OR = 1,78 (1,52–207) ≥ 50 : OR = 2,46 (2,20–2,76)	<u>Hypothèses mécanismes</u> : - mutations <i>de novo</i> ou altérations épigénétiques associées au vieillissement. - accumulation exposition toxines environnementales à l'origine d'altérations génétiques ou épigénétiques. <u>Limites</u> : - pas d'analyse de l'effet de l'âge avancé sur autres diagnostics que l'autisme, résultats peut-être non spécifiques.	3

Tableau 18. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Exposition au valproate et ses dérivés

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Christensen <i>et al.</i> , 2013 (32)	Étude cas-témoins À partir du registre danois	655 615 enfants nés entre 1996 et 2006 au Danemark 508 enfants exposés au valproate 5 437 enfants avec TSA dont 2 067 avec autisme infantile	CIM-10	Après suivi pendant 14 ans, risque absolu <i>versus</i> risque absolu pour les enfants exposés et <i>hazard ratio</i> ajusté TSA : 1,53 % (IC ₉₅ % :1,47-1,58) vs 4,42 % (IC ₉₅ % : 2.59-7.46), HRa : 2,9 (IC ₉₅ % 1,7-4,9) Autisme infantile : 0,48 % (IC ₉₅ % : 0,46-0,51) vs 2,50 % (IC ₉₅ % : 1,30-4,81), HRa : 5,2 (IC ₉₅ % : 2,7-10,0)	Âge moyen à date de point : 8,84 ans [4-14 ans]	3

Tableau 19. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Pathologies des parents - Obésité

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Wang <i>et al.</i> , 2016 (37)	Méta-analyse	Sept études (six cohortes et un cas-témoins) États-Unis, Norvège, Suède n = 509 167 sujets (8 403 cas)	<u>IMC</u> : recueil déclaratif ou dossier médical, précédemment à la grossesse ou 1 ^{re} visite anténatale <u>TSA</u> : ADI-R, ADOS (n = 2), M-CHAT (n = 2), déclaratif (n = 2) ou CIM-9-10, DSM-IV (n = 1)	- Risque de TSA augmenté chez les enfants nés de mère en surpoids, OR : 1,28 (1,19-1,36) ou obèses, OR : 1,36 (1,03-1,78) vs. mère IMC normal ou non obèse. - Effets dose-réponse linéaire entre IMC et TSA, RR : 1,16 (1,01-1,33) par augmentation d'IMC de 5 kg/m ²	<u>Limites</u> : - certaines études ont ajusté sur très peu de facteurs de confusion, deux études sur sept avec ajustement sur poids de naissance ou âge gestationnel . Aucune n'a ajusté sur diabète - critères TSA confirmés ? <u>Hypothèses mécanismes</u> : - inflammation, cytokines inflammatoires (risque d'altération cerveau fœtal, et troubles mentaux) - <i>via</i> diabète, hyperglycémie associée au risque d'hypoxie néonatale	2

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Li et al., 2016 (38)	Méta-analyse	Cinq études en population générale (quatre cohortes et un cas-témoins) 2011-2014 (Canada, États-Unis, Norvège) n = 227 819 (dont 1974 TSA)	Obésité IMC $\geq$ 30 TSA : CIM9 ou 10, ADI-R, ADOS, M-CHAT	Obésité maternelle précédant la grossesse est associée un risque supérieur d'enfants TSA par rapport aux femmes non obèses OR : 1,47 (1,24–1,74)	Limites : - différents facteurs d'ajustement, critères de définition de TSA, âge des enfants, et groupes comparateurs de référence - biais de publication possible - une seule étude a pris en compte le poids de naissance, une autre le sexe de l'enfant, aucune diabète <u>Hypothèse de mécanisme</u> : via diabète et hypoxie néonatale - cytokines inflammatoires suspectées impliquées dans le TSA - Taux d'œstrogènes, cortisol, acides gras libres élevés, stress oxydatif pourraient contribuer au risque de TSA	2
Gardner et al. 2015 (40)	Étude cohorte prospective	Cohorte en population Enfants nés entre 1984 et 2007 en Suède Suivis jusqu'en 2011 n = 333 057 dont 6 420 TSA	TSA selon CIM 9-10 ou DSM-IV Mesure IMC mère visite anténatale, et père à 18 ans (militaire) Mesure du gain de poids gestationnel selon IMC	- Risque de TSA avec surpoids et obésité maternelle en début de grossesse , OR : 1,31 (1,21-1,41) et 1,94 (1,72–2,17), obésité paternelle OR : 1,47 (1,12–1,92), maigre paternelle (IMC < 18,5) OR : 1,19, 1,06–1,33) indépendamment de sexe, année de naissance, parité, âge mère et père, pays naissance mère, éducation, ATCD maladies psychiatriques, IMC père - Résultats NS quand restreint à cohorte de fratries (n = 4 775)	<u>Interprétation</u> : L'obésité maternelle pourrait être un facteur de confusion d'autres facteurs de risque familiaux, ex génétique. <u>Limites</u> : pas de prise en compte d'autres anomalies du développement enfants Données IMC ? <u>Hypothèses de mécanismes</u> : - cytokines inflammatoires, leptine, hormones sexuelles (adiposité et TSA) - déterminants génétiques communs - facteurs épigénétiques	2

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				- Prise de poids insuffisante et excessive pendant grossesse associé à risque supérieur de TSA, relation en U		
Surén <i>et al.</i> , 2014 (39)	Étude cohorte prospective	Cohorte en population générale enfants nés entre 1999 et 2009 Norvège n = 92 909 enfants dont 419 TSA 9,6 % mère et 10 % père avec IMC > 30 (obésité)	Détection cas autisme par questionnaire parents, professionnels et registre patients jusqu'en 2012. Diagnostic DSM-IV (299.00 (autisme), 299.80 (Asperger), et 299.80 (TED-NS), ou CIM-10 (F84.0, F84.1, F84.5, F84.8, F84.9) IMC parents estimé à 18 semaines de grossesse	Obésité maternelle non associée au risque d'autisme en multivarié, mais obésité paternelle associée au risque de TSA OR : 1,53 (1,07–2,17) , (vs IMC < 25) indépendamment de nombreux facteurs de confusion (dont poids naissance, âge gestationnel, âge parents, et IMC maternel) Autisme : OR : 1,73 (1,07–2,82) Asperger (enfants < 7 ans) : OR : 2,01 (1,13–3,57) Mais TED-NS non significatif Dose-réponse suggérée	<u>Limites</u> : - Recueil taille et poids par déclaratif - Biais de classification des cas de TSA possible <u>Hypothèses de mécanismes</u> : - variants de gènes pléiotropiques impliqués dans l'obésité et dans le TSA (chromosome 16p11.2) - altérations épigénétiques causées par l'obésité paternelle	3

Tableau 20. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Pathologies des parents - Diabète

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Xu <i>et al.</i> , 2014 (41)	Méta-analyse	12 études (trois cohortes et neuf cas-témoins) 2002-2012 (+ 1993)	<u>Diabète</u> : CIM (six études) <u>Gestationnel</u> (trois cohortes + cinq cas-témoins)	Diabète maternel associé à risque supérieur de TSA OR : 1,48 (1,25–1,75) (cohortes) OR : 1,72	<u>Limites</u> : - quatre études sans ajustement facteurs confusion - définition mixte diabète (dont un diabète insulino-dépendant)	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
			Pré-grossesse : (une cohorte + quatre cas-témoins) TSA : CIM (5), ADOS, ADI-R (4) et DSM-IV-TR et CARS (3)	(1,24–2,41) (cas-témoins) Pré-grossesse : 1,75 (1,16–2,63) (cohortes) Gestationnel : 1,43 (1,13–1,79) et 2,23 (1,38–3,60) (cas-témoins)	<u>Hypothèses de mécanismes</u> : - hyperglycémie maternelle associée à hypoxie fœtale et stress oxydatif, associés au TSA d'après plusieurs études - adiposité, inflammation - DID maladie auto-immune - épigénétique ?	

Tableau 21. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Pathologies des parents - Maladies auto-immunes

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Chen <i>et al.</i> , 2016 (42)	Méta-analyse	Dix études (une cohorte, neuf cas-témoins) 1999-2015 9 775 cas et 952 211 témoins Europe, États-Unis, Asie	Maladie auto-immune : CIM (n = 4), questionnaire (n = 4), dosages biologiques (n = 1) TSA : CIM (n = 5), DSM-IV (n = 2) ou autre (ADOS, ADI-R, questionnaire) (n = 2)	Association entre maladies auto-immunes maternelles et risque de descendance avec TSA, OR : 1,34 (1,23-1,46). Risque augmenté de 34 %. Association significative avec maladie thyroïdienne uniquement (OR : 1,29 ; 1,14–1,45) Risque de TSA augmenté de 30 % lorsque la maladie auto-immune survient pendant la grossesse (OR :1,30 ; 1,40–1,47) Pas de biais de publication, hétérogénéité modérée	<u>Limites</u> : Ajustement sur facteurs de confusion rapporté dans cinq études sur dix. Études cas-témoins essentiellement incluses : biais de sélection et mémoire possible <u>Hypothèses de mécanismes</u> : - le gène PRKCB1, impliqué dans le processus d'activation des cellules B et les TSA - association gènes HLA et TSA suspectée (HLA-DR4 et polyarthrite rhumatoïde) - altération du développement cérébral du fœtus suspecté par les auto-anticorps et cytokines	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Wu <i>et al.</i> , 2015 (43)	Méta-analyse	11 études (trois cohortes, six cas-témoins, deux transversales) 1999-2014	Autisme infantile (n = 9) ou TSA (n = 8) <u>Antécédents familiaux</u> : père (n = 4), mère (n = 7) ou membre de la famille (n = 6)	Antécédents familiaux de maladies auto-immunes associés à un risque d'autisme augmenté de 28 %. Risque d'autisme infantile plus élevé que TSA. Hypothyroïdisme : OR = 1,64 (IC ₉₅ % 1,07-2,50), diabète type 1 : OR = 1,49 (1,23-1,81), polyarthrite rhumatoïde : OR = 1,51 (1,19-1,91), et psoriasis : OR = 1,59 (1,28-1,97) Tendance observée avec ATCD de maladie auto-immune chez la mère (OR : 1,20 (0,99–1,45))	<u>Limites</u> : - six résultats inclus sur 17 étaient non ajustés sur facteurs de confusion - biais de confusion ou de mémoire possible dans certaines études - biais de publication possible pour analyse combinée toutes maladies - d'autres études ont montré cette association avec lupus, colite ulcéreuse, PTI, myasthenia gravis, RAA, non incluse dans cette méta-analyse. <u>Hypothèses de mécanismes</u> : origine génétique commune suspectée. Certains gènes ou allèles ont été suspectés d'être impliqués dans des maladies auto-immunes et les TSA. D'autres gènes de susceptibilité pouvant altérer la fonction immunitaire ont été associés au TSA.	3
Vinet <i>et al.</i> , 2015 (568)	Cas-témoins	Cohorte population de mère avec lupus (LED) (registre) n = 509 (719 enfants) et 5 824 témoins appariés 4 :1 selon âge et année de naissance	Suivi de la cohorte jusqu'en 2009 Diagnostic TSA : CIM-9 code 299 ou CIM-10 F84.0, F84.1, F84.3, F84.5, F84.8, ou F84.9	TSA plus fréquent chez les mères LED vs témoins (1,4 % vs. 0,6 %) Risque de TSA supérieur chez enfants nés de mère avec LED, OR : 2,19 (1,09–4,39) , indépendamment de l'âge des parents, sexe enfant, rang de naissance, comorbidités maternelles. Résultat limite significatif après	Pas de limites en discussion ni hypothèses de mécanismes	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				ajustement en plus sur prématurité, diabète gestationnel et complications obstétricales.		

Tableau 22. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux – Revues

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Gardener <i>et al.</i> , 2011 (44)	Méta-analyse	40 études	> 60 facteurs analysés	Facteurs avec plus forte preuve d'association avec TSA : présentation fœtale anormale, complication ombilicale/cordon, détresse fœtale, traumatisme/lésion naissance, grossesses multiples, hémorragie maternelle, naissance en été, faible poids de naissance, prématurité, malformation congénitale, APGAR 5 bas, difficulté d'alimentation, aspiration méconium, anémie néonatale, incompatibilité rhésus ou ABO, hyperbilirubinémie	<u>Limites</u> : Différentes méthodologies entre études Confusion ?	3
Gardener <i>et al.</i> , 2009 (569)	Méta-analyse	40 études (21 rétrospectives)	> 50 facteurs anténataux analysés	Facteurs avec plus forte preuve d'association avec TSA : Âge avancé parents, médicaments pendant grossesse, saignements, diabète gestationnel, 1 ^{re} naissance, mère née à l'étranger.	<u>Limites</u> : majorité des études n'ont pas pris en compte les facteurs de confusion	3

Tableau 23. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Prématurité/faible poids naissance

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Joseph <i>et al.</i> , 2017 (45)	Étude cohorte prospective multicentrique	Enfants prématurés (23-27 SG) nés entre 2002 et 2004, suivis jusqu'à 10	TSA : SCQ, ADI-R, ADOS-2	- Prématurité 22-24 SG associée au risque de TSA indépendamment de déficience intellectuelle (DI) DI+ : OR : 2,9 (1,3–6,6).	<u>Limites</u> : Ajustement sur plusieurs facteurs significatifs et connus mais non détaillés,	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		ans États-Unis n = 966 enfants éligibles dont 840 ont été évalués à 10 ans pour TSA et/ou DI dont 7 % de TSA (n = 59, dont 27 TSA+/DI-) et 12,3 % de DI (n = 103, dont 71 TSA-/DI+) (QI < 70).		DI- : OR : 4,4 (1,7–11). - Croissance fœtale diminuée associée à TSA (DI-) OR : 9,9 (3,3–30) - Infection vaginale associée à risque augmenté de TSA avec DI OR : 2,7 (1,2–6,4) - (Fièvre péripartum associée à risque de DI sans TSA)	biais d'attrition (cohorte initiale : n = 1 506) <u>Hypothèses de mécanismes</u> : - inflammation systémique des prématurés plus importante - facteurs épigénétiques	
Guy <i>et al.</i> , 2015 (151)	Étude cohorte prospective	Prématurés modérés (32-36 SG) n = 11 130 + 1 255 nés à terme nés entre 2009-2010 Royaume-Uni	M-CHAT, <i>Parent-report-children ability revised</i> , <i>Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment</i>	Enfants prématurés ont risque supérieur d'être dépistés TSA à 2 ans avec M-CHAT vs. témoins RR : 4,52 (1,51–13,56)	<u>Limites</u> : pas de multivarié possible Présence de faux-positifs	3
Schieve <i>et al.</i> , 2014 (570)	Étude cas-témoins	Population générale (20 témoins pour un cas) Cas : 703 enfants avec TSA nés en 1994 et 1 339 enfants nés en 2000 dans huit régions des États-Unis (régions possédant un registre autisme)	DSM-IV	Taux de complications péri-natales (cas vs témoins) ; <i>odds ratio</i> apparié et limites de l'intervalle (<i>bootstrap</i>) ; fraction attribuable (FA) pour la cohorte née en 2000 et limites de l'intervalle : Prématurité : 13,1 % vs 10,6 % ; OR 1,3 (1,1-1,5) ; FA 2,0 % (0,0- 4,0) Petit poids pour l'âge gestationnel : 12 % vs 10,6 % ; OR 1,3 (1,1-1,6) ; FA 3,1 % (1,0 à 5,0) Césarienne : 28,3 % vs 22,7 % ; OR 1,4 (1,2-1,5) ; FA 6,7 % (3,0-10,0) Au moins l'un des trois : 44 % vs 36,7 % ; OR 1,4 (1,2-1,5) ; FA 11,8 % (7,5-15,9)	<u>Âge au moment de l'inclusion dans le registre autisme</u> : 8 ans <u>Registres du réseau Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM)</u> <u>Limites</u> : biais de sélection possibles, mais étude de sensibilité effectuée	3
Losh <i>et al.</i> , 2012 (571)	Étude cohorte prospective	Cohorte de jumeaux même sexes, 9 et 12 ans	<i>Autism Tics</i> , ADHD, A-TAC DSM-IV	Parmi paires discordantes poids et TSA : Enfants avec poids de naissance faible trois fois plus à risque de TSA que	<u>Limites</u> : Pas de diagnostic TSA direct Pas de généralisation	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		n = 3 715 paires Suède	Paires discordantes : différence de poids de naissance ≥ 400 g	poids de naissance élevé Réduction du risque de TSA de 13 % par augmentation de 100 g du poids de naissance Cohorte totale , réduction de la sévérité de TSA (A-TAC) de 2 % pour augmentation de poids de 100 g	possible aux non-jumeaux	
Pinto-Martin <i>et al.</i> , 2011 (46)	Étude cohorte prospective	Cohorte de prématurés (âge gestationnel médian : [28-31] semaines de grossesse) et poids naissance < 2 kg Suivis jusqu'à 21 ans n = 1 105	SCQ à 16 ans ADOS ou ADIR à 21 ans	Parmi ceux dépistés positifs, 11/70 avaient un TSA, et 3/119 parmi les dépistés négatifs. Prévalence de TSA estimée : 5 % (31/623)	<u>Limites</u> : le faible échantillon (biais d'attrition), l'absence de groupe témoin et de stratification selon le degré de prématurité	3

Tableau 24. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Infection maternelle

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Jiang <i>et al.</i> , 2016 (47)	Méta-analyse	15 études (deux cohortes, 15 cas-témoins) > 40 000 cas TSA 2004-2015 Australie, États-Unis, Taiwan, Chine, Suède, Danemark, Pays-Bas, Canada	CIM, DSM-IV, questionnaires	Infection maternelle au cours grossesse associée à risque augmenté de TSA de 12 %: OR : 1,13 (1,03–1,23) Analyse restreinte aux résultats ajustés : OR : 1,12 (1,03–1,22) Concerne infections bactériennes, au 2^e et au 3^e trimestre, infections génito-urinaires et de la peau	<u>Limites</u> : - hétérogénéité importante - confusion infection génito-urinaire et retard croissance ? infection peau, psoriasis et maladies autoimmunes ? - quatre études sans ajustement, une seule a ajusté sur sexe <u>Hypothèses mécanismes</u> : - action directe pathogènes - <i>via</i> inflammation/cytokines	3

Tableau 25. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Exposition antidépresseurs

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Kaplan <i>et al.</i> , 2016 (48)	Méta-analyse	Cinq cas-témoins (MA quantitative) et quatre cohortes	TSA : CIM 9-10, DSM-IV	Exposition ISRS pendant grossesse associée à risque supérieur de TSA chez l'enfant OR : 1,66 (1,23–2,23) (cinq études) Risque significatif pendant 1^{er} et 2^e trimestre et en préconception . Exposition à antidépresseurs non ISRS et risque de TSA : 2,05 (1,20–3,49) (trois études)	<u>Limites</u> : Confusion avec dépression ? (exposition préconception)	3
Kobayashi <i>et al.</i> , 2016 (49)	Méta-analyse	Cinq cas-témoins et trois cohortes	Prescription ISRS	Exposition aux ISRS associée à risque supérieur de TSA chez l'enfant : OR : 1,45, IC₉₅ % 1,15-1,82 Résultat NS après restriction aux mères avec ATCD troubles psychiatriques	Confusion ATCD psychiatriques maternels	3
Gentile, 2015 (50)	Revue systématique	Huit études		Association exposition ISRS anténatal et TSA pour six études sur huit	Plusieurs biais parmi les études, mais existence d'un signal suggérant un risque augmenté de TSA avec exposition anténatale aux ISRS	

Tableau 26. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Exposition au paracétamol

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Liew <i>et al.</i> , 2016 (51)	Étude cohorte analyse uniquement si les trois interviews sont complétées concernant le paracétamol Ajustement sur sexe de	Population générale Danemark Enfants nés entre 1996-2002 n = 64 322 dont 1 027 avec TSA	CIM-10	36 187 (56 %) des femmes ont pris du paracétamol au cours de leur grossesse Comparativement aux femmes n'ayant pas consommé de paracétamol, <i>hazard ratio</i> ajusté (IC ₉₅ %) pour les femmes ayant	- Durée moyenne du suivi : 12,7 ans (min : 10,4–max : 15,6) - Information concernant l'exposition au paracétamol	2

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
	l'enfant, année de naissance, âge maternel à la naissance, parité, niveau socio-économique, consommation de tabac ou d'alcool pendant la grossesse, IMC avant la grossesse, supplémentation en acide folique, antécédents psychiatriques maternels, douleurs musculaires/articulaires, fièvre, infections/inflammations, utilisation d'ibuprofène ou d'aspirine pendant la grossesse			consommé du paracétamol pendant plus de 20 semaines au cours de la grossesse HRa = 1,54 (1,18–2,02) pour les TSA et HRa = 1,62 (1,05–2,51) pour l'autisme infantile.	recueillie de manière prospective autour de 12 et 30 semaines de grossesse et 6 mois <i>post-partum</i> - Limites : biais d'attrition possible (101 041 grossesses éligibles)	

Tableau 27. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux – Tabac, alcool, autres substances addictives

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Tang <i>et al.</i> , 2015 (52)	Méta-analyse	Six cohortes et neuf études cas-témoins, soit 17 890 cas et 1 810 258 participants d'Europe du nord et d'Amérique du nord	Non spécifié Recueil sur dossier médical dans la majorité des études	OR = 1,02 ; IC _{95 %} [0,93-1,13] Hétérogénéité : I ² = 67,3 % (p < 0,01)	Durée du suivi variable (suivi > 10 ans dans la majorité des études) Pas de variabilité des résultats après analyse de sensibilité (notamment idem pour cohorte et cas-témoins) ;	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
					biais de publication recherché et négatif Biais de confusion possible, certaines études n'étant pas ajustées	
Sundquist <i>et al.</i> , 2014 (54) Suède	Étude de cohorte en population générale	n = 566 202 parents dont 95 003 consommateurs d'alcool avant la naissance n = 24 157 individus (enfants et adultes) avec autisme infantile, dont 3 136 avec des parents consommateurs d'alcool et 689 avec parents consommateurs d'alcool avant la naissance Population identifiée en croisant différents registres (consultation en médecine ambulatoire et hospitalisation)	CIM-9 ou CIM-10 Autisme infantile : F84.0 Troubles liés à l'alcool : F10	Taux d'incidence standardisés : OR = 1,46 ; IC₉₅ % [1,36–1,58] (enfants ayant un parent biologique avec troubles liés à l'alcool avant leur naissance vs enfants avec deux parents sans addiction à l'alcool) Pas de différence significative selon que c'est le père ou la mère qui a des troubles liés à l'alcool, ni selon le sexe de l'enfant Fraction de la population d'autisme infantile attribuable à l'exposition à l'alcool : 3,6 %	Suivi de 1987 à 2010, soit 922 618 personnes-années pour les parents consommateurs d'alcool avant la naissance Biais de sélection probable (seuls les parents ayant consulté pour troubles de l'alcool peuvent être identifiés, et sous-estimation possible de la consommation d'alcool)	

Tableau 28. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Carences vitamines D et acide folique

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
DeVilbiss <i>et al.</i> , 2015 (57)	Revue systématique	Deux études : une cohorte (n = 85 176 dont 170 TSA) et un cas-témoins (n = 429 TSA, 278 témoins)	Non précisé (cohorte) et ADOS	Cohorte : OR = 0,61 ; IC _{95 %} [0,41-0,90] lors de supplémentation en acide folique le mois précédant la grossesse et les deux mois suivants <i>versus</i> pas de supplémentation Cas-témoins : 0,62 ; IC _{95 %} [0,42,-0,92] pour une supplémentation moyenne quotidienne en acide folique ≥ 600 <i>versus</i> < 600 µg dans le premier mois de grossesse	<u>Hypothèse de mécanisme</u> : hypométhylation de l'ADN	3
Magnusson <i>et al.</i> , 2016 (55)	Étude cohorte	Population générale Suède Enfants 4-17 ans n = 509 639 dont 547 carences vitaD, et 12 345 TSA	- Diagnostic carence vitamine D vie durant (CIM-10 E55.9 ou ICD-9 268.9), soit un taux de sérum 25-hydroxyvitamine D ≤ 5 nmol/L avec manifestations cliniques - TSA identifiés <i>via</i> les registres médicaux	Association carence en vitaD maternelle et TSA descendance : OR : 1,78 IC _{95 %} [1,08–2,92], indépendamment de sexe, année naissance, âge parents, niveau d'études, ATCD maladies psy et épilepsie parents, antiépileptiques, pays naissance mère. Risque TSA avec déficience intellectuelle : OR : 2,51 (1,22–5,16) mais non signif. sans DI	<u>Limites</u> : - mesure vitaD « vie entière », à un moment donné - diagnostic TSA ?	2

Tableau 29. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs anténataux-néonataux - Complications naissance (hypoxie, césarienne)

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Modabbernia , 2016 (60)	Méta-analyse	33 études	-	Hypoxie, asphyxie, apnée, détresse respiratoire associées à risque supérieur de TSA. - Apgar 5 < 7 : OR : 1,67 (1,34–2,09) - Oxygénothérapie : OR : 2,02	<u>Limites</u> : - pas de prise en compte du sexe - reflet de facteurs confusion possible : médicaments, infections, anomalies congénitales, prématurité pas toujours pris en compte	2

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				(1,45–2,83) Résultats robustes dans analyses de sensibilité (qualité ou ajustement)	- TSA sans DI ? pas de distinction <u>Hypothèses mécanismes :</u> - sensibilité tissu cérébral néonatal à hypoxie - inflammation et altération neuronale	
Yip <i>et al.</i> , 2017 (572)	Étude cohorte prospective multicentrique	Cinq millions naissances en population générale, dont 671 646 césariennes et 31 073 TSA Australie, Norvège, Suède, Danemark, Finlande Suivi jusqu'à TSA ou fin étude	TSA : registres	Risque de TSA augmenté en cas de césarienne (semaine 36-42) vs. voie basse OR : 1,26 (IC₉₅ % 1,22–1,30), indépendamment de l'âge gestationnel, âge mère et année de naissance. Pas de différence entre urgence et programmée	<u>Limites :</u> - pas de prise en compte de comorbidités maternelles, ATCD psychiatriques, etc. - suivi court dans certains cas (2 ans) - exclusion enfants décédés dans la 1 ^{re} année : biais de sélection possible <u>Hypothèses mécanismes :</u> - exposition microbiote cutané ? - pas de stress suite à voie basse qui pourrait normalement modifier mutations épigénétiques ?	2
Curran <i>et al.</i> , 2015 (59)	Méta-analyse	13 études (avec ajustement) dont trois cohortes) 1,2 million enfants dont 12 897 avec TSA	?	Risque de TSA augmenté en cas de césarienne vs. voie basse OR : 1,23 (1,07– 1,40) (études avec ajustement au moins sur âge parental) Études fratries : OR : 1,35 (1,14–1,59)	<u>Limites :</u> - pas de prise en compte de facteurs de confusion (sexe, niveau socio, obésité, etc.) ? <u>Hypothèses mécanismes :</u> - différence de microbiote intestinal car césarienne expose à microbiote de la peau. Or, enfants avec TSA suspectés d'avoir microbiote	2

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
					différent de population générale - prématurité (dernières semaines importantes pour développement cérébral ?) - lien césarienne et altérations immunitaires ?	
Curran <i>et al.</i> , 2015 (573)	Étude cohorte prospective	Cohorte en population générale, registre naissance Suède n = 2 697 315	CIM9-10, DSM-IV	Modèle ajusté : Association entre risque de TSA et césarienne programmée HR : 1,21 (1,15–1,27) et en urgence : HR : 1,15 (1,10-1,20) , indépendamment prématurité, petit poids de naissance, sexe, ATCD dépression mère, éducation parents, etc. Dans sous-population de fratries, résultats non significatifs	<u>Limites</u> : surreprésentation cas TSA graves Biais possible dans étude fratries car récurrence en cas de 1 ^{re} césarienne	2

Tableau 30. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs environnementaux - Pollution air

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Lam <i>et al.</i> , 2016 (63)	Méta-analyse	23 études (17 cas-témoins, deux cohortes, quatre écologiques) 2006-2015 PM10 : six études (9 557 TSA + 143 997 témoins)	TSA : CIM9-10 ou DSM-IV ou V Pollution intérieure + extérieure Taux de polluants estimés à partir de mesures autour de résidence maternelle majoritairement (une étude, distance)	Risque de TSA supérieur par augmentation de 10 µg/m ³ PM10 : OR : 1,07 (1,06-1,08) (six études) OR : 2,32 (2,15–2,51) par augmentation de 10-µg/m ³ de l'exposition à PM2.5 (trois études) <u>Conclusion</u> : « évidence limitée »	<u>Limites</u> : - hétérogénéité entre études - recueil adresse de la mère à la naissance, possible sous-estimation de l'exposition anténatale dans certaines études. <u>Plusieurs hypothèses de mécanismes</u> liés à au système immunitaire, fonction endocrine et	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
			autoroutes) Exposition définie par période pré-conception, anténatale et enfance selon les études	de toxicité » selon échelle de l' <i>International Agency for Research on Cancer</i> (IARC) (correspond à 3/4)	altérations génétiques. PM2.5 pénètre dans les bronches et circulation générale et entraîne réponse inflammatoire qui peut perturber le neurodéveloppement. Il existe des preuves solides en faveur d'une altération du développement cérébral des particules fines, plomb et mercure.	
Flores-Pajot <i>et al.</i> , 2016 (62)	Méta-analyse	12 études dont six cohortes et six cas-témoins 2013 et 2015 Espagne, Italie, Pays-Bas, Suède, États-Unis, Taïwan	Exposition prénatale dans 11 études (une postnatale) <u>TSA</u> : CAST, DSM-IV, ADI-R, ADOS, SCQ, <u>Exposition pollution</u> : modèle « LUR » prédictif tenant compte de l'utilisation des sols - Variation saisonnière prise en compte si possible	Exposition à polluants pendant grossesse associée à risque supérieur de TSA. Pour augmentation de 10 µg/m ³ PM2.5 : OR : 2,43 (1,61– 3,68 en post-natal. NO₂ : OR : 1,05 (0,99–1,11) Ozone : OR : 1,05 (1,01-1,10)	<u>Limites</u> : biais de classification possible pour trimestre d'exposition due à mesure selon résidence à la naissance <u>Hypothèses de mécanismes</u> : Altération de fonctions immunitaires nécessaires au développement cérébral, par polluants, stress oxydatif.	3

Tableau 31. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs environnementaux - Pesticides

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Rosignol <i>et al.</i> , 2014 (64)	Revue	Trois cohortes prospectives en population générale (enfants exposés en anténatal aux	<u>Pesticides</u> : dosage sang cordon (une cohorte d'enfants exposés pendant grossesse), marqueurs urinaires mère	Forte association entre exposition aux pesticides au cours de la grossesse et risque de TSA, avec certaines études rapportant un risque de deux à	<u>Limites</u> : Troubles du développement non spécifiques ? (une étude symptômes de TED) Critères diagnostic TSA ? Petits échantillons	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		pesticides) dont une cas-témoin nichée, (75 à 531 cas de TSA par étude) et une cas-témoin (465 cas TSA) États-Unis, Finlande 2007-2013	(une cohorte) <u>TSA</u> : <i>Child Behavior Checklist</i> (deux cohortes), Diagnostic TSA à 7 ans (une cohorte)	cinq fois supérieur		
Shelton <i>et al.</i> , 2014 (574)	Cas-témoins	n = 970 dont 486 TSA États-Unis	<u>Pesticides</u> : à partir rapport utilisation pesticides 1997-2008 <u>Exposition</u> : Résidence proximité pesticides (rayon 1,25 à 1,75 km zone agriculture/épandage) <u>TSA</u> : ADOS, ADI-R, SCQ, etc.	- Risque de TSA supérieur de 60 % pour exposition gestationnelle à organophosphates (rayon 1,25 km) OR : 2,0 (1,1-3,6) pour le 3^e trimestre Chlorpyrifos 2 ^e trimestre : OR : 3,3 (1,5-7,4). Pyréthroides, OR : 1,82 (1,00-3,31) en pré-conception et OR : 1,83 (1,04-3,23) au 3 ^e trimestre	<u>Limites</u> : - critères diagnostic TSA ? - Plusieurs facteurs de confusion pris en compte mais pas tous (poids de naissance) - biais de classification possible - mesure indirecte de l'exposition ?	3

Tableau 32. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs environnementaux - Phtalates

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Jeddi <i>et al.</i> , 2016 (65)	Revue systématique	Deux cohortes (n = 137 et 222) et trois cas-témoins (n = 93, 103 et 99) États-Unis, Italie, Turquie 2011-2015	<u>Phtalates</u> : mesure concentration urinaire métabolites phtalates chez la mère pendant grossesse <u>TSA</u> : SRS (cohortes), DSM-IV (cas-témoins)	Pas d'association significative entre métabolites phtalates chez la mère et risque de TSA chez l'enfant parmi cohortes Association significative entre concentration de métabolites phtalates et TSA dans deux	<u>Limites</u> : - effectifs faibles des études, 200 sujets max - quatre études sur cinq de qualité « medium » , pas toujours de prise en compte facteurs confusion, seule une étude de qualité élevée - pas de diagnostic confirmé de TSA	3

Auteur, année, référence,	<i>Design</i>	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				études cas-témoins sur trois	dans les deux cohortes - pas assez de mesures urinaires, car demi-vie courte des phtalates <u>Hypothèses de mécanismes</u> : - via hypothyroïdie - interférence système endocrine	

Tableau 33. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Facteurs environnementaux - Mercure

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Kern <i>et al.</i> , 2016 (66)	Revue qualitative	91 études 1999-2016 Dont sept études mercure dans l'air	Non précisés	74 % des études suggèrent que le mercure est un facteur de risque de TSA révélant des effets directs et indirects	Revue dont l'objectif est d'inventorier les études étudiant un potentiel lien entre TSA et mercure. Pas d'analyse de la qualité méthodologique des études. Pas de données quantitatives sur les liens observés	-
Yoshimasu <i>et al.</i> , 2014 (67)	Méta-analyse	20 études incluses (jusque 2014), dont cinq cohortes, 12 cas-témoins, deux études écologiques et une étude transversale	Exposition clinique (thimérosal) ou environnementale pré- ou péri-natale au mercure Diagnostic de TSA (CIM-9, CIM-10, DSM-IV, ADI-R, dossier médical ou registres scolaires)	Exposition au thimérosal : (OR) 0,99 ; IC _{95 %} [0,80-1,24] : non significatif, même après correction pour biais de publication Exposition environnementale : OR 1,66 ; IC _{95 %} [1,14-2,17]	Biais de classification possible, sans conséquence sur le résultat Facteurs de confusion non pris en compte dans certaines études	3

Tableau 34. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Multifactoriels (migration maternelle)

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Crafa et Warfa, 2015 (70)	Revue systématique	Dix études à partir de registres naissances Enfants nés de migration maternelle pré- ou post-grossesse (Danemark, Suède, Pays-Bas, Royaume-Uni, États-Unis) 2002-2012 n > 4 millions (dont 11 185 cas d'autisme)	Autisme DSM-IV ou CIM-10 exclusion Asperger et TED-NOS	Proportion de cas d'autisme : 0,28 % (0,09-16,7 %) Effectifs ajustés : plus grande proportion de cas d'autisme chez les enfants nés de mère immigrée (2,69 % vs 0,91 %) Résultat inverse dans la communauté hispanique (effets protecteurs : « paradoxe	<u>Limites</u> : comparaison sans test statistiques, aucune prise en compte de facteurs de confusion. Non représentatif de toutes les populations de migrants, non généralisable <u>Hypothèses explicatives</u> : - stress prénatal/ choc socio-culturel, à l'origine de mutations épigénétiques	-

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				hispanique »)	- facteurs socio-économiques	
Kawa <i>et al.</i> , 2017 (71)	Revue systématique	17 études en Europe concernant minorités ethniques et immigrés (majorité Afrique et Amérique du Sud) dont quatre cohortes, 11 cas-témoins 1987-2015	DSM, CIM	15 études suggèrent une prévalence supérieure de TSA chez les enfants issus d'immigrés vs. autochtones	<u>Limites</u> : Aucune analyse statistique, hétérogénéité selon les études Interprétation difficile car facteurs de confusion (génétiques, biologiques, environnementaux et culturels)	-
Magnusson <i>et al.</i> , 2012 (575)	Cas-témoins niché Cohorte	Population n = 589 114 enfants 0-17 ans à Stockholm entre 2001-2007 n = 4 952 avec TSA dont 2 097 avec déficience intellectuelle (DI)	Identification des cas <i>via</i> registres, critères DSM-IV Dix témoins appariés par cas, selon âge et sexe Résultats ajustés sur l'âge des parents, revenu familial, âge gestationnel, poids de naissance, score Apgar 5	Enfants de parents migrants ont un risque supérieur de TSA avec DI vs. enfants d'autochtones OR = 1,5, IC _{95 %} 1,3–1,7. Risque d'autant plus élevé que les parents viennent de pays avec faible indice de développement humain, et quand l'immigration a eu lieu proche de la grossesse (OR = 2,3, IC _{95 %} 1,7–3,0). Au contraire, le risque de TSA sans déficience intellectuelle était plus faible chez ces enfants, indépendamment du pays d'origine et de la date d'immigration.	<u>Limites</u> : - pas de prise en compte de tous les facteurs de confusion - augmentation du risque reflète risque de déficience intellectuelle générale ? <u>Explications possibles</u> : - différence de prévalence selon pays, pigmentation de peau (vita D) - risque majeur quand l'immigration a lieu dans l'année précédant la naissance en faveur de facteurs environnementaux ou stress	3

Tableau 35. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Vaccination

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Taylor <i>et al.</i> , 2014 (73)	Méta-analyse	Cinq cohortes rétrospectives (n = 1 256 407) Cinq études cas-témoins (n = 9 920)	CIM-9 ou 10 DSM-IV CIM-9 ou 10 DSM-IV DISCO ou registres, selon les études	OR : 0,98, IC ₉₅ % [0,92-1,04] (Cohortes uniquement) TSA : OR : 0,91, IC ₉₅ % [0,68-1,20] Autisme infantile : OR : 0,99, IC ₉₅ % [0,92-1,06]	Suivi moyen des cohortes : 8,6 ans A exclu une étude avec association positive (population issue exclusivement du registre de déclaration des effets adverses de vaccination aux États-Unis du fait de son haut risque de biais ; étude retenue dans Yoshimasu, 2014 qui ne retrouve pas non plus de lien entre TSA et vaccination comprenant du thimerosal (67), Tableau 33) Absence de biais de publication concernant les cohortes	3
Demicheli <i>et al.</i> , 2012 (72)	Revue systématique	Trois études de cohortes rétrospectives Trois études cas-témoins Deux études avant-après Deux études appariées	DSM IV ou CIM-10 ou ADI-R ou définition spécifique (régression du développement)	Aucune étude n'a retrouvé d'association significative entre autisme et vaccination ROR	Suivi maximal jusqu'aux 15 ans de l'enfant Risque de biais dans la majorité des études	3
Jain <i>et al.</i> , 2015 (74 4373) États-Unis	Étude cohorte rétrospective	Enfants nés entre jan. 2001 et déc. 2007, continuellement assurés par la même assurance jusqu'à déc. 2012 et ayant au moins un frère ou sœur assuré pendant 6 mois au cours de l'étude n = 95 727, dont : 994 (1,04 %) avec TSA, 1 929 (2,01 %) avec un frère ou sœur plus âgé ayant un TSA	Enfants ayant au moins deux demandes de remboursement précisant le diagnostic de TSA selon CIM-9 ou DSM-IV	Taux de vaccination ROR à 5 ans : 92 % (n = 86 063) pour les enfants avec fratrie sans TSA 86 % (n = 1 660) pour les enfants avec fratrie avec TSA HRa (IC ₉₅ %): Deux doses à 5 ans : Enfants avec fratrie sans TSA : HRa : 1,12 (0,78-1,59) Enfants avec fratrie avec TSA : HRa : 0,56 (0,31-1,01)	Population non strictement représentative de la population générale des États-Unis Biais de classification possible (identification des enfants via les demandes de remboursement dont l'algorithme a une valeur prédictive positive de 87 %) Ajustement sur année de naissance, sexe, région, ethnie, niveau d'éducation des parents, âge des parents à la naissance de l'enfant index, remboursement pour soins de	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
					santé mentale, comorbidité de l'enfant (score de maladie chronique, épilepsie, allergies, prématurité)	

Tableau 36. Présentation des études sur les facteurs de risque de TSA – Événements stressants de la vie

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Rai <i>et al.</i> , 2012 (76) Suède et Royaume-Uni	Études de cohorte prospectives en population générale	Suède Registre en population générale (0-17 ans) n = 4 429 TSA (à 11 ans) dont 1 828 avec TDI n = 43 277 contrôles Royaume-Uni n = 72 TSA n = 11 554 max contrôles	DSM-IV et équipe multidisciplinaire ou DSM-5 Événements stressants (n = 42 catégories, un avant avant grossesse jusqu'aux 3 ans de l'enfant) Suède : décès ou événements graves de santé d'un proche de l'enfant au 1 ^{er} degré Royaume-Uni : décès, maladie grave, divorce, agression d'un proche de la mère, etc.	Suède < 1 % d'événements stressants identifiés, sans différence entre contrôle et témoin sauf dans la 3 ^e année de l'enfant (TSA : 0,89 % vs contrôle 0,57 %, OR a 1,51 [1,07 – 2,14] Royaume-Uni Aucune association identifiée entre événements stressants communs ou rares et diagnostic de TSA n'a été identifiée	La fréquence d'événements graves de santé chez les proches de l'enfant est rare et n'est pas associée à un diagnostic de TSA avant les 3 ans de l'enfant. Les symptômes de TSA se confirmant vers les 2-3 ans pourraient expliquer l'augmentation de problèmes de santé stressants pour ces proches, ceux-ci ne pouvant alors plus être considérés comme facteurs de risques du TSA Il n'a pas été observé de différence de cas de TSA selon la présence ou non d'événements stressants rares ou communs au Royaume-Uni. L'absence de différence statistique pourrait être liée à un manque de puissance statistique de l'étude	2
Kinney <i>et al.</i> 2008 (77) États-Unis						
Beversdorf <i>et al.</i>	Étude cas-témoins	Autisme : n = 188 (taux de	DSM-IV	Incidence des événements	Événements stressants de vie	3

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
2005 (78)	rétrospective	participation : 43 %), Trisomie 21 : n = 92 (48 %), Contrôles : n = 212 (41 %)		stressants ($p < 0,05$ entre autisme et contrôle) : Autisme : 32,4 % 100 <i>autism</i> Trisomie 21 : 21,7 % Contrôles : 18,9 %	(divorce, décès d'un proche, mariage, licenciement, déménagement, etc.) Groupes non comparables sur certains facteurs de risques connus (prématurité) Biais de mémoire possible, les parents ayant un enfant autiste étant plus susceptibles de rechercher des événements stressants durant la grossesse.	

Tableau 37. Recommandations de bonne pratique – Méthode d'élaboration

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> , 2016 (97, 576) Royaume-Uni	<i>Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders</i> Enfants, adolescents, adultes avec TSA	Oui	Repérage Évaluation, Diagnostic Interventions	Oui	Oui	Oui (consultation publique et groupe de pairs)

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Zwaigenbaum <i>et al.</i> , 2015 (165, 246) États-Unis et Canada	Consensus d'experts (liens d'intérêts financiers déclarés avec les outils de repérage M-CHAT et STAT)	Recherche automatisée, mais sélection non systématique	Repérage précoce Dépistage	Non	Oui	R : par 13 experts en réunion de consensus V : non précisé
Volkmar <i>et al.</i> , 2014 (245) États-Unis	Consensus d'experts (psychiatres) Pas de liens d'intérêts directs avec le thème	Oui (Medline, Cochrane, Cinahl, PsycINFO)	Épidémiologie, Comorbidités, Évaluation, Diagnostic, Traitement	Oui	Non	R et V : non précisé
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, 2013 (195, 252) Canada	Revue de recommandations de bonne pratique	Oui (Medline, Cochrane Library, University of York, Centre for reviews and dissemination databases, agences d'évaluation en santé)	Outils de dépistage et/ou de diagnostic du TSA chez l'enfant (≤ 19 ans)	Non	Non	Non
NICE, 2011 (31) Royaume-Uni	<i>Autism: recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum</i> De la naissance à 19 ans	Oui	Repérage et diagnostic	Non	Oui	Oui (consultation publique)

Tableau 38. Repérage des enfants et des adolescents ayant un autisme possible à partir des interactions sociales et comportements de communication réciproque : liste indicative et non exhaustive des signes et symptômes d'après les recommandations du NICE

Chez des enfants d'âge pré-scolaire (ou d'âge mental équivalent) d'après NICE 2011 (31)
Langage parlé • retard de langage (dans le babillage ou les mots, par exemple, moins de 10 mots à l'âge de 2 ans) ; • régression ou perte de l'usage de la parole ; • le langage parlé (s'il est présent) peut inclure d'inhabituelles : ▮ vocalisations non verbales, ▮ intonations plates ou bizarres, ▮ répétitions fréquentes de groupes de mots ou de phrases (« écholies »), ▮ références à soi-même par son nom, ou « tu », ou « elle/il » au-delà de 3 ans ; ▮ utilisations réduites et/ou peu fréquentes du langage pour communiquer, par exemple, utilisation de mots uniques quoiqu'il soit capable de faire des phrases. Réponse aux autres • réponse absente ou retardée à l'appel de leur nom, malgré une audition normale ; • réponse réduite ou absente aux expressions faciales ou aux sentiments des autres ; • réponse négative inhabituelle aux demandes des autres (comportement d'évitement) ; • rejet des câlins initiés par un parent ou celui qui s'occupe de d'eux, bien qu'ils puissent initier des câlins eux-mêmes. Interaction avec les autres • conscience réduite ou absente de l'espace personnel, ou intolérance inhabituelle à l'incursion des autres dans leur espace personnel ; • intérêt social pour les autres réduit ou absent, incluant les enfants de leur âge – peuvent rejeter les autres ; s'ils sont intéressés par les autres, ils peuvent les approcher de façon inadaptée, en semblant être agressifs ou perturbateurs ; • imitation des autres réduite ou absente ; • initiation des jeux sociaux avec les autres réduite ou absente, jouent seuls ; • plaisir réduit ou absent dans les situations que la plupart des enfants aiment, par exemple, fêtes d'anniversaire ; • plaisir partagé réduit ou absent. Contact oculaire, pointage et autres gestes • utilisation réduite ou absente de gestes et d'expressions faciales pour communiquer (bien qu'ils puissent placer la main d'un adulte sur des objets) ; • gestes, expressions faciales, orientation corporelle, contact oculaire (regarder les yeux des autres en parlant) et paroles utilisées dans la communication sociale réduits et peu intégrés ; • utilisation sociale du contact oculaire réduite ou absente, en supposant que la vision soit satisfaisante ; • attention conjointe réduite ou absente mise en évidence par un manque : ▮ d'orientation du regard, ▮ de suivi d'un point (pour regarder là où l'autre personne indique – ils peuvent regarder la main), ▮ d'utilisation du pointage ou de l'indication d'objets pour partager leur intérêt. Idées et imagination • imagination et diversité des jeux de faire semblant réduites ou absentes. Intérêts inhabituels ou restreints et/ou comportements rigides et répétitifs • mouvements « stéréotypés » répétitifs tels que battre des mains, balancement du corps en position debout, tourner sur soi-même, claquer des doigts ; • jeux répétitifs ou stéréotypés, par exemple ouvrir et fermer des portes ; • intérêts ciblés ou inhabituels ; • insistance excessive pour suivre son propre emploi du temps ; • réactivité émotionnelle extrême au changement ou aux nouvelles situations, insistance pour que les choses restent les mêmes ; • hyper- ou hypo-réaction aux stimuli sensoriels, par exemple, les textures, les bruits, les odeurs ; • réaction excessive aux goût, odeur, texture ou apparence de la nourriture ou régimes alimentaires extrêmes.

Chez des enfants d'âge pré-scolaire (ou d'âge mental équivalent) d'après NICE 2011 (31)

Langage parlé

Le langage parlé peut être inhabituel de plusieurs façons :

- utilisation très limitée ;
- ton monotone ;
- répétitions, utilisation fréquente de phrases stéréotypées (appries), contenu dominé par des informations excessives sur des sujets qui les intéressent ;
- parlent « aux » autres plutôt que de partager une conversation à deux ;
- les réponses aux autres peuvent sembler impolies ou inappropriées.

Réponse aux autres

- réponse réduite ou absente aux expressions faciales ou aux sentiments des autres ;
- réponse réduite ou retardée à l'appel de leur nom, malgré une audition normale ;
- difficultés subtiles dans la compréhension des intentions des autres ; peuvent comprendre les choses de manière littérale et ne pas comprendre les sarcasmes ou les métaphores ;
- réponse négative inhabituelle aux demandes des autres (comportement d'évitement).

Interaction avec les autres

- conscience réduite ou absente de l'espace personnel, ou intolérance inhabituelle à l'incursion des autres dans leur espace personnel ;
- intérêt social pour les autres réduit ou absent, incluant les enfants de leur âge – peuvent rejeter les autres ; s'ils sont intéressés par les autres, ils peuvent les approcher de façon inadaptée, en semblant être agressifs ou perturbateurs ;
- salutations (bonjour et au revoir) réduites ou absentes ;
- conscience du comportement socialement attendu réduite ou absente ;
- capacité de partager des jeux sociaux ou des idées réduite ou absente ; ils jouent seuls ;
- incapables d'adapter leur style de communication aux situations sociales, par exemple, peuvent être excessivement formels ou familiers de façon inappropriée ;
- plaisir réduit ou absent dans les situations que la plupart des enfants aiment.

Contact oculaire, pointage et autres gestes

- gestes, expressions faciales, orientation corporelle, contact oculaire (regarder les yeux des autres en parlant) et paroles utilisées dans la communication sociale réduits et peu intégrés ;
- utilisation sociale du contact oculaire réduite ou absente, en supposant que la vision soit satisfaisante ;
- attention conjointe réduite ou absente mise en évidence par un manque :
 - ▶ d'orientation du regard,
 - ▶ de suivi d'un point (pour regarder là où l'autre personne indique – ils peuvent regarder la main),
 - ▶ d'utilisation du pointage ou de l'indication d'objets pour partager leur intérêt.

Idées et imagination

- jeu d'imagination ou créativité réduits ou absents, bien que des scènes vues dans les médias (par exemple, à la télévision) puissent être rejouées ;
- font des commentaires sans conscience des subtilités ou des hiérarchies sociales.

Intérêts inhabituels ou restreints et/ou comportements rigides et répétitifs

- mouvements « stéréotypés » répétitifs tels que battre des mains, balancement du corps en position debout, tourner sur soi-même, claquer des doigts ;
- jeux répétitifs et orientés vers les objets plutôt que vers les autres ;
- intérêts ciblés ou inhabituels ;
- attentes rigides de l'adhésion des autres enfants aux règles de jeu ;
- insistance excessive pour suivre son propre emploi du temps ;
- réactivité émotionnelle extrême excessive pour les circonstances ;
- fortes préférences pour les routines familiales et les choses étant exactement à leur place ;
- aversion pour le changement, qui est souvent à l'origine d'anxiété ou d'autres formes de détresse (incluant l'agression) ;
- hyper- ou hypo-réaction aux stimuli sensoriels, par exemple, les textures, les bruits, les odeurs ;
- réaction excessive aux goût, odeur, texture ou apparence de la nourriture ou régimes alimentaires extrêmes.

Autres facteurs pouvant faire suspecter un autisme

- profil inhabituel de capacités ou de déficits (par exemple, aptitudes sociales ou capacités de coordination motrice peu développées, tandis que certains domaines des connaissances, la lecture ou le vocabulaire sont en avance pour l'âge chronologique ou l'âge mental) ;
- développement social et émotionnel plus immature que les autres pans du développement, confiance extrême (naïveté), manque du sens commun, moins indépendants que leurs pairs.

Chez des enfants à l'école secondaire (âgés de plus de 11 ans ou d'âge mental équivalent) d'après NICE 2011 (31)

Langage parlé

Le langage parlé peut être inhabituel de plusieurs façons :

- utilisation très limitée ;
- ton monotone ;
- répétitions, utilisation fréquente de phrases stéréotypées (appries), contenu dominé par des informations excessives sur des sujets qui les intéressent ;
- parlent « aux » autres plutôt que de partager une conversation à deux ;
- les réponses aux autres peuvent sembler impolies ou inappropriées.

Interaction avec les autres

- conscience réduite ou absente de l'espace personnel, ou intolérance inhabituelle à l'incursion des autres dans leur espace personnel ;
- difficultés durables dans la communication et les interactions sociales réciproques : rares amis proches ou relations réciproques ;
- compréhension de l'amitié réduite ou absente ; souvent désir infructueux d'avoir des amis (bien qu'ils puissent trouver cela plus facile avec des adultes ou des jeunes enfants) ;
- isolement social et préférence apparente pour la solitude ;
- salutations (bonjour et au revoir) réduites ou absentes ;
- manque de conscience et de compréhension du comportement socialement attendu ;
- problèmes pour perdre aux jeux, prendre son tour et comprendre le changement des règles ;
- peuvent sembler ne pas être au courant ou indifférents vis-à-vis de ce à quoi les autres jeunes de son âge s'intéressent ;
- incapables d'adapter leur style de communication aux situations sociales, par exemple, peuvent être excessivement formels ou familiers de façon inappropriée ;
- difficultés subtiles dans la compréhension des intentions des autres ; peuvent comprendre les choses de manière littérale et ne pas comprendre les sarcasmes ou les métaphores ;
- font des commentaires sans conscience des subtilités ou des hiérarchies sociales ;
- réponse négative inhabituelle aux demandes des autres (comportement d'évitement).

Contact oculaire, pointage et autres gestes

- gestes, expressions faciales, orientation corporelle, contact oculaire (regarder les yeux des autres en parlant) en supposant que la vision soit satisfaisante, et paroles utilisées dans la communication sociale réduits et peu intégrés.

Idées et imagination

- histoire d'un manque de jeu d'imagination social ou de créativité, bien que des scènes vues dans les médias (par exemple, à la télévision) puissent être rejouées.

Intérêts inhabituels ou restreints et/ou comportements rigides et répétitifs

- mouvements « stéréotypés » répétitifs tels que battre des mains, balancement du corps en position debout, tourner sur soi-même, claquer des doigts ;
- préférence pour des intérêts ou des loisirs très spécifiques ;
- forte adhésion aux règles ou à l'honnêteté qui mène à des disputes ;
- comportements répétitifs et rituels qui pénalisent les activités quotidiennes de l'adolescent ;
- détresse émotionnelle excessive à l'égard de ce qui semble facile pour les autres (par exemple, un changement de routine) ;
- aversion pour le changement, qui est souvent à l'origine d'anxiété ou d'autres formes de détresse (incluant l'agression) ;
- hyper ou hypo-réaction aux stimuli sensoriels, par exemple, les textures, les bruits, les odeurs ;
- réaction excessive aux goût, odeur, texture ou apparence de la nourriture ou régimes alimentaires extrêmes.

Autres facteurs pouvant faire suspecter un autisme

- profil inhabituel de capacités ou de déficits (par exemple, aptitudes sociales ou capacités de coordination motrice peu développées, tandis que certains domaines des connaissances, la lecture ou le vocabulaire sont en avance pour l'âge chronologique ou l'âge mental) ;
- développement social et émotionnel plus immature que les autres pans du développement, confiance extrême (naïveté), manque du sens commun, moins indépendants que leurs pairs.

Tableau 39. Principaux instruments utilisés dans les études pour le repérage ou le dépistage du TSA

Instruments	Auteur, année, référence,	Effectif/Âge	Validité
M-CHAT : <i>Modified</i> CHAT	Robins, 2008 (577)	4 792, 362 + 12-26 mois	Sensibilité et spécificité non estimées. VPP : 6 %
	Kleinman <i>et al.</i> , 2008 (197)	3 309 <i>low-risk</i> 484 <i>high-risk</i> 16-30 mois	Sensibilité et spécificité non estimées. VPP : 11 % pour <i>low-risk</i> et 57 % pour <i>high-risk</i>
	Pandey <i>et al.</i> , 2008 (578)	24-36 mois 6 050 <i>low-risk</i> 726 <i>high-risk</i>	Sensibilité et spécificité non estimées. VPP : 43 % <i>low-risk</i> et 76 % <i>high-risk</i>
	Pinto-Martin <i>et al.</i> , 2011 (46)	152/18-30 mois	Pas de diagnostic en suivi
	Inada <i>et al.</i> , 2011 (579)	659 18 mois	Sensibilité et spécificité non estimées. VPP : 73 %
	Canal-Bedia <i>et al.</i> , 2011 (580)	2 417 <i>low-risk</i> et 63 <i>high-risk</i> 18-36 mois	Sensibilité et spécificité non estimées. VPP : 19 %
	Chlebowski <i>et al.</i> , 2013 (198)	18 969 18-30 mois	9,1 % détectés + ; 1 % détecté + au M-CHAT+M-CHAT/F VPP : 54 %
M-CHAT-R/F	Robins <i>et al.</i> , 2014 (199)	16 115 inclus ; 15 612 analysés <i>low-risk</i> 18-24 mois	Détecté ⁺ M-CHAT: 1 115/15 612 ; détecté ⁺ avec M-CHAT + <i>Follow-up</i> : 348 => 63 % des enfants détectés ⁺ au premier test sont détectés après le test <i>follow-up</i> 419 orientés vers évaluation diagnostique (test + : n = 348 ; test - : n = 42 orientés sur signes cliniques par surveillance médicale) 263 finalisent l'évaluation diagnostique (test + : n = 221 ; test - : n = 42) : • M-CHAT R/F⁺ (n = 348) : TSA⁺ : n = 105/221 ; autres retards : n = 79 ; n = 25 développement atypique mais pas de diagnostic formel ; sains : n = 12 (faux-positifs) • M-CHAT R⁻ (n = 14 916) ou M-CHAT R/F⁻ (n = 598) ; TSA⁺ : n = 18/42 Estimations pour TSA à partir des enfants suivis jusqu'au diagnostic clinique (CARS, Mulen, ADOS, VABS) (n = 263) Test + si M-CHAT R ≥ 3 et M-CHAT R/ <i>Follow-up</i> ≥ 2 ou M-CHAT R ≥ 8 Sensibilité pour TSA : 85 % IC _{95%} [79–92] ; VPP : 51 % ; Spécificité : 99 % ; VPN : 99 % Estimations pour TND : VPP = 94 % [92-98 %]
CSBS-ITC: <i>Communication and Symbolic Behavior Scales</i>	Oosterling <i>et al.</i> , 2009 (581)	238/29 mois	Sensibilité : 71 % ; Spécificité : 59 % ; VPP : 78 % ; VPN : 50 %
	Pierce <i>et al.</i> , 2011 (203)	10 479/12 mois [10-15 mois]	Détecté ⁺ : 1 318/ 10 479

Instruments	Auteur, année, référence,	Effectif/Âge	Validité
<i>Developmental Profile: Infant-Toddler-Checklist</i>			412 orientés vers évaluation diagnostique (test + : n= 346/1 318 ; test - : n = 66 tirés au sort pour groupe contrôle) 225 finalisent l'évaluation diagnostique (test + : n = 184/346 ; test - : n = 41/66) : - CSBS⁺ (n = 346) : TSA⁺ : n = 32/184 + 5 initialement considérés avec TSA mais ne remplissant plus les critères diagnostic en fin de suivi ; retards de langage : n = 56 ; retard de développement : n = 9 ; autres diagnostics : n = 36 ; sains : n = 46 (faux-positifs) dont 42 en cas de test entre 12 et 15 mois - CSBS⁻ (n = 66) : TSA⁺ : n = 0 ; sains = 66 Estimations pour TND à partir des enfants suivis jusqu'au diagnostic clinique (ADOS-T et Mullen) (n = 225) : Test⁺ si CSBS score ≤ 10^e percentile (www.firstsigns.org) VPP = 75 % ; Sensibilité et spécificité non publiées
	Wetherby <i>et al.</i> , 2008 (211)	5 385/16 mois Suivi pour 813	60 TSA repérés Sensibilité : 89-94 % VPP : 60 % Spécificité : 89% VPN : 90%
PREAUT et CHAT	Olliac <i>et al.</i> , 2017 (213)	12 179 inclus ; 8 934 analysés <i>low-risk</i> 4 et 9 mois (PREAUT) 4 835 / 24 mois (M-CHAT)	DéTECTÉ⁺ à 4 mois (PREAUT) : 22/3 062 ; à 9 mois : 41/9 117 DéTECTÉ⁺ à 24 mois (CHAT) : 45/4 835 1 200 orientés vers évaluation diagnostique (test⁺ : n = 100 ; test⁻ : n = 1 100 tirés au sort pour groupe contrôle) Test + à 4 mois : n = 22/100 dont 18 positifs uniquement à 4 mois ; à 9 mois : 41/100 dont deux positifs à 4 mois ; à 24 mois : 45/100 dont 40 par CHAT seule 624 finalisent l'évaluation diagnostique (CARS + Wechsler) entre 3 et 4 ans (test⁺ : n = 45 ; test⁻ : n = 579) : - test⁺ PREAUT 4 mois ou 9 mois ou CHAT 24 mois : n = 45/100 ; TSA⁺ : n = 10/45, ID⁺ : n = 7/45 ; autre TND⁺ : n = 6/45 ; sains : n = 22/45 (faux-positifs) - test⁻ (à 4, 9 et 24 mois) (n = 1 100) : TSA⁺ = 1/579 - Estimations pour TSA à partir d'un échantillon non perdus de vue à 2 ans (n = 4 835) et suivi jusqu'au diagnostic clinique (n = 624) Test + à 4 mois : ne regarde pas spontanément l'observateur, ne recherche pas le regard de sa mère ou d'un autre adulte s'en occupant et ne cherche pas à provoquer une réaction positive de l'adulte (score ≤ 3/15) ou test + à 9 mois (score ≤ 5/15). 4 mois : Sensibilité : [16,0 -20,6] % ; VPP : [25,4-26,3] % ; Spécificité : 99 % ; VPN : 99 % 9 mois : Sensibilité : [30,5-41,2] % ; VPP : [20,2-36,4] % ; Spécificité : 99 % ; VPN : 99 % Dans cet échantillon, CHAT seule à 24 mois : VPP : [25,9-27,3] pour le TSA - Estimations pour TND pour test + à 4 mois ou 9 mois (PREAUT) ou 24 mois (CHAT) :

Instruments	Auteur, année, référence,	Effectif/Âge	Validité
			VPP [32-41] %
Q-CHAT : quantitatif CHAT	Allison <i>et al.</i> , 2012 (582)	754 contrôles/36 mois et 126 fratries TSA/21mois	Sensibilité : 91 % Spécificité : 89 % VPP : 58 %
	Allison <i>et al.</i> , 2008 (583)	779 <i>low-risk</i> /21 mois 160 fratries TSA/44 mois	Sensibilité et spécificité non publiées
CESDD : <i>Checklist for Early Signs of Developmental Disorders</i>	Dereu, <i>et al.</i> , 2010 (209)	3-39 mois	Faible valeur prédictive
	Dereu <i>et al.</i> , 2012 (234)	24 mois	Spécificité et sensibilité à préciser en population générale.
			Population à risque : détecté 38 % ; 82 % FP
ESAT : <i>Early Screening of Autistic Traits questionnaire</i>	Swinkels <i>et al.</i> , 2006 (201 4031)	15 mois	18 identifiés sur 31 724 dépistés VPP = 25 %
	Dietz <i>et al.</i> , 2006 (200)	14 mois n = 31 724	Sensibilité et spécificité non reportées
OASI : <i>Autism Observation Scale for Infants</i>	Zwaigenbaum <i>et al.</i> , 2005 (105)	12 mois	Pas de données en population générale
BISCUIT : <i>Baby and Infant Screen for Children with Autism Traits</i>	Matson <i>et al.</i> , 2011 (584 4239)	1007 (TSA+DD) 26 mois	330 TSA confirmés Sensibilité : 85 % Spécificité : 86 %
CBCL : <i>Child Behavior Check List</i> (sous-échelles retraits et problèmes développementaux déviants)	Wyss <i>et al.</i> , 2003 (585) Narzizi <i>et al.</i> , 2013 (586)	18-36 mois	Bonne sensibilité et spécificité dans études cas-témoins.
FYI: <i>First Year Inventory</i>	Ben-Sasson et Gill, 2014 (587 3966)	12 mois	Pas de données
	Reznick <i>et al.</i> , 2007 (208) Turner-Brown, <i>et al.</i> , 2013 (206)	698/12 mois	Sensibilité : 44 % Spécificité : 99 % VPP : 31 % VPN : 99 %
SCQ :	Snow <i>et al.</i> 2008 (217) ; Oosterling, 2010 (588) Kruck, 2015 (221) Version française (VF)	18-70 mois	Pas de données en population générale
		20-40 mois	
		256/48-120 mois	VF : Sensibilité : 0,87 % ; Spécificité : 0,95 % ; VPP : 98 % si score > 15 ; VPN : 92,9 % si

Instruments	Auteur, année, référence,	Effectif/Âge	Validité
			score < 15
DBC-ES	Gray et Tonge, 2008 (267)	207/20-51 mois	Sensibilité : 83 % Spécificité : 48 %
STAT: <i>Screening Tool for Autism in Toddlers et Young Children</i>	Stone <i>et al.</i> , 2007 (117)	71/12-23 mois Suivi 24-42 mois	Si <i>cut-off</i> à 2,75 Sensibilité : 95 % VPP : 56 % Spécificité : 73 % VPN : 97 %
VPP : Valeur prédictive positive (TSA repéré/TSA diagnostiqué) ; VPN : Valeur prédictive négative Low-risk : enfants suivis en population générale, sans facteurs de risque spécifiques de TSA ; High-risk : enfants présentant un/des facteurs de risques de TND			

Tableau 40. Présentation des études sur le bénéfice d'un dépistage précoce en population générale

Auteur, année, référence,	Design	Population /critères éligibilité	Dépistage	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Guevara <i>et al</i> , 2013 (244)	Étude randomisée contrôlée groupe parallèles	Enfants < 30 mois Sans malformations ou syndrome génétique n = 2 103 Chez pédiatres en ville États-Unis	Trois groupes : 1) dépistage (M-CHAT+ ASQII) + assistance staff 2) dépistage sans assistance 3) surveillance du développement à étapes clefs (8-10 questions sur motricité, communication, relations sociales) ASQII à 9, 18 et 30 mois M-CHAT à 18 et 24 mois	- Pas de différence de caractéristiques entre les trois groupes - Retard du développement dans groupes dépistage 23 et 26,8 % (groupes 1 et 2) vs. 13 % dans groupe 3 (p < 0,001) - Le délai d'identification du retard de développement était réduit de 59 et 68 % dans les groupes dépistages vs. groupe surveillance. Et réduction significative du délai	<u>Limites</u> : - pas d'aveugle - pas d'analyse de l'impact sur le développement, mais critère de prise en charge précoce (programme d'intervention précoce) - non généralisable	2

Auteur, année, référence,	Design	Population /critères éligibilité	Dépistage	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				pour être référé à une intervention précoce. - Les résultats suggèrent qu'un programme de dépistage améliore l'identification des enfants avec des retards		
Siu <i>et al.</i> , 2016 (243)	Recommandations États-Unis	Enfants 18-30 mois en population générale (sans préoccupation de la famille ou professionnels de santé)		- Absence de preuves directes suffisantes en faveur des avantages de dépister le TSA chez les enfants d'âge pré-scolaire pour lesquels aucun signe ni préoccupation n'a été détecté par la famille, professionnels de santé ou autre. - Absence d'étude centrée sur les bénéfices cliniques d'un dépistage. - Absence de preuve suffisante pour déterminer si certains facteurs de risque modifient les caractéristiques de performance des tests de dépistage. - Absence de preuve que des enfants avec TSA identifiés par dépistage et non par préoccupations parents ou professionnels bénéficieraient d'interventions précoces plus bénéfiques. <u>Conclusion</u> : absence de données pour déterminer la balance bénéfice/risque pour un dépistage chez enfants sans préoccupation de la famille ou professionnels (en population générale).	-	
Dietz <i>et al.</i> , 2007(249) Pays-Bas	Suivi longitudinal d'un programme organisé de dépistage en deux étapes en population générale	Population générale d'enfants de 14 à 15 mois de la Province d'Utrecht (n = 31 724)	Test 1 : échelle <i>Early Screening of Autistic Traits</i> (ESAT) Test 2 : ESAT et <i>Mullen scales of early learning</i> + observation clinique, à	Test 1 + : 370/ 31 724 enfants (1 %) Test 2 : 115 (31 %) parents refusent le test 2 à domicile, dont 17 car l'enfant est déjà suivi spécifiquement ; 56 % des enfants dont les parents ont refusé le test sont des garçons vs 66 % si le test 2 est accepté ; les enfants de parents non compliants ont échoué en		

Auteur, année, référence,	Design	Population /critères éligibilité	Dépistage	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
			domicile à 16 mois par un psychologue Orientation vers un centre de diagnostic si test 2 positif (entretien familial + ADI+ADOS+Vineland+examen pédiatrique+examen par un pédopsychiatre (diagnostic confirmé vers 3 ans ½)	moyenne à un item de moins que les enfants dont les parents poursuivent le dépistage. Le test 2 a été proposé à 255 enfants avec test 1+ et à 109 enfants directement adressés hors dépistage par les médecins sur signe d'alerte dans le développement social. 173/364 (47,5 %) ont un test 2+ et sont orientés vers un centre de diagnostic. 141/173 seront évalués. 68 % des parents consulteront dans les 3 mois ; 14 % dans les 16 mois et 18 % n'iront pas consulter (filles surreprésentées dans ce dernier groupe, p = 0,04 ; enfants plus jeunes : 17-18 dans les deux derniers groupes vs 23-24 mois dans le premier groupe). TSA : 58/141 (41 %) des enfants ayant été évalués par l'équipe de diagnostic		

Tableau 41. Présentation des études générales sur les comorbidités des TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Kohane <i>et al.</i> , 2012 (471)	Étude rétrospective Exploratoire et suggestive	2 393 778 dont 14 381 TSA d'un Hôpital pédiatrique (n = 9 105) et de trois Hôpitaux généraux (n = 5 276) (dossiers électroniques hospitaliers de la base de données Shared Health Resource Information Network) sur la période 2001 – 2010 aux États-Unis	Diagnostic TSA codé en CIM-9 (codes 299.00, 299.01, 299.10, 299.11, 299.80, 299.81, 299.90, 299.91) Comorbidités codées en CIM-9	Prévalence des comorbidités chez les 0-17 ans (TSA versus population générale) : - épilepsie : 19,17 % versus 2,85 % - anomalies du SNC/crâne : 12,56 % versus 2,08 % - troubles intestinaux : 11,63 % versus 5,02 % - schizophrénie : 1,43 % versus 0,08 % - troubles du sommeil : 1,25 % versus 0,2 % - maladie inflammatoire de l'intestin : 0,68 % versus 0,21 % - diabète type 1 : 0,67 % versus 0,29 % - maladie auto-immune (autres) : 0,51 %	Le nombre des 0-17 ans n'est pas précisé dans l'article. Limites : - étude exploratoire - des patients ont pu être représentés plusieurs fois s'ils sont allés d'un hôpital à l'autre - pas de revue des dossiers (pas possible de savoir si le diagnostic	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		Âge : 0 à 35 ans stratifié en 0-17 / 18-35 Population générale captée par l'étude : patient ayant eu au moins un séjour ou une visite dans un des quatre hôpitaux		versus 0,23 % - dystrophie musculaire : 0,5 % versus 0,06 % Prévalence des maladies génétiques chez les 0-35 ans : - trisomie 21 : 0,9 % - sclérose tubéreuse de Bourneville : 0,8 % - X fragile : 0,5 %	repose sur des symptômes ou des tests) - les codes CIM-9 sont larges et souvent utilisés pour la facturation, d'où possiblement biaisés - l'assignation d'un code est déterminée en partie par le type de spécialiste qui voit le patient (ceci est déterminé par le type de spécialiste disponible dans un hôpital)	
Schieve <i>et al.</i> , 2012 (490)	Étude transversale	Enquête auprès des ménages en milieu ordinaire avec entretien en personne avec un parent bien informé <i>National Health Interview Surveys</i> sur la période 2006-2010 aux États-Unis Un enfant par ménage tiré au sort et entretien avec un parent (<i>Sample Child Core questionnaire</i> comportant un volet santé) 41 244 enfants de 3 à 17 ans dont 5 469 ont au moins un trouble du développement dont 375 ont un autisme	-	Autres troubles du développement associés à l'autisme : - TDAH : 40,8 % - trouble des apprentissages : 77,5 % - déficience intellectuelle : 18,2 % - autres retards développementaux : 77,8 % Comorbidités médicales : Prévalence augmentée de toutes les comorbidités étudiées et augmentation modérée de toutes les comorbidités par rapport aux enfants sans troubles du développement (indépendamment de l'âge, l'ethnie, le niveau d'éducation mère) - asthme : 21,6 % ORa : 1,6 (1,2–2,2) - allergie respiratoire (12 derniers mois) : 19,2 % OR : 1,7 (1,3–2,3) - ≥ trois otites (12 derniers mois) : 8,6 % ORa : 2,4 (1,5–3,9) - rhume (2 dernières semaines) : 26,5 % ORa :	Limites : - étude fondée sur des données déclaratives des parents sans confirmation clinique du trouble du développement et de la comorbidité - étude limitée aux comorbidités déclarées de survenue récente - le type d'étude (transversale) limite l'évaluation de la temporalité et des relations causales - autisme ne peut pas être divisé par niveau de sévérité - l'étude est	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				2,1 (1,5–2,8) - eczéma/allergie cutanée (12 derniers mois) : 15,6 % ORa : 1,7 (1,2–2,5) - allergie alimentaire digestive (12 derniers mois) : 9,6 % ORa : 2,4 (1,6–3,8) - diarrhée fréquente/colite (12 derniers mois) : 6,8 % ORa : 7,1 (3,9–12,8) - gastro-entérite (2 dernières semaines) : 12,1 % ORa : 2,6 (1,7–3,9) - maux de tête/migraine fréquents (12 derniers mois) : 7,4 % ORa : 1,8 (1,1–3,1)	représentative des enfants en milieu ordinaire	
Levy <i>et al.</i> , 2010 (340)	Étude de cohorte	2 568 enfants âgés de 8 ans en 2002 avec TSA dans un programme de surveillance multi-sites du CDC aux États-Unis	TSA inclut le diagnostic d'autisme, de TED non spécifié, d'Asperger (DSM-IV-TR) Troubles développementaux, troubles psychiatriques, troubles somatiques (maladies génériques et malformations congénitales, troubles neurologiques) (DSM et CIM)	Concomitance d'au moins un trouble neurodéveloppemental autre qu'un TSA : 82,7 % (2 123) - trouble du langage : 63,4 % - TDAH : 21,3 % - trouble des apprentissages : 6,3 % Concomitance d'au moins un trouble psychiatrique : 10,0 % (258) - comportements-problèmes : 4,0 % - trouble anxieux : 3,4 % - trouble de l'humeur : 2,3 % - trouble obsessionnel compulsif : 2,0 % Concomitance d'au moins un trouble neurologique : 15,7 % (404) - épilepsie : 15,5 % - encéphalopathie : 5,9 % - paralysie cérébrale : 1,7 % - surdit�� : 1,7 % - c��cit�� : 1,0 % - tics / syndrome de Tourette : 0,5 %	Limites : - ��tude non comparative	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				Concomitance d'au moins une maladie générique et/ou malformation congénitale : 3,7 % (95) - trisomie 21 : 0,8 % - X fragile : 0,3 % - sclérose tubéreuse de Bourneville : 0,2 %		
Chen <i>et al.</i> , 2009 (473)	Étude rétrospective	Cohorte population d'enfants autistes préscolaires à Taiwan (base de données d'assurance) n = 4 330 (retard mental : 31,9 %) et 34 391 témoins au développement typique appariés 10 :1 selon mois et année de naissance et niveau d'urbanisation Enfant nés entre 1997 et 1999 Suivi de cohorte de 1997 à 2004	Diagnostic autisme : CIM-9 code 299.0X Diagnostic des anomalies congénitales maladies neurologiques maladies endocriniennes : CIM-9-CM	Stratifiés sur l'existence ou non d'un retard mental (RM) Maladies et troubles plus fréquents chez les enfants autistes avec RM vs 1) enfants autistes sans RM 2) témoins Risque d'anomalies congénitales, de maladies neurologiques, de maladies endocriniennes constamment supérieur chez enfants autistes vs témoins ; - pour la sclérose tubéreuse : . avec RM : OR : 61 (IC₉₅ % : 7 – 512) . sans RM : OR : 34 (6 – 180) - pour l'épilepsie : . avec RM : OR : 13,4 (10,9 – 16,5) . sans RM : OR : 4,6 (3,9 – 5,5) - pour l'hypothyroïdisme congénital : . avec RM : OR : 4,9 (2,6 – 9,4) . sans RM : OR : 2,7 (1,5 – 4,9) Indépendamment du sexe, niveau socio-économique, région géographique, grossesse multiple	Anomalies cardio-vasculaires non étudiées Limites : - pas de preuve directe de la validité clinique du diagnostic d'autisme et de maladies et troubles étudiés - âge maternel et complications néonatales non pris en compte dans les facteurs de confusion	4
Xue <i>et al.</i> , 2008 (472)	Étude rétrospective	160 TSA examinés entre 1999 et 2003 dans un Centre Autisme (niveau 3) aux États-Unis dont les informations sont complètes (sur 218 patients consécutifs)	Diagnostic TSA DSM-IV Confirmation diagnostic par ADI-R, ADOS, CARS chez 2 % Troubles du sommeil	- troubles du sommeil : 52 % - intolérance alimentaire : 51 % - troubles gastro-intestinaux : 59 % (constipation : 28 %) - épilepsie : 14 % - troubles de l'humeur : 26 % - comportements auto-/hétéro-agressifs : 32 %	Limites : - biais de mémoire	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		Âge médian 6 ans (2-18) HF ratio : 4,9 :1 Exclusion : TSA avec trisomie 21, X fragile, prématurés, asphyxie néonatale, paralysie cérébrale, anomalies chromosomiques, syndrome de Rett, trouble désintégratif de l'enfance	(retard endormissement, réveils nocturnes, durée du sommeil, troubles respiratoires du sommeil) Epilepsie, Troubles gastro-intestinaux (≥ 6 mois), Intolérance alimentaire (signes gastro-intestinaux ou eczéma), Régression développementale, Troubles de l'humeur (DSM-IV), Comportement auto-/hétéro-agressif	. Intolérance alimentaire associée aux troubles gastro-intestinaux (p = 0,001) . Troubles du sommeil associés aux troubles gastro-intestinaux (p = 0,02) et aux troubles de l'humeur (p = 0,009) . Comportements auto-/hétéro-agressifs associés aux troubles de l'humeur (p = 0,01)		

Tableau 42. Présentation des études sur les troubles moteurs associés au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Fournier <i>et al.</i> , 2010 (404)	Revue systématique avec méta-analyse	41 études incluses Nombre total de participants non précisé 51 comparaisons groupe avec TSA/groupe sans TSA dont huit chez des adultes	Critères de diagnostic d'autisme, de TSA ou de syndrome d'Asperger non précisés Sept critères de jugement pour l'évaluation de la coordination motrice, le mouvement des bras, la démarche, la stabilité posturale	Globalement, différence moyenne standardisée inférieure de 1,20 déviation standard pour les personnes avec TSA par rapport aux personnes sans TSA pour la posture, la marche, la coordination et le mouvement des bras.	Limites : - hétérogénéité forte entre les études - méthode de diagnostic du TSA non décrite	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Miyahara <i>et al.</i> , 2013 (405)	Méta-analyse	Cinq études (six comparaisons) comportant des mesures standard de la coordination motrice, incluses dans la revue systématique de Fournier ci-dessus	Critères de diagnostic d'autisme, de TSA ou de syndrome d'Asperger non précisés	Globalement, différence moyenne standardisée 2,91 pour les personnes avec TSA par rapport aux personnes sans TSA pour la coordination motrice	Limites : - les références des cinq études incluses dans la méta-analyse ne sont pas précisées	

Tableau 43. Présentation des études sur les troubles psychiatriques associés au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Cholemkery <i>et al.</i> , 2014 (516)	Étude transversale	183 enfants et adolescents de 6 à 18 ans en Allemagne dont : - 38 avec phobie sociale et 43 avec mutisme sélectif (sans TSA), - 60 avec TSA sans trouble du développement intellectuel (et sans phobie sociale, mutisme sélectif, schizophrénie), - 42 au développement typique Appariés sur le QI, l'âge, le genre Objectif : déterminer la validité de la <i>Social Responsiveness Scale</i>	Diagnostiques cliniques établis par une équipe de cliniciens indépendants, 6 à 24 mois avant l'étude, selon les critères du DSM-IV-TR (TSA, troubles psychiatriques). Les diagnostics cliniques ont été révisés pour l'étude avec le Kinder-DIPS. Test étudié : <i>Social Responsiveness Scale</i> (SRS). Score à la SRS cotée par les parents	Globalement, les filles ont un score SRS significativement supérieur à celui des garçons. Globalement, les scores SRS bruts diffèrent significativement entre les groupes : - score SRS TSA > score SRS phobie sociale, mutisme sélectif et développement typique - score SRS phobie sociale et mutisme sélectif > score SRS développement typique Les scores SRS bruts phobie sociale et mutisme sélectif étaient comparables (regroupés en troubles anxieux). Performance de la SRS (courbes ROC) : Le pouvoir discriminant de la SRS était bon pour différencier TSA et développement typique (au seuil SRS de 43 [sensibilité 0,98 ; spécificité 0,96]) ; Il était meilleur pour différencier TSA et phobie sociale (au seuil SRS de 75 [sensibilité 0,83 ;	Limites : - le diagnostic des enfants était connu par les parents avant de remplir les questionnaires. D'où surestimation possible de la performance diagnostique	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		(SRS) pour différencier un TSA d'une phobie sociale/ou d'un mutisme sélectif		spécificité 0,74]) que TSA et mutisme sélectif (au seuil de 78 [sensibilité 0,80 ; spécificité 0,84]). Un pouvoir discriminant plus élevé a été observé chez les filles que chez les garçons pour différencier TSA et trouble anxieux avec le score SRS. Parmi les sous-échelles de la SRS, celle qui différenciait le mieux TSA et troubles anxieux était la sous-échelle conscience sociale		
Van Steensel <i>et al.</i> , 2011 (468)	Méta-analyse	2 121 jeunes âge < 18 ans avec TSA 31 études utilisant des questionnaires standardisés ou des entretiens diagnostiques	Pas de critère sur l'établissement du diagnostic de TSA Trouble anxieux DSM-IV (anxiété mesurée au cours d'un entretien (semi-) structuré (13 études) ou par questionnaire (18 études))	- Prévalence d'au moins un trouble anxieux diagnostiqué ou niveau d'anxiété au-delà du seuil clinique (20 études) : 39,6 % (29,7 – 49,6) - trouble obsessionnel compulsif (12 études) : 17,4 % (10,3 – 24,6) - trouble d'anxiété sociale (phobie sociale) (15 études) : 16,6 % (12,0 – 21,3) - phobie spécifique (16 études) : 29,8 % (21,5 – 38,1) - trouble anxiété généralisée (14 études) : 15,4 % (10,2 – 20,5) - trouble anxiété de séparation (13 études) : 9,0 % (5,5 – 12,5) - trouble panique (dix études) : 1,8 % (0,6 – 3,0) - agoraphobie (cinq études) : 16,6 % (6,7 – 26,5) (hétérogénéité significative ; résultats obtenus par un modèle aléatoire)	Limites : - forte hétérogénéité retrouvée dans toutes les méta-analyses non expliquée dans les analyses en sous-groupes (méthode d'évaluation utilisée entretien semi-structuré/questionnaire, âge, QI, TSA) - seules cinq études ont un QI moyen < 70 - peu d'études ont utilisé un instrument spécifiquement développé pour les enfants avec TSA	
Skokauskas <i>et al.</i> , 2010 (467)	Revue systématique avec synthèse	27 études publiées jusqu'en mai 2008 Dont une majorité a	Pas de critères sur le diagnostic de TSA Pas de critères sur le	Prévalence des troubles : - schizophrénie : 0 à 6 % - dépression ou signes dépressifs : 0 à 30 %	Limites : nombreuses - les études diffèrent par la taille de l'échantillon, la	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
	descriptive	inclus des enfants	diagnostic de psychose, de troubles de l'humeur, d'anxiété	- anxiété généralisée : 5 à 35 % - phobie simple : 10 à 64 % - trouble obsessionnel compulsif : 1 à 37 %	méthode d'échantillonnage, les caractéristiques démographiques et les critères diagnostiques utilisés, la description des sujets (déficience intellectuelle, verbal ou non) - l'exploration des comorbidités n'est pas la question principale de ces études - échantillons de petite taille et hautement sélectionnés provenant de centres spécialisés accueillant des cas compliqués avec comorbidités multiples	
Hartley <i>et al.</i> , 2009 (515)	Étude rétrospective	417 enfants et adultes jeunes (6 à 25 ans) adressés à une clinique de l'autisme par leur MG entre 2003 et 2007 États-Unis parmi lesquels : - 55 avec TSA QI > 70 âgés de 6 à 15 ans dont cinq ayant un trouble anxieux et quatre un trouble dépressif - 203 sans TSA avec QI > 70 et données complètes âgés de 6 à 16 ans dont 27 avec TDAH et 23 avec trouble	Diagnostic TSA : - ADOS-G - entretien semi-structuré avec les parents sur la base de 12 critères du DSM-IV-TR pour le diagnostic de l'autisme Diagnostic de trouble anxieux : Observation clinique, <i>Child Behavior Checklist (CBCL) anxiety problem subscale</i>, entretien	Sensibilité et spécificité des critères du DSM étudiés pour le TSA dans le groupe TSA vs groupe trouble anxieux Critères ayant la plus forte sensibilité ($\geq 0,60$) : - incapacité à développer de relations sociales avec les pairs - comportement non verbal - routines ou des rituels non fonctionnels - maniérisme moteur stéréotypé ou répétitif Critères ayant la plus grande spécificité ($\geq 0,78$) : - ne pas chercher à partager - retard/absence de langage - langage stéréotypé/ répétitif/ idiosyncrasique	Limites : - reproductibilité et validité de l'entretien parental non étudiées - population d'enfants sans déficience intellectuelle - les diagnostics cliniques étaient fondés sur l'entretien parental sur les critères du DSM en plus de tests standardisés. D'où l'accord entre l'entretien parental sur les critères du DSM et le diagnostic de TSA peut être exagéré	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		anxieux (anxiété généralisée : 11 ; trouble anxieux non spécifié : 5 ; anxiété sociale : 4 ; TOC : 2)	avec les parents	- absence de jeu de faire semblant/ d'imagination - préoccupation pour certaines parties d'objets Les critères les plus pertinents pour distinguer TSA et troubles anxieux étaient : le comportement social non verbal ; ne pas chercher à partager ; le retard/l'absence de langage ; l'altération des habiletés de conversation ; le langage stéréotypé ou idiosyncrasique ; l'absence de jeu de faire-semblant ou d'imagination.		
Biederman et al., 2010 (517)	Séries de cas consécutifs	65 enfants avec TSA sans trouble du développement intellectuel (QI > 70) adressés à un hôpital universitaire spécialisé en TSA entre 2007 et 2009 aux États-Unis comparés à 62 enfants sans TSA sans trouble du développement intellectuel adressés à un centre universitaire entre 2003 et 2009 pour difficultés comportementales et émotionnelles Objectif : évaluer l'association entre des échelles cliniques de la <i>Child Behavior Checklist</i>	Diagnostic TSA : critères diagnostiques du DSM-IV évalués au cours d'un entretien avec la mère et directement avec l'enfant (si > 12 ans) Test étudié : CBCL (6-18 ans) : autotest complété par les parents (enquête sur le comportement de l'enfant durant les 6 derniers mois)	Enfants avec TSA : 57/65 (88 %) trouble du comportement avec provocation ; 52/65 (80 %) trouble anxieux ; 36/65 (55 %) trouble de l'humeur Enfants sans TSA : 47/62 (76 %) trouble du comportement avec provocation ; 45/62 (73 %) trouble anxieux ; 31/62 (50 %) trouble de l'humeur Score CBCL : groupe TSA > groupe non TSA pour toutes les échelles clinique (p < 0,01) sauf les troubles somatiques et les comportements « délinquants » Score de trois échelles cliniques de la CBCL significativement plus élevés dans le groupe TSA que dans le groupe sans TSA : - « retrait » : 1,02 (IC₉₅ % : 1,02-1,17) - « problèmes sociaux » : 1,14 (1,06-1,23) - « problèmes reliés à la pensée » : 1,23 (1,12-1,36) Aire sous la courbe de la courbe ROC de la somme des scores de ces trois échelles	Limites : - les enfants pouvaient ou non avoir reçu un diagnostic de TSA avant que le parent complète la CBCL.	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		(CBCL) et le diagnostic de TSA chez des adolescents.		cliniques : 0,86 (IC ₉₅ % : 0,79 – 0,92) Performance du score retrait + problèmes sociaux + problèmes reliés à la pensée, à un score seuil de 195 : sensibilité 0,78 et spécificité 0,77		
Hannon <i>et al.</i> , 2013 (469)	Revue systématique	Quatre études incluses Enfants, adolescents et jeunes adultes ≤ 25 ans ayant un diagnostic de TSA	Conduites suicidaires incluant idées suicidaires, automutilations suicidaires, tentatives de suicide ou suicide	1 : rétrospective. n = 182 enfants âge moyen 11,6 ans ayant un syndrome d'Asperger ou un autisme : prévalence d'une TS 7 à 8,5 % chez les enfants non maltraités ; 31,6 % en cas de maltraitance physique ; 40 % en cas de maltraitance sexuelle. 2 : rétrospective. n = 12 TSA/ 94 ayant des idées suicidaires ou une atteinte à soi-même âge moyen 17 ans, syndrome d'Asperger ou TED non spécifié, prévalence du TSA dans la cohorte : 13 % 3 : entretiens cliniques enfants et parents. n = 37 23 enfants ≤ 11 ans et 14 jeunes entre 12 et 20 ans, syndrome d'Asperger. Comportements suicidaires chez 6/14 adolescents et 0/23 enfants. 4 : auto-questionnaire des enfants et des parents. Âge moyen : 19,7 ans. Syndrome d'Asperger. Score <i>Suicide Idéation Questionnaire</i> indiquant une idéation suicidaire chez 5/10	Limites : - petite taille des effectifs des échantillons - pas de détails sur la méthode de diagnostic de TSA - la plupart des participants avaient un syndrome d'Asperger	

Tableau 44. Présentation des études sur l'épilepsie associée au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Su <i>et al.</i> , 2016 (477)	Études rétrospectives	Cohorte d'enfants âge < 18 ans entre 1997 et	CIM-9 (code 299.xx)	TSA et risque d'épilepsie : 753 TSA / 7 530 non TSA	Limites : - problèmes potentiels liés	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		2008 (registre d'assurance Taiwan) Cohorte 1 : enfants nouvellement diagnostiqués avec TSA n'ayant pas d'antécédent d'épilepsie ; appariés sur l'âge et le sexe avec des enfants sans TSA, (exclus ceux avec épilepsie avant l'inclusion) (10 : 1) Cohorte 2 : enfants nouvellement diagnostiqués avec épilepsie n'ayant pas d'antécédent de TSA ; appariés sur le sexe et l'âge avec des enfants sans épilepsie (exclus ceux avec TSA avant l'inclusion) (10 : 1))		Incidence épilepsie : - TSA : 13,7 ‰ personnes-années - non-TSA : 1,3 ‰ personnes-années Association : HR TSA/non-TSA : 8,4 (IC ₉₅ % : 5,5-12,7) Épilepsie et risque de développer un TSA : Épilepsie : 3 755 ; sans épilepsie : 37 550 Incidence TSA : - épilepsie : 3,4 ‰ personnes-années - sans épilepsie : 0,3 ‰ personnes-années HR épilepsie/sans épilepsie : 8,4 (IC ₉₅ % : 6,2-11,4)	à la précision du codage médical à partir des données de demandes de remboursement par l'assurance santé. Erreurs de classifications inévitables - autres facteurs que ceux renseignés dans la base peuvent être associés avec le développement d'un TSA ou d'une épilepsie - un délai de diagnostic de TSA ne peut pas être évité pour la cohorte 2 (délai entre repérage du comportement autistique et le diagnostic)	
Jokiranta <i>et al.</i> , 2014 (476)	Étude rétrospective	4 705 enfants nés en Finlande entre 1987 et 2005 ayant un TSA appariés avec quatre enfants sans TSA sur le sexe, la date et le lieu de naissance, le lieu de résidence (enfants identifiés à partir de l'étude FIPS-A qui est une étude	TSA : CIM-10 (CIM-9) Épilepsie, déficience intellectuelle : CIM-10	Prévalence de l'épilepsie : - TSA : 6,6 % - sans TSA : 1,2 % Association entre TSA et épilepsie : ORajusté : 6,0 (IC ₉₅ % : 5,0 - 7,3) Prévalence de l'épilepsie par catégorie de TSA : - autisme infantile : 9,8 % ; - Asperger : 3,1 % - TED non spécifiés : 8,1 %	Commentaires : - OR ajustés sur les facteurs de confusion suivants : consommation de tabac pendant la grossesse ; trouble psychiatrique de la mère ; épilepsie de la mère ; épilepsie du père ; poids de naissance ; âge gestationnel ; Apgar à 1	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		cas-témoins recrutés dans une cohorte nationale de naissance). Données de trois registres nationaux		Épilepsie associée significativement aux TSA quelle que soit la catégorie, association la plus forte pour autisme infantile (9,9 ; IC₉₅ % : 6,8-14,3) et TED non spécifiés (6,8 ; IC₉₅ % : 5,1-9,2) par rapport au syndrome d'Asperger (3,0 ; IC₉₅ % : 2,1-4,4) Présence d'une déficience intellectuelle chez 12,1 % des TSA. Épilepsie associée aux TSA qu'il y ait une déficience intellectuelle associée (10,3 ; 7,2-14,7) ou non (4,7 ; 3,7-5,9) et ce quel que soit le sexe Âge au début de l'épilepsie : pas de différence significative entre les enfants avec TSA et les enfants sans TSA, et quelle que soit la catégorie de TSA	minute - possibles erreurs de classification de diagnostic de TED et d'épilepsie - non-inclusion des enfants vus uniquement en consultation externe jusqu'en 1998 - manque de données pour les adultes dont le traitement a été transféré en médecine générale.	
Mouridsen <i>et al.</i> , 2013 (475)	Étude rétrospective	4 180 personnes nées entre 1980 et 2006 enregistrées avec un syndrome d'Asperger suivies jusqu'en 2011. Repérage de celles ayant eu un diagnostic d'épilepsie (chaînage de deux registres danois)	Asperger CIM-10 (code 84.5) Épilepsie CIM-10 (codes G40-41)	Âge moyen de la population à la fin du suivi : 18,1 ans (4 – 31) Prévalence de l'épilepsie dans la population Asperger : 3,9 % En comparaison, la prévalence de l'épilepsie dans la population générale de même tranche d'âge est de : 2 % Tendance à une plus forte	Avantages : - couverture nationale du registre - pas de biais de mémoire - pas d'attrition Limites : - inclusion des seules personnes ayant été dans un hôpital (en hospitalisation ou en consultation)	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				prévalence de l'épilepsie chez les filles : 5,1 % par rapport aux garçons (3,7 %) (OR : 1,4 (IC ₉₅ % : 0,97 – 2,03))	- la fiabilité des données médicales n'est pas connue - les diagnostics d'Asperger n'ont pas été validés	
Woolfenden <i>et al.</i> , 2012 (474)	Revue systématique avec méta-analyse	Études comportant l'observation ≥ 12 mois d'une population définie <i>a priori</i> d'enfants ayant eu un diagnostic de TED, TED non autrement spécifiés/non spécifiés, autisme atypique, Asperger, autisme (n > 30)	DSM III-IV-IVTR ou CIM-9, CIM-10 Convulsions non fébriles ou épilepsie (exclues les modifications EEG isolées sans convulsions)	Proportion d'enfants ayant une épilepsie à la fin du suivi (16 études) : . Enfants âge < 12 ans - une étude (n = 57 ; < 70 % des enfants avaient un QI < 70) : 1,8 % (IC ₉₅ % : 0,4-9,4) - deux études (n = 321 ; > 70 % des enfants avaient un QI < 70) : 6,1 % (IC ₉₅ % 3,8–9,0) (hétérogénéité NS) . Enfants âge ≥ 12 ans - quatre études (n = 13 457 ; < 70 % des enfants avaient un QI < 70) : 8,9 % (IC ₉₅ % : 3,7–15,7) (hétérogénéité forte) - neuf études (n = 1 573 ; > 70 % des enfants avaient un QI < 70) : 23,7 % (IC ₉₅ % : 17,5–30,5) (hétérogénéité forte)	Limitée par la qualité des études incluses : non-prise en compte des facteurs de confusion potentiels	
Saemundsen <i>et al.</i> , 2008 (161)	Étude rétrospective	102 enfants ayant eu au moins une crise comitiale non provoquée entre le 28 ^e jour et 1 an dans la période 1982-2000. Convulsions fébriles et spasmes infantiles exclus.	<i>Social communication questionnaire</i> , si score ≥ 10 : ADI-R ADOS, CARS	31/84 ont été investigués pour un possible TSA 24/84 (28,6 %) avaient un trouble neurodéveloppemental : . Retard mental : 12/84 (14,3 %) dont six (7,1 %) diagnostiqués avec un TSA (parmi lesquels trois avaient des anomalies cérébrales congénitales)	Limites : - seuls 29/84 ont eu un SCQ comme test de dépistage d'un comportement autistique - les professionnels engagés dans le diagnostic n'ont pas été tenus en insu des résultats du SCQ ou	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		Investigation pour un possible TSA des enfants ayant un trouble neurodéveloppemental connu, ou des enfants dont les parents sont inquiets par rapport au développement ou au comportement de leur enfant. Consentement des parents pour 84 enfants			des autres sources d'information	

Tableau 45. Présentation des études sur les troubles sensoriels auditifs et visuels associés au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Szarkowski <i>et al.</i> , 2014 (482).	Étude rétrospective Série de cas	N = 30 enfants ayant une déficience auditive neurosensorielle vus entre 2005 à 2014 dans un hôpital universitaire aux États-Unis Déficience auditive sévère ou profonde pour 70 % des enfants Langue des signes américaine ou communication gestuelle (37 %), langage parlé (33 %) ou	-	Dans 60 % des cas, les parents ont sollicité l'avis de nombreux professionnels jusqu'au diagnostic de TSA. Les professionnels ont souvent décrit des caractéristiques compatibles avec le diagnostic de TSA, mais n'ont pas enclenché une démarche diagnostique. De nombreux professionnels étaient hésitants à parler de TSA. Les inquiétudes initiales des parents concernaient la communication. Les retards de communication et les singularités ont été souvent attribués par les parents et les professionnels au déficit auditif. Cependant, de nombreux parents en sont venus à percevoir les difficultés de communication associées aux manifestations comportementales comme étant au-delà de ce qui pouvait être	Limites : - effectif faible - dossiers incomplets	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		les deux Déficit auditif des parents (33 %) Objectif : explorer le processus de diagnostic de TSA		attribué au seul déficit auditif et ont cherché confirmation de leur préoccupation pour leur enfant. Âge moyen du diagnostic préliminaire de TSA : 4,5 ans Âge moyen du diagnostic formel : 6 ans 4 mois Le diagnostic initial et la confirmation du diagnostic ont été réalisés par des professionnels de différents domaines.		
Fitzpatrick <i>et al.</i> , 2014 (480)	Étude de cohorte prospective	Enfants jusqu'à 18 ans ayant une déficience auditive permanente congénitale ou acquise et un diagnostic de TSA entre 2002 et 2010 dans un hôpital pédiatrique drainant environ 1 million de personnes au Canada (centre régional de diagnostic pour le dépistage néonatal de la surdité impliqué dans l'identification et la prise en charge précoce des enfants)	TSA DSM-IV Déficience auditive Légère : 20 à 40 dB Modérée : 40 à 70 dB Sévère : 70 à 90 dB Sévère > 90 dB	785 enfants avec une déficience auditive permanente identifiée entre 1988 et 2009 parmi lesquels 17 avec diagnostic de TSA confirmé (2,2 %) 13 garçons et quatre filles Déficience auditive : - neurosensorielle : 12/17 - trouble du spectre des neuropathies auditives : 3/17 - mixte : 2/17 (associée à une trisomie 21)	Limites : - petite taille de l'échantillon de l'étude en rapport avec la faible incidence de la déficience auditive permanente	4
Kancherla <i>et al.</i> , 2013 (481)	Étude de cohorte Programme de surveillance en population	Enfants de 8 ans d'un Programme de surveillance des troubles développementaux d'Atlanta de 2000 à 2008 aux États-Unis Chaînage avec le	Déficience visuelle : acuité visuelle $\leq$ 20/70 du meilleur œil avec correction Basse vision : acuité visuelle entre 20/70 et 20/200 ; Cécité : acuité visuelle $\leq$	Déficience visuelle : 1,2 % enfants de 8 ans (IC ₉₅ % : 1,1 - 1,4) Fréquence des TSA parmi les enfants ayant une déficience visuelle : 7,2 % (IC ₉₅ % : 4,6 – 11,2) (20/278 dont basse vision = 5 et cécité = 15) Prévalence d'une déficience visuelle associée à un TSA 0,09 % enfants de 8 ans (IC ₉₅ % : 0,06 – 0,13)	Limites : - revue rétrospective des dossiers administratifs pour la confirmation des cas dépend de la qualité et de la	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		Programme malformations congénitale d'Atlanta	20/200 ; Cécité cérébrale Déficiência auditive pour des sons purs à 500, 1 000 et 2 000 Hz $\geq$ 40 dB dans la meilleure oreille sans correction Modérée : perte de 40 à 64 dB ; sévère : 65 à 84 dB ; profonde $\geq$ 85 dB TSA DSM-IV-TR (autisme, TED non spécifié, Asperger) Déficiência intellectuelle (QI $\leq$ 70) CIM-9	Les enfants ayant une déficiencia visuelle et un TSA étaient plus susceptibles d'avoir un petit poids de naissance ($p = 0,01$) ou d'être prématurés ($p = 0,02$) et d'avoir une déficiencia intellectuelle associée ($p = 0,04$) comparés aux enfants avec déficiencia visuelle sans TSA Déficiência auditive : 1,3 ‰ enfants de 8 ans (IC ₉₅ % : 1,2 - 1,5) Fréquence des TSA parmi les enfants ayant une déficiencia auditive : 5,8 ‰ (IC ₉₅ % : 3,7 – 9,3) (18/308 dont modérée : 11, sévère : 5 et profonde : 2) Prévalence d'une déficiencia auditive associée à un TSA : 0,08 ‰ enfants de 8 ans (IC ₉₅ % : 0,05 – 0,12) La majorité de ces enfants avaient une déficiencia auditive modérée (61,1 ‰)	disponibilité des informations dans les dossiers - l'évaluation et le diagnostic des TSA chez les enfants ayant une déficiencia visuelle ou auditive et difficile et aboutit à une sous-estimation du nombre de cas	
Szymanski <i>et al.</i> , 2012 (479).	Étude transversale Enquête nationale en population	37 828 enfants et adolescents sourds et malentendants en établissements spécialisés, privés et publics sur l'année scolaire 2009-2010 aux États-Unis	À partir des informations du dossier scolaire de l'enfant (diagnostic de TSA selon le DSM-IV ou la Classification IDEA)	32 334 dossiers complets pour les déficiencias associées 12 595 (39,9 ‰) ont une déficiencia associée dont 611 (1,9 ‰) ont un TSA Parmi ces derniers : . perte auditive > 90 dB : 27 ‰ . basse vision : 5,6 ‰ . cécité (définition légale) : 2 ‰ . surdi-cécité : 0,9 ‰ . TDAH : 6,9 ‰ . déficiencia intellectuelle : 15,5 ‰	Limites : - estimation de la prévalence limitée par l'absence d'un diagnostic direct de l'autisme ou d'une revue des dossiers cliniques - absence d'instrument adapté pour le diagnostic de TSA dans cette population	4
Hoevenaars-van den Boom <i>et al.</i> , 2009 (513)	Étude rétrospective	N = 10 Quatre adultes et six	Diagnostic d'autisme établi par consensus	3/6 enfants et 2/4 adultes avaient un TSA 4/5 ayant un autisme étaient des garçons	Limites : - en l'absence de	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
	Série de cas	enfants (5 à 17 ans) ayant une surdité congénitale et une déficience intellectuelle profonde aux Pays-Bas Objectif : Identifier les comportements spécifiques à l'autisme chez des personnes ayant une surdité	<i>Observation of characteristics of autism in persons with deafblindness</i> (O-ADB) Outil d'observation semi-standardisé	4/5 ayant une surdité étaient des filles 9/10 avaient une vision résiduelle 9/10 avaient une perte auditive ≥ 60 dB Toutes les personnes ayant une surdité avaient des troubles de l'interaction sociale, de la communication et du langage. Les personnes ayant une surdité et un autisme avaient significativement plus de troubles dans la réciprocité de l'interaction sociale, la qualité des initiatives de contact et l'usage de signaux de communication adaptés. Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour la quantité et la persistance des comportements stéréotypés, la qualité du jeu et de l'exploration, et les stratégies de résolution de problèmes adaptées.	critères diagnostiques clairs dans cette population, le diagnostic d'autisme repose sur le consensus de trois professionnels d'horizons différents - effectif faible - O-ADB : échelle non validée	

Tableau 46. Présentation des études sur les troubles du sommeil associés au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Souders <i>et al.</i> , 2009 (489)	Étude descriptive transversale	Échantillon tiré au hasard de 59 enfants avec TSA de 4 à 10 ans d'un centre régional autisme de niveau 3 d'un hôpital pédiatrique (échantillon en population) Appariés sur le sexe, l'âge et l'ethnie à des	TSA (autisme, Asperger, TED non spécifiés) (ADOS, <i>Asperger Syndrome Diagnostic Scale</i>, DSM-IV-TR) Problèmes de sommeil : score <i>Children's Sleep Habits Questionnaire</i> > 41	Groupe d'enfants avec TSA (26 avec autisme, 21 TED non spécifiés, 12 Asperger) Prise de médicaments : - TSA : 56,7 % - développement typique : 22 % Prévalence des problèmes de sommeil au CSHQ rapportés par : 66,1 % des parents d'enfants avec TSA (62,5 %	Limites : - accord de participation des familles d'enfants avec TSA faible (25,7 %) ; mais pas de différence significative de proportion d'enfants TSA avec troubles du sommeil des familles qui participent et qui ne participent pas	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		enfants au développement typique (échantillon de convenance hors fratrie d'un TSA) En 2006-2007 aux États-Unis Exclusion des enfants ayant un trouble psychiatrique associé, un trouble neurologique complexe	Qualité du sommeil Actigraphie 10 nuits consécutives	autisme, 76,2 % TED non spécifiés, 58,3 % Asperger) <i>versus</i> 45 % des parents d'enfants au développement typique (p = 0,037) Différences significatives sur les scores des sous-échelles du CHSQ : délai d'endormissement, durée du sommeil, anxiété du sommeil, réveils nocturnes et parasomnies. Différences non significatives pour la résistance pour aller au lit, les troubles respiratoires et la somnolence diurne) Prévalence des troubles du sommeil par actigraphie : 66,7 % des enfants avec TSA (75 % autisme, 52,4 % TED non spécifiés, 75 % Asperger) <i>versus</i> 45,9 % des enfants au développement typique (p = 0,046)		
Hirata <i>et al.</i> , 2016 (488)	Étude descriptive	193 enfants préscolaires (2 à 6 ans) avec TSA ayant consulté dans un service de pédiatrie d'un hôpital de niveau 3 au Japon entre 2010 et 2013 (dont les parents ont rempli le JSQ-P) à la première visite) 965 enfants en population appariés sur l'âge et le sexe	TSA DSM-5 ± ADOS-G Problèmes de sommeil : score <i>Japanese Sleep Questionnaire for Preschoolers</i> ≥ 86	Prévalence des problèmes de sommeil : - TSA : 43,0 % - en population : 31,8 1% OR : 1,61 (p = 0,003) Différences significatives sur les scores des sous-échelles du JSQ-P (TSA > en population) : apnée obstructive du sommeil, parasomnies, insomnie, somnolence diurne excessive Différence non significative sur le score de la sous-échelle perturbations	Limites : Questionnaire sur les problèmes de sommeil rempli par les parents. Il est possible que les parents d'enfants avec TSA aient été plus susceptibles de remarquer les problèmes de sommeil de leur enfant en raison d'une anxiété plus grande au sujet de leur enfant ou d'un suivi plus attentif	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				du rythme circadien		

Tableau 47. Présentation des études sur les troubles gastro-intestinaux associés au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
McElhanon <i>et al.</i> , 2014 (589)	Méta-analyse	Enfants de 0 à 18 ans avec TSA (n = 2 215) comparés à des enfants au développement typique, avec retard de développement, ou fratrie (n = 50 664) 15 études incluses publiées depuis 2000 (huit prospectives)	Pas de critères sur le diagnostic de TSA (ADI-R, ADOS, CARS, dossier médical, déclaration des parents, non spécifié) Pas de critères sur le diagnostic de trouble gastro-intestinal (signalement par les parents ou dossier médical)	Trouble gastro-intestinal général (dix études) : OR : 4,42 [IC ₉₅ % : 1,90 – 10,28] Diarrhée (12 études) : OR : 3,63 [IC ₉₅ % : 1,82 – 7,23] Constipation (neuf études) : OR : 3,86 [IC ₉₅ % : 2,23 – 6,71] Douleurs abdominales (huit études) : OR : 2,45 [IC ₉₅ % : 1,19 – 5,07]	Limites : - seules six études ont utilisé une évaluation standardisée pour le diagnostic de TSA - définition des troubles gastro-intestinaux varie d'une étude à l'autre - aucune étude ne comporte la confirmation des troubles gastro-intestinaux par un évaluateur externe (par exemple : médecin)	3-4

Tableau 48. Présentation des études ayant évalué l'association entre obésité et TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Broder-Fingert <i>et al.</i> , 2014 (492)	Étude transversale	Base de données d'un système de santé américain de 2008 à 2011 337 091 patients âgés de 2 à 20 ans dont 2 976 avec autisme	Autisme, syndrome d'Asperger (CIM-9) Surpoids : IMC ajusté sur l'âge et le sexe compris entre le 85 ^e et le 95 ^e percentile	Prévalence du surpoids : - autisme : 14,8 % OR ajusté : 2,24 (1,74-2,88) - Asperger : 11,1 % OR ajusté : 1,49 (1,12-1,97) - contrôles (référence) : 10,9 % (ajustement sur le sexe, l'âge, l'ethnie, le	Limites : - évaluation des facteurs associés au surpoids et à l'obésité limitée - possible classement erroné des enfants - l'utilisation de	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		ou syndrome d'Asperger et 3 696 contrôles sélectionnés au hasard, ayant une mesure du poids et de la taille lors d'une même consultation en soins primaires	Obésité : IMC $\geq$ 95 ^e percentile	type d'assurance, l'utilisation de médicaments, les troubles associés) Prévalence de l'obésité : - autisme : 23,2 % - OR ajusté : 4,83 (3,85-6,06) - Asperger : 25,3 % - OR ajusté : 5,69 (4,50-7,21) - contrôles (référence) : 6,3 % Les enfants autistes étaient plus susceptibles d'obésité - s'ils étaient plus âgés : 12 à 15 ans : OR : 1,87 (1,33-2,63) ; 16 à 20 ans : 1,94 (1,39-2,71) par rapport aux 6-11 ans - s'ils avaient des troubles du sommeil : 1,23 (1,00-1,53) Les enfants autistes étaient plus susceptibles d'être en surpoids s'ils avaient une assurance publique (OR : 1,55 (1,25-1,89)) Il n'a pas été mis en évidence d'association entre le surpoids / obésité et l'utilisation de médicaments	médicaments (antiépileptiques, antidépresseurs, antipsychotiques, stimulants) a été évaluée sur les données de prescription et non sur des données d'utilisation réelle ou de durée d'utilisation	
Chen <i>et al.</i> , 2010 (491)	Étude transversale	Données de la <i>National Survey of Children's Health</i> – 2003 (enquête téléphonique – États-Unis) 46 707 enfants de 10 à 17 ans dont 247 avec autisme (0,5 %)	Obésité (IMC $>$ 95 ^e percentile pour le sexe et l'âge) Maladies chroniques dont l'autisme (CIM-9)	Prévalence de l'obésité chez les enfants avec autisme : - non ajustée : 21,1 % (14,9-29,0) - ajustée : 23,4 % (23,2-23,6) (ajustement sur l'âge, le sexe, l'ethnie, le revenu, le niveau d'éducation des parents, la structure de la famille, la région) Prévalence globale de l'obésité (tous les enfants) :	Limites : - fondée sur les déclarations des parents (pas d'évaluation pour l'autisme ; poids et taille non mesurés)	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				- ajustée : 14,8 % (14,7-15,0) Prévalence de l'obésité chez les enfants sans maladie chronique : - ajustée : 12,2 % (IC ₉₅ % : 11,5-13,0)		
Curtin <i>et al.</i> , 2005 (493)	Étude rétrospective	Échantillon de 42 dossiers d'enfants avec TSA de 3 à 18 ans entre 1992 et 2003 dans un établissement spécialisé aux États-Unis	Indice de masse corporelle (référence courbe d'évolution de l'IMC du CDC – z score d'IMC pour le sexe et l'âge)	Prévalence du risque d'excès de poids (IMC > 85 ^e percentile) : 35,7 % (21,2 - 50,2) Prévalence de l'excès de poids (IMC > 95 ^e percentile) : 19 % (7,1 - 30,1). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans une population de référence appariée sur l'âge (<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> - NHANES 1999–2002) : - IMC > 85 ^e percentile : 31 % - IMC > 95 ^e percentile : 16 %	Limites : - une analyse de l'excès de poids en relation avec les médicaments utilisés n'a pas été possible en raison du faible nombre d'enfants sous traitement médicamenteux et de la diversité des médicaments utilisés	

Tableau 49. Présentation des études sur les allergies et maladies immunitaires associées au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Zheng <i>et al.</i> , 2016 (494)	Revue systématique et méta-analyse	Dix études observationnelles (cinq études cas témoins, cinq études transversales) Publiées entre 2008 et 2015 ayant estimé la prévalence de l'asthme chez les personnes avec un TSA comparées aux personnes sans TSA	Diagnostic de TSA DSM, ou CIM ; ADI-R, ADOS (auto-déclaré dans deux études) Diagnostic d'asthme CIM-9, critères NIH (évaluation clinique dans une étude)	Prévalence de l'asthme dans les TSA : - études transversales : . TSA : 20,4 % . sans TSA : 15,4 % (p < 0,001) OR combiné : 1,26 (IC ₉₅ % : 0,98–1,61) (p = 0,07) (hétérogénéité modérée entre les études) - études cas-témoins : OR combiné :		

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		175 406 participants dont 8 809 avec TSA Âge moyen 3 – 26 ans		0,98 (IC ₉₅ % : 0,68–1,43) (p = 0,94) (hétérogénéité modérée entre les études) Pas de biais de publication significatif Analyses de sensibilité : Après exclusion de deux études de moindre qualité : résultats inchangés		
Billeci <i>et al.</i> , 2015 (495)	Revue systématique Synthèse descriptive	16 études observationnelles publiées entre 2005 et 2015 ayant estimé la prévalence de la dermatite atopique dans le TSA et vice-versa	Non précisés	- Prévalence de la dermatite atopique isolée chez les personnes avec TSA (< 18 ans) : une étude comparative (TSA / non TSA) en population en faveur (avec prise en compte des facteurs de confusion) ; une série de cas non concluante - Prévalence de la dermatite atopique associée à d'autres manifestations de l'atopie : 14 études ; résultats contradictoires : non significatifs dans cinq études ; significatifs dans neuf études La prévalence de la dermatite atopique dans le TSA allait de 7 % à 64,2 %	Limites : - prévalence de la dermatite atopique estimée avec une analyse univariée ou multivariée - définitions utilisées pour le TSA et la dermatite atopique hétérogènes : . seules six études ont utilisé le DSM ou la CARS . seules quatre études ont utilisé des critères standardisés pour la dermatite atopique - conception des études hétérogène - populations d'enfants différentes en taille et en âge	

Tableau 50. Présentation des études sur les maladies génétiques associées au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Moss <i>et al.</i> , 2009 (496)	Revue systématique	Ont été pris en compte des articles dont le titre indiquait une association entre le TSA et le syndrome concerné	Évaluations standardisées avec de bonnes propriétés psychométriques / critères diagnostiques	Associations les plus fréquemment rapportées : - syndrome de l'X fragile (13 études) - syndrome de Rett (trois études) - sclérose tubéreuse de Bourneville (11 études) Associations moins souvent rapportées (au moins cinq articles retenus) : - trisomie 21 (huit études) - syndrome CHARGE (trois études) - syndrome d'Angelman (deux études) - phénylcétonurie	Non abordés dans la revue	

Tableau 51. Présentation des études sur les anomalies congénitales associées au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Timonen-Soivio <i>et al.</i> , 2015 (502)	Étude de cohorte prospective	868 766 enfants nés en Finlande entre 1987 et 2000 dont 4 449 avec TSA. Chaque cas apparié sur le sexe, lieu de naissance et de résidence à quatre contrôles Données de quatre registres nationaux	Définition des cas CIM-10 (et CIM-9) Autisme infantile, syndrome d'Asperger, TED non spécifiés Anomalies congénitales chromosomiques et structurelles CIM-9 majeures : ayant une répercussion cosmétique ou fonctionnelle sérieuse sur la santé de l'individu	Prévalence des anomalies congénitales majeures : - TSA : 5,4 % - contrôles : 2,5 % OR ajusté : 1,8 (IC₉₅ % : 1,5–2,2) ajustement sur le poids pour l'âge gestationnel Prévalence des anomalies congénitales majeures par catégorie de TSA : - autisme infantile : 5,7 % - OR ajusté : 1,8 (1,2–2,7) - Asperger : 4 % - OR ajusté : 1,6 (1,2–2,2)	Limites : - non-exhaustivité du registre (bien qu'il soit de bonne qualité)	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
			mineures : anomalie physique ayant une répercussion limitée	- TED non spécifiés : 6,6 % OR ajusté : 2,3 (1,7–3,0) Prévalence des anomalies congénitales (mineures et majeures) avec déficience intellectuelle : - autisme infantile : 12,7 % OR ajusté : 2,4 (1,6–3,6) - TED non spécifiés : 19,5 % OR ajusté : 3,7 (2,4–5,7) Prévalence des anomalies congénitales sans déficience intellectuelle : - autisme infantile : 9,0 % OR ajusté : 1,7 (1,3–2,3) - TED non spécifiés : 10,4 % OR ajusté : 2,3 (1,9–2,8),		
Dawson <i>et al.</i> , 2009 (504)	Étude de cohorte	Cohorte mère enfant en population (registre) 465 cas d'enfants avec TSA nés en Australie de l'ouest entre 1980 et 1995 Comparaison (i) aux 481 frères et sœurs sans TSA des cas (ii) à un groupe de 1 313 contrôles tirés au hasard apparié en fréquence sur le sexe avec le groupe de cas ratio 3 : 1	DSM-IV Autisme, Asperger, TED non spécifiés Anomalies congénitales (par système) (<i>British Paediatric Association Classification of Diseases</i>) (diagnostiquées jusqu'à l'âge de 6 ans) Anomalies mineures incluses seulement si elles nécessitent un traitement ou sont défigurantes	Prévalence des anomalies congénitales : - TSA : 11 % - groupe contrôle : 6,4 % OR ajusté : 1,6 (IC₉₅ % : 1,1 – 2,4) (ajustement sur l'année de naissance ; au moment de la naissance : l'âge des parents, le lieu de résidence de la mère ; l'origine ethnique de la mère ; sexe de l'enfant ; grossesse multiple ; rang de naissance ; taille de la famille) OR anomalies congénitales diagnostiquées dans la première année de vie : 1,8 (IC₉₅ % : 1,2 – 2,6) Prévalence des anomalies congénitales par catégorie de TSA :	Limites : - petit nombre de sujets dans certaines catégories d'anomalies congénitales - tous les facteurs de confusion n'ont pas été pris en compte (consommation de tabac pendant la grossesse)	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				Autisme : 12,1 % ORa autisme/contrôles : 1,9 (1,2- 2,9) TED non spécifiés : 13,1 % ORa TED NS/contrôles : 1,9 (0,9-3,8) Asperger : 3 % ORa Asperger/contrôles : 0,4 (0,1-1,8) La plupart des anomalies congénitales étaient plus grandes pour les enfants avec TSA comparé aux contrôles excepté les anomalies gastro-intestinales et les anomalies tégumentaires.		
Schendel <i>et al.</i> , 2009 (505)	Étude de cohorte	Chaînage de trois cohortes : (i) enfants nés entre 1986 et 1993 toujours en vie à 3 ans (293 254) (ii) enfants âgés de 3 à 10 ans ayant des troubles du développement (dont 617 enfants autistes) (iii) enfants ayant des anomalies congénitales majeures diagnostiqués avant 6 ans (9 310)	Définition des cas d'autisme DSM-IV Anomalies congénitales majeures (anomalies structurelles et/ou chromosomiques (CIM-9) présentes à la naissance et repérées avant 6 ans (exclut les anomalies mineures isolées et les anomalies liées à la prématurité)	Prévalence des anomalies congénitales : - enfants autistes : 6,4 % (IC₉₅ % : 4,7–8,7) - enfants non autistes : 3,2 % Distribution des anomalies congénitales chez les enfants autistes : en premier lieu système nerveux central, génito-urinaire, musculo-squelettique et cardiovasculaire. Prévalence des anomalies congénitales chez les enfants autistes (5 % ; IC₉₅ % : 2,6–8,5) plus faible que chez les enfants autistes avec d'autres troubles développementaux (7,4 % ; IC₉₅ % : 5,0–10,6)	Non abordées dans l'article	
Wier <i>et al.</i> , 2006 (503)	Étude de cohorte	417 cas d'autisme et 2 067 contrôles recrutés dans une cohorte d'enfants nés vivants dans un état d'Amérique	CIM-9-CM autisme infantile, Asperger, TED non spécifiés Anomalies congénitales	Fréquence des anomalies congénitales : - TSA : 10,8 % - contrôles : 6,2 % ORa : 1,7 (IC₉₅ % : 1,1 – 2,4) indépendamment de l'âge gestationnel,	L'association observée pour les troubles gastro-intestinaux pourrait être due aux comparaisons multiples (puissance limitée de l'étude	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		du Nord entre 1995 et 1999 (88 163) (registre d'assurance maladie) Groupe contrôle constitué au hasard et apparié en fréquence sur le sexe, l'année et l'hôpital de naissance ratio 5 :1	structurelles diagnostiquées à l'âge de 1 an codes CIM-9-CM (système nerveux central, œil-oreille-visage-cou, cœur, système respiratoire, gastro-intestinales, génito-urinaires, musculo-squelettiques, tégumentaires, chromosomiques	naissances multiples, l'ordre de naissance, l'âge maternel, l'ethnie, l'éducation Toutes les anomalies congénitales par organe ou système étaient plus fréquentes chez les TSA par rapport aux contrôles, mais seules les anomalies gastro-intestinales étaient significativement associées aux TSA (TSA : 1,9 % vs contrôles : 0,4 % ; ORa : 5,1 (IC ₉₅ % : 1,8 – 14,1) En particulier la sténose du pylore (TSA : 1 % vs contrôles : 0,2 % ; p < 0,05)	et grand nombre de tests statistiques réalisés)	

Tableau 52. Présentation des études sur les anomalies du périmètre crânien associées au TSA

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Sacco <i>et al.</i> , 2015 (506)	Revue systématique et méta-analyse	27 études pour le périmètre crânien 1994 – 2014 États-Unis, Europe, Israël Exclut l'autisme syndromique, le syndrome de Rett et les autres diagnostics spécifiques autres que l'autisme idiopathique	DSM-IV (autisme, Asperger, TED non spécifiés) Mesure du périmètre crânien et % macrocéphalie (périmètre crânien > 97 ^e percentile)	Études mesurant le périmètre crânien : - association entre macrocéphalie et autisme : OR : 6,74 [IC ₉₅ % : 5,24–8,67] (hétérogénéité NS, pas de biais de publication) - macrocéphalie : 15,7 % de la population autiste (822/5 225) comparé à 3 % de la population contrôle Études en IRM : - association entre croissance excessive du cerveau et autisme :	Les études en IRM semblent sous-estimer la prévalence de la macrocéphalie. Ceci est vraisemblablement lié à un biais de sélection (les études en IRM ont inclus principalement des personnes autistes de haut niveau).	

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
				OR : 1,93 [IC₉₅ % : 1,68 – 2,20] (hétérogénéité NS, biais de publication). Cette association est plus forte chez les autistes ayant une déficience intellectuelle que chez les autistes de haut niveau (OR : 2,11 [1,74 – 2,11] et OR : 1,65 [1,28 – 2,12]) - croissance cérébrale excessive (taille > +2,5 écart-type) présente chez 9,1 % des personnes autistes - interaction entre l'âge et le volume cérébral confirmant que la macrocéphalie est particulièrement nette pendant la première enfance et que la croissance du cerveau diminue progressivement avec l'âge.		

Tableau 53. Présentation de la revue systématique sur la mortalité

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Woolfenden <i>et al.</i> , 2012 (474)	Revue systématique avec méta-analyse	Études comportant l'observation ≥ 12 mois d'une population définie <i>a priori</i> d'enfants ayant eu un diagnostic de TED, TED non autrement spécifiés/ non spécifiés, autisme atypique, Asperger, Autisme	TSA : CIM-9 ou DSM-III/DSM-III-R	Cinq études comportant une mesure du ratio standardisé de mortalité (SMR) - une étude aux États-Unis (n = 13 111) (510) avec une prolongation du suivi (511) - une étude au Danemark (n = 341) (508) avec prolongation du suivi (509) - une étude en Suède (n = 120) (512)	Limitée par la qualité des études incluses : non prise en compte des facteurs de confusion potentiels	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		(n > 30) Publiées jusqu'en 09/2010		- SMR global (à partir des trois études les plus récentes portant sur les trois populations étudiées) : 2,8 (intervalle de confiance à 95 % : 1,8–4,2) (forte hétérogénéité) - SMR global hommes : 2,1 (IC₉₅ % : 1,7–2,7) (hétérogénéité minimale) - SMR global femmes : 7,2 (IC₉₅ % : 3,0 – 17,2) (hétérogénéité forte)		

Tableau 54. Présentation de l'étude sur le trouble réactionnel de l'attachement

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
Davidson <i>et al.</i> , 2015 (520)	Étude comparative	115 enfants âgés de 5 à 11 ans Groupe TSA : 58 enfants sans antécédents de mesures de protection de l'enfance appariés sur l'âge à un Groupe (historique) trouble réactionnel de l'attachement (TRA) : 67 enfants Objectif : déterminer si les enfants ayant un TSA sans antécédents	TRA (CIM-10 ou DSM-IV) TSA Évaluation par un pédiatre et un orthophoniste ± ADOS	Profil cognitif : - 19/58 (44 %) des enfants TSA avaient un QI verbal bas et QI performance significativement plus élevé. - aucun déficit VQI-PQI dans le groupe TRA. 36/58 enfants du groupe TSA remplissaient les critères centraux du TRA (au <i>Child and Adolescent Psychiatric Assessment</i> – 30 items, entretien semi-structuré avec les parents) : ≥ 2 signes de désinhibition (22) ou d'inhibition (14). Parmi ces 36 enfants, 32 avaient des comportements clairement en faveur d'un TSA. Tous les signes centraux de désinhibition étaient significativement plus fréquents dans le groupe TRA par rapport au groupe TSA. Score total à l'<i>Observation Schedule for RAD</i>	Limites : - deux groupes non contemporains	4

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites	Niveau de preuve
		de maltraitance ont des caractéristiques similaires aux enfants ayant un TRA		significativement plus élevé dans le groupe TRA que dans le groupe TSA (médiane 4 vs 0 ; $p < 0,001$) suggérant que des signes de familiarité sans discrimination sont significativement plus apparents dans le groupe TRA que dans le groupe TSA		

Tableau 55. Présentation des études sur les écrans

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites
Chonchaiya <i>et al.</i> , 2011 (525)	Étude comparative Objectif : donner des recommandations adaptées sur l'usage de la télévision destinées aux parents d'enfants avec TSA	- un groupe de 54 enfants (âge : 2,6 ans) avec TSA (DSM-IV-TR) - un groupe de 56 enfants avec retard de langage (2,1 ans) - un groupe de 84 enfants au développement ordinaire (2,4 ans).	Habitudes de la famille et temps passé à regarder la TV	Les enfants avec TSA : - ont commencé à regarder la TV plus tôt que les enfants au développement ordinaire (6,4 mois vs 12,4 mois ; $p = 0,0001$) [7,2 mois pour les enfants ayant un retard de langage] - ont passé plus de temps à regarder la TV que ceux ayant un retard de langage (4,6 h/j, vs 3,0 h/j ; $p = 0,0001$) et que les enfants au développement ordinaire (4,6 h/j, vs 2,0 h/j ; $p = 0,0001$) - ont été moins susceptibles de regarder la TV avec un accompagnant que les deux autres groupes (absence d'interaction devant la TV : TSA : 79 % ; dév. ordinaire : 13 % ; retard langage 57 %) Les parents d'enfants avec TSA : - ont passé moins de temps à des activités interactives avec leur enfant (5 h/j vs dév. ordinaire 9 h/j et retard langage 7 h/j) - ont passé moins de temps à parler avec leur enfant (2 h/j vs dév. ordinaire : 5,8 h/j et	- petit effectif de l'échantillon - pas d'évaluation standardisée du TSA - pas d'évaluation objective des habitudes par rapport à la TV

Auteur, année, référence,	Design	Population	Critères définition	Résultats	Commentaires / Limites
				retard langage : 3,6 h/j	
Waldman <i>et al.</i> , 2008 (523)	Explorer la possibilité d'un déclencheur environnemental de l'autisme chez des enfants génétiquement vulnérables qui soit associé aux précipitations	Enfants nés dans trois états des États-Unis (Californie, Oregon, Washington) entre 1987 et 1999 âgés de 6 à 18 ans en décembre 2005	Analyse de régression pour explorer la prévalence de l'autisme et le nombre de cas d'autisme en relation avec la moyenne annuelle de précipitations par comté et la quantité de précipitations auxquelles une cohorte de naissance a été exposée jusqu'à ses 3 ans ajusté sur les tendances chronologiques, la taille de la population, le revenu par habitant, et les caractéristiques démographiques	- le taux de prévalence de l'autisme et le nombre d'enfants autistes parmi les enfants scolarisés au niveau d'un comté étaient positivement associés à la moyenne annuelle des précipitations dans le comté considéré - les précipitations auxquelles une cohorte de naissance a été exposée jusqu'aux 3 ans des enfants étaient positivement associées au taux de prévalence de l'autisme subséquent et au nombre d'enfants avec autisme dans les comtés d'Oregon et de Californie ayant un centre régional du développement	Dans les commentaires, l'auteur cite, parmi les déclencheurs environnementaux potentiels, le fait de regarder la télévision et les vidéos dans la petite enfance

Tableau 56. Présentation des études relatives à l'information des familles et l'annonce du diagnostic - Enquêtes auprès de familles

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
McKechanie <i>et al.</i> , 2017 (590) Royaume Uni	Enquête transversale	n = 93 - 76 mères d'enfants de 13 à 22 ans (moy. : 16 ans), scolarisés en milieu ordinaire (39 %) ou spécialisé, en Écosse 50 ≤ QI ≤ 80 (d'après enseignants) Recrutement de convenance via une	- Comportement (<i>Child behaviour Checklist - CBCL</i>) - Communication sociale (<i>Social Communication Questionnaire – SCQ</i> , SCQ- si score < 15) - Qualité de vie (<i>WHOQOL-BREF</i> ; <i>Family Quality of Life</i>)	Groupe 1 (n = 41, TSA-, SCQ-) Groupe 2 (n = 18, TSA+, SCQ+) Groupe 3 (n = 17, TSA-, SCQ+) Groupe 4 (n = 17, enfants au développement typique, QI moy. = 111).	4 Seuil utilisé pour le SCQ = 15 (TED vs non TED) Corrélation négative entre le score SCQ et la qualité de vie et positive entre le score SCQ et le stres maternel, même

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
		enquête scolaire plus large - 17 mères d'enfants témoins appariés sur l'âge (recrutés <i>via</i> les écoles et associations en milieu ordinaire)	<i>Survey - FQoLS</i> - Stress maternel (<i>Family Stress and Coping Interview</i>) - TSA+ si diagnostic de TSA connu des parents	Différence significative entre le Gr4 et les trois autres groupes concernant la qualité de vie <i>WHOQOL</i> et <i>FQoLS</i> . Qualité de vie centrée sur le handicap (<i>FQoLS</i>) significativement plus faible et niveau de stress maternel significativement plus élevé pour le Gr2 et Gr3 vs Gr1 ou Gr4	après contrôle sur les troubles du comportement
Zuckerman <i>et al.</i> , 2015 (542) États-Unis	Enquête quantitative à partir de questionnaire renseigné par les parents (<i>Survey of Pathways to Diagnosis and Services</i>)	Échantillon national représentatif de parents d'enfants non institutionnalisés, entre 6 et 17 ans en 2011, avec un diagnostic de TSA (n = 1 420, dont 924 TSA+DI), DI ou retard de développement (RD) (n = 2 098)	Date des premières inquiétudes parentales (A) Date des premiers échanges avec un professionnel de santé (B) Âge au diagnostic de TSA © Attitude professionnelle (proactive si : effectuée un bilan développemental ; ou oriente vers un spécialiste tel que pédiatre spécialisé dans le développement, psychologue de l'enfant, ergothérapeute ou orthophoniste ; ou échange avec l'école)	TSA vs DI/RD A : 2,1 vs 3 ans B : 2,3 vs 3,2 ans C : 5,2 ans (tout TSA), 4,8 si TSA+DI, 6 ans si TSA sans DI 44 % des enfants avec TSA ont expérimenté un délai ≥ 3 ans entre le premier échange entre parents et professionnels et le diagnostic. 20,2 % vs 28,8 % des professionnels ont utilisé les trois attitudes proactives (AIRR = 0,86 [0,77-0,95]) 32,7 % vs 19,4 % des professionnels ont répondu aux parents qu'il n'y avait rien d'inquiétant ou que le comportement de l'enfant était normal	71 % des parents identifiés par l'enquête nationale ont pu être recontactés Parmi eux, 87 % ont accepté de participer à l'enquête (n = 4 032) Ajustement sur de nombreux facteurs liés à l'enfant ou ses parents.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
				(ORa = 2,16 [1,56-2,97])	
Orfanidou <i>et al.</i> , 2011 (529)	Enquête transversale par questionnaire	Pédopsychiatres du secteur public en France (n = 127) Mères (n = 185) et pères (n = 47) et autres milieu familial (n = 3) d'enfants avec TED (n = 219) dont 28 % ont moins de 6 ans, 46 % entre 6 et 11 ans, 23 % entre 11 et 16 ans et 3 % plus de 20 ans	Questions ouvertes recodées après analyse lexicale et questions fermées	Voir texte	Diffusion des questionnaires <i>via</i> les 331 secteurs de pédopsychiatrie (n= 1 344 pédopsychiatres de secteur public en France - métropole et DOM-TOM) et les 12 CRA existants en 2005-2007 et <i>via</i> les associations de parents Sur-représentations de certaines régions

Annexe 6. Principaux outils de suivi du développement de l'enfant

Ces outils sont destinés à être utilisés par les professionnels de 1^{re} ligne afin de repérer le caractère habituel ou non du développement d'un enfant, et notamment les éventuels signes d'alerte de TSA.

► Évaluation précoce des différents domaines de développement : *baby-test* et autres échelles

Outil	Âge	Étalonnage	Organisation	Auteur	Accès aux ressources
Échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet-Lézine BL-R	2 à 30 mois	+ de 1 000 bébés Quotient de développement global et par domaine	4 domaines : posture, coordination, langage et sociabilité	Brunet et Lézine, 2001	Payant
Échelle de Denver <i>Denver Developmental Screening Test (DDST)</i>	Naissance-6 ans	Version française 1 000 enfants % de réussite	4 domaines : motricité, langage, motricité fine, contact social 105 items	Frankenburg 1967, 1992	Accès libre (site AFPA)
Test simplifié de Gesell	11 tranches d'âge de 4 semaines à 5 ans	Réponse en réussite ou échec	4 domaines : motricité, cognition, langage et développement social	Version simplifiée de l'échelle de Gesell, 1919	Accès libre Test simplifié : http://fmc31200.fr/ee.fr/MG-liens/Pediatric/test_Gesell.pdf Test complet : http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/EchellePed1_3.pdf
Inventaires français du développement communicatif (IFDC)	Évolutions des scores à 12, 18 et 24 mois	Repérage en percentile (du 10 ^e au 90 ^e)	Évaluation des gestes communicatifs et du lexique en compréhension et production	Adaptation des échelles MacArthur Bates (MBCDI) 1991, 1998	Accès libre (sites ministère et AFPA)

Annexe 7. Principaux outils de repérage d'un risque de TSA

Ces outils sont destinés à être utilisés par les professionnels de 1^{re} ligne afin de contribuer à l'évaluation du risque de TSA dans le cadre du repérage du risque de TSA. Cette liste est non exhaustive ; les outils proposés sont ceux qui sont les mieux validés et accessibles en français.

► Chez le jeune enfant

Outil	Auteurs	Échelle	Âge	Accès aux ressources
Modified Checklist Autism for Toddlers M-CHAT	Baron-Cohen, 1992 Robins, Fein et Barton, 2001, 2009	23 items Réponse en oui/non Score de risque (0-2), (3-7) et (8-20)	16-30 mois	Accès libre en ligne http://mchatscreen.com/wp-content/uploads/2015/05/M-CHAT_French_v2.pdf
Modified Checklist Autism for Toddlers Révisé/Follow-up M-CHAT-R/F	Robins, Fein et Barton, 2009 Baduel, 2016	Outils en 2 étapes 20 items Réponse en succès/échec	18-24 mois	Accès libre en ligne http://mchatscreen.com/wp-content/uploads/2015/05/M-CHAT-R_F_French.pdf
Quantitative Checklist for Autism Q-CHAT	Allison <i>et al.</i> , 2012	25 items Échelle d'intensité en 5 points (0-4)	18-24 mois	Accès libre en ligne https://www.autismresearchcentre.com/arc_tests/
Social Communication Questionnaire SCQ	Rutter <i>et al.</i> , 2003	40 items 2 versions vie entière et comportement actuel	À partir de 4 ans avec un âge mental supérieur à 2 ans	Payant

► Chez l'enfant et l'adolescent sans trouble du développement intellectuel

Outil	Auteurs	Administration	Échelle	Âge	Accès aux ressources
Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)	Ehlers, Gillberg, Wing, 1999	Parents, enseignant ou personne qui connaît bien l'enfant	27 items Échelle en 3 points Score seuil à 20	Enfants et adolescents	http://scatn.med.sc.edu/screening/ASSQ.pdf
Autism-spectrum Quotient (AQ)	Baron-Cohen et al., 2001	Auto-administration	50 items Cotation en 4 points Version française score seuil à 26	12-15 ans	https://www.autismresearchcentre.com/arc_tests https://psychology-tools.com/autism-spectrum-quotient/ Version française : http://www.cra-rhone-alpes.org/spip.php?article1693&calendrier_mois=06&calendrier_annee=2017
Social Responsiveness Scale (SRS-2) (Second edition)	Constantino et Gruber, 2005, 2012, 2015	Parents et/ou enseignants	65 items 15-20 minutes Compatible DSM-5	2,5 ans à adulte	Payant (traduction en cours de validation)

Annexe 8. Principaux outils de diagnostic du TSA et d'évaluation de sa sévérité

Outre les critères du DSM-5 (cf. Annexe 3) permettant de poser le diagnostic de TSA et d'apporter une indication indirecte de la sévérité du TSA au travers de l'aide requise pour certains actes de la vie quotidienne, les outils suivants, utilisés par les professionnels de 2^e ou de 3^e ligne, permettent de contribuer à la démarche diagnostique pour identifier un TSA (ADI-R et ADOS-2) et d'évaluer sa sévérité : CARS-2, ECA-R et ECA-N.

Cette liste est non exhaustive ; les outils proposés sont ceux qui sont les mieux validés et accessibles en français.

Il est nécessaire que les professionnels aient une bonne connaissance des signes cliniques de l'autisme et une pratique régulière auprès des personnes avec autisme, acquises soit au cours de leur formation initiale, soit au cours de formation continue spécifique.

► Outils permettant de contribuer au diagnostic de TSA

	ADI-R Entretien pour le diagnostic de l'autisme
Auteurs	Mis au point par Le Couteur <i>et al.</i> (1989), puis remanié par Lord (1989, 1994, 2003). Traduction française en 1996, 2011
Forme	Interview structurée standardisée
Référence psychopathologique	Relations étroites avec les critères de la CIM-10 et du DSM-IV
Référence développementale	Calendrier du développement ordinaire
Évaluation	Permet de décrire les comportements suscitant l'inquiétude en termes d'intensité, de degré de déviance, de fréquence par rapport à ceux du développement ordinaire
Prérequis	Avoir une bonne connaissance du développement ordinaire et de l'autisme Maîtrise des techniques d'entretien et de recueil de données
Qualités psychométriques	Bonne fidélité interjuges (pour le score total, le score par domaine et les différents items) Bonne fidélité test-retest (stabilité avec le temps, peu de sensibilité au changement) Bonne consistance interne Bonnes corrélations avec CARS et ADOS
Administration	Entretien de 1 ^{1/2} à 3 heures qui dépend des compétences cliniques et de l'expérience de l'examineur
Acceptabilité	Bonne acceptabilité par les parents
Indication	L'enfant doit avoir un niveau de développement (un âge mental) au moins égal à 24 mois Focalisation sur la période des 4/5 ans
Biais	Biais de mémorisation (<i>Forward telescoping</i>) pour les indices liés à une forte charge émotionnelle Biais d'interprétation des premières inquiétudes
Organisation	93 items organisés dans 9 domaines Le calcul de l'algorithme en concernera 42
Cotation	Prendre en compte le niveau de développement, l'âge réel de l'enfant et le niveau verbal en expression Deux cotations : « actuellement » et « à tout moment du développement » Deux algorithmes : comportements actuels et diagnostic (<i>Cut-off</i>) Cotation : échelle d'intensité en 4 points (0 = typique)
Prospectif	Peu de modifications profondes de l'instrument à envisager dans les années à venir, par contre nécessité de validation en fonction des changements de classification
Limites	Peu de sensibilité avant 30 mois
Accès aux ressources	Payant

	ADOS-2 <i>Autism Diagnostic Observation Schedule 2^{ed}</i>
Auteurs	Lord <i>et al.</i> , 1989, 1998, 2015 Traduction française
Forme	Mise en situation de l'enfant dans le cadre de saynètes semi-standardisées
Référence psychopathologique	Références au DSM-IV-TR même si la notion de TSA est évoquée explicitement
Référence développementale	Calendrier du développement ordinaire
Évaluation	Permet de décrire les comportements suscitant l'inquiétude en termes d'intensité, de degré de déviance, de fréquence par rapport à ceux du développement ordinaire
Prérequis	Avoir une bonne connaissance du développement ordinaire et de l'autisme Accepter de se faire filmer Compétences à « mettre en scène » l'enfant
Qualités psychométriques	Bonne fidélité interjuges Bonne consistance interne Bonne validité intergroupe Score total : bonnes corrélations avec CARS et ADI et bonne mesure de l'intensité du trouble
Administration	Temps d'administration par module : de 30 à 45 minutes
Acceptabilité	Bonne acceptabilité par l'enfant et les parents
Indication	Cinq modules : module Toddler, 1, 2, 3 et 4 Croisement de 2 critères : âge réel et niveau de compétence linguistique en production
Biais	Collaboration maximale de l'enfant souhaitée Familiarisation de l'observateur avec l'outil Sollicitation des parents en l'absence de participation de l'enfant
Organisation	Une dizaine de situations (saynètes) par module : croisement de 2 critères (degré de structuration du cadre et complexité)
Cotation	Vidéoscooper les rencontres Prise de notes durant la rencontre Cotation en double souhaitable Identifier le niveau de langage expressif Calcul d'un algorithme et conversion en fonction de l'âge réel Calcul d'un score de sévérité (score de comparaison)
Prospectif	Pas d'indices à ce jour
Limites	Le matériel : achat aux USA ou, si transports compliqués, et à des fins de standardisation respecter les propriétés des jouets (taille, couleur, fonction, etc.), interprétation à moduler Une limite importante de cet outil est apparue depuis les nouveaux critères diagnostiques établis par le DSM-5 : un enfant peut être considéré comme ayant un TSA selon les seuils déterminés par l'ADOS-2 alors même que l'axe « stéréotypies et intérêts restreints » ne présente aucun trouble. Or, si cet enfant ne présente pas de stéréotypies ou intérêts restreints, alors il ne remplit pas les critères diagnostiques de TSA selon le DSM-5.
Accès aux ressources	Payant

► Outils évaluant la sévérité du TSA

Outil	CARS-2 <i>Childhood Autism Rating Scale</i>
Auteurs	Schopler <i>et al.</i> , 1980, 1988, Wellman et Love, 2010
Référentiels	Développé à partir de plusieurs bases de référence : Kanner, 1943 ; Creak, 1964 ; Rutter, 1978 ; Ritvo et Freeman, 1978 ; DSM III-R, 1987 ; DSM-IV-TR, 2000.
Qualités psychométriques	Bonne cohérence interne, bonne sensibilité, bonne spécificité, bonne fidélité interjuges, bonne fidélité test-retest, par contre validité de structure à vérifier Coefficient de généralisabilité (qui prend en compte l'enfant, la situation, le coteur et leurs interactions) satisfaisant
Indication et contre-indication	Sujets > 24 mois La note globale est un bon marqueur de la sévérité Mais ce n'est pas un outil de dépistage Et ce n'est pas un outil à finalité diagnostique
Étalonnages	1 606 sujets Normes spécifiques pour chaque groupe : 3 étalonnages : 2-12 ans, 13 ans et +, et global Notes T (M = 50 et $\sigma = 10$) et percentiles
Formes	Deux versions : version standard (ancienne CARS) et version « haut niveau » (langage fonctionnel et QI > 80), accompagnées d'un questionnaire destiné aux parents ou accompagnants comme compléments d'information pour la cotation et les interventions
Organisation	15 items : 14 items et 1 item d'impression générale Dans la version haut niveau : 15 items, dont 4 nouveaux/version classique
Administration	5-10 minutes
Cotation	Échelle d'intensité en 4 points. En utilisant les scores intermédiaires (1,5...) échelle en 7 points. Étendue des scores : 15-60. <i>Cut-off</i> : 30-36 relève d'autisme modéré, > 36 d'un autisme sévère Prendre en compte la fréquence, l'intensité, la singularité et la durée du comportement Peut être cotée en groupe La cotation dépend de la variabilité des comportements échantillonnés et du degré de structuration du cadre. À des fins de standardisation coter à partir d'extraits vidéo issus de situations semi-standardisées sur une durée de 20 à 30 minutes.
Formation	Formation souhaitée
Accès aux ressources	Payant (version française au Canada)

Outil	ECA-R Échelle d'évaluation des comportements autistiques – version révisée
Auteurs	Barthélémy <i>et al.</i> , 1997, J Autism Dev Disorders, 27:139-153
Référentiels	L'ECA-R est issue de l'ECA (20 items) : Barthélémy <i>et al.</i> , 1992, JADD, 22:23-31 et Barthélémy <i>et al.</i> , 1990, J Autism Dev Disorders, 20:189-204. Échelles développées pour compléter la CARS, le DSM-III-R et l'ADI
Qualités psychométriques	Structure factorielle : 2 facteurs principaux « Déficience relationnelle » (13 items) et « Insuffisance modulatrice » (3 items) Le score "Déficience relationnelle", qui a une excellente cohérence interne, mesure la sévérité de l'autisme. Bonne fidélité intercotateurs Sensibilité : 0.74, spécificité : 0.71
Indication et contre-indication	Enfants jusqu'à 12 ans Simplicité de passation Mesure fine de la sévérité de l'autisme Sensible aux variations des comportements au cours du temps Sensible aux modifications induites par les thérapeutiques et les rééducations (McConachie <i>et al.</i> , 2015, <i>Health Technol Assess</i> , 19:1-506)
Étalonnages	136 enfants avec troubles graves du développement (critères DSM-III-R) âgés de 20 mois à 139 mois
Formes	Version révisée
Organisation	29 items dans sa version révisée
Administration	20 minutes.
Cotation	Échelle d'intensité en 5 points qui mesure la fréquence et l'intensité de comportements « cibles » comme le retrait social, les troubles de la communication verbale et non verbale, les comportements répétés, l'intolérance au changement, les réactions paradoxales à l'environnement, les troubles de l'attention et des perceptions... Cotation par tout professionnel formé à la clinique de l'autisme
Formation	Formation à la clinique de l'autisme nécessaire
Accès aux ressources	Payant

Annexe 9. Principaux outils d'évaluation du fonctionnement de l'enfant

Les outils suivants permettent d'évaluer le fonctionnement de l'enfant dans les différents domaines de développement. Cette liste est non exhaustive ; les outils proposés sont ceux qui sont les mieux validés et accessibles en français.

Ils sont utilisés par les professionnels de 2^e ou 3^e ligne, dans le cadre de l'évaluation initiale du fonctionnement au cours de la démarche diagnostique ou lors de l'actualisation des projets personnalisés coordonnés d'interventions éducatives et thérapeutiques dans le suivi ultérieur de l'enfant³⁵.

Pour que la passation de ces épreuves soit adaptée à la situation singulière de chaque enfant et que l'interprétation des résultats tienne compte de ces adaptations, notamment en cas de langage oral peu développé, il est nécessaire que les professionnels aient une bonne connaissance des signes cliniques de l'autisme et une pratique régulière auprès des personnes avec autisme, acquises soit au cours de leur formation initiale, soit au cours de formation continue spécifique.

► Évaluation des intelligences chez l'enfant avec TSA : épreuves standardisées globales et non spécifiques du TSA

Niveau de langage	Épreuve	Étalonnage français	Temps	Organisation	Auteurs
Non verbal	Test non verbal d'intelligence de Snijders-Oonen SON-R	2 ^{1/2} -7 ans Notes standard m = 10, $\sigma = 3$ et M = 100, $\sigma = 15$	> 45 minutes	6 subtests de 15 items Son-Performance Son-Raisonnement	Tellegen, 1943, 1958, 1975, 1988
Non verbal	Progressive matrices couleur CPM ou (PM47)	1998, 1064 enfants de 4 à 11 ^{1/2} ans	20 minutes	Version papier 3 séries 36 items total	Raven, 2008
Non verbal	Progressive matrices couleur encastables CPM-BF	> 4 ans	20 minutes	3 séries 36 items total	Raven, 2008
Non verbal et verbal	Progressive matrices standard SPM ou (PM48)	1938, 1998, 670 enfants de 7 à 11 ^{1/2} ans	20 minutes	5 séries 12 items chacune	Raven, 2008
Non verbal	Échelle non verbale d'intelligence de Wechsler WNC	4 ans - 8 ans Notes standards m=50, $\sigma = 10$ QI percentile	30 minutes	2 versions (2/4 items) Matrices, code, assemblage d'objets, arrangement d'images	Wechsler et Naglieri, 2009
Verbal	Échelle d'intelligence de Wechsler pour la période préscolaire et primaire – 4 ^{ed} WPPSI-IV	Deux étalonnages 2 ^{1/2} ans - 3 ans 11 mois 4 ans à 7 ½ ans	60 minutes	Formes 7 et 15 subtests 3 échelles (indice total, indices principaux et complémentaires)	Wechsler, 2014
Verbal	Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents – 5 ^{ed} WISC-V	6 ans à 16 ans 11 mois	60 minutes (plus courte WISC-IV)	15 subtests (dont 3 nouveaux) Échelle totale et 5 indices : principaux et complémentaires	Wechsler, 2016

³⁵ Se reporter aux recommandations HAS, ANESM. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine ; 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/recommandations_autisme_ted_enfant_adolescent_interventions.pdf

► Intelligences : sévérité du trouble du développement intellectuel

« Les différents niveaux de sévérité du trouble du développement intellectuels sont définis [par le DSM-5] sur la base du fonctionnement adaptatif et non plus sur la note de QI, parce que c'est le fonctionnement adaptatif qui détermine le niveau d'assistance requis. »

Titre	Vineland-II Échelle de comportement adaptatif Vineland (VABS-II)
Auteurs	Doll, 1935, 1968 ; Sparrow, Cicchetti, Balla, 1965, 1984, 2005
Qualités psychométriques	Bonne cohérence interne, validité factorielle confirmatoire, bonne validité discriminante Bonnes corrélations entre les deux formes Corrélations faibles entre QI (Wechsler) et Vineland
Référentiels	American Association on Mental Retardation (AAMR, 2002), DSM-IV-TR (2000), CIF, 2001, 2011
Formes	Entretien semi-structuré ne nécessitant pas la présence du sujet Deux formes : entretien et parent/intervenant
Organisation	Quatre domaines fonctionnels (découpés eux-mêmes en 3 sous-domaines) : communication, vie quotidienne, habiletés sociales et activités physiques, et comportements problématiques (internalisés et externalisés), et 383 items
Objectifs	Appréciation des limitations de l'activité Mesure de l'intensité de la déficience intellectuelle Déterminer des axes d'intervention/compensation Suivi développemental
Étalonnage américain	3 687 sujets issus de 44 États Naissance-90 ans
Étalonnage français	Version française 2015, ECPA Pearson 1 654 questionnaires et 310 sujets témoins
Administration	Entre 30 et 60 minutes et 15 à 30 minutes pour l'interprétation
Cotation	Cotation en 3 points (2 l'activité est effectuée de manière habituelle, 0, jamais réalisée) Pas de bonnes ou mauvaises réponses Ce que fait le sujet habituellement et non ce qu'il serait capable de faire
Scores	Conversion des scores bruts en scores standard par âge chronologique et/ou développemental (sous-domaines) : global, par domaine et sous-domaine Total composite : $m = 100$ et $\sigma = 15$ Sous-domaines : $m = 15$ et $\sigma = 3$
Prérequis	Vérifier la compétence du répondant et bon climat investigateur/répondant Expérience de l'entretien à visée recueil de données et interprétation des tests Définir la « fenêtre développementale » pertinente Formation fortement souhaitée
Prospectif	Vineland 3 sortie aux USA en 2016

► Épreuves cliniques spécifiques au TSA

Épreuves	Référence	Étalonnage	Administration	Organisation	Formation	Auteur
Profil psycho-éducatif PEP-III	Notion d'émergence Profil de développement Intervention éducative	2 ans à 7 ans Âges de développement	45 minutes à 1 heure 30 minutes Cotation en 3 points 172 items	3 catégories Communication et motricité, comportements inadaptés	Nécessaire	Schopler, 1979, 2004, 2008
<i>Sensory Profile</i> Profil sensoriel PS	Traitements sensoriels, modulation et comportements Hyper et hypo-réactions	3 ans à 10 ans 11 mois 1 037 Américains 561 Français	30 minutes pour la version longue 10 minutes pour la courte 125 items	2 versions enfants : longue et courte	Nécessaire	Dunn, 2010
Batterie d'évaluation cognitive et socio-émotionnelle BECS	Positions : Piaget, Bruner et Fischer	4 mois à 24 mois (réparti en 4 périodes)	196 items	16 domaines et 2 profils : cognitif, socio-émotionnel	Nécessaire	Adrien, 2007
Échelle d'évaluation de la communication sociale précoce ECSP	Comportements communicatifs (Bruner et Bates) Positions néo-piagétienne de Fisher	3 à 30 mois Niveaux de développement dans les domaines ciblés	40 minutes 23 situations et 108 items	3 dimensions : Interaction sociale, attention conjointe et régulation du comportement	Nécessaire	Seibert et Hogan, 1982 Guidetti, Tourette, 2009
Échelle d'imitation EI	Couplage perception/action Neurones miroirs	Appréciation de la motricité, relations moyens-buts et synchronie	45 minutes Cotation en 4 points 36 items	3 dimensions : imitation spontanée, sur demande et reconnaissance d'être imité	Nécessaire	Nadel, 2011, 2015
<i>Test of Pretend Play</i> Jeu de faire semblant TOPP	Substitution, attribution et référence d'objets	Américains 1 à 6 ans	45 minutes	2 versions : verbal (+ de 3 ans) et non verbal	Nécessaire	Lewis et Boucher, 1998
Échelle de qualité de vie Par-DD-QoI	Impact d'un trouble du développement sur la qualité de vie parentale	590 parents d'enfants au développement ordinaire 349 parents d'enfants au développement inhabituel	17 items 10 minutes	3 dimensions : Adaptatif, émotionnel et total	-	Raysse, 2011
<i>Aberrant Behavior Checklist</i> ABC	Évaluation des traitements dans les développements retardés	927 personnes en institution 5 à 58 ans	58 items Cotation de 0 à 3 (intensité)	Structure factorielle en 5 facteurs	-	Aman, Sing, Steward et Field, 1985

► Bilan des fonctions psychomotrices ou neuromotrices

Ci-dessous sont proposés, à titre d'exemples possibles, des outils d'évaluation des fonctions psychomotrices, neuromotrices ou des fonctions liées au mouvement, non spécifiques des TSA, mais régulièrement utilisés avec des enfants avec TND.

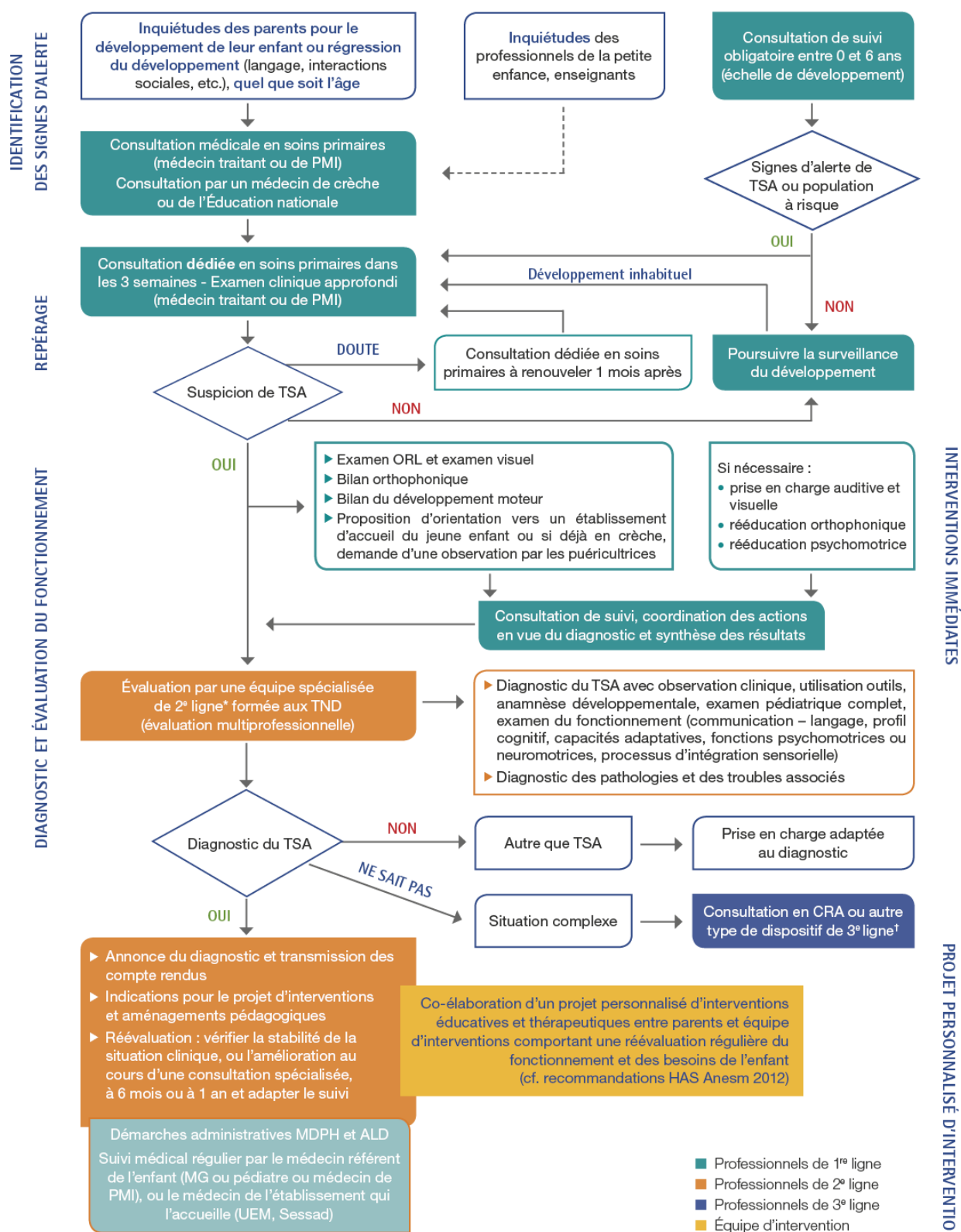
Instruments	Auteur	Indication	Âge	Organisation
Batterie d'évaluation des fonctions neuropsychomotrices de l'enfant NP-MOT	Vaivre-Douret, 2006	Examen de l'intégration sensorielle et des systèmes neuromoteurs	4-8 ans Normes françaises Étalonnage par sexe, par niveau scolaire et par fonction 446 garçons et filles	Items d'observation qualitative et quantitative de 9 fonctions : tonus, motricité globale, latéralité, praxies manuelles, gnosies tactiles, habiletés oculo-manuelles, orientation spatiale, rythme, attention auditive
Développement fonctionnel moteur DF-MOT	Vaivre-Douret, 1999	Évaluation du développement posturo-moteur et de la préhension, coordination visuo-manuelle	0 à 48 mois Normes françaises 123 enfants suivis en longitudinal	Descriptif précis des comportements ciblés et standardisés
Batterie d'évaluation du mouvement chez l'enfant M-ABC2	Adaptation française : Marquet-Doléac, Soppelsa et Albaret, 2016	Évaluation des habiletés motrices : retards et troubles	3-17 ans en tranches d'âges Normes françaises 626 enfants	Trois domaines et 8 épreuves : dextérité manuelle, capacité à viser et attraper, équilibre statique et dynamique
Évaluation rapide de l'écriture BHK et BHK Ado	Version française Charles, Soppelsa et Albaret, 2004 et 2013	Détection précoce des dysgraphies et troubles de l'écriture	Du CP au CM2 837 enfants De la 6 ^e à la 3 ^e 471 sujets Normes françaises	Copie d'un texte de 5 minutes Échelle de 13 items

► Bilan de la communication et du langage

Ci-dessous sont proposés, à titre d'exemples possibles, des outils d'évaluation de la communication et du langage, ainsi que de la pragmatique et des habiletés sociales, certains non spécifiques des TSA, mais régulièrement utilisés avec des enfants avec TND.

Épreuves	Auteurs	Évaluation	Administration	Accès aux ressources
Nouvelles épreuves pour l'examen du langage N-EEL	Chevrie Muller; Piazza; Fournier et Rigoard, 2001	Bilan complet des composantes du langage (compréhension et production) Manque du mot et difficultés d'accès au lexique	3 ans 7 mois à 8 ans 7 mois 17 subtests 2 protocoles Forme P (petits) et G (grands)	Payant
Évaluation des stratégies de compréhension en situation orale O52	Khomsi, 1987	Troubles de la compréhension du langage oral en 52 énoncés	Scores étalonnés pour les 3-7 ans Compréhension immédiate et globale	Accès libre en ligne http://web.ac-reims.fr/dsden52/ercom/documents/ash/tsa_tsl_dyslexie_dyscalculie/comment_se_servir_du_052.pdf
Évaluation clinique des notions langagières fondamentales CELF CDN-F	Version française Wigg <i>et al.</i> 2009	Habiletés en réception et production Très sensible aux difficultés de langage	520 enfants : 4-8 ans et 9-16 ans 19 subtests dont 4 pour obtenir un score de langage fondamental-SLF	Payant
Épreuve de compréhension syntaxico-sémantique E.co.s.se	Lecocq Inspiré du TROG (<i>Test for Reception of Grammar</i> de Bishop, 1983)	Épreuve de compréhension syntaxico-sémantique à l'oral et l'écrit	4-12 ans Étalonnage à l'oral sur 2 100 enfants ; 20 minutes	Payant
<i>Test of Pragmatic Language-2</i> TOPL-2	Phelps-Terasaki et Phelps-Gunn, 2007	Habiletés et déficits pragmatiques	2 cahiers (6 ans à 18 ans 11 mois) 45-60 minutes Normes	Traduction française auprès des CRA
Échelle de vocabulaire en images Peabody EVIP	Dunn, Theriault-Whalen et Dunn, 1993	2 formes A et B de 175 planches chacune Étalonnage canadien sur 2 028 enfants et adolescents	2 ans 6 mois à 18 ans 8-15 minutes 170 items (1 désignation d'images sur 4)	Payant
Outil d'évaluation des précurseurs de la communication COMFOR2 (appelé également ComVoor)	Verpoorten, Noens, et Van Berckelaer-Onnes, 2012	Recommandations sur la mise en place d'une communication augmentée ou alternative	Pas de consigne orale. 45 minutes. 36 items de complexité croissante, organisés en 5 séries de 2 niveaux (sensoriel ou fonctionnel). Chaque item est une tâche de tri, d'encastrement ou d'appariement).	Payant

Annexe 10. Procédures à suivre du repérage au diagnostic de TSA – Parcours



*Équipes de pédopsychiatrie (services de psychiatrie infanto-juvénile dont centres-médico-psychologiques - CMP), services de pédiatrie, centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP), réseaux de soins spécialisés sur le diagnostic et l'évaluation de l'autisme ou praticiens libéraux coordonnés entre eux par un médecin. † Professionnels exerçant en centre ressources autisme (CRA) ou en centre hospitalier pour des avis médicaux spécialisés complémentaires, notamment en neuropédiatrie, génétique clinique et imagerie médicale.

Références

1. Fédération française de psychiatrie, Haute Autorité de Santé, Baghdadli A. Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme. Paris; Saint-Denis La Plaine: FFP; HAS; 2005.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_468812/recommandations-pour-la-pratique-professionnelle-du-diagnostic-de-l-autisme
2. Haute Autorité de Santé. Autisme et autres troubles envahissants du développement. État des connaissances hors mécanismes physiopathologiques, psychopathologiques et recherche fondamentale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme_etat_des_connaissances_argumentaire.pdf
3. American Psychiatric Association. Trouble du spectre de l'autisme. Dans: DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e Edition. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 55-66.
4. Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes. Troisième plan Autisme (2013-2017). Présenté le jeudi 2 mai 2013 par Marie-Arlette Carlotti, ministre déléguée chargée des personnes handicapées et de la lutte contre l'exclusion. Paris : Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes; 2013.
<http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan-autisme2013.pdf>
5. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. Déficiences intellectuelles. Expertise collective. Paris: INSERM; 2016.
<http://presse.inserm.fr/deficiences-intellectuelles-une-expertise-collective-de-linserm/22754/>
6. Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes, Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. Instruction DGCS/SD3B/DGOS/SDR4/CNSA n° 2014-221 du 17 juillet 2014 relative au cadre national de repérage, de diagnostic et d'interventions précoces pour les enfants avec autisme ou autres troubles envahissants du développement prévu par le plan autisme (2013-2017). Bulletin Officiel Santé 2014;2014/8.
7. Haute Autorité de Santé, Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_953959/fr/autisme-et-autres-troubles-envahissants-du-developpement-interventions-educatives-et-therapeutiques-coordonnees-chez-lenfant-et-adolescent
8. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med 2015;45(3):601-13.
9. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, *et al.* Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. Autism Res 2012;5(3):160-79.
10. Idring S, Rai D, Dal H, Dalman C, Sturm H, Zander E, *et al.* Autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: design, prevalence and validity. PLoS One 2012;7(7):e41280.
11. Van Bakel MM, Delobel-Ayoub M, Cans C, Assouline B, Jouk PS, Raynaud JP, *et al.* Low but increasing prevalence of autism spectrum disorders in a French area from register-based data. J Autism Dev Disord 2015;45(10):3255-61.
12. 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. MMWR Surveill Summ 2016;65(3):1-23.
13. Registre des handicaps de l'enfant de Haute-Garonne, Registre du handicap de l'enfant et observatoire périnatal, Vignes C, van Bakel M, Delobel M, Klapouszczak D, *et al.* Prévalence de l'autisme et autres troubles envahissants du développement : données des registres français de population générations 1995-2000. Toulouse: RHE31; 2011.
14. Delobel M, Van Bakel ME, Klapouszczak D, Vignes C, Maffre T, Raynaud JP, *et al.* Prévalence de l'autisme et autres troubles envahissants du développement : données des registres français de population. Générations 1995–2002. Neuropsych Enfance Adolesc 2013;61(1):23-30.
15. Lundström S, Reichenberg A, Anckarsäter H, Lichtenstein P, Gillberg C. Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: prevalence trends over 10 years in general population samples. BMJ 2015;350:h1961.
16. Taylor B, Jick H, Maclaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004-2010 in children aged 8 years. BMJ Open 2013;3(10):e003219.
17. Jensen CM, Steinhausen HC, Lauritsen MB. Time trends over 16 years in incidence-rates of autism spectrum disorders across the lifespan based on nationwide Danish register data. J Autism Dev Disord 2014;44(8):1808-18.
18. Wazana A, Bresnahan M, Kline J. The autism epidemic: fact or artifact? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46(6):721-30.
19. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. The incidence of autism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1997: results from a population-based study. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159(1):37-44.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis. Clinical guideline. London: NICE; 2017.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/resources/autism-spectrum-disorder-in-under-19s-support-and-management-pdf-35109745515205>
21. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition,

referral and diagnosis. [A] Evidence review for factors and neurodevelopmental disorders that increase the likelihood of a diagnosis of autism spectrum disorder. NICE guideline CG128. London: NICE; 2017.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg128/evidence/evidence-review-a-factors-and-neurodevelopmental-disorders-that-increase-the-likelihood-of-a-diagnosis-of-autism-spectrum-disorder-pdf-4716602749>

22. Haute Autorité de Santé. Autisme et autres troubles envahissants du développement. État des connaissances hors mécanismes physiopathologiques, psychopathologiques et recherche fondamentale. Synthèse élaborée par consensus formalisé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme_etat_des_connaissances_synthese.pdf

23. 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* 2017;56(6):466-74.

24. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA* 2014;311(17):1770-7.

25. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The heritability of autism spectrum disorder [letter]. *JAMA* 2017;318(12):1182-4.

26. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57(5):585-95.

27. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism* 2017;8:13.

28. 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* 2017;135(1):29-41.

29. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2011;16(12):1203-12.

30. Sandin S, Hultman CM, Klevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51(5):477-86 e1.

31. National Institute for Health and Care Excellence. Autism in under 19s: recognition, referral and diagnosis. Clinical guideline. London: NICE; 2011.

<http://www.nice.org.uk/guidance/cg128/chapter/1-recommendations>

32. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-703.

33. Haute Autorité de Santé. Valproate de sodium. Commission de la transparence, avis du 8 juin 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf

34. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments contenant du valproate et dérivés. Guide à destination des médecins prescripteurs. Saint-Denis: ANSM; 2015.

35. Direction générale de la santé, Direction générale de l'offre de soins, Direction générale de la cohésion sociale. Instruction n° DGS/PP2/2017/187 du 18 mai 2017 relative au diagnostic et à la prise en charge des enfants exposés in utero au valproate de sodium et à ses dérivés ainsi qu'aux autres antiépileptiques. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2017.

http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/06/cir_42321.pdf

36. Centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'ouest, Odent S. Embryo-foetopathie au valproate. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_embryo-foetopathie_au_valproate.pdf

37. Wang Y, Tang S, Xu S, Weng S, Liu Z. Maternal body mass index and risk of autism spectrum disorders in offspring. A meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:34248.

38. Li YM, Ou JJ, Liu L, Zhang D, Zhao JP, Tang SY. Association between maternal obesity and autism spectrum disorder in offspring: a meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2016;46(1):95-102.

39. Surén P, Gunnes N, Roth C, Bresnahan M, Hornig M, Hirtz D, *et al.* Parental obesity and risk of autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2014;133(5):e1128-38.

40. Gardner RM, Lee BK, Magnusson C, Rai D, Frisell T, Karlsson H, *et al.* Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: results from a Swedish total population and discordant sibling study. *Int J Epidemiol* 2015;44(3):870-83.

41. Xu G, Jing J, Bowers K, Liu B, Bao W. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2014;44(4):766-75.

42. Chen SW, Zhong XS, Jiang LN, Zheng XY, Xiong YQ, Ma SJ, *et al.* Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res* 2016;296:61-9.

43. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, *et al.* Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:322-32.

44. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128(2):344-55.

45. Joseph RM, Korzeniewski SJ, Allred EN, O'Shea TM, Heeren T, Frazier JA, *et al.* Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3).
46. Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, Whitaker AH. Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing <2000 grams. *Pediatrics* 2011;128(5):883-91.
47. Jiang HY, Xu LL, Shao L, Xia RM, Yu ZH, Ling ZX, *et al.* Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2016;58:165-72.
48. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2016;66:31-43.
49. Kobayashi T, Matsuyama T, Takeuchi M, Ito S. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2016;65:170-8.
50. Gentile S. Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods? *J Affect Disord* 2015;182:132-7.
51. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: a Danish national birth cohort study. *Autism Res* 2016;9(9):951-8.
52. Tang S, Wang Y, Gong X, Wang G. A meta-analysis of maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorder risk in offspring. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(9):10418-31.
53. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol* 2014;43(2):443-64.
54. Sundquist J, Sundquist K, Ji J. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder among individuals with a family history of alcohol use disorders. *Elife* 2014;3:e02917.
55. Magnusson C, Lundberg M, Lee BK, Rai D, Karlsson H, Gardner R, *et al.* Maternal vitamin D deficiency and the risk of autism spectrum disorders: population-based study. *BJPsych Open* 2016;2(2):170-2.
56. Mazahery H, Camargo CA, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR. Vitamin D and autism spectrum disorder: a literature review. *Nutrients* 2016;8(4):236.
57. DeVilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, Lee BK. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr* 2015;114(5):663-72.
58. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Norton MH. Birth spacing and risk of autism and other neurodevelopmental disabilities: a systematic review. *Pediatrics* 2016;137(5).
59. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS, *et al.* Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56(5):500-8.
60. Modabbernia A, Mollon J, Boffetta P, Reichenberg A. Impaired gas exchange at birth and risk of intellectual disability and autism: a meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2016;46(5):1847-59.
61. Conti E, Mazzotti S, Calderoni S, Saviozzi I, Guzzetta A. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of autism spectrum disorders? A systematic review. *Hum Reprod* 2013;28(12):3316-27.
62. Flores-Pajot MC, Ofner M, Do MT, Lavigne E, Villeneuve PJ. Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: a review and meta-analysis. *Environ Res* 2016;151:763-76.
63. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, *et al.* A systematic review and meta-analysis of multiple airborne pollutants and autism spectrum disorder. *PLoS One* 2016;11(9):e0161851.
64. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2014;4:e360.
65. Jeddi MZ, Janani L, Memari AH, Akhondzadeh S, Yunesian M. The role of phthalate esters in autism development: a systematic review. *Environ Res* 2016;151:493-504.
66. Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Haley BE, Geier MR. The relationship between mercury and autism: a comprehensive review and discussion. *J Trace Elem Med Biol* 2016;37:8-24.
67. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology* 2014;44:121-31.
68. Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J Inorg Biochem* 2011;105(11):1489-99.
69. Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach JF. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? Commission VII (maladies infectieuses et médecine tropicale). *Bull Acad Natl Méd* 2012;196(6):1177-81.
70. Crafa D, Warfa N. Maternal migration and autism risk: systematic analysis. *Int Rev Psychiatry* 2015;27(1):64-71.
71. Kawa R, Saemundsen E, Lóa Jónsdóttir S, Hellendoorn A, Lemcke S, Canal-Bedia R, *et al.* European studies on prevalence and risk of autism spectrum disorders according to immigrant status-a review. *Eur J Public Health* 2017;27(1):101-10.
72. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(2):CD004407.
73. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis

of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32(29):3623-9.

74. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA* 2015;313(15):1534-40.

75. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins contre la rougeole. *Relevé Epidémio Hebdo* 2017;92(17):205-28.

76. Rai D, Golding J, Magnusson C, Steer C, Lewis G, Dalman C. Prenatal and early life exposure to stressful life events and risk of autism spectrum disorders: population-based studies in Sweden and England. *PLoS One* 2012;7(6):e38893.

77. Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, Huang E, Gerber E. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord* 2008;38(3):481-8.

78. Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, Walters SE, *et al.* Timing of prenatal stressors and autism. *J Autism Dev Disord* 2005;35(4):471-8.

79. Clifford S, Young R, Williamson P. Assessing the early characteristics of autistic disorder using video analysis. *J Autism Dev Disord* 2007;37(2):301-13.

80. Clifford SM, Dissanayake C. The early development of joint attention in infants with autistic disorder using home video observations and parental interview. *J Autism Dev Disord* 2008;38(5):791-805.

81. Colgan SE, Lanter E, McComish C, Watson LR, Crais ER, Baranek GT. Analysis of social interaction gestures in infants with autism. *Child Neuropsychol* 2006;12(4-5):307-19.

82. Maestro S, Muratori F, Cavallaro MC, Pei F, Stern D, Golse B, *et al.* Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1239-45.

83. Baranek GT, Barnett CR, Adams EM, Wolcott NA, Watson LR, Crais ER. Object play in infants with autism: methodological issues in retrospective video analysis. *Am J Occup Ther* 2005;59(1):20-30.

84. Maestro S, Muratori F, Cavallaro MC, Pecini C, Cesari A, Paziente A, *et al.* How young children treat objects and people: an empirical study of the first year of life in autism. *Child Psychiatry Hum Dev* 2005;35(4):383-96.

85. Maestro S, Muratori F, Cesari A, Pecini C, Apicella F, Stern D. A view to regressive autism through home movies. Is early development really normal? *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(1):68-72.

86. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):889-95.

87. Cohen D, Cassel RS, Saint-Georges C, Mahdhaoui A, Laznik MC, Apicella F, *et al.* Do parentese prosody and fathers' involvement in interacting facilitate social interaction in infants who later develop autism? *PLoS One* 2013;8(5):e61402.

88. Ozonoff S, Young GS, Goldring S, Greiss-Hess L, Herrera AM, Steele J, *et al.* Gross motor development, movement abnormalities, and early identification of autism. *J Autism Dev Disord* 2008;38(4):644-56.

89. Maestro S, Muratori F, Cesari A, Cavallaro MC, Paziente A, Pecini C, *et al.* Course of autism signs in the first year of life. *Psychopathology* 2005;38(1):26-31.

90. Goldberg WA, Thorsen KL, Osann K, Spence MA. Use of home videotapes to confirm parental reports of regression in autism. *J Autism Dev Disord* 2008;38(6):1136-46.

91. Phagava H, Muratori F, Einspieler C, Maestro S, Apicella F, Guzzetta A, *et al.* General movements in infants with autism spectrum disorders. *Georgian Med News* 2008;156(3):100-5.

92. Esposito G, Venuti P, Maestro S, Muratori F. An exploration of symmetry in early autism spectrum disorders: analysis of lying. *Brain Dev* 2009;31(2):131-8.

93. Guinchat V, Chamak B, Bonniau B, Bodeau N, Perisse D, Cohen D, *et al.* Very early signs of autism reported by parents include many concerns not specific to autism criteria. *Res Autism Spec Dis* 2012;6(2):589-601.

94. Herlihy L, Knoch K, Vibert B, Fein D. Parents' first concerns about toddlers with autism spectrum disorder. Effect of sibling status. *Autism* 2015;19(1):20-8.

95. Ozonoff S, Macari S, Young GS, Goldring S, Thompson M, Rogers SJ. Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample. *Autism* 2008;12(5):457-72.

96. Chawarska K, Paul R, Klin A, Hannigen S, Dichtel LE, Volkmar F. Parental recognition of developmental problems in toddlers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007;37(1):62-72.

97. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 145. Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2016.
<http://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf>

98. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008;9(5):341-55.

99. Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *Am J Psychiatry* 2010;167(11):1349-56.

100. Carayol J, Schellenberg GD, Dombroski B, Genin E, Rousseau F, Dawson G. Autism risk assessment in siblings of affected children using sex-specific genetic scores. *Mol Autism* 2011;2.

101. Taniai H, Nishiyama T, Miyachi T, Imaeda M, Sumi S. Genetic influences on the broad spectrum of autism: study of proband-ascertained twins. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(6):844-9.

102. Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(10):907-14.

103. 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* 2011;68(11):1095-102.
104. Yirmiya N, Ozonoff S. The very early autism phenotype. *J Autism Dev Dis* 2007;37(1):1-11.
105. Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci* 2005;23(2-3):143-52.
106. Bryson SE, Zwaigenbaum L, McDermott C, Rombough V, Brian J. The autism observation scale for infants. Scale development and reliability data. *J Autism Dev Disord* 2008;38(4):731-8.
107. Christensen L, Hutman T, Rozga A, Young GS, Ozonoff S, Rogers SJ, *et al.* Play and developmental outcomes in infant siblings of children with autism. *J Autism Dev Disord* 2010;40(8):946-57.
108. Gamliel I, Yirmiya N, Jaffe DH, Manor O, Sigman M. Developmental trajectories in siblings of children with autism: cognition and language from 4 months to 7 years. *J Autism Dev Disord* 2009;39(8):1131-44.
109. Georgiades S, Szatmari P, Zwaigenbaum L, Bryson S, Brian J, Roberts W, *et al.* A prospective study of autistic-like traits in unaffected siblings of probands with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 2013;70(1):42-8.
110. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47(6):629-38.
111. Landa RJ, Gross AL, Stuart EA, Bauman M. Latent class analysis of early developmental trajectory in baby siblings of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2012;53(9):986-96.
112. Landa RJ, Stuart EA, Gross AL, Faherty A. Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Child Dev* 2013;84(2):429-42.
113. Lord C, Luyster R, Guthrie W, Pickles A. Patterns of developmental trajectories in toddlers with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol* 2012;80(3):477-89.
114. Messinger D, Young GS, Ozonoff S, Dobkins K, Carter A, Zwaigenbaum L, *et al.* Beyond autism: a baby siblings research consortium study of high-risk children at three years of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52(3):300-8 e1.
115. Mitchell S, Brian J, Zwaigenbaum L, Roberts W, Szatmari P, Smith I, *et al.* Early language and communication development of infants later diagnosed with autism spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27(Suppl 2):S69-S78.
116. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, *et al.* Recurrence risk for autism spectrum disorders: a baby siblings research consortium study. *Pediatrics* 2011;128(3):e488-95.
117. Stone WL, McMahon CR, Yoder PJ, Walden TA. Early social-communicative and cognitive development of younger siblings of children with autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(4):384-90.
118. Yoder P, Stone WL, Walden T, Malesa E. Predicting social impairment and ASD diagnosis in younger siblings of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2009;39(10):1381-91.
119. Zwaigenbaum L, Bryson SE, Szatmari P, Brian J, Smith IM, Roberts W, *et al.* Sex differences in children with autism spectrum disorder identified within a high-risk infant cohort. *J Autism Dev Disord* 2012;42(12):2585-96.
120. Bhat AN, Galloway JC, Landa RJ. Relationship between early motor delay and later communication delay in infants at risk for autism. *Infant Behav Dev* 2012;35(4):838-46.
121. Damiano CR, Nahmias A, Hogan-Brown AL, Stone WL. What do repetitive and stereotyped movements mean for infant siblings of children with autism spectrum disorders? *J Autism Dev Disord* 2013;43(6):1326-35.
122. LeBarton ES, Iverson JM. Fine motor skill predicts expressive language in infant siblings of children with autism. *Dev Sci* 2013;16(6):815-27.
123. Loh A, Soman T, Brian J, Bryson SE, Roberts W, Szatmari P, *et al.* Stereotyped motor behaviors associated with autism in high-risk infants: a pilot videotape analysis of a sibling sample. *J Autism Dev Disord* 2007;37(1):25-36.
124. Mulligan S, White BP. Sensory and motor behaviors of infant siblings of children with and without autism. *Am J Occup Ther* 2012;66(5):556-66.
125. Nickel LR, Thatcher AR, Keller F, Wozniak RH, Iverson JM. Posture development in infants at heightened vs. Low risk for autism spectrum disorders. *Infancy* 2013;18(5):639-61.
126. Cornew L, Dobkins KR, Akshoomoff N, McCleery JP, Carver LJ. Atypical social referencing in infant siblings of children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012;42(12):2611-21.
127. Landa RJ, Holman KC, Garrett-Mayer E. Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(7):853-64.
128. Nadig AS, Ozonoff S, Young GS, Rozga A, Sigman M, Rogers SJ. A prospective study of response to name in infants at risk for autism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(4):378-83.
129. Paul R, Fuerst Y, Ramsay G, Chawarska K, Klin A. Out of the mouths of babes: vocal production in infant siblings of children with ASD. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52(5):588-98.
130. Sheinkopf SJ, Iverson JM, Rinaldi ML, Lester BM. Atypical cry acoustics in 6-month-old infants at risk for autism spectrum disorder. *Autism Res* 2012;5(5):331-9.
131. Cassel TD, Messinger DS, Ibanez LV, Haltigan JD, Acosta SI, Buchman AC. Early social and emotional communication in the infant siblings of children with autism spectrum disorders: an examination of the broad phenotype. *J Autism Dev Disord* 2007;37(1):122-32.

132. Chow SM, Haltigan JD, Messinger DS. Dynamic infant-parent affect coupling during the face-to-face and still-face paradigm: inter- and intra-dyad differences. *Emotion* 2010;10(1):101-14.
133. Hutman T, Chela MK, Gillespie-Lynch K, Sigman M. Selective visual attention at twelve months: signs of autism in early social interactions. *J Autism Dev Disord* 2012;42(4):487-98.
134. Rozga A, Hutman T, Young GS, Rogers SJ, Ozonoff S, Dapretto M, *et al.* Behavioral profiles of affected and unaffected siblings of children with autism: contribution of measures of mother-infant interaction and nonverbal communication. *J Autism Dev Disord* 2011;41(3):287-301.
135. Yirmiya N, Gamliel I, Pilowsky T, Feldman R, Baron-Cohen S, Sigman M. The development of siblings of children with autism at 4 and 14 months: social engagement, communication, and cognition. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47(5):511-23.
136. Wan MW, Green J, Elsabbagh M, Johnson M, Charman T, Plummer F, *et al.* Parent-infant interaction in infant siblings at risk of autism. *Res Dev Disabil* 2012;33(3):924-32.
137. Wan MW, Green J, Elsabbagh M, Johnson M, Charman T, Plummer F, *et al.* Quality of interaction between at-risk infants and caregiver at 12-15 months is associated with 3-year autism outcome. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54(7):763-71.
138. Merin N, Young GS, Ozonoff S, Rogers SJ. Visual fixation patterns during reciprocal social interaction distinguish a subgroup of 6-month-old infants at-risk for autism from comparison infants. *J Autism Dev Disord* 2007;37(1):108-21.
139. Young GS, Merin N, Rogers SJ, Ozonoff S. Gaze behavior and affect at 6 months: predicting clinical outcomes and language development in typically developing infants and infants at risk for autism. *Dev Sci* 2009;12(5):798-814.
140. 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* 2013;74(3):195-203.
141. Guiraud JA, Tomalski P, Kushnerenko E, Ribeiro H, Davies K, Charman T, *et al.* Atypical audiovisual speech integration in infants at risk for autism. *PLoS One* 2012;7(5):e36428.
142. Key AP, Stone WL. Same but different: 9-month-old infants at average and high risk for autism look at the same facial features but process them using different brain mechanisms. *Autism Res* 2012;5(4):253-66.
143. Magrelli S, Jermann P, Noris B, Ansermet F, Hentsch F, Nadel J, *et al.* Social orienting of children with autism to facial expressions and speech: a study with a wearable eye-tracker in naturalistic settings. *Front Psychol* 2013;4:840.
144. Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell CE, Charman T, Murphy D, Johnson MH. Reduced neural sensitivity to social stimuli in infants at risk for autism. *Proc Biol Sci* 2013;280(1758):20123026.
145. Shen MD, Nordahl CW, Young GS, Wootton-Gorges SL, Lee A, Liston SE, *et al.* Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain* 2013;136(Pt 9):2825-35.
146. Wolff JJ, Gu H, Gerig G, Elison JT, Styner M, Gouttard S, *et al.* Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry* 2012;169(6):589-600.
147. Holmboe K, Elsabbagh M, Volein A, Tucker LA, Baron-Cohen S, Bolton P, *et al.* Frontal cortex functioning in the infant broader autism phenotype. *Infant Behav Dev* 2010;33(4):482-91.
148. Noland JS, Steven Reznick J, Stone WL, Walden T, Sheridan EH. Better working memory for non-social targets in infant siblings of children with Autism Spectrum Disorder. *Dev Sci* 2010;13(1):244-51.
149. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(4):257-64.
150. Brimacombe M, Ming X, Lamendola M. Prenatal and birth complications in autism. *Matern Child Health J* 2007;11(1):73-9.
151. Guy A, Seaton SE, Boyle EM, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, *et al.* Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age. *J Pediatr* 2015;166(2):269-75 e3.
152. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M, *et al.* Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 2008;121(4):758-65.
153. Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 2009;154(4):535-40 e1.
154. Moore T, Johnson S, Hennessy E, Marlow N. Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(6):514-20.
155. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J Pediatr* 2010;156(4):525-31.
156. Dudova I, Kasparova M, Markova D, Zemankova J, Beranova S, Urbanek T, *et al.* Screening for autism in preterm children with extremely low and very low birth weight. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:277-82.
157. Stephens BE, Bann CM, Watson VE, Sheinkopf SJ, Peralta-Carcelen M, Bodnar A, *et al.* Screening for autism spectrum disorders in extremely preterm infants. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33(7):535-41.
158. Demark JL, Feldman MA, Holden JJ. Behavioral relationship between autism and fragile x syndrome. *Am J Ment Retard* 2003;108(5):314-26.
159. Kaufmann WE, Cortell R, Kau AS, Bukelis I, Tierney E, Gray RM, *et al.* Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: communication, social interaction, and specific behaviors. *Am J Med Genet A* 2004;129A(3):225-34.

160. Gipson TT, Gerner G, Srivastava S, Poretti A, Vaurio R, Hartman A, *et al.* Early neurodevelopmental screening in tuberous sclerosis complex: a potential window of opportunity. *Pediatr Neurol* 2014;51(3):398-402.
161. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia* 2008;49(11):1865-70.
162. Berg AT, Plioplys S, Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study. *J Child Neurol* 2011;26(5):540-7.
163. Ouss L, Saint-Georges C, Robel L, Bodeau N, Laznik MC, Crespin GC, *et al.* Infant's engagement and emotion as predictors of autism or intellectual disability in West syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(3):143-9.
164. Abbeduto L, McDuffie A, Thurman AJ. The fragile X syndrome-autism comorbidity: what do we really know? *Front Genet* 2014;5:355.
165. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Stone WL, Yirmiya N, Estes A, Hansen RL, *et al.* Early identification of autism spectrum disorder. Recommendations for practice and research. *Pediatrics* 2015;136(Suppl 1):S10-40.
166. Saint-Georges C, Cassel RS, Cohen D, Chetouani M, Laznik MC, Maestro S, *et al.* What studies of family home movies can teach us about autistic infants: A literature review. *Res Autism Spec Dis* 2010;4(3):355-66.
167. Bolton PF, Golding J, Emond A, Steer CD. Autism spectrum disorder and autistic traits in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: precursors and early signs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51(3):249-60.
168. Chamak B, Bonniau B, Oudaya L, Ehrenberg A. The autism diagnostic experiences of French parents. *Autism* 2011;15(1):83-97.
169. Saint-Georges C, Mahdhaoui A, Chetouani M, Cassel RS, Laznik MC, Apicella F, *et al.* Do parents recognize autistic deviant behavior long before diagnosis? Taking into account interaction using computational methods. *PLoS One* 2011;6(7):e22393.
170. Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, *et al.* A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(3):256-66e2.
171. Glascoe FP, Macias MM, Wegner LM, Robertshaw NS. Can a broadband developmental-behavioral screening test identify children likely to have autism spectrum disorder? *Clin Pediatr* 2007;46(9):801-5.
172. Plauché Johnson C, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120(5):1183-215.
173. Möricke E, Swinkels SH, Beuker KT, Buitelaar JK. Predictive value of subclinical autistic traits at age 14-15 months for behavioural and cognitive problems at age 3-5 years. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19(8):659-68.
174. Luyster R, Richler J, Risi S, Hsu WL, Dawson G, Bernier R, *et al.* Early regression in social communication in autism spectrum disorders: a CPEA Study. *Dev Neuropsychol* 2005;27(3):311-36.
175. Muratori F, Apicella F, Muratori P, Maestro S. Intersubjective disruptions and caregiver-infant interaction in early Autistic Disorder. *Res Autism Spec Dis* 2011;5(1):408-17.
176. Mahdhaoui A, Chetouani M, Cassel RS, Saint-Georges C, Parlato E, Laznik MC, *et al.* Computerized home video detection for motherese may help to study impaired interaction between infants who become autistic and their parents. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20(1):e6-18.
177. Apicella F, Chericoni N, Costanzo V, Baldini S, Billeci L, Cohen D, *et al.* Reciprocity in interaction: a window on the first year of life in autism. *Autism Res Treat* 2013;2013:705895.
178. Elsabbagh M, Fernandes J, Jane Webb S, Dawson G, Charman T, Johnson MH, *et al.* Disengagement of visual attention in infancy is associated with emerging autism in toddlerhood. *Biol Psychiatry* 2013;74(3):189-94.
179. Elsabbagh M, Gliga T, Pickles A, Hudry K, Charman T, Johnson MH. The development of face orienting mechanisms in infants at-risk for autism. *Behav Brain Res* 2013;251:147-54.
180. Elsabbagh M, Bedford R, Senju A, Charman T, Pickles A, Johnson MH. What you see is what you get: contextual modulation of face scanning in typical and atypical development. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014;9(4):538-43.
181. Zwaigenbaum L, Thurm A, Stone W, Baranek G, Bryson S, Iverson J, *et al.* Studying the emergence of autism spectrum disorders in high-risk infants: methodological and practical issues. *J Autism Dev Disord* 2007;37(3):466-80.
182. Feinberg E, Augustyn M, Fitzgerald E, Sandler J, Ferreira-Cesar Suarez Z, Chen N, *et al.* Improving maternal mental health after a child's diagnosis of autism spectrum disorder: results from a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168(1):40-6.
183. Taylor JL, Warren ZE. Maternal depressive symptoms following autism spectrum diagnosis. *J Autism Dev Disord* 2012;42(7):1411-8.
184. Osborne LA, McHugh L, Saunders J, Reed P. Parenting stress reduces the effectiveness of early teaching interventions for autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008;38(6):1092-103.
185. Flanagan JE, Landa R, Bhat A, Bauman M. Head lag in infants at risk for autism: a preliminary study. *Am J Occup Ther* 2012;66(5):577-85.
186. Presmanes AG, Walden TA, Stone WL, Yoder PJ. Effects of different attentional cues on responding to joint attention in younger siblings of children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007;37(1):133-44.
187. Sullivan M, Finelli J, Marvin A, Garrett-Mayer E, Bauman M, Landa R. Response to joint attention in toddlers at risk for autism spectrum disorder: a prospective study. *J Autism Dev Disord* 2007;37(1):37-48.

188. Einspieler C, Prechtl HF. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11(1):61-7.
189. Kaur M, Srinivasan SM, Bhat AN. Atypical object exploration in infants at-risk for autism during the first year of life. *Front Psychol* 2015;6.
190. Esposito G, Venuti P, Apicella F, Muratori F. Analysis of unsupported gait in toddlers with autism. *Brain Dev* 2011;33(5):367-73.
191. Einspieler C, Sigafoos J, Bartl-Pokorny KD, Landa R, Marschik PB, Bölte S. Highlighting the first 5 months of life: general movements in infants later diagnosed with autism spectrum disorder or Rett syndrome. *Res Autism Spec Dis* 2014;8(3):286-91.
192. Zappella M, Einspieler C, Bartl-Pokorny KD, Kriebler M, Coleman M, Bolte S, *et al.* What do home videos tell us about early motor and socio-communicative behaviours in children with autistic features during the second year of life--An exploratory study. *Early Hum Dev* 2015;91(10):569-75.
193. Yirmiya N, Charman T. The prodrome of autism: early behavioral and biological signs, regression, peri- and post-natal development and genetics. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(4):432-58.
194. Chinello A, Di Gangi V, Valenza E. Persistent primary reflexes affect motor acts: potential implications for autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2016.
195. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Screening and diagnostic tools for autism spectrum disorder in children: A review of guidelines. Rapid response report. Ottawa: CADTH; 2013.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/RC0461%20Screening%20and%20Diagnosis%20in%20ASD%20Final.pdf>
196. Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, *et al.* A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):694-702.
197. Kleinman JM, Robins DL, Ventola PE, Pandey J, Boorstein HC, Esser EL, *et al.* The modified checklist for autism in toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008;38(5):827-39.
198. Chlebowski C, Robins DL, Barton ML, Fein D. Large-scale use of the modified checklist for autism in low-risk toddlers. *Pediatrics* 2013;131(4):e1121-7.
199. Robins DL, Casagrande K, Barton M, Chen CM, Dumont-Mathieu T, Fein D. Validation of the modified checklist for Autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics* 2014;133(1):37-45.
200. Dietz C, Swinkels S, van Daalen E, van Engeland H, Buitelaar JK. Screening for autistic spectrum disorder in children aged 14-15 months. II: population screening with the early screening of autistic traits questionnaire (ESAT). Design and general findings. *J Autism Dev Disord* 2006;36(6):713-22.
201. Swinkels SH, Dietz C, van Daalen E, Kerkhof IH, van Engeland H, Buitelaar JK. Screening for autistic spectrum in children aged 14 to 15 months. I: the development of the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). *J Autism Dev Disord* 2006;36(6):723-32.
202. Matson JL, Wilkins J, Sharp B, Knight C, Sevin JA, Boisjoli JA. Sensitivity and specificity of the baby and infant screen for children with autism traits (BISCUIT): Validity and cutoff scores for autism and PDD-NOS in toddlers. *Res Autism Spec Dis* 2009;3(4):924-30.
203. Pierce K, Carter C, Weinfeld M, Desmond J, Hazin R, Bjork R, *et al.* Detecting, studying, and treating autism early: the one-year well-baby check-up approach. *J Pediatr* 2011;159(3):458-65 e1-6.
204. Swain NR, Eadie PA, Prior MR, Reilly S. Assessing early communication skills at 12 months: a retrospective study of Autism Spectrum Disorder. *Int J Lang Commun Disord* 2015;50(4):488-98.
205. Rowberry J, Macari S, Chen G, Campbell D, Leventhal JM, Weitzman C, *et al.* Screening for autism spectrum disorders in 12-month-old high-risk siblings by parental report. *J Autism Dev Disord* 2015;45(1):221-9.
206. Turner-Brown LM, Baranek GT, Reznick JS, Watson LR, Crais ER. The first year inventory: a longitudinal follow-up of 12-month-old to 3-year-old children. *Autism* 2013;17(5):527-40.
207. Ben-Sasson A, Habib S, Tirosh E. Feasibility and validity of early screening for identifying infants with poor social-communication development in a well-baby clinic system. *J Pediatr Nurs* 2014;29(3):238-47.
208. Reznick JS, Baranek GT, Reavis S, Watson LR, Crais ER. A parent-report instrument for identifying one-year-olds at risk for an eventual diagnosis of autism: the first year inventory. *J Autism Dev Disord* 2007;37(9):1691-710.
209. Dereu M, Warreyn P, Raymaekers R, Meirsschaut M, Pattyn G, Schietecatte I, *et al.* Screening for autism spectrum disorders in Flemish day-care centres with the checklist for early signs of developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2010;40(10):1247-58.
210. Towle PO, Patrick PA. Autism spectrum disorder screening instruments for very young children: A systematic review. *Autism Res Treat* 2016;2016.
211. Wetherby AM, Brosnan-Maddox S, Peace V, Newton L. Validation of the Infant-Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age. *Autism* 2008;12(5):487-511.
212. Stone WL, Coonrod EE, Turner LM, Pozdol SL. Psychometric properties of the STAT for early autism screening. *J Autism Dev Disord* 2004;34(6):691-701.
213. Olliac B, Crespin G, Laznik MC, Cherif Idrissi EI, Ganouni O, Sarradet JL, Bauby C, *et al.* Infant and dyadic assessment in early community-based screening for autism spectrum disorder with the PREAUT grid. *PLoS One* 2017;12(12):e0188831.
214. Guedeney A, Fermanian J. A validity and reliability study of assessment and screening for sustained withdrawal reaction in infancy: the Alarm Distress Baby scale. *Infant Ment Health J* 2001;22(5):559-75.

215. Guedeney A, Matthey S, Puura K. Social withdrawal behavior in infancy. A history of the concept and a review of published studies using the alarm distress baby scale. *Infant Ment Health J* 2013;34(6):516-31.
216. Wendland J, Gautier AC, Wolff M, Brisson J, Adrien JL. Retrait relationnel et signes précoces d'autisme : étude préliminaire à partir de films familiaux. *Devenir* 2010;22(1):51-72.
217. Snow AV, Lecavalier L. Sensitivity and specificity of the modified checklist for autism in toddlers and the social communication questionnaire in preschoolers suspected of having pervasive developmental disorders. *Autism* 2008;12(6):627-44.
218. Berument SK, Rutter M, Lord C, Pickles A, Bailey A. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *Br J Psychiatry* 1999;175:444-51.
219. 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* 1994;24(5):659-85.
220. Magyar CI, Pandolfi V, Dill CA. An initial evaluation of the Social Communication Questionnaire for the assessment of autism spectrum disorders in children with Down syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33(2):134-45.
221. Kruck J, Rogé B, Lacot E. Adaptation de l'outil SCQ (Social Communication Questionnaire), en langue française : validation sur une population d'enfants de plus de 4 ans. *A.N.A.E.* 2015;27(138):495-9.
222. Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *J Autism Dev Disord* 1999;29(2):129-41.
223. Woodbury-Smith MR, Robinson J, Wheelwright S, Baron-Cohen S. Screening adults for asperger syndrome using the AQ: a preliminary study of its diagnostic validity in clinical practice. *J Autism Dev Disord* 2005;35(3):331-5.
224. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord* 2001;31(1):5-17.
225. Auyeung B, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Allison C. The autism spectrum quotient: children's version (AQ-Child). *J Autism Dev Disord* 2008;38(7):1230-40.
226. Baron-Cohen S, Hoekstra RA, Knickmeyer R, Wheelwright S. The autism-spectrum quotient (AQ) : adolescent version. *J Autism Development Dis* 2006;36(3):343-50.
227. Sonié S, Kassai B, Pirat E, Masson S, Bain P, Robinson J, *et al.* Version française des questionnaires de dépistage de l'autisme de haut niveau ou du syndrome d'Asperger chez l'adolescent : Quotient du spectre de l'autisme, Quotient d'empathie, et Quotient de systématisation. Protocole et traduction des questionnaires. *Presse Méd* 2011;40(4 Pt 1):e181-8.
228. Sonié S, Kassai B, Pirat E, Bain P, Robinson J, Gomot M, *et al.* The French version of the autism-spectrum quotient in adolescents: a cross-cultural validation study. *J Autism Dev Disord* 2013;43(5):1178-83.
229. Constantino JN, Todd RD. Genetic structure of reciprocal social behavior. *Am J Psychiatry* 2000;157(12):2043-5.
230. Constantino JN, Gruber CP, Davis S, Hayes S, Passanante N, Przybeck T. The factor structure of autistic traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45(4):719-26.
231. Bölte S, Poustka F, Constantino JN. Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Res* 2008;1(6):354-63.
232. Duku E, Vaillancourt T, Szatmari P, Georgiades S, Zwaigenbaum L, Smith IM, *et al.* Investigating the measurement properties of the social responsiveness scale in preschool children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2013;43(4):860-8.
233. Pine E, Luby J, Abbacchi A, Constantino JN. Quantitative assessment of autistic symptomatology in preschoolers. *Autism* 2006;10(4):344-52.
234. Dereu M, Roeyers H, Raymaekers R, Meirsschaut M, Warreyn P. How useful are screening instruments for toddlers to predict outcome at age 4? General development, language skills, and symptom severity in children with a false positive screen for autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012;21(10):541-51.
235. García-Primo P, Hellendoorn A, Charman T, Roeyers H, Dereu M, Rogé B, *et al.* Screening for autism spectrum disorders: state of the art in Europe. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(11):1005-21.
236. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer à priori un programme de dépistage ? Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf
237. Organisation mondiale de la santé, Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: OMS; 1970.
<http://www.who.int/iris/handle/10665/41503>
238. Périodicité et contenu des visites médicales et de dépistage obligatoires prévues à l'article L. 541-1 du code de l'éducation. *Bulletin Officiel de l'Education Nationale* ;12 novembre 2015(42).
239. Missions des médecins de l'éducation nationale. *Bulletin Officiel de l'Education Nationale* ;12 novembre 2015(42).
240. UK National Screening Committee. The UK NSC recommendation on Autism screening in children [En ligne]. London: UK National Screening Committee; 2012.
<https://legacyscreening.phe.org.uk/autism>
241. UK National Screening Committee. Screening for autistic spectrum disorders in children under the age of

- five. Policy position statement. London: UK National Screening Committee; 2012.
https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=258
242. Solutions for Public Health, Allaby M, Sharma M. Screening for autism spectrum disorders in children below the age of 5 years. A draft report for the UK National Screening Committee. Oxford: SPH; 2011.
243. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Baumann LC, Davidson KW, Ebell M, *et al.* Screening for autism spectrum disorder in young children: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2016;315(7):691-6.
244. Guevara JP, Gerdes M, Localio R, Huang YV, Pinto-Martin J, Minkovitz CS, *et al.* Effectiveness of developmental screening in an urban setting. *Pediatrics* 2013;131(1):30-7.
245. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(2):237-57.
246. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Fein D, Pierce K, Buie T, Davis PA, *et al.* Early screening of autism spectrum disorder. Recommendations for practice and research. *Pediatrics* 2015;136(Suppl 1):S41-59.
247. American Academy of Pediatrics, Centers for Disease Control and Prevention. Autisme A.L.A.R.M. [En ligne]. Washington: AAP; 2012.
<https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/Committees-Councils-Sections/Council-on-Children-with-Disabilities/Documents/AutismAlarm.pdf>
248. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for autism spectrum disorder in young children. A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: AHRQ; 2016.
<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/1/1066/autismfinals/pdf>
249. Dietz C, Swinkels SH, van Daalen E, van Engeland H, Buitelaar JK. Parental compliance after screening social development in toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(4):363-8.
250. Falkmer T, Anderson K, Falkmer M, Horlin C. Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22(6):329-40.
251. McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingston N, Oono IP, *et al.* Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. *Health Technol Assess* 2015;19(41).
252. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Outils de dépistage et diagnostic des troubles du spectre autistique chez l'enfant : examen des lignes directrices. Rapport en bref d'examen rapide de l'ACMTS. Ottawa: ACMTS; 2013.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/RC0461_RR_RiB_Screening_and_Diagnosis_in_ASD_f.pdf
253. Lord C, Storoschuk S, Rutter M, Pickles A. Using the ADI-R to diagnose autism in preschool children. *Infant Ment Health J* 1993;14(3):234-52.
254. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal BL, DiLavore PC, *et al.* The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 2000;30(3):205-23.
255. Rutter M, le Couteur A, Lord C. ADI-R: Autism diagnostic interview: revised manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 2003.
256. Lecavalier L, Aman MG, Scahill L, McDougle CJ, McCracken JT, Vitiello B, *et al.* Validity of the autism diagnostic interview-revised. *Am J Ment Retard* 2006;111(3):199-215.
257. Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A. Autism from 2 to 9 years of age. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(6):694-701.
258. Tadevosyan-Leyfer O, Dowd M, Mankoski R, Winklosky B, Putnam S, McGrath L, *et al.* A principal components analysis of the Autism Diagnostic Interview-Revised. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(7):864-72.
259. Frazier TW, Youngstrom EA, Kubu CS, Sinclair L, Rezaei A. Exploratory and confirmatory factor analysis of the autism diagnostic interview-revised. *J Autism Dev Disord* 2008;38(3):474-80.
260. Snow AV, Lecavalier L, Houts C. The structure of the autism diagnostic interview-revised: diagnostic and phenotypic implications. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(6):734-42.
261. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Yagi A, Inada N, Kuroda M, Inokuchi E, *et al.* Reliability and validity of autism diagnostic interview-revised, Japanese version. *J Autism Dev Disord* 2013;43(3):643-62.
262. Chawarska K, Klin A, Paul R, Volkmar F. Autism spectrum disorder in the second year: stability and change in syndrome expression. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(2):128-38.
263. De Bildt A, Sytema S, Zander E, Bölte S, Sturm H, Yirmiya N, *et al.* Autism diagnostic interview-revised (ADI-R) algorithms for toddlers and young preschoolers: Application in a non-us sample of 1,104 children. *J Autism Dev Disord* 2015;45(7):2076-91.
264. Moss J, Magiati I, Charman T, Howlin P. Stability of the autism diagnostic interview-revised from pre-school to elementary school age in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008;38(6):1081-91.
265. Kamp-Becker I, Ghahreman M, Smidt J, Remschmidt H. Dimensional structure of the autism phenotype: relations between early development and current presentation. *J Autism Dev Disord* 2009;39(4):557-71.
266. Norris M, Lecavalier L, Edwards MC. The structure of autism symptoms as measured by the autism diagnostic observation schedule. *J Autism Dev Disord* 2012;42(6):1075-86.

267. Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ, Einfeld SL. Screening for autism in young children with developmental delay: an evaluation of the developmental behaviour checklist: early screen. *J Autism Dev Disord* 2008;38(6):1003-10.
268. Ben Itzhak E, Zachor DA. Change in autism classification with early intervention: predictors and outcomes. *Res Autism Spectr Dis* 2009;3(4):967-76.
269. Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P, *et al.* Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9732):2152-60.
270. Gotham K, Pickles A, Lord C. Standardizing ADOS scores for a measure of severity in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39(5):693-705.
271. De Bildt A, Oosterling IJ, van Lang ND, Sytema S, Minderaa RB, van Engeland H, *et al.* Standardized ADOS scores: measuring severity of autism spectrum disorders in a Dutch sample. *J Autism Dev Disord* 2011;41(3):311-9.
272. Shumway S, Farmer C, Thurm A, Joseph L, Black D, Golden C. The ADOS calibrated severity score: relationship to phenotypic variables and stability over time. *Autism Res* 2012;5(4):267-76.
273. Wiggins LD, Barger B, Moody E, Soke G, Pandey J, Levy S. Brief report: the ados calibrated severity score best measures autism diagnostic symptom severity in pre-school children. *J Autism Dev Disord* 2017.
274. Krug DA, Arick J, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psychiatry* 1980;21(3):221-9.
275. Krug DA. Autism screening instrument for educational planning. Examiner's manual. Portland: ASIEP Education Company; 1980.
276. Sponheim E, Spurkland I. Diagnosing childhood autism in clinical practice. *Nord J Psychiatry* 1996;50(1):5-9.
277. Sturmey P, Matson JL, Sevin JA. Brief report: analysis of the internal consistency of three autism scales. *J Autism Dev Dis* 1992;22(2):321-8.
278. Miranda-Linne FM, Melin L. A factor analytic study of the autism behavior checklist. *J Autism Dev Disord* 2002;32(3):181-8.
279. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: childhood autism rating scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980;10(1):91-103.
280. Schopler E, Mesibov GB, Renner BR. The childhood autism rating scale (CARS). Los Angeles: Western Psychological Press; 1988. En attente
281. Schopler E, van Bourgondien ME, Wellman GJ, Love SR. Childhood autism rating scale (CARS2). Second edition. Los Angeles: Western Psychological Press; 2010. En attente
282. Russell PS, Daniel A, Russell S, Mammen P, Abel JS, Raj LE, *et al.* Diagnostic accuracy, reliability and validity of childhood autism rating scale in India. *World J Pediatr* 2010;6(2):141-7.
283. Magyar CI, Pandolfi V. Factor structure evaluation of the childhood autism rating scale. *J Autism Dev Disord* 2007;37(9):1787-94.
284. Stella J, Mundy P, Tuchman R. Social and nonsocial factors in the childhood autism rating scale. *J Autism Dev Disord* 1999;29(4):307-17.
285. Moulton E, Bradbury K, Barton M, Fein D. Factor analysis of the childhood autism rating scale in a sample of two year olds with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2016.
286. Dawkins T, Meyer AT, van Bourgondien ME. The relationship between the childhood autism rating scale: second edition and clinical diagnosis utilizing the DSM-IV-TR and the DSM-5. *J Autism Dev Disord* 2016;46(10):3361-8.
287. Park EY, Kim J. Factor structure of the childhood autism rating scale as per DSM-5. *Pediatr Int* 2016;58(2):139-45.
288. Darrou C, Pry R, Pernon E, Michelon C, Aussilloux C, Baghdadli A. Outcome of young children with autism. Does the amount of intervention influence developmental trajectories? *Autism* 2010;14(6):663-77.
289. Barthélémy C, Roux S, Adrien JL, Hameury L, Guérin P, Garreau B, *et al.* Validation of the revised behavior summarized evaluation scale. *J Autism Dev Disord* 1997;27(2):139-53.
290. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Williams K. A systematic review of the diagnostic stability of autism spectrum disorder. *Res Autism Spec Dis* 2012;6(1):345-54.
291. National Institute for Health and Care Excellence. Autism diagnosis in children and young people. Evidence update 40. Manchester: NICE; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128/evidence/evidence-update-pdf-183224557>
292. Fein D, Barton M, Eigsti IM, Kelley E, Naigles L, Schultz RT, *et al.* Optimal outcome in individuals with a history of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54(2):195-205.
293. Ozonoff S, Young GS, Landa RJ, Brian J, Bryson S, Charman T, *et al.* Diagnostic stability in young children at risk for autism spectrum disorder: a baby siblings research consortium study. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56(9):988-98.
294. Wechsler D. WISC-V Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents. Cinquième édition. Adaptation française ECPA. Montreuil: ECPA; 2016.
295. Baghdadli A, Assouline B, Sonié S, Pernon E, Darrou C, Michelon C, *et al.* Developmental trajectories of adaptive behaviors from early childhood to adolescence in a cohort of 152 children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012;42(7):1314-25.
296. Tassé MJ, Maurice PR. Étude de la stabilité et de la concordance de l'Échelle québécoise de comportements

adaptatifs. Rev Francophone Déficience Intellect 1993;4(1):57-67.

297. Morin D, Maurice C. Élaboration de la version scolaire de l'échelle québécoise de comportements adaptatifs (ÉQCA-VS). Rev Francophone Déficience Intellect 2001;12(1):7-20.

298. Nihira K, Leland H, Lambert NM. AAMR adaptive behavior scale : residential and community. 2nd Edition. Austin: Pro-Ed; 1993.

299. Brown L, Leight J. Adaptive behavior inventory. Austin: Pro-Ed; 1986.

300. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland-II échelle d'évaluation du comportement socio adaptatif de Vineland. Adaptation française ECPA. Montreuil: ECPA Pearson; 2015.

301. Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland adaptive behavior scales: survey form manual. Circle Pines: American Guidance Service; 1984.

302. Bruininks RH, Woodcock RW, Weatherman RE, Hill BK. Scales of Independent Behavior – Revised (SIB-R). Chicago: Riverside Publishing; 1996.

303. Harrison P. Adaptive Behavior Assessment System (ABAS): school kit. San Antonio: Psychological Corporation; 2000.

304. Harrison P, Oakland T. Adaptive behavior assessment system (ABAS-II). San Antonio: Psychological Corporation; 2003.

305. Brunet O, Lézine I. BLR Echelle de développement psychomoteur de la première enfance. Montreuil: ECPA; 2001.

<https://www.ecpa.fr/psychologie-clinique/test.asp?id=1416#>

306. Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. J Pediatr 1967;71(2):181-91.

307. Drachler M, Marshall T, de Carvalho Leite JC. A continuous-scale measure of child development for population-based epidemiological surveys: a preliminary study using Item Response Theory for the Denver Test. Paediatr Perinat Epidemiol 2007;21(2):138-53.

308. Brodzinsky DM, Elias MJ, Steiger C, Simon J, Gill M, Hitt JC. Coping scale for children and youth. Scale development and validation. J Appl Dev Psychol 1992;13(2):195-214.

309. Bovet F, Danjou G, Langue J, Moretto M, Tockert E, Kern S. Les inventaires français du développement communicatif (IFDC): un nouvel outil pour évaluer le développement communicatif du nourrisson. Méd Enfance 2005(6).

310. Brunet O, Lézine I. Le développement psychologique de la première enfance. Paris: Presses universitaires de France; 1951.

311. Raven JC. Mental tests used in genetic studies: The performance of related individuals on tests mainly educative and mainly reproductive [MSc Thesis]. London: University of London.; 1936.

312. Raven J, Raven JC, Court JH. Manual for raven's progressive matrices and vocabulary scales. Section 1: general overview. San Antonio: Harcourt Assessment; 2003.

313. Raven J, Raven JC, Court JH. Manual for raven's progressive matrices and vocabulary scales. Section 2: the coloured progressive matrices. San Antonio: Harcourt Assessment; 1998.

314. Mottron L. The power of autism. Nature 2011;479(7371):33-5.

315. Harris SL. The vineland adaptive behavior scales for young children with autism. Spec Care Serv Schools 1995;10(1):45-54.

316. Paul R, Miles S, Cicchetti D, Sparrow S, Klin A, Volkmar F, et al. Adaptive behavior in autism and pervasive developmental disorder-not otherwise specified. Microanalysis of scores on the vineland adaptive behavior scales. J Autism Dev Disord 2004;34(2):223-8.

317. Schopler E, Lansing MD, Reichler RJ, Marcus LM. Examiner's manual of psychoeducational profile. 3rd Edition. Austin: Pro-Ed Incorporation; 2005.

318. Fu CP, Chen KL, Tseng MH, Chiang FM, Hsieh CL. Reliability and validity of the psychoeducational profile-third edition caregiver report in children with autism spectrum disorders. Res Autism Spec Dis 2012;6(1):115-22.

319. Fu CP, Hsieh CL, Tseng MH, Chen YL, Huang WT, Wu PC, et al. Inter-rater reliability and smallest real difference of the chinese psychoeducational profile-third edition for children with autism spectrum disorder. Res Autism Spec Dis 2010;4(1):89-94.

320. Chen KL, Chiang FM, Tseng MH, Fu CP, Hsieh CL. Responsiveness of the psychoeducational profile-third edition for children with autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord 2011;41(12):1658-64.

321. Adrien JL. Batterie d'évaluation cognitive et socio émotionnelle (BECS). Montreuil: Pearson-Éditions ; 2007.

322. Bernard MA, Thiébaud E, Mazetto C, Nassif MC, Costa Coelho de Souza MT, Nader-Grosbois N, et al. L'hétérogénéité du développement cognitif et socio-émotionnel d'enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme en lien avec la sévérité des troubles. Neuropsych Enfance Adolesc 2016;64(6):376-82.

323. Thiébaud E, Adrien JL, Blanc R, Barthelemy C. The social cognitive evaluation battery for children with autism: a new tool for the assessment of cognitive and social development in children with autism spectrum disorders. Autism Res Treat 2010;2010:875037.

324. Dunn W. The level and nature of autistic intelligence. San Antonio: Psychological Corporation; 1999.

325. Brown T, Leo M, Austin DW. Discriminant validity of the sensory profile in Australian children with autism spectrum disorder. Phys Occup Ther Pediatr 2008;28(3):253-66.

326. O'Brien J, Tsermentseli S, Cummins O, Happé F, Heaton P, Spencer J. Discriminating children with autism from children with learning difficulties with an adaptation of

the short sensory profile. *Early Child Dev Care* 2009;179(4):383-94.

327. Wiggins LD, Robins DL, Bakeman R, Adamson LB. Brief report: sensory abnormalities as distinguishing symptoms of autism spectrum disorders in young children. *J Autism Dev Disord* 2009;39(7):1087-91.

328. Lewis V. *Manual of the test of pretend play*. London: Harcourt Brace; 1997.

329. Clift S, Stagnitti K, DeMello L. A validation study of the test of pretend play using correlational and classificational analyses. *Child Lang Teach Ther* 1998;14(2):199-209.

330. Nadel J. *Imiter pour grandir*. Paris: Dunod; 2015.

331. Aman MG, Singh NN. *ABC-2 Aberrant behavior checklist*. Second edition. East Aurora: Slosson Educational Publications; 1986.

332. Sigafoos J, Pittendreigh N, Pennell D. Parent and teacher ratings of challenging behaviour in young children with developmental disabilities. *Br J Learn Disabil* 1997;25(1):13-7.

333. Brinkley J, Nations L, Abramson RK, Hall A, Wright HH, Gabriels R, et al. Factor analysis of the aberrant behavior checklist in individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007;37(10):1949-59.

334. Karabekiroglu K, Aman MG. Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers. *Child Psychiatry Hum Dev* 2009;40(1):99-110.

335. Achenbach TM, Dumenci L. Advances in empirically based assessment: revised cross-informant syndromes and new DSM-oriented scales for the CBCL, YSR, and TRF: comment on Lengua, Sadowksi, Friedrich, and Fischer (2001). *J Consult Clin Psychol* 2001;69(4):699-702.

336. Raysse P. *Troubles du développement de l'enfant et qualité de vie familiale [Thèse de doctorat de psychologie du développement]*. Montpellier: Université Paul Valéry Montpellier 3; 2011.

337. Wodka EL, Mathy P, Kalb L. Predictors of phrase and fluent speech in children with autism and severe language delay. *Pediatrics* 2013;131(4):e1128-34.

338. Organisation mondiale de la santé, Centre technique national d'études et de recherche sur les handicaps et inadaptations. *CIF-EA Classification internationale du fonctionnement du handicap et de la santé*. Version pour enfants et adolescents. Genève: OMS; 2007.

339. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Paris: Masson; 2003.

340. Levy SE, Giarelli E, Lee LC, 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* 2010;31(4):267-75.

341. Kantzer AK, Fernell E, Gillberg C, Miniscalco C. Autism in community pre-schoolers: developmental profiles. *Res Dev Disabil* 2013;34(9):2900-8.

342. Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Res Dev Disabil* 2010;31(6):1543-51.

343. Huisman-van Dijk HM, van de Schoot R, Rijkeboer MM, Mathews CA, Cath DC. The relationship between tics, OC, ADHD and autism symptoms: a cross-disorder symptom analysis in Gilles de la Tourette syndrome patients and family members. *Psychiatry Res* 2016;237:138-46.

344. Lamanna AL, Craig F, Matera E, Simone M, Buttiglione M, Margari L. Risk factors for the existence of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1559-67.

345. Bartak L, Rutter M. Differences between mentally retarded and normally intelligent autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1976;6(2):109-20.

346. Mottron L. *L'intervention précoce pour enfants autistes. Nouveaux principes pour soutenir une autre intelligence*. Sprimont: Mardaga; 2016.

347. Gillberg C, Fernell E. Autism plus versus autism pure. *J Autism Dev Disord* 2014;44(12):3274-6.

348. Visser JC, Rommelse NN, Greven CU, Buitelaar JK. Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in early childhood. A review of unique and shared characteristics and developmental antecedents. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:229-63.

349. American Psychiatric Association. *DSM III. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd Edition. Arlington: APA; 1980.

350. American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, Schalock RL, Buntinx W, Borthwick-Duffy SA, Luckasson R, Snell M, et al. *User's guide: mental retardation. Definition, classification, and systems of supports*. 10th Edition. Washington: AAIDD; 2002.

https://books.google.fr/books?id=i7tG2ID4vCwC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

351. American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, Schalock RL, Borthwick-Duffy SA, Bradley VJ, Buntinx WH, Coulter DL, et al. *Intellectual disability: Definition, classification, and systems of supports*. 11th Edition. Washington: AAIDD; 2010.

[https://aaidd.org/publications/bookstore-home/product-listing/intellectual-disability-definition-classification-and-systems-of-supports-\(11th-edition\)#.WaUsjLJJaUm](https://aaidd.org/publications/bookstore-home/product-listing/intellectual-disability-definition-classification-and-systems-of-supports-(11th-edition)#.WaUsjLJJaUm)

352. American Psychiatric Association. *DSM V. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington: APA; 2013.

353. Flynn JR. *What is Intelligence?* Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

354. Te Nijenhuis J, van der Flier H. Is the Flynn effect on g?: A meta-analysis. *Intelligence* 2013;41(6):802-7.

355. Dickens WT, Flynn JR. Heritability estimates versus large environmental effects: the IQ paradox resolved. *Psychol Rev* 2001;108(2):346-69.

356. Kanaya T, Scullin MH, Ceci SJ. The Flynn effect and U.S. policies: the impact of rising IQ scores on American society via mental retardation diagnoses. *Am Psychol* 2003;58(10):778-90.
357. Dutton E, Lynn R. A negative Flynn effect in France, 1999 to 2008–9. *Intelligence* 2015;51:67-70.
358. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil* 2011;32(2):419-36.
359. McCarthy J, O'Hara J. Ill-health and intellectual disabilities. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24(5):382-6.
360. Harris JC. Intellectual disability : understanding its development, causes, classification, evaluation, and treatment. Oxford: Oxford University Press; 2006.
361. Zigler E, Hodapp R. Understanding mental retardation. Cambridge: Cambridge University Press; 1986.
362. Strømme P, Hagberg B. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(2):76-86.
363. Stoneman Z, Gavidia-Payne S. Marital adjustment in families of young children with disabilities: associations with daily hassles and problem-focused coping. *Am J Ment Retard* 2006;111(1):1-14.
364. Crnic KA, Greenberg MT. Minor parenting stresses with young children. *Child Dev* 1990;61(5):1628-37.
365. Dumas JE, Wolf LC, Fisman SN, Culligan A. Parenting stress, child behavior problems, and dysphoria in parents of children with autism, down syndrome, behavior disorders, and normal development. *Exceptionality* 1991;2(2):97-110.
366. Handen BL. Intellectual disability (mental retardation). Dans: Mash EJ, Barkley RA, ed. *Assessment of childhood disorders*. New York: Guilford; 2007. p. 551-97.
367. Visootsak J, Warren ST, Anido A, Graham JM. Fragile X syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 2005;44(5):371-81.
368. McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard* 1987;92(3):243-54.
369. Pry R, Juhel J, Bodet J, Baghdadli A. Stabilité et changement du retard mental chez le jeune autiste. *Enfance* 2005;57(3):270-7.
370. Gottlieb G, Blair C. How early experience matters in intellectual development in the case of poverty. *Prev Sci* 2004;5(4):245-52.
371. Tureck K, Matson JL, Cervantes P, Konst MJ. An examination of the relationship between autism spectrum disorder, intellectual functioning, and comorbid symptoms in children. *Res Dev Disabil* 2014;35(7):1766-72.
372. Vygotsky LS. The problem of mental retardation. Dans: Vygotsky LS, ed. *The collected works of L.S. Vygotsky*. Volume 2. The fundamentals of defectology. New York: Plenum; 1935. p. 220-40.
373. Zigler E. The individual with mental retardation as a whole person. Dans: Zigler E, ed. *Personality development in individuals with mental retardation*. Cambridge : Cambridge University Press; 1999.
374. Wehmeyer ML, Buntinx WH, Lachapelle Y, Luckasson RA, Schalock RL, Verdugo MA, *et al.* The intellectual disability construct and its relation to human functioning. *Intellect Dev Disabil* 2008;46(4):311-8.
375. Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. Middle-school-age outcomes in children with very low birthweight. *Child Dev* 2000;71(6):1495-511.
376. Hodapp RM, Dykens EM. Mental retardation. Dans: Mash EJ, Barkley RA, ed. *Child psychopathology*. 2nd Edition. New York: Guilford; 2003. p. 486-519.
377. Ramtekkar UP. DSM-5 Changes in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: Implications for comorbid sleep issues. *Children* 2017;4(8).
378. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, *et al.* Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 2006;368(9531):210-5.
379. Zablotsky B, Bramlett MD, Blumberg SJ. The co-occurrence of autism spectrum disorder in children with ADHD. *J Atten Disord* 2017.
380. Beckman L, Janson S, von Kobyletzki L. Associations between neurodevelopmental disorders and factors related to school, health, and social interaction in schoolchildren. Results from a Swedish population-based survey. *Disabil Health J* 2016;9(4):663-72.
381. Takahashi K, Miyatake N, Kurato R, Takahashi N. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and/or autism spectrum disorder and its relation to lifestyle in female college students. *Environ Health Prev Med* 2016;21(6):455-9.
382. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26(9):1093-103.
383. Chan HL, Liu WS, Hsieh YH, Lin CF, Ling TS, Huang YS. Screening for attention deficit and hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and developmental delay in Taiwanese aboriginal preschool children. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2521-6.
384. Bonatto SJ, Kerner M, Merelles S, Pereira Pondé M. The prevalence of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in parents of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Res* 2016;240:1-3.
385. Green JL, Rinehart N, Anderson V, Nicholson JM, Jongeling B, Sciberras E. Autism spectrum disorder symptoms in children with ADHD. A community-based study. *Res Dev Disabil* 2015;47:175-84.

386. Green JL, Sciberras E, Anderson V, Efron D, Rinehart N. Association between autism symptoms and functioning in children with ADHD. *Arch Dis Child* 2016;101(10):922-8.
387. Mansour R, Dovi AT, Lane DM, Loveland KA, Pearson DA. ADHD severity as it relates to comorbid psychiatric symptomatology in children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Res Dev Disabil* 2017;60:52-64.
388. Ghirardi L, Brikell I, Kuja-Halkola R, Freitag CM, Franke B, Asherson P, *et al.* The familial co-aggregation of ASD and ADHD: a register-based cohort study. *Mol Psychiatry* 2017.
389. Matsuura N, Ishitobi M, Arai S, Kawamura K, Asano M, Inohara K, *et al.* Distinguishing between autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder by using behavioral checklists, cognitive assessments, and neuropsychological test battery. *Asian J Psychiatr* 2014;12:50-7.
390. Biscaldi M, Bednorz N, Weissbrodt K, Saville CWN, Feige B, Bender S, *et al.* Cognitive endophenotypes of attention deficit/hyperactivity disorder and intra-subject variability in patients with autism spectrum disorder. *Biol Psychol* 2016;118:25-34.
391. Lai CLE, Lau Z, Lui SSY, Lok E, Tam V, Chan Q, *et al.* Meta-analysis of neuropsychological measures of executive functioning in children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorder. *Autism Res* 2017;10(5):911-39.
392. Goldstein S, Schwabach AJ. The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord* 2004;34(3):329-39.
393. Wang X, Wang S, Fan Y, Huang D, Zhang Y. Speech-specific categorical perception deficit in autism. An Event-Related Potential study of lexical tone processing in Mandarin-speaking children. *Sci Rep* 2017;7:43254.
394. Craig F, Margari F, Legrottaglie AR, Palumbi R, de Giambattista C, Margari L. A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1191-202.
395. Sokolova E, Oerlemans AM, Rommelse NN, Groot P, Hartman CA, Glennon JC, *et al.* A causal and mediation analysis of the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD). *J Autism Dev Disord* 2017;47(6):1595-604.
396. Colombi C, Ghaziuddin M. Neuropsychological characteristics of children with mixed autism and ADHD. *Autism Res Treat* 2017;2017.
397. Miller M, Iosif AM, Young GS, Hill MM, Ozonoff S. Early detection of ADHD: insights from infant siblings of children with autism. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2016:1-8.
398. Singh K, Zimmerman AW. Sleep in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22(2):113-25.
399. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder. *Psychol Med* 2016;46(4):699-716.
400. Gonzalez-Gadea ML, Chennu S, Bekinschtein TA, Rattazzi A, Beraudi A, Tripicchio P, *et al.* Predictive coding in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurophysiol* 2015;114(5):2625-36.
401. Van Dongen EV, von Rhein D, O'Dwyer L, Franke B, Hartman CA, Heslenfeld DJ, *et al.* Distinct effects of ASD and ADHD symptoms on reward anticipation in participants with ADHD, their unaffected siblings and healthy controls: a cross-sectional study. *Mol Autism* 2015;6:48.
402. Tick B, Colvert E, McEwen F, Stewart C, Woodhouse E, Gillan N, *et al.* Autism spectrum disorders and other mental health problems. Exploring etiological overlaps and phenotypic causal associations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(2):106-13 e4.
403. Foss-Feig JH, Kwakye LD, Cascio CJ, Burnette CP, Kadiyar H, Stone WL, *et al.* An extended multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders. *Exp Brain Res* 2010;203(2):381-9.
404. Fournier KA, Hass CJ, Naik SK, Lodha N, Cauraugh JH. Motor coordination in autism spectrum disorders: a synthesis and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2010;40(10):1227-40.
405. Miyahara M. Meta review of systematic and meta analytic reviews on movement differences, effect of movement based interventions, and the underlying neural mechanisms in autism spectrum disorder. *Front Integr Neurosci* 2013;7(16).
406. Noterdaeme M, Mildenerberger K, Minow F, Amorosa H. Evaluation of neuromotor deficits in children with autism and children with a specific speech and language disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2002;11(5):219-25.
407. Pan CY, Tsai CL, Chu CH. Fundamental movement skills in children diagnosed with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 2009;39(12):1694-705.
408. Van Swieten LM, van Bergen E, Williams JH, Wilson AD, Plumb MS, Kent SW, *et al.* A test of motor (not executive) planning in developmental coordination disorder and autism. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2010;36(2):493-9.
409. Matson ML, Matson JL, Beighley JS. Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Res Dev Disabil* 2011;32(6):2304-8.
410. Esposito G, Pasca SP. Motor abnormalities as a putative endophenotype for Autism Spectrum Disorders. *Front Integr Neurosci* 2013;7.
411. Kopp S, Beckung E, Gillberg C. Developmental coordination disorder and other motor control problems in girls with autism spectrum disorder and/or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil* 2010;31(2):350-61.
412. Sutera S, Pandey J, Esser EL, Rosenthal MA, Wilson LB, Barton M, *et al.* Predictors of optimal outcome in toddlers diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007;37(1):98-107.

413. Jasmin E, Couture M, McKinley P, Reid G, Fombonne E, Gisel E. Sensori-motor and daily living skills of preschool children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39(2):231-41.
414. Fabbri-Destro M, Cattaneo L, Boria S, Rizzolatti G. Planning actions in autism. *Exp Brain Res* 2009;192(3):521-5.
415. Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Boria S, Pieraccini C, Monti A, Cossu G, *et al.* Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(45):17825-30.
416. Shafer VL, Schwartz RG, Martin B. Evidence of deficient central speech processing in children with specific language impairment: the T-complex. *Clin Neurophysiol* 2011;122(6):1137-55.
417. Tager-Flusberg H, Paul R, Lord C. Language and communication in autism. Dans: Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D, ed. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2005. p. 335-64.
418. Tager-Flusberg H, Kasari C. Minimally verbal school-aged children with autism spectrum disorder: the neglected end of the spectrum. *Autism Res* 2013;6(6):468-78.
419. Mottron L. L'autisme : une autre intelligence : diagnostic, cognition et support des personnes autistes sans déficience intellectuelle. Sprimont: Mardaga; 2004.
420. Plesa Skwerer D, Jordan SE, Brukilacchio BH, Tager-Flusberg H. Comparing methods for assessing receptive language skills in minimally verbal children and adolescents with autism spectrum disorders. *Autism* 2016;20(5):591-604.
421. Bruneau N, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Adrien JL, Barthélémy C. Cortical auditory processing and communication in children with autism: electrophysiological/behavioral relations. *Int J Psychophysiol* 2003;51(1):17-25.
422. Friederici AD. Neurophysiological markers of early language acquisition: from syllables to sentences. *Trends Cogn Sci* 2005;9(10):481-8.
423. Sperdin HF, Schaer M. Aberrant development of speech processing in young children with autism. New insights from neuroimaging biomarkers. *Front Neurosci* 2016;10(393).
424. Galilee A, Stefanidou C, McCleery JP. Atypical speech versus non-speech detection and discrimination in 4- to 6- yr old children with autism spectrum disorder. An ERP study. *PLoS One* 2017;12(7):e0181354.
425. Dunlop WA, Enticott PG, Rajan R. Speech discrimination difficulties in high-functioning autism spectrum disorder are likely independent of auditory hypersensitivity. *Front Hum Neurosci* 2016;10.
426. Obeid R, Brooks PJ, Powers KL, Gillespie-Lynch K, Lum JA. Statistical learning in specific language impairment and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Front Psychol* 2016;7(1245).
427. Ullman MT, Pierpont EI. Specific language impairment is not specific to language: the procedural deficit hypothesis. *Cortex* 2005;41(3):399-433.
428. Halberda J. The development of a word-learning strategy. *Cognition* 2003;87(1):B23-34.
429. Dunn MA, Bates JC. Developmental change in neutral processing of words by children with autism. *J Autism Dev Disord* 2005;35(3):361-76.
430. Rescorla L, Safyer P. Lexical composition in children with autism spectrum disorder (ASD). *J Child Lang* 2013;40(1):47-68.
431. Petersen JM, Marinova-Todd SH, Mirenda P. Brief report: an exploratory study of lexical skills in bilingual children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2012;42(7):1499-503.
432. Henderson L, Powell A, Gaskell MG, Norbury C. Learning and consolidation of new spoken words in autism spectrum disorder. *Dev Sci* 2014;17(6):858-71.
433. Kover ST, Ellis Weismer S. Lexical characteristics of expressive vocabulary in toddlers with autism spectrum disorder. *J Speech Lang Hear Res* 2014;57(4):1428-41.
434. Bang J, Nadig A. Learning language in autism: maternal linguistic input contributes to later vocabulary. *Autism Res* 2015;8(2):214-23.
435. Coderre EL, Chernenok M, Gordon B, Ledoux K. Linguistic and non-linguistic semantic processing in individuals with autism spectrum disorders: an ERP Study. *J Autism Dev Disord* 2017;47(3):795-812.
436. Johnels JA, Hagberg B, Gillberg C, Miniscalco C. Narrative retelling in children with neurodevelopmental disorders: is there a role for nonverbal temporal-sequencing skills? *Scand J Psychol* 2013;54(5):376-85.
437. Arunachalam S, Luyster RJ. The integrity of lexical acquisition mechanisms in autism spectrum disorders: a research review. *Autism Res* 2016;9(8):810-28.
438. Modyanova N, Perovic A, Wexler K. Grammar is differentially impaired in subgroups of autism spectrum disorders: evidence from an investigation of tense marking and morphosyntax. *Front Psychol* 2017;8:320.
439. Dehaene S, Cohen L. The unique role of the visual word form area in reading. *Trends Cogn Sci* 2011;15(6):254-62.
440. Dehaene S, Cohen L. Cultural recycling of cortical maps. *Neuron* 2007;56(2):384-98.
441. Ostrolenk A, Forgeot d'Arc B, Jelenic P, Samson F, Mottron L. Hyperlexia: systematic review, neurocognitive modelling, and outcome. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;79:134-49.
442. Wei X, Christiano ER, Yu JW, Wagner M, Spiker D. Reading and math achievement profiles and longitudinal growth trajectories of children with an autism spectrum disorder. *Autism* 2015;19(2):200-10.
443. Grigorenko EL, Klin A, Pauls DL, Senft R, Hooper C, Volkmar F. A descriptive study of hyperlexia in a clinically

referred sample of children with developmental delays. *J Autism Dev Disord* 2002;32(1):3-12.

444. Grigorenko EL, Klin A, Volkmar F. Annotation: hyperlexia: disability or superability? *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44(8):1079-91.

445. Lin C-S. Early language learning profiles of young children with autism: hyperlexia and its subtypes. *Res Autism Spec Dis* 2014;8(3):168-77.

446. Bishop DV, Snowling MJ. Developmental dyslexia and specific language impairment: same or different? *Psychol Bull* 2004;130(6):858-86.

447. Catts HW, Kamhi AG. Language and reading disabilities. 2nd Edition. Needham Heights: Allyn & Bacon; 2005.

448. Nation K, Norbury CF. Why reading comprehension fails: Insights from developmental disorders. *Top Lang Disord* 2005;25(1):21-32.

449. Nation K, Clarke P, Wright B, Williams C. Patterns of reading ability in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2006;36(7):911-9.

450. Huemer SV, Mann V. A comprehensive profile of decoding and comprehension in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010;40(4):485-93.

451. Ricketts J, Jones CR, Happé F, Charman T. Reading comprehension in autism spectrum disorders: the role of oral language and social functioning. *J Autism Dev Disord* 2013;43(4):807-16.

452. Jacobs DW, Richdale AL. Predicting literacy in children with a high-functioning autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2013;34(8):2379-90.

453. Kwakye LD, Foss-Feig JH, Cascio CJ, Stone WL, Wallace MT. Altered auditory and multisensory temporal processing in autism spectrum disorders. *Front Integr Neurosci* 2011;4:129.

454. Radenovic L. Impaired concept acquisition in children with ASD: beyond the enhanced perceptual processing hypothesis. *Procedia Soc Behav Sci* 2010;5:69-73.

455. Williams DL, Minshew NJ. How the brain thinks in autism: Implications for language intervention. *The ASHA Leader* 2010;15(5):8-11.

456. Sulzer-Azaroff B, Hoffman A, Horton C, Bondy A, Frost L. The picture exchange communication system (PECS). *Focus Autism Other Dev Disabil* 2009;24(2):89-103.

457. Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain* 2006;129(Pt 9):2484-93.

458. Reed P, McCarthy J. Cross-modal attention-switching is impaired in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012;42(6):947-53.

459. Brown HM, Oram-Cardy J, Johnson A. A meta-analysis of the reading comprehension skills of individuals on the autism spectrum. *J Autism Dev Disord* 2013;43(4):932-55.

460. Hobson RP, Lee A, Hobson JA. Personal pronouns and communicative engagement in autism. *J Autism Dev Disord* 2010;40(6):653-64.

461. Novogrodsky R. Subject pronoun use by children with autism spectrum disorders (ASD). *Clin Linguist Phon* 2013;27(2):85-93.

462. Cronin KA. Reading skills of children with Autism: What role does oral language play in decoding skills and reading comprehension? [Doctor of Philosophy]. Riverside: University of California Riverside; 2008.

463. Asberg J. Patterns of language and discourse comprehension skills in school-aged children with autism spectrum disorders. *Scand J Psychol* 2010;51(6):534-9.

464. Bassano D, Maillochon I, Korecky-Kröll K, van Dijk M, Laaha S, Dressler WU, *et al.* A comparative and dynamic approach to the development of determiner use in three children acquiring different languages. *First Language* 2011;31(3):253-79.

465. Schwenk C, Sasanguie D, Kuhn JT, Kempe S, Doebler P, Holling H. (Non-)symbolic magnitude processing in children with mathematical difficulties: a meta-analysis. *Res Dev Disabil* 2017;64:152-67.

466. Titeca D, Roeyers H, Josephy H, Ceulemans A, Desoete A. Preschool predictors of mathematics in first grade children with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2014;35(11):2714-27.

467. Skokauskas N, Gallagher L. Psychosis, affective disorders and anxiety in autistic spectrum disorder: prevalence and nosological considerations. *Psychopathology* 2010;43(1):8-16.

468. Van Steensel FJ, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2011;14(3):302-17.

469. Hannon G, Taylor EP. Suicidal behaviour in adolescents and young adults with ASD: findings from a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2013;33(8):1197-204.

470. Gillberg IC, Rastam M, Gillberg C. Anorexia nervosa 6 years after onset: Part I. Personality disorders. *Compr Psychiatry* 1995;36(1):61-9.

471. 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.

472. Xue M, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol* 2008;23(1):6-13.

473. Chen CY, Chen KH, Liu CY, Huang SL, Lin KM. Increased risks of congenital, neurologic, and endocrine disorders associated with autism in preschool children: cognitive ability differences. *J Pediatr* 2009;154(3):345-50 e1.

474. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder, epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(4):306-12.

475. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Epilepsy in individuals with a history of Asperger's syndrome: a Danish nationwide register-based cohort study. *J Autism Dev Disord* 2013;43(6):1308-13.
476. Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpää M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *J Autism Dev Disord* 2014;44(10):2547-57.
477. Su CC, Chi MH, Lin SH, Yang YK. Bidirectional association between autism spectrum disorder and epilepsy in child and adolescent patients: a population-based cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25(9):979-87.
478. Rosenhall U, Nordin V, Sandström M, Ahlsén G, Gillberg C. Autism and hearing loss. *J Autism Dev Disord* 1999;29(5):349-57.
479. Szymanski CA, Brice PJ, Lam KH, Hotto SA. Deaf children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012;42(10):2027-37.
480. Fitzpatrick EM, Lambert L, Whittingham J, Leblanc E. Examination of characteristics and management of children with hearing loss and autism spectrum disorders. *Int J Audiol* 2014;53(9):577-86.
481. Kancherla V, van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Childhood vision impairment, hearing loss and co-occurring autism spectrum disorder. *Disabil Health J* 2013;6(4):333-42.
482. Szarkowski A, Flynn S, Clark T. Dually diagnosed: a retrospective study of the process of diagnosing autism spectrum disorders in children who are deaf and hard of hearing. *Semin Speech Lang* 2014;35(4):301-8.
483. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 2003;33(4):365-82.
484. Carvill S. Sensory impairments, intellectual disability and psychiatry. *J Intellect Disabil Res* 2001;45(Pt 6):467-83.
485. Brown R, Hobson RP, Lee A, Stevenson J. Are there "autistic-like" features in congenitally blind children? *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38(6):693-703.
486. Ek U, Fernell E, Jacobson L, Gillberg C. Relation between blindness due to retinopathy of prematurity and autistic spectrum disorders: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(5):297-301.
487. Hobson RP, Lee A, Brown R. Autism and congenital blindness. *J Autism Dev Disord* 1999;29(1):45-56.
488. Hirata I, Mohri I, Kato-Nishimura K, Tachibana M, Kuwada A, Kagitani-Shimono K, *et al.* Sleep problems are more frequent and associated with problematic behaviors in preschoolers with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2016;49-50:86-99.
489. Souders MC, Mason TB, Valladares O, Bucan M, Levy SE, Mandell DS, *et al.* Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep* 2009;32(12):1566-78.
490. 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* 2012;33(2):467-76.
491. Chen AY, Kim SE, Houtrow AJ, Newacheck PW. Prevalence of obesity among children with chronic conditions. *Obesity* 2010;18(1):210-3.
492. Broder-Fingert S, Brazauskas K, Lindgren K, Iannuzzi D, Van Cleave J. Prevalence of overweight and obesity in a large clinical sample of children with autism. *Acad Pediatr* 2014;14(4):408-14.
493. Curtin C, Bandini LG, Perrin EC, Tybor DJ, Must A. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatr* 2005;5:48.
494. Zheng Z, Zhang L, Zhu T, Huang J, Qu Y, Mu D. Association between asthma and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(6):e0156662.
495. Billeci L, Tonacci A, Tartarisco G, Ruta L, Pioggia G, Gangemi S. Association between atopic dermatitis and autism spectrum disorders: a systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(5):371-88.
496. 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* 2009;53(10):852-73.
497. Robert C, Pasquier L, Cohen D, Fradin M, Canitano R, Damaj L, *et al.* Role of genetics in the etiology of autistic spectrum disorder: towards a hierarchical diagnostic strategy. *Int J Mol Sci* 2017;18(3).
498. Bradley Schaefer G, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 2013;15(5):399-407.
499. Haute Autorité de Santé. Les performances des tests ADN libre circulant pour le dépistage de la trisomie 21 foetale (Volet 1). Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf
500. Dejean de la Bâtie C, Barbier V, Roda C, Brassier A, Arnoux JB, Valayannopoulos V, *et al.* Autism spectrum disorders in propionic acidemia patients. *J Inher Metab Dis* 2017.
501. Witters P, Debbold E, Crivelly K, Vande Kerckhove K, Corthouts K, Debbold B, *et al.* Autism in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2016;119(4):317-21.
502. Timonen-Soivio L, Vanhala R, Malm H, Leivonen S, Jokiranta E, Hinkka-Yli-Salomäki S, *et al.* The association between congenital anomalies and autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(1):75-80.

503. Wier ML, Yoshida CK, Odouli R, Grether JK, Croen LA. Congenital anomalies associated with autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(6):500-7.
504. Dawson S, Glasson EJ, Dixon G, Bower C. Birth defects in children with autism spectrum disorders: a population-based, nested case-control study. *Am J Epidemiol* 2009;169(11):1296-303.
505. Schendel DE, Autry A, Wines R, Moore C. The co-occurrence of autism and birth defects: prevalence and risk in a population-based cohort. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(10):779-86.
506. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder. A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2015;234(2):239-51.
507. Fombonne E, Rogé B, Claverie J, Courty S, Frémolle J. Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord* 1999;29(2):113-9.
508. Isager T, Mouridsen SE, Rich B. Mortality and causes of death in pervasive developmental disorders. *Autism* 1999;3(1):7-16.
509. Mouridsen SE, Brønnum-Hansen H, Rich B, Isager T. Mortality and causes of death in autism spectrum disorders: an update. *Autism* 2008;12(4):403-14.
510. Shavelle RM, Strauss DJ, Pickett J. Causes of death in autism. *J Autism Dev Disord* 2001;31(6):569-76.
511. Pickett JA, Paculdo DR, Shavelle RM, Strauss DJ. 1998-2002 Update on "Causes of death in autism" [letter to the editor]. *J Autism Dev Disord* 2006;36(2):287-8.
512. Gillberg C, Billstedt E, Sundh V, Gillberg IC. Mortality in autism: a prospective longitudinal community-based study. *J Autism Dev Disord* 2010;40(3):352-7.
513. Hoevenaars-van den Boom MA, Antonissen AC, Knoors H, Vervloed MP. Differentiating characteristics of deafblindness and autism in people with congenital deafblindness and profound intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2009;53(6):548-58.
514. Tyson KE, Cruess DG. Differentiating high-functioning autism and social phobia. *J Autism Dev Disord* 2012;42(7):1477-90.
515. Hartley SL, Sikora DM. Which DSM-IV-TR criteria best differentiate high-functioning autism spectrum disorder from ADHD and anxiety disorders in older children? *Autism* 2009;13(5):485-509.
516. Cholemkery H, Mojica L, Rohrmann S, Gensthaler A, Freitag CM. Can autism spectrum disorders and social anxiety disorders be differentiated by the social responsiveness scale in children and adolescents? *J Autism Dev Disord* 2014;44(5):1168-82.
517. Biederman J, Petty CR, Fried R, Wozniak J, Micco JA, Henin A, *et al.* Child behavior checklist clinical scales discriminate referred youth with autism spectrum disorder: a preliminary study. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31(6):485-90.
518. Rutter M, Andersen-Wood L, Beckett C, Bredenkamp D, Castle J, Groothues C, *et al.* Quasi-autistic patterns following severe early global privation. English and Romanian adoptees (ERA) study team. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40(4):537-49.
519. Rutter M, Kreppner J, Croft C, Murin M, Colvert E, Beckett C, *et al.* Early adolescent outcomes of institutionally deprived and non-deprived adoptees. III. Quasi-autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(12):1200-7.
520. Davidson C, O'Hare A, Mactaggart F, Green J, Young D, Gillberg C, *et al.* Social relationship difficulties in autism and reactive attachment disorder: improving diagnostic validity through structured assessment. *Res Dev Disabil* 2015;40:63-72.
521. Organisation mondiale de la santé. CIM 10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. 10ème Révision, édition 2008. Genève: OMS; 2009.
522. Harlé B, Desmurget M. Effets de l'exposition chronique aux écrans sur le développement cognitif de l'enfant. *Arch Pediatr* 2012;19(7):772-6.
523. Waldman M, Nicholson S, Adilov N, Williams J. Autism prevalence and precipitation rates in California, Oregon, and Washington counties. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(11):1026-34.
524. Heffler KF, Oestreicher LM. Causation model of autism. Audiovisual brain specialization in infancy competes with social brain networks. *Med Hypotheses* 2016;91:114-22.
525. Chonchaiya W, Nuntnarumit P, Pruksananonda C. Comparison of television viewing between children with autism spectrum disorder and controls. *Acta Paediatr* 2011;100(7):1033-7.
526. Décret n° 2016-994 du 20 juillet 2016 relatif aux conditions d'échange et de partage d'informations entre professionnels de santé et autres professionnels des champs social et médico-social et à l'accès aux informations de santé à caractère personnel. *Journal Officiel* 2016;22 juillet 2016.
527. Arrêté du 20 octobre 2016 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016 *Journal Officiel* 2016;23 octobre 2016
528. Chamak B, Bonniau B. Changes in the diagnosis of autism: how parents and professionals act and react in France. *Cult Med Psychiatry* 2013;37(3):405-26.
529. Orfanidou E. L'annonce du diagnostic d'autisme par les pédopsychiatres français et le point de vue des parents d'enfants autistes : à propos d'une étude multicentrique [Mention D.E.S. Psychiatrie]. Strasbourg: Université de Strasbourg; 2011.
530. Cappe E, Wolff M, Bobet R, Adrien JL. Étude de la qualité de vie et des processus d'ajustement des parents d'un enfant ayant un trouble autistique ou un syndrome d'Asperger : effet de plusieurs variables socio-biographiques parentales et caractéristiques liées à l'enfant. *Evol Psychiatr* 2012;77:181-99.
531. Derguy C, M'Bailara K, Michel G, Roux S, Bouvard M. The need for an ecological approach to parental stress in

autism spectrum disorders. The combined role of individual and environmental factors. *J Autism Dev Disord* 2016;46(6):1895-905.

532. Chatenoud C, Cappe E, Paquet A, Kalubi JC, Rivard M, Odier-Guedj D, et al. Influence du processus d'évaluation diagnostique chez les jeunes enfants ayant un trouble du spectre autistique sur le vécu et l'adaptation des parents. Dans: Association internationale de recherche scientifique en faveur des personnes handicapées mentales, Kalubi JC, Tremblay M, Gascon H, Bouchard JM, ed. Recherche, droits et gouvernance en faveur de la personne et de ses proches. Actes du XIIe congrès AIRHM, Québec, 2012. Montréal: Editions de la Collectivité; 2014. p. 111-8.

533. Hennel S, Coates C, Symeonides C, Gulenc A, Smith L, Price AM, et al. Diagnosing autism: contemporaneous surveys of parent needs and paediatric practice. *J Paediatr Child Health* 2016;52(5):506-11.

534. Ordre national des médecins. Code de déontologie médicale. Paris: CNOM; 2017.

535. Vroust I. L'annonce du diagnostic d'autisme. A propos d'une étude réalisée auprès des pédopsychiatres de service public en Alsace [Médecine]. Strasbourg: Université Louis Pasteur. Faculté de Médecine de Strasbourg; 2005.

536. Borelle C. Diagnostiquer l'autisme. Une approche sociologique. Paris: Presses des Mines; 2017.

537. Danion-Grilliat A, Pascal-Fenninger P, Vroust-Gradel I, Cohen D. Questionnements éthiques autour de l'annonce du diagnostic d'autisme en France. Chapitre 5. Dans: Danion-Grilliat A, ed. Le diagnostic en psychiatrie : questions éthiques. Paris: Masson; 2006. p. 65-80.

538. Assouline B. La consultation d'annonce de l'autisme: un acte thérapeutique à part entière. *Arch Pediatr* 2010;17(6):647-8.

539. Coupez J. Questions éthiques liées à l'annonce du diagnostic d'autisme d'un jeune enfant [Thèse de Médecine]. Caen: Université de Caen ; 2013.

540. Mottron L, Ménard E. "Laissez-moi passer s'il vous plaît, je suis autiste." Plaidoyer pour une annonce diagnostique aux autistes. Chapitre 7. Dans: Danion-Grilliat A, ed. Le diagnostic en psychiatrie : questions éthiques. Paris: Masson; 2006. p. 87-94.

541. Charman T. Dépistage des troubles du spectre autistique : les leçons de la recherche et de la pratique clinique. *Enfance* 2009;2009(1):9-23.

542. Zuckerman KE, Lindly OJ, Sinche BK. Parental concerns, provider response, and timeliness of autism spectrum disorder diagnosis. *J Pediatr* 2015;166(6):1431-9 e1.

543. Russell G, Norwich B. Dilemmas, diagnosis and destigmatization: parental perspectives on the diagnosis of autism spectrum disorders. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2012;17(2):229-45.

544. Derguy C, Michel G, M'Bailara K, Roux S, Bouvard M. Assessing needs in parents of children with autism spectrum disorder: a crucial preliminary step to target

relevant issues for support programs. *J Intellect Dev Disabil* 2015;40(2):156-66.

545. Derguy C. L'ajustement parental dans les troubles du spectre de l'autisme. Etude des facteurs de protection et de vulnérabilité et développement d'un programme d'éducation thérapeutique [Thèse de médecine]. Bordeaux: Université de Bordeaux; 2014.

546. Cappe E. Qualité de vie et processus d'adaptation des parents d'un enfant ayant un trouble autistique ou un syndrome d'Asperger [Thèse de psychologie]. Paris: Université Paris Descartes; 2009.

547. Le diagnostic. Dans: Allione M, Allione C, ed. Autisme donner la parole aux parents. Paris: Les Liens qui libèrent; 2013. p. 59-79.

548. Fung JL. An evaluation of a social support intervention for caregivers of newly-diagnosed children with autism [Doctor of Philosophy]. Washington: University of Washington; 2011.

549. Osborne LA, Reed P. Parents' perceptions of communication with professionals during the diagnosis of autism. *Autism* 2008;12(3):309-24.

550. Meirsschaut M, Roeyers H, Warreyn P. Parenting in families with a child with autism spectrum disorder and a typically developing child: mothers' experiences and cognitions. *Res Autism Spec Dis* 2010;4(4):661-9.

551. Mazurek MO, Brown R, Curran A, Sohl K. ECHO Autism: a new model for training primary care providers in best-practice care for children with autism. *Clin Pediatr* 2017;56(3):247-56.

552. Carbone PS, Norlin C, Young PC. Improving early identification and ongoing care of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2016;137(6).

553. Huws JC, Jones RS. Diagnosis, disclosure, and having autism: an interpretative phenomenological analysis of the perceptions of young people with autism. *J Intellect Dev Disabil* 2008;33(2):99-107.

554. Edwards A, Brebner C, McCormack P, MacDougall C. The early intervention message: perspectives of parents of children with autism spectrum disorder. *Child Care Health Dev* 2017;43(2):202-10.

555. Grant N, Rodger S, Hoffmann T. Intervention decision-making processes and information preferences of parents of children with autism spectrum disorders. *Child Care Health Dev* 2016;42(1):125-34.

556. Pinto RN, Torquato IM, Collet N, Reichert AP, Souza Neto VL, Saraiva AM. Infantile autism: impact of diagnosis and repercussions in family relationships. *Rev Gaucha Enferm* 2016;37(3):e61572.

557. Wachtel K, Carter AS. Reaction to diagnosis and parenting styles among mothers of young children with ASDs. *Autism* 2008;12(5):575-94.

558. Inspection générale des affaires sociales, Inspection générale de l'éducation nationale, Compagnon C, Corlay D, Petreault G. Evaluation du 3ème plan autisme dans la perspective de l'élaboration d'un 4ème plan. Rapport Tome 1. Paris: IGAS ; IGEN; 2017.

http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2016-094R_Autisme_Tome_I.pdf

559. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013(4):CD009774.

560. McConkey R, MacLeod S, Cassidy A. The Keyhole® Rainbow Resource Kit: Meeting the needs of parents of newly diagnosed preschoolers with ASD. *Early Child Development and Care* 2011;181(3):321-34.

561. Keen D, Couzens D, Muspratt S, Rodger S. The effects of a parent-focused intervention for children with a recent diagnosis of autism spectrum disorder on parenting stress and competence. *Res Autism Spec Dis* 2010;4(2):229-41.

562. Andersson GW, Miniscalco C, Gillberg C. Preschoolers assessed for autism: parent and teacher experiences of the diagnostic process. *Res Dev Disabil* 2014;35(12):3392-402.

563. Banach M, Iudice J, Conway L, Couse LJ. Family support and empowerment: Post autism diagnosis support group for parents. *Social Work Groups* 2010;33(1):69-83.

564. Haute Autorité de Santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique » Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf

565. Organisation mondiale de la santé. CIM 10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. 10ème Révision. Genève: OMS; 1999.

566. Van der Ven E, Termorshuizen F, Laan W, Breetvelt EJ, van Os J, Selten JP. An incidence study of diagnosed autism-spectrum disorders among immigrants to the Netherlands. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128(1):54-60.

567. Hinkka-Yli-Salomaki S, Banerjee PN, Gissler M, Lampi KM, Vanhala R, Brown AS, *et al.* The incidence of diagnosed autism spectrum disorders in Finland. *Nord J Psychiatry* 2014;68(7):472-80.

568. Vinet E, Pineau CA, Clarke AE, Scott S, Fombonne E, Joseph L, *et al.* Increased risk of autism spectrum disorders in children born to women with systemic lupus erythematosus: results from a large population-based cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(12):3201-8.

569. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195(1):7-14.

570. 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* 2014;24(4):260-6.

571. Losh M, Esserman D, Anckarsäter H, Sullivan PF, Lichtenstein P. Lower birth weight indicates higher risk of

autistic traits in discordant twin pairs. *Psychol Med* 2012;42(5):1091-102.

572. Yip BH, Leonard H, Stock S, Stoltenberg C, Francis RW, Gissler M, *et al.* Caesarean section and risk of autism across gestational age: a multi-national cohort study of 5 million births. *Int J Epidemiol* 2017;46(2):429-39.

573. Curran EA, Dalman C, Kearney PM, Kenny LC, Cryan JF, Dinan TG, *et al.* Association between obstetric mode of delivery and autism spectrum disorder: a population-based sibling design study. *JAMA Psychiatry* 2015;72(9):935-42.

574. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014;122(10):1103-9.

575. Magnusson C, Rai D, Goodman A, Lundberg M, Idring S, Svensson A, *et al.* Migration and autism spectrum disorder: population-based study. *Br J Psychiatry* 2012;201:109-15.

576. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. Quick reference guide. Edinburgh: SIGN; 2016.

577. Robins DL. Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. *Autism* 2008;12(5):537-56.

578. Pandey J, Verbalis A, Robins DL, Boorstein H, Klin AM, Babitz T, *et al.* Screening for autism in older and younger toddlers with the Modified Checklist for Autism in Toddlers. *Autism* 2008;12(5):513-35.

579. Inada N, Koyama T, Inokuchi E, Kuroda M, Kamio Y. Reliability and validity of the Japanese version of the Modified Checklist for autism in toddlers (M-CHAT). *Res Autism Spec Dis* 2011;5(1):330-6.

580. Canal-Bedia R, García-Primo P, Martín-Cilleros MV, Santos-Borbujo J, Guisuraga-Fernández Z, Herraiz-García L, *et al.* Modified checklist for autism in toddlers: cross-cultural adaptation and validation in Spain. *J Autism Dev Disord* 2011;41(10):1342-51.

581. Oosterling IJ, Swinkels SH, van der Gaag RJ, Visser JC, Dietz C, Buitelaar JK. Comparative analysis of three screening instruments for autism spectrum disorder in toddlers at high risk. *J Autism Dev Disord* 2009;39(6):897-909.

582. Allison C, Auyeung B, Baron-Cohen S. Toward brief "Red Flags" for autism screening: The Short Autism Spectrum Quotient and the Short Quantitative Checklist in 1,000 cases and 3,000 controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51(2):202-12.

583. Allison C, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Charman T, Richler J, Pasco G, *et al.* The Q-CHAT (Quantitative Checklist for Autism in Toddlers): a normally distributed quantitative measure of autistic traits at 18-24 months of age: preliminary report. *J Autism Dev Disord* 2008;38(8):1414-25.

584. Matson JL, Wilkins J, Fodstad JC. The validity of the baby and infant screen for children with autism traits: Part 1 (BISCUIT: Part 1). *J Autism Dev Disord* 2011;41(9):1139-46.

585. Wyss CA, Voelker SL, Cornock BL, Hakim-Larson J. Psychometric properties of a french-canadian translation of achenbach's youth self-report. *Can J Behav Sci* 2003;35(1):67-71.

586. Narzisi A, Calderoni S, Maestro S, Calugi S, Mottes E, Muratori F. Child behavior check list 1(1/2)-5 as a tool to identify toddlers with autism spectrum disorders: a case-control study. *Res Dev Disabil* 2013;34(4):1179-89.

587. Ben-Sasson A, Gill SV. Motor and language abilities from early to late toddlerhood: using formalized assessments to capture continuity and discontinuity in development. *Res Dev Disabil* 2014;35(7):1425-32.

588. Oosterling IJ, Wensing M, Swinkels SH, van der Gaag RJ, Visser JC, Woudenberg T, *et al.* Advancing early detection of autism spectrum disorder by applying an integrated two-stage screening approach. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(3):250-8.

589. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(5):872-83.

590. McKechnie AG, Moffat VJ, Johnstone EC, Fletcher-Watson S. Links between autism spectrum disorder diagnostic status and family quality of life. *Children* 2017;4(4).

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'utilisateurs suivants ont été sollicités en début de projet pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail, parallèlement à un appel à candidature publié sur le site de la HAS :

Association française de promotion de la santé scolaire et universitaire (AFPSSU)*

Association nationale des centres de ressources autisme (ANCRA)*

Association nationale des équipes contribuant à l'action médico-sociale précoce (ANECAMSP)*

Collectif autisme*, dont Autisme France*, Sésame Autisme, Autistes sans frontières, Pro Aid Autisme, Asperger Aide

Collège de la médecine générale*

Collège infirmier français, dont l'Association nationale des puéricultrices (ANPDE)*

Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNQSP)*

Conseil national professionnel de génétique clinique, chromosomique et moléculaire*

Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP)* dont la Société française de pédiatrie (SFP)*, l'Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA)*, le Syndicat national des médecins de protection maternelle et infantile (PMI)*

* Organismes ayant proposé des noms d'experts

Conseil national professionnel de radiologie*

Fédération française de psychiatrie (FFP-CNPP)*, dont l'Association des psychiatres de secteur infanto-juvénile (API), l'Association française de thérapie comportementale et cognitive (AFTCC), l'Association scientifique de psychiatrie institutionnelle (ASPI)*, la Fédération des CMPP (FDCMPP)*, la Société française de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et des disciplines associées (SFPEADA)*,

Fédération française des psychologues et de psychologie (FFPP)*

Fédération française des psychomotriciens (FFP)*

Groupe national des centres ressources autisme (GNCRA)*

Société française de neurologie pédiatrique (SFNP)*

Union nationale pour le développement de la recherche et de l'évaluation en orthophonie (UNADREO)*

► Groupe de travail

Pr Amaria Baghdadli, pédopsychiatre, Montpellier – Co-présidente

Dr Isabelle de Beco, médecin généraliste, Paris – Co-présidente

Mme Natacha Marpillat, pharmaco-épidémiologiste, Quimper – Chargée de projet

M. René Pry, professeur des universités, psychologue, Villeneuve-Lès-Maguelone – Chargé de projet

Mme Joëlle André-Vert, Saint-Denis – Chef de projet HAS

Mme Muriel Dhénain, Saint-Denis – Chef de projet HAS

Dr Maryse Bonnefoy, médecin PMI, Lyon

Pr Frédérique Bonnet-Brilhault, pédopsychiatre, Tours

Dr Clément Charra, médecin généraliste, Ladoix-Serrigny

Pr Anne Danion-Grilliat, psychiatre, Strasbourg

Pr Vincent Desportes, neuropédiatre, Lyon

Dr Michel Gilot, pédiatre, Fontaine

Dr Dominique Girardon-Grichy, médecin généraliste, Montlignon

Dr Marie-Maude Geoffray, pédopsychiatre, Bron

Mme Virginie Gouby, psychomotricienne, Saint-Lambert-des-Bois

Dr Domitille Gras, médecin de CAMSP, neuropédiatre, Paris

Dr David Grevent, neuroradiopédiatre, Paris

Mme Géraldine Hilaire-Debove, orthophoniste, docteur en sciences du langage, Fontaines-sur-Saône

Dr Laëtitia Lambert, généticien clinicien, Nancy

Dr Anaïs Ledoyen, pédiatre, Ajaccio

Dr Marianne Lenoir, médecin scolaire, Mâcon

M. Georgio Loiseau, représentante usagers, Poses

Mme Camille Moreau, représentant usager, Parisot

Mme Sandrine Oblet, psychologue, Toulon

Dr François Pinelli, médecin généraliste, Apt

M. Éric Romeo, psychomotricien, Olonne-sur-Mer

Mme Régine Scelles, professeur des universités, psychologue, Nanterre

Dr François Soumille, psychiatre, Marseille

Dr Maria Squillante, psychiatre, Nantes

Mme Valérie Verot, représentante usagers, Brax

Mme Aurore Vinot, puéricultrice, Bar-le-Duc

► Parties prenantes

Les parties prenantes suivantes ont été consultées pour avis :

Académie d'ophtalmologie, dont la Société française d'ophtalmologie (SFOPH) *

Actions pour l'autisme Asperger*

Agence nationale pour l'évaluation et la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux (Anesm)*

Assemblée des départements de France

Association 4A*

Association Acanthe

Association Asperger Amitié

Association Autisme Espoir vers l'école (AEVE)*

Association de personnes autistes pour une autodétermination responsable et innovante (PAARI)*

Association des enseignants chercheurs de psychologie des universités (AEPU)

Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA)*

Association française de promotion de la santé scolaire et universitaire (AFPSSU)

Association française de thérapie comportementale et cognitive (AFTCC)*

Association francophone de femmes autistes *

Association nationale des centres de ressources autisme (ANCRA)

Association nationale des équipes contribuant à l'action médico-sociale précoce (ANECAMSP)*

Association nationale française des ergothérapeutes (ANFE)*

Association Optim'Autisme

Association pour la promotion des pratiques fondées sur des preuves en psychopathologie du développement (AP4D)

Association pour la recherche sur l'autisme et la prévention des inadaptations (ARAPI)*

Association pour la sensibilisation à la protection, l'éducation et la recherche sur l'autisme, et notamment le syndrome d'Asperger

Association SOS Autisme

Association Spectre autistique troubles envahissants du développement international (SatedI)*

Association Vaincre l'autisme

Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole (CCMSA)*

Caisse nationale assurance maladie des travailleurs salariés

Collectif Autisme, dont Autisme France*, Sésame Autisme, Autistes sans frontières, Pro Aid Autisme*, Asperger Aide*

Collège de la masso-kinésithérapie

Collège de la médecine générale (CMG)*

Collège infirmier français, dont l'Association nationale des puéricultrices (ANPDE)*

Comité consultatif national des autistes de France (CCNAF)*

Comité de liaison et d'action des parents d'enfants et d'adultes atteints de handicaps associés (CLAPEAHA)

Comité interministériel du handicap

Conférence nationale des présidents de CME/CHS*

Conseil national professionnel de psychiatrie, dont le Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNQSP)*, le Collège national universitaire de psychiatrie (CNUP), la Fédération française de psychiatrie – Conseil national de psychiatrie (FFP-CNP)*, le Collège de pédopsychiatrie

Direction de la sécurité sociale*

Direction générale de l'offre de soins

Direction générale de la cohésion sociale

Direction générale de la santé (DGS)*

Fédération des cliniques et hôpitaux privés de France – Psychiatrie (FHP PSY)*

Fédération des CMPP (FDCMPP)*

Fédération française de génétique humaine (FFGH)*

Fédération française de psychiatrie (FFP), dont l'Association des psychiatres de secteur infanto-juvénile (API)*, l'Association scientifique de psychiatrie institutionnelle (ASPI), la Société française de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et des disciplines associées (SFPEADA), la Société de l'information psychiatrique (SIP)*

Fédération française des psychologues et de psychologie (FFPP)*

Fédération française des psychomotriciens (FFP)*

Grouperment national des centres de ressources autisme (GNCRA)*

Organisation nationale des éducateurs spécialisés (ONES)

Rassemblement pour une approche des autismes humaniste et plurielle (RAAHP)*

Régime social des indépendants

Réseau Autisme Science*

Secrétariat général des ARS (ARS Pays de la Loire*, ARS Nouvelle-Aquitaine*)

Société de neuropsychologie de langue française (SNLF)*

Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR)

Société française d'oto-rhino-laryngologie (SFORL)

Société française de neurologie pédiatrique (SFNP)*

Société française de pédiatrie (SFP)*

Société française de physiothérapie (SFP)

Société française de radiologie (SFR)

Société française de santé publique (SFSP)*

Union nationale des associations de parents et amis de personnes handicapées mentales (UNAPEI)*

Union nationale pour le développement de la recherche et de l'évaluation en orthophonie (UNADREO)*

(*) Cette partie prenante a rendu un avis officiel

Remerciements

La HAS tient à remercier vivement l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Fiche descriptive

Titre	Trouble du spectre de l'autisme - Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	• optimiser le repérage des enfants présentant des signes de TSA ou de développement inhabituel ou à risque de développer un trouble du spectre de l'autisme (puiné) • harmoniser les pratiques et procédures de diagnostic d'un TSA chez l'enfant ou l'adolescent
Patients ou usagers concernés	• Tout enfant ou adolescent, âgé de moins de 18 ans, présentant des signes de TSA ou de développement inhabituel ou à risque de développer un trouble du spectre de l'autisme • Ses parents
Professionnels concernés	Les professionnels concernés par le repérage et le diagnostic de TSA chez l'enfant et l'adolescent sont nombreux et interviennent sur une partie ou l'ensemble du parcours du repérage au diagnostic : professionnels de la petite enfance ou de l'Éducation nationale, médecins généralistes, pédiatres et pédopsychiatres et autres médecins spécialistes, psychologues, éducateurs spécialisés
Demandeur	Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, et Ségolène Neuville, secrétaire d'État chargée des Personnes handicapées et de la Lutte contre l'exclusion (2016)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Dr Muriel Dhénain et Mme Joëlle André-Vert, chefs de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence) Secrétariat : Mme Laetitia Gourbail
Recherche documentaire	De janvier 2005 à novembre 2016 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique) ; une veille a été effectuée jusqu'en novembre 2017. Réalisée par M. Philippe Canet, avec l'aide de Mme Renée Cardoso (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Mme Nathalie Marpillat, pharmaco-épidémiologiste ; M. René Pry, professeur des universités, psychologue ; Mme Joëlle André-Vert, chef de projet, HAS ; Dr Muriel Dhénain, chef de projet, HAS
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (co-présidentes : Pr Amaria Baghdadli, psychiatre de l'enfant et de l'adolescent, Montpellier, et Dr Isabelle de Beco, médecin généraliste, Paris), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur les sites www.has-sante.fr et DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Ce document a été adopté par le Collège de la HAS en février 2018.
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Argumentaire scientifique et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr