

Mesure de l'efficacité clinique d'une intervention précoce dans une population d'enfants avec un Trouble du Spectre de l'Autisme : validité interne et externe du résultat

Marie-Maude Geoffray

▶ **To cite this version:**

Marie-Maude Geoffray. Mesure de l'efficacité clinique d'une intervention précoce dans une population d'enfants avec un Trouble du Spectre de l'Autisme : validité interne et externe du résultat. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1134 . tel-02470695

HAL Id: tel-02470695
https://theses.hal.science/tel-02470695

Submitted on 7 Feb 2020

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

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

N° d'ordre NNT : 2019 LYSE1134

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de

L'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé

N°205

Spécialité de doctorat : Santé publique, recherche clinique, innovation thérapeutique et diagnostique

Soutenue publiquement le 26/ 09/2019, par :

Marie-Maude GEOFFRAY

Mesure de l'efficacité clinique d'une intervention précoce dans une population d'enfants avec un Trouble du Spectre de l'Autisme : validité interne et externe du résultat.

Devant le jury composé de :

Président (à déterminer le jour de la soutenance)

BAGHDADLI Amaria, Professeure des Universités-Praticien Hospitalier,
Université de Montpellier Rapporteure

BOYER Laurent, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Université de Marseille Rapporteur

GERARDIN Priscille, Professeure des Universités-Praticien Hospitalier,
Université de Rouen Examinatrice

ROLLAND Anne-Catherine, Professeure des Universités-Praticien Hospitalier,
Université de Reims Examinatrice

FOURNERET Pierre, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Université Claude Bernard Lyon 1 Examinateur

FALISSARD Bruno, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Université Paris 11 Examinateur

COLIN Cyrille, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Université Claude Bernard Lyon 1 Directeur de thèse

TOUZET Sandrine, M.D, PhD, Praticien Hospitalier,
HCL, Lyon Co-Directrice de thèse

GEORGIEFF Nicolas, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Université Claude Bernard Lyon 1 Co-Directeur de thèse

Titre

Mesure de l'efficacité clinique d'une intervention précoce dans une population d'enfants avec un Trouble du Spectre de l'Autisme : Validité interne et externe du résultat

Résumé

Intervenir précocement pour diminuer la sévérité du Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) est à ce jour une évidence (1–3). En revanche, le type d'intervention précoce à appliquer ne fait pas consensus comme nous le montrons dans une revue de littérature (4). Certaines interventions montrent en effet une efficacité d'intensité faible à modérée dans des essais randomisés contrôlés. Mais ces derniers comportent souvent de nombreux biais méthodologiques qui remettent en question la validité du résultat. Nous avons choisi d'implémenter et d'évaluer sur notre centre le modèle de Denver à début précoce (de l'anglais Early Start Denver Model - ESDM), car il a montré une efficacité modérée dans un précédent essai (5). Un manuel et une formation pratique facilitent par ailleurs la transmission des techniques d'intervention utilisées dans ce modèle (6).

Nous avons fait l'hypothèse qu'une intervention précoce avec l'ESDM permettrait de diminuer la sévérité de la symptomatologie d'enfants avec TSA âgés de moins de 3 ans.

Dans l'étude pilote, l'objectif était d'évaluer l'effet avant après d'une intervention ESDM conduite majoritairement par des professionnels 12 heures par semaine pendant 1 an dans une population de 19 enfants avec TSA âgés de 34.7±7.3 mois. Le critère de jugement principal était le développement global mesuré avec l'échelle des premiers apprentissages de Mullen. Le résultat montrait une amélioration significative du développement global avant après intervention. La taille d'effet en langage réceptif était la plus importante avec un d de Cohen à 0.72. Ces résultats étaient comparables avec ceux d'études publiées précédemment. Cette étude avait par ailleurs permis de recueillir des observations sur la faisabilité de l'implémentation de cette intervention dans notre contexte. La majorité des professionnels et des parents étaient satisfaits et acceptaient bien cette intervention. L'adhérence au traitement en termes de dose était de 8.3±1.2 heures au lieu de 12 heures par semaine dans cette étude pilote. Cette diminution de dose était majoritairement due à l'absence des professionnels (vacances, formation). Nous discutons, ici, le choix de notre critère de jugement principal pour mesurer l'efficacité clinique réelle de l'intervention. Ce choix était difficile du fait du manque d'outils qui mesurent avec précision le changement dans la symptomatologie ou le handicap dans le TSA (7).

Pour confirmer ou infirmer notre hypothèse, un essai randomisé contrôlé multicentrique comparant 2 bras en parallèle a été mis en place. Le groupe expérimental recevait une intervention ESDM, conduite majoritairement par une équipe pluridisciplinaire, 12 heures par semaine, pendant 2 ans. Le groupe contrôle recevait les interventions habituellement proposées dans la communauté. Le protocole a été publié (8). L'essai a été conçu pour avoir une puissance élevée et être à haut niveau de preuve selon les recommandations Cochrane (9) . Nous avons pour cela mesuré le nombre nécessaire de sujet de notre population à partir d'une différence de 15 points à l'échelle de Mullen entre nos deux groupes, un risque alpha de 0,5 et un risque bêta à 90%. Etant limités par le nombre de places disponibles en intervention ESDM, nous avons mis en place une randomisation

1:2. La phase d'inclusion s'est terminée en mars 2019. 61 enfants ont été inclus dans le groupe ESDM et 119 enfants dans le groupe contrôle. Nous discutons la validité interne et externe ainsi que la pertinence clinique selon les différents résultats possibles. Si nous montrons une efficacité, une étude coût-conséquence permettra une mesure de l'efficience de ce traitement. Une étude de suivi a par ailleurs débuté et mesurera l'effet à 5 ans, d'une intervention ESDM précocement reçue, sur la symptomatologie TSA et le niveau scolaire des enfants.

Il est bien évidemment essentiel de mesurer l'efficacité clinique et l'efficience à long terme des interventions mais la recherche interventionnelle implique également d'autres mesures et observations. Ainsi, la connaissance des facteurs médiateurs de l'effet de l'intervention, comme celle des facteurs modérateurs permettra d'aller vers des interventions personnalisées, qui agissent précisément sur les processus physiopathologiques impliqués dans le TSA. Une meilleure connaissance de ces facteurs mais aussi de tous les potentiels obstacles ou facilitateurs au transfert dans d'autres contextes de l'intervention permettra de plus de développer des interventions transférables et durables (10).

Nous concluons sur l'importance de prévoir des temps de phase pilote suffisants pour estimer les différents facteurs impliqués. Cela peut permettre de modifier l'intervention initialement prévue si nécessaire, avant de réaliser des essais d'efficacité ou d'efficience coûteux. Nous soulignons également l'importance d'impliquer les cliniciens dans la recherche. Leur pratique des évaluations et des interventions sur le terrain permet de formuler des hypothèses et d'apporter des données complémentaires à celles des chercheurs.

Mots clés

Intervention précoce, Modèle de Denver, Trouble du Spectre de l'Autisme

Tittle

Measuring effectiveness of early intervention in children with autism spectrum disorder (ASD): Internal and external validity of the results

Summary

Early intervention in order to decrease the severity of Autism Spectrum Disorder has come to be self-evident (1–3). However, there is no consensus on the type of early intervention, as we have previously shown in a literature review (4). Some interventions have shown weak to moderate effects in randomized controlled trials. But many methodological biases call into question the validity of those results. We have chosen to implement and evaluate the Early Start Denver Model (ESDM) at our intervention center, as it has shown moderate efficacy in a previous trial (5). And a manual and practical training facilitate the transmission of the techniques used in this model (6).

Our hypothesis was that ESDM intervention will diminish the severity of ASD symptoms in children under 3 years old.

In our pilot study, we evaluated the effect of a mostly professional-delivered ESDM intervention, 12 hours a week during one year in a population of 19 children with ASD aged 34.7±7.3 months. The primary measure was the global development, measured by the Mullen Scales of Early Learning. Our results show a significant improvement in global development pre/post intervention. Effect size in receptive language was the most important with a Cohen's d of 0.72. These results are comparable to those of previous published studies. This trial enabled also to data collection on the feasibility of implementing this intervention in our context. Most parents and professionals were satisfied and accepting of the intervention. Treatment adherence was of 8.3±1.2 hours per week instead of 12 hours per week during the pilot study. This reduction of intervention dose was largely due to absences (holidays, training) of the professionals delivering the intervention. We discuss here the choice of criteria for the measure of effectiveness of the intervention. This choice was difficult due to the lack of tools measuring precisely the change in ASD symptomatology (7).

To test our hypothesis, a two-parallel, multi-center randomized controlled trial was set up. The experimental group received ESDM intervention, delivered by a multidisciplinary team, 12 hours per week, during the 2 years. The control group received treatment as usual. The protocol has been published (8). The trial was design to have high power and high-level evidences as defined by the Cochrane recommendations (9). In order to achieve this, we estimated the simple size for our population from a 15 points difference between the groups on the Mullen scale, an alpha risk of 0.5 and a beta risk at 90%. As we were limited by the number of availabilities for ESDM intervention, we used 1:2 randomization. The inclusion phase ended in March 2019. 61 children were included to the ESDM group and 119 children to the control group. We discuss the internal and external validity, as well as the clinical relevance according to the possible outcomes. If outcomes show effectiveness of the intervention, a cost-consequence study will allow us to measure the efficiency

of this treatment. A follow-up study has also started and will measure the effectiveness of ESDM intervention on ASD symptomatology and academic achievements five year after initial inclusion.

It is evidently essential to measure the long-term effectiveness and efficiency of early interventions; however, intervention research must also collect other measures and observations. Thus, determine mediators and moderators of the intervention will make it possible to move towards personalized interventions, aiming specifically the physiological processes involved in ASD. Better understanding of these factors, and of all potential barriers or facilitators to the transfer in other contexts, will allow us to develop transferable and sustainable interventions (10).

We will conclude on the importance of pilot studies to estimate the different factors involved. This may allow for modification of the initial intervention if necessary, prior to conducting costly effectiveness or efficiency trial. We also stress the importance of involving clinicians in research. Their practical experience of evaluation and intervention allow the formulation of hypotheses and bring complementary data to that of researchers.

Key words

Early Intervention, Early Start Denver Model, Autism Spectrum Disorder

Laboratory:

Health Services and Performance Research (HESPER)

EA7425 Université Claude Bernard Lyon 1

Adresse : 8 Avenue Rockefeller, 69003 Lyon

https://www.hesper.fr

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION **8**

1.1 Contexte général de ce travail : intervention précoce dans le trouble du spectre de l'autisme (TSA) pour réduire la sévérité de la symptomatologie et diminuer le handicap *8*
1.1.1 Quelques précisions sur les concepts et termes utilisés dans ce travail 8
1.1.2 Motivation initiale de ce travail : appliquer et promouvoir des interventions précoces pour les enfants avec TSA efficaces et utiles 9

1.2 Qu'est-ce que le trouble du spectre de l'autisme ? *10*
1.2.1 Diagnostic clinique 10
1.2.2 Quelle(s) étiologie (s) dans le tsa ? 12

1.3 Traitements et interventions précoces *13*
1.3.1 Traitements médicamenteux 13
1.3.2 Hypothèse classique de l'intervention précoce 14
1.3.3 Quelles sont les types d'interventions précoces existantes ? 15
1.3.4 Quelle est l'efficacité clinique de ces interventions precoces ? 17

1.4. Questions auxquelles nous chercherons à répondre a partir des 2 articles originaux *18*

1.5 GEOFFRAY MM, THÉVENET M, GEORGIEFF N. news in early intervention in Autism.Psychiatr Danub. 2016 sep;28(suppl-1):66-70 *19*

2. ÉTUDE PILOTE EVALUANT L'ESDM A DEBUT PRECOCE 12H PAR SEMAINE PENDANT 1 AN **30**

2.1 Objectif, méthodologie choisie et résultats de cette étude pilote *30*
2.1.1 Objectif principal de notre étude pilote 30
2.1.2 Méthodologie choisie 30
2.1.3 Résultats 31
2.1.4 Comparabilité avec d'autres etudes 33

2.2 Mesure de la faisabilité : de l'adhérence a la satisfaction *36*
2.2.1 Adhérence à l'intervention 36
2.2.2 Satisfaction et acceptabilité des parents 39
2.2.3 Satisfaction et acceptabilité des professionnels implémentant l'ESDM 40
2.2.4 Intérêts de la phase pilote 41

2.3 Discussion sur le choix des critères de jugement *42*
2.3.1 Quel critère de jugement principal choisir ? 42
2.3.2 Critères secondaires : critères complémentaires ou critères intermédiaires 43
2.3.3 Mesurer les effets proximaux versus les effets distaux d'une intervention 43
2.3.4 Pourquoi avons-nous choisi le développement global comme critère de jugement principal : manque d'outil valide et sensible pour mesurer changement 45
2.3.5 Vers des outils sensibles et valides consensuels pour mesurer le changement dans le TSA 47

2.4 GEOFFRAY M-M et al. Using ESDM 12 hours per week in children with autism spectrum disorder : feasibility and results of an observational study (accepté avec révision) *49*

3. PROTOCOLE DE L'ETUDE RANDOMISEE CONTROLEE MULTICENTRIQUE POUR MESURER L'EFFICACITE, SUR LE DEVELOPPEMENT GLOBAL DES ENFANTS AVEC UN TSA DE L'INTERVENTION ESDM 12 HEURES PAR SEMAINE 2 ANS **67**

3.1 Quelle est la validité interne prévisible du résultat principal de cette étude ? *67*
3.1.1 Une validité interne élevée selon les critères Cochrane 67
3.1.2 Valeur prédictive positive élevée du résultat du critère de jugement principal du fait d'une puissance à 90% de notre étude 73
3.1.3 Groupe contrôle et comparabilité 74

3.2 Évaluation de la pertinence clinique et de la cohérence externe de nos résultats si nous obtenons un résultat significatif et évaluation du ratio bénéfice-risque *78*
3.2.1 Evaluer la precision de notre resultat et la taille d'effet 78
3.2.2 Peut-on mesurer le bénéfice risque ? 78
3.2.3 Quelle est la cohérence externe prévisible de ces résultats ? 79

3.3 Impact of the Early Start Denver Model on the cognitive level of children with autism spectrum disorder: study protocol for a randomised controlled trial using a two-stage Zelen design. *82*

4. DISCUSSION **110**

4.1 Pour qui est-ce cliniquement efficace ? quels en sont les modérateurs et médiateurs ? vers des interventions personnalisées ? *110*
4.1.1 Facteurs modérateurs, médiateurs et interventions personnalisées 111
4.1.2 Potentiels modérateurs et médiateurs de l'intervention ESDM 112

4.2 Vers une amélioration des interventions en sante populationnelle (« POPULATION Health ») *113*
4.2.1 Transférabilité et durabilité de l'intervention 113
4.2.2 Intervention complexe et santé populationnelle dans le TSA? 118

***5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES :* VERS DES INTERVENTIONS STRATIFIEES TRANSFERABLES** **120**

6. BIBLIOGRAPHIE DE LA THESE **122**

7. ANNEXES **128**

7.1. Tableaux de résumé de la méthodologie et résultats d'essais randomisés *128*

7.2 Bilans des inclusions par centre dans l'essai randomisé contrôlé *136*

7.3 Publications *136*

7.4 Bibliographie de l'étude randomisée (cf p. 101) *139*

1. INTRODUCTION

1.1 CONTEXTE GENERAL DE CE TRAVAIL : INTERVENTION PRECOCE DANS LE TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME (TSA) POUR REDUIRE LA SEVERITE DE LA SYMPTOMATOLOGIE ET DIMINUER LE HANDICAP

1.1.1 QUELQUES PRECISIONS SUR LES CONCEPTS ET TERMES UTILISES DANS CE TRAVAIL

1.1.1.1 LE TSA : PATHOLOGIE, DIFFERENCE OU HANDICAP ?

Lors d'une réunion dans le cadre du groupe de travail « recherche, innovation et enseignement supérieur » en vue d'élaborer des propositions pour le 4ème plan Autisme au ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, nous avions été directement confrontées au fait que parler d'un sujet tel que « traitements et interventions dans le Trouble du Spectre de l'Autisme » pouvait paraître déplacé. Le groupe était composé de cliniciens, de représentants de l'état, de parents d'enfant avec TSA, de personnes adultes avec TSA, d'autres représentants d'usagers et de scientifiques, présentant eux-mêmes un TSA dans certains cas.

Il était donc important de préciser dès le début de ce travail, qu'il est basé sur un concept médical. L'observation clinique d'une déviation à la norme du développement typique, associée à un retentissement durable sur le fonctionnement général de la personne, par rapport aux attentes et représentations habituelles actuelles de la société (Ex : vie amicale et familiale, scolarisation, travail), est définie comme un « trouble » et induit un handicap. Le Trouble du Spectre de l'Autisme est défini dans le DSM-V comme un déficit persistant des interactions sociales réciproques et de la communication, associé à des comportements et/ ou intérêts répétitifs et stéréotypés, observés dans différents contextes(11). La symptomatologie apparait avant 3 ans. Ce trouble est avec ou sans altération du langage et, avec ou sans déficit intellectuel. Le Trouble du Spectre de l'Autisme, tel que décrit par le DSM-V est observé avec une prévalence fréquente (11). La prévalence observée est selon les études entre 0,76 et 1,5% (12–14). Il entraine de façon significative, un handicap à l'échelle de l'individu, une charge au niveau de la famille et un coût au niveau de la société (15–17).

Cette conceptualisation médicale peut être discutable. Certains termes comme « maladie » ou « pathologie » sont de moins en moins acceptés par les usagers et leurs représentants. De plus, la terminologie adéquate pour signifier que quelqu'un présente une symptomatologie autistique ou est autiste ne fait pas consensus (18). Peu de personne remettra en cause le fait que ce qui est appelé « une grippe » est une maladie alors que le TSA peut être vu comme une variation à la norme, et les personnes avec un TSA comme une minorité (*www.autisticminority.org*). Il est à noter que certains usagers refusent l'idée même de traitement y compris l'intervention précoce. La notion de traitement supporte l'idée d'une différence avec la norme, alors que ces usagers demandent plutôt une acceptation de la « différence » et des droits (19).

1.1.1.2 UTILISATION DU TERME « INTERVENTION PRECOCE » DANS CE TRAVAIL

Le terme « intervention précoce » peut signifier au sens large : tout ce que qui est mis en place précocement pour favoriser le développement d'un enfant. Par exemple, favoriser l'intégration d'un enfant en crèche peut faire partie de l'intervention précoce au sens large. Dans le champ de la pratique

et de la recherche dans le Trouble du Spectre de l'Autisme, l'expression « intervention précoce » fait actuellement le plus souvent référence à des traitements, non médicamenteux, instaurés avant l'âge de 3-4 ans, médiés par une façon d'interagir spécifique avec le nourrisson ou le jeune enfant dans le but d'améliorer l'interaction sociale et la communication de ce dernier. L'intervention est le plus souvent conduite par une personne, psychologue, orthophoniste, éducateur, professeur des écoles ou les parents eux-mêmes. Les interventions précoces utilisent un ensemble de techniques et pratiques. On peut les diviser en deux grands types, celles qui privilégient plus les concepts behavioristes, et celles qui puisent plus dans les concepts relationnels connus comme nécessaires au développement de tout enfant. Le terme « intervention précoce » dans ce travail de thèse sert uniquement à désigner des interventions réalisées par des professionnels ou des parents utilisant des techniques dites comportementales et/ ou psychosociales qui cherchent à modifier le comportement et l'interaction socio-communicative de l'enfant présentant un trouble neurodéveloppemental de type Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) (11,20)

Le terme « thérapie » (en anglais « therapy ») est fréquemment utilisé dans les pays anglo-saxons où il peut faire référence aux thérapies comportementales notamment. En France, ce terme qui signifie « soin » est de plus en plus évité, dans un contexte, où certaines associations de familles, mènent un combat débutant, ou entendu, il y a encore peu, par rapport à beaucoup d'autres pays pour obtenir des « interventions » qui visent explicitement à améliorer les compétences de leur enfant et favoriser leur inclusion notamment scolaire (21). Ils dénoncent les « soins » et « thérapies psychodynamiques » ou traitements pas ou peu explicites quant à leurs buts vis-à-vis du développement de l'enfant et qui ne testent pas leurs hypothèses de façon scientifique (http://www.autisme-france.fr/). Nous utiliserons quelques fois le terme « thérapie » dans le cadre de ce travail lorsque nous parlons d'une thérapie bien précise, comme celle développée par l'équipe anglaise de J. Green et C. Aldred appelée « Pre-Scool Autism Communication Therapy » (PACT) (22). Nous utiliserons sinon le terme « intervention » ou « intervention précoce ».

Ces points terminologiques et conceptuels ne seront pas spécifiquement traités, mais nous veillerons à ne pas les négliger non plus.

Ce travail sera basé sur des concepts médicaux et développementaux. Nous utiliserons le terme de « symptomatologie », terme le plus couramment usité en médecine pour décrire l'ensemble des signes d'une pathologie. Ce travail de thèse s'appuiera en effet sur l'hypothèse classique développementale suivante : Diagnostiquer et intervenir précocement en ciblant le (s) processus physiopathologique(s) central (aux) impliqué (s) dans le Trouble du Spectre de l'Autisme, permettrait à terme d'améliorer la symptomatologie autistique et l'autonomie tout au long de la vie (23).

Il est de fait indispensable d'impliquer aussi bien la pratique clinique que la recherche des représentants d'usagers et des usagers pour mettre en place des pratiques et développer des recherches qui permettront d'améliorer le TSA du point de vue des usagers et de leurs représentants et pas seulement de celui des chercheurs ou cliniciens (24).

1.1.2 MOTIVATION INITIALE DE CE TRAVAIL : APPLIQUER ET PROMOUVOIR DES INTERVENTIONS PRECOCES POUR LES ENFANTS AVEC TSA EFFICACES ET UTILES

Ce travail a été initialement motivé par notre volonté en tant que psychiatre de l'enfant et de l'adolescent, d'appliquer et de promouvoir des interventions précoces pour les enfants avec un TSA qui

ont une efficacité et une utilité clinique, c'est-à-dire pour la personne avec ce trouble. Cette démarche nous a amenée à mettre en place une intervention précoce potentiellement efficace, et à rechercher comment confirmer ou infirmer l'efficacité de cette intervention.

Lorsqu'en 2012, une unité pour enfants avec un Trouble du Spectre de l'Autisme, dans un service hospitalo-universitaire, nous a été confiée, nous avons cherché à savoir quelle était la thérapie à mettre en place chez les enfants avec TSA, et quand la mettre en place, pour améliorer la symptomatologie. Dans cette unité, une prise en charge était mise en place pour des enfants âgés de 5 à 10 ans avec un « autisme sévère » souvent scolarisés en classe spécialisée ou quelques fois déscolarisés et en attente d'Institut Médico-Educatif. Cette prise en charge n'était pas suffisamment explicite ni sur ses objectifs thérapeutiques, ni sur les techniques utilisées permettant un changement, selon notre analyse. Il était mentionné dans la littérature l'importance de la précocité de l'intervention avec une thérapie spécifique pour améliorer la trajectoire développementale de ces enfants. Il était débattu dans la littérature la supériorité de l'efficacité de telle ou telle thérapie dite spécifique par rapport à des interventions habituellement proposées en pratique courante (25).

Le modèle de Denver à Début Précoce (de l'anglais, Early Start Denver Model-ESDM) avait particulièrement retenu notre attention pour plusieurs raisons lors du congrès annuel de *l'International Meeting for Autism Research congress* à Philadelphie en 2010 (6). Il existait un manuel avec des techniques précises pour mettre en place en pratique l'intervention. Il existait également une formation avec supervision à partir de la mise en pratique du modèle chez des enfants avec TSA. Il existait aussi une grille de fidélité avec des critères précis pour évaluer l'adhérence du thérapeute à ce modèle. Par ailleurs, une étude randomisée contrôlée montrait son efficacité sur le développement des compétences cognitives de l'enfant avec TSA de moins de 3 ans (5).

Malgré notre motivation à implémenter ce modèle, nous avons très tôt eu une analyse critique des premiers résultats observés et une prudence quant aux conclusions à en extraire, comme nous le soulignons dans notre revue de littérature publiée en 2016. Cette analyse critique et prudente n'est certainement pas sans lien avec notre semestre d'internat (inter-CHU) en 2010 à l'hôpital Rivière des Prairies avec le Pr. Laurent Mottron, chercheur clinicien et Michel Dawson, autiste de haut niveau (26,27).

Nous avons en 2012 obtenu des premiers crédits recherches, grâce au Comité de Recherche du Vinatier (CSR) pour mesurer l'effet dans une étude pilote d'une intervention avec l'ESDM et un financement de l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour ouvrir une Unité d'Intervention Précoce Intensive (UIPI) et appliquer ce modèle 12 heures par semaine. L'ARS avait également donné son accord à l'ouverture d'une seconde unité à Lyon et avait dès le départ mentionnée l'importance d'un travail clinique et de recherche collaboratif entre ses deux unités qui permettrait d'évaluer l'efficacité des interventions mises en place sur ces unités encore appelées à ce jour « unités expérimentales ». Après les résultats de l'étude pilote, pour répondre à la question de l'efficacité clinique de cette intervention nous avons mis en place une étude randomisée contrôlée multicentrique en France et à Bruxelles avec l'équipe du Pôle de Santé Publique des Hospices Civils de Lyon (8).

1.2 QU'EST-CE QUE LE TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME ?

1.2.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le Trouble du Spectre de l'Autisme est un trouble qui se manifeste dans la petite enfance, par les signes autistiques centraux persistants suivants :

-Une altération qualitative et quantitative des compétences dans les interactions sociales et la communication réciproque

-Et des comportements et intérêts, répétitifs, restreints et stéréotypés, fréquemment associés à des particularités sensorielles.

C'est un trouble qui a été décrit par de nombreux auteurs (Léo Kanner, Hans Asperger) dans différents pays au début du siècle dernier et probablement pour la première fois en 1926 par une des pédopsychiatres Russe pionnière dans cette spécialité Grounia Lefimovna Ssucharewaen (28).

L'évaluation de la présence ou l'absence du trouble et de la sévérité de la symptomatologie peut quelques fois être complexe. Ceci résulte de la variabilité interindividuelle des atteintes cognitives et comportementales mais aussi de la variabilité intra-individuelle de ces mêmes atteintes au cours du développement.

1.2.1.1 VARIABILITE INTRA ET INTERINDIVIDUELLE DE LA SYMPTOMATOLOGIE

La variabilité interindividuelle dépend de la sévérité des signes autistiques centraux, du début de leur apparition (plus ou moins précoce) mais aussi de l'atteinte d'autres fonctions telles que les fonctions intellectuelles, langagières ou encore motrices et exécutives. Elle dépend aussi de l'association ou pas du TSA à des atteintes somatiques (ex : épilepsie) et génétiques (ex : X-Fragile).

La variabilité intra-individuelle de la symptomatologie, et de son retentissement sur l'adaptation au quotidien, dépend de l'évolution des symptômes au cours du développement (ex : situation clinique sans langage puis avec langage) et aussi, comme pour la variabilité interindividuelle du poids des demandes et stimulations de l'environnement. Il faut noter à ce sujet que l'on observe des débuts d'apparition du trouble plus ou moins précoces et des tableaux avec ou sans perte de compétence.

Le Trouble du Spectre de l'Autisme fait partie de la catégorie des troubles neurodéveloppementaux dans la dernière mise à jour nosographique du DSM-V. Cette dernière nosographie souligne la dimension développementale du TSA et l'implication de processus neurophysiopathologiques sous-jacents. Cette nosographie dimensionnelle peut permettre de mieux spécifier les particularités de chaque personne avec TSA, et notamment spécifier les troubles neurodéveloppementaux associés au TSA (ex : TSA et Handicap Intellectuel ou TSA et Déficit d'Attention avec ou sans Hyperactivité-TDAH). Il est possible de poser un diagnostic de TSA dès l'âge de 18 mois. Il sera en pratique plus rarement posé un diagnostic de handicap intellectuel avant 4-5 ans (possibilité de mesure du QI lorsque les comportements de l'enfant le permettent et maturation suffisante pour ne pas conclure à tort à un Handicap Intellectuel).

Les « frontières » entre les différents troubles mentaux et les différents troubles neurodéveloppementaux entre eux peuvent être ténues. C'est ce constat clinique et scientifique, qui a conduit à passer des nosographies catégorielles aux nosographies dimensionnelles (11). Ce changement a été important dans le cas des troubles de l'autisme et a notamment aboli les catégories classiques de type « Autisme », ou encore « Syndrome d'Asperger ». Cela est due à la faible fidélité entre cliniciens experts et validité de la catégorisation en sous-type (29).

L'hétérogénéité de ce trouble fait osciller le clinicien ou le chercheur entre une position de recherche de sous-groupes, de catégories, fiables, valides et stables au cours du temps, et une position dimensionnelle qui permet de spécifier, de façon modulaire, les différentes atteintes du développement observées.

Les nosographies dimensionnelles pourraient faire craindre une augmentation de l'hétérogénéité de la population du phénotype TSA. Nous avions en fait montré dans un travail sur base de données, que la prise en compte de différents modulateurs du tableau clinique de TSA, classiquement le QI, mais aussi d'autres modulateurs pouvaient permettre de prédire les anciennes catégories et permettre une catégorisation plus objective tout en gardant une nosographie dimensionnelle. Nous montrions ainsi, qu'il était possible de prédire à 90% l'ancienne catégorie « autisme » si le sujet présentait un pic à la sous-échelle « cube » de l'échelle de Wechsler et une inversion pronominale (« tu » à la place de « je ») au cours du développement de son langage (30).

1.2.1.2 DES OUTILS POUR LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

La population avec un Trouble du Spectre de l'Autisme comprend donc un ensemble hétérogène de situations cliniques. Pour permettre les premières études épidémiologiques, des outils avaient été développés pour permettre d'évaluer et mesurer spécifiquement le construit de Trouble du Spectre de l'Autisme en lui-même, de façon indépendante des atteintes potentielles d'autres fonctions (ex : intellectuelles).

L'entretien pour le diagnostic de l'autisme (Autism Diagnostic Interview-ADI) est un outil semi-structuré. Il permet une évaluation indirecte, à partir des propos rapportés par les parents ou d'autres personnes intervenantes auprès de l'enfant (professeurs), des comportements observés. L'entretien permet d'évaluer les comportements observés au cours du développement de l'individu et actuellement (31).

L'échelle d'observation et de diagnostic de l'autisme (de l'anglais, Autism Diagnostic Observation Scale-ADOS) permet une observation directe. Elle a pour but d'évaluer la présence ou l'absence d'un diagnostic d'autisme ou de Trouble du Spectre de l'Autisme (32). Ces outils avaient été développés pour monitorer de façon reproductible le construit de l'autisme. Ils avaient été développés pour être stables dans le temps et pas pour être sensibles au changement (Cf. Chapitre 2.4.5).

1.2.2 QUELLE(S) ETIOLOGIE (S) DANS LE TSA ?

1.2.2.1 INTRICATION COMPLEXE DE FACTEURS GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX

Comme nous le rappelons dans notre revue de la littérature de 2016, le Trouble du Spectre de l'Autisme résulte d'une intrication complexe entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux qui progressivement au cours du développement créent des atteintes des structures et des fonctions cérébrales. Une méta-analyse rapportait que 74 à 93 % du risque de TSA est héritable (33). Des facteurs autres que génétiques sont également impliqués (ex : âge des parents, prématurité) (34). Pour des parents ayant un premier enfant avec TSA, le risque d'avoir un second enfant avec un TSA est de 7 à 20%. Il est retrouvé des anomalies génétiques dans 15 % des cas (35). Il est d'autant plus fréquent de retrouver des anomalies qu'il y a un Handicap Intellectuel associé au TSA. La fréquence des anomalies retrouvées s'élève dans ce cas à plus de 50% (35). La plupart des anomalies génétiques retrouvées sont de novo et rares. La mutation du gène CDH8 est la mutation la plus fréquemment retrouvée mais elle

n'explique que 0,5 % des étiologies des TSA. De même l'anomalie chromosomique la plus fréquemment retrouvée est celle du syndrome de l'X Fragil mais elle n'explique que 2% de l'étiologie des TSA (34).

1.2.2.2 LA PREVENTION PRIMAIRE EST-ELLE POSSIBLE ?

La prévention primaire vise à diminuer ou éliminer les facteurs impliqués dans l'apparition d'une pathologie dans la population. La phénylcétonurie est une maladie qui conduit à un Handicap Intellectuel. Le risque de développer cette maladie pour un individu s'il naît avec un déficit en Phénylalanine Hydroxylase est proche de 1. Le dépistage est simple et rapide à ce jour. Par ailleurs, la supplémentation en Phénylalanine Hydroxylase permet d'éviter l'incidence de la maladie avec un ratio également proche de 1. Dans ce cas, la prévention primaire est faisable et son efficacité mesurable et élevée (23).

Au contraire dans les cas les plus fréquents, le TSA résulte d'une intrication complexe entre différents variants géniques (Copy Number Variation-CNV ou Single Nucleodide Polymorphism- SNP), rares, de novo, sans expression clinique de façon isolée, et certains facteurs environnementaux (34,36,37). Le risque de développer un TSA lorsque l'on a, par exemple, tel ou tel variant serait complexe à estimer et à traiter. La multiplicité des facteurs de risque en jeu et le risque pratiquement nul de développer un TSA lorsque les mêmes facteurs de risque sont isolés, ne facilite pas la prévention primaire dans le TSA.

La prévention primaire des anomalies de la fermeture du tube neural (Spina Bifida, Anencéphalie) pourrait également diminuer l'incidence du TSA. Elle consiste en une supplémentation en acide folique avant même le début de la grossesse et au cours du 1^{ier} trimestre. Une étude sur le risque d'avoir un enfant avec TSA selon si on avait pris ou pas une supplémentation en acide folique retrouvait les résultats suivants : Un TSA était présent chez 0,10% des enfants dont les mères avaient pris cette supplémentation versus 0,21 % des enfants dont les mères ne l'avaient pas prise. L'odds ratio ajusté pour le TSA était de 0,61(95% CI, 0.41-0.90) chez les enfants des mères qui avaient pris une supplémentation en acide Folique plus de 4 semaines avant la 8ème semaine de grossesse. (38).

Comme nous en discuterons dans ci-dessous (1.3.2.2), il est discutable d'inclure ou pas certaines interventions très précoces dans le concept de la prévention primaire (23,39).

1.3 TRAITEMENTS ET INTERVENTIONS PRECOCES

L'étiologie des TSA reste mal connue mais la méconnaissance des processus physiopathologiques n'a pas empêché la découverte de nombreux traitements efficaces dans plusieurs troubles neuropsychiatriques (23). Le premier traitement psychostimulant pour le déficit d'attention (Benzodrine) avait par exemple initialement été donné à des enfants pour diminuer leurs maux de tête après une ponction lombaire ou encore décongestionner leurs bronches (23,40).

1.3.1 TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Il n'existe pas à ce jour de traitements médicamenteux permettant d'améliorer la symptomatologie autistique de façon ciblée. Les traitements utilisés en pratique clinique visent des comportements associés non spécifiques (ex : agitation, irritabilité). De nombreux essais médicamenteux sont en cours

et pourront peut-être permettre de développer des traitements ciblant la symptomatologie centrale du TSA (23,41).

1.3.2 HYPOTHESE CLASSIQUE DE L'INTERVENTION PRECOCE

1.3.2.1 POURQUOI ÉVALUER A MOYEN ET LONG TERME L'EFFICACITE DES INTERVENTIONS PRECOCES ?

Le but de l'intervention précoce est de réduire ou faire disparaitre les premiers symptômes avant que le trouble se soit complètement fixé (23). L'hypothèse classique est qu'il y aurait un déficit primaire, notamment au niveau des interactions sociales et de la communication, « traitable » par une intervention précoce. Le traitement de ce déficit primaire éviterait les effets dits en cascade, qui empêchent l'acquisition d'autres compétences (Figure 1).

Les preuves restent encore rares que l'amélioration d'un déficit ciblé par une intervention se maintiendra après l'arrêt de l'intervention alors que c'est le but (42). Il existe à ce jour deux études de suivi à long terme d'essais randomisés contrôlés en faveur de cette hypothèse (42,43). Une étude rétrospective rapportait que les adultes qui avaient bénéficié d'une intervention précoce avait une meilleure adaptation à l'âge adulte et un meilleur QI (3).

1.3.2.2 PREVENTION SECONDAIRE OU TERTIAIRE ?

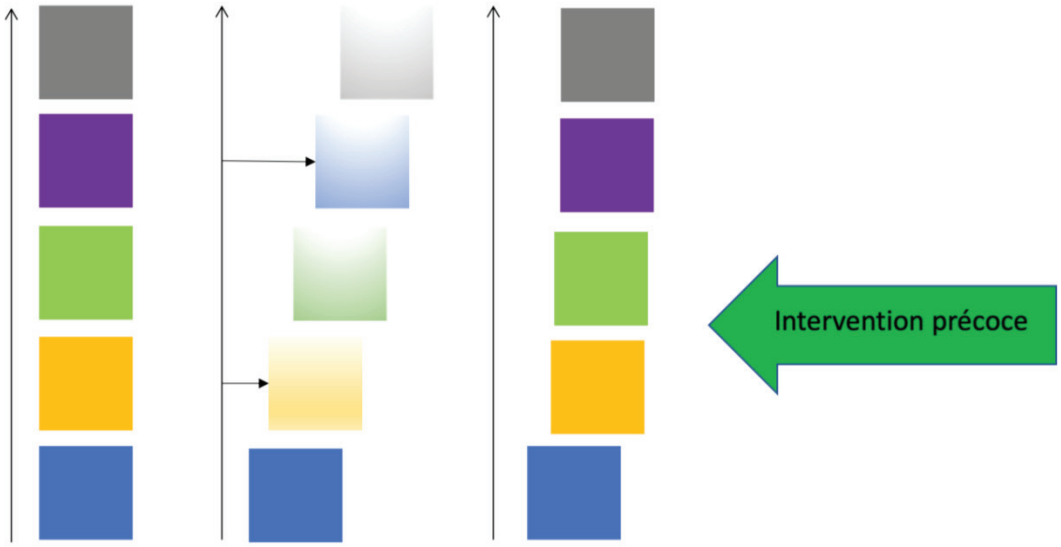
L'intervention précoce cherche à intervenir le plus tôt possible, dès l'apparition des premiers symptômes chez le nourrisson et avant 3-4 ans, à une période où la plasticité cérébrale est importante (44).

Certains cliniciens chercheurs développent des interventions très précoces mises en place chez des enfants à risque, avant même que l'on puisse faire le diagnostic de TSA. Les comportements ciblés, qui dévient de la norme observée chez les nourrissons qui ne développeront pas un TSA sont des équivalents de symptômes prodromiques. Par ailleurs les interventions même très précoces, n'ont jamais montré une efficacité sur la diminution de l'incidence du TSA (23,39). L'intervention précoce vise alors à éviter qu'une symptomatologie trop importante et sévère se développe. Il s'agit alors de prévention secondaire.

Les auteurs Veenstra-VanderWeele & et Zachary défendent que l'intervention précoce appartient à la prévention tertiaire (23). Pour eux, l'intervention précoce est réalisable à ce jour en pratique courante après le diagnostic et a pour but d'éviter les complications du trouble.

Une intervention précoce devrait réduire les incapacités et handicaps et améliorer la qualité de vie des personnes avec TSA à long terme. Le pronostic et l'évolution restent encore assez péjoratif même s'il s'est amélioré selon les observations des grandes cohortes (34).

FIGURE 1 : SCHEMA EXPLIQUANT L'HYPOTHESE CLASSIQUE DEVELOPPEMENTALE D'UN DEFICIT INITIAL AYANT UN EFFET EN CASCADE AU COURS DU DEVELOPPEMENT ET HYPOTHESE DE L'EFFET DE L'INTERVENTION PRECOCE (23)



1.3.3 QUELLES SONT LES TYPES D'INTERVENTIONS PRECOCES EXISTANTES ?

1.3.3.1 LES INTERVENTIONS GLOBALES OU CIBLEES CONDUITES PAR DES PROFESSIONNELS OU LES PARENTS.

Notre revue de littérature décrit les grands types d'interventions précoces ayant pour cible la symptomatologie centrale du TSA chez des enfants de moins de 3 ans. Elle n'inclut pas les interventions pour gérer des comorbidités associées telles que les troubles du comportement associés.

Comme nous l'avions déjà introduit, il est généralement fait la différence entre des thérapies qui s'appuient majoritairement sur les théories comportementales et éducatives et les thérapies qui s'appuient majoritairement sur les processus relationnels reconnus comme indispensables pour le développement socio-communicatif de l'enfant typique et qui seraient altérés dans le TSA (20). Les premières peuvent être globales. Cela signifie qu'elles visent à intervenir sur l'ensemble du

développement de l'enfant. Au contraire, une intervention ciblée sur la symptomatologie centrale du TSA se focalise uniquement sur le déficit des interactions socio-communicatives.

La plupart des interventions ont développé un volet pour que les parents puissent eux-mêmes mettre en place une intervention spécifique avec leur enfant en complémentarité de l'intervention mise en place par des professionnels. Dans certains cas, seule l'intervention parentale a été développée pour permettre une intervention à domicile conduite par les parents comme cela est le cas pour le PACT(45).

La revue notait l'hétérogénéité des contenus et des modes de délivrance (fréquence, intensité, nombre et type d'intervenants etc..) des interventions précoces (Cf. en annexe Tableau 1 et 2). Nous concluions, comme une revue plus récente qu'il y a actuellement une orientation vers les modèles intégrant plus les théories psychosociales que comportementales (9). Ceci peut être expliqué par un recentrage sur la symptomatologie autistique en elle-même, et pas sur les symptômes non spécifiques associés. Ceci peut également être expliqué par le fait que les interventions sont mises en place de plus en plus tôt et que les thérapies psychosociales sont plus naturelles à mettre en place et plus adaptées à un très jeune enfant (20). Les autres symptômes associés sont par ailleurs moins visibles ou gênants à cet âge. Par ailleurs, la stimulation ciblée des interactions socio-communicatives répond aux hypothèses physiopathologiques actuelles et à l'état des connaissances (46).

1.3.3.2 LES MODELES DITS DEVELOPPEMENTAUX ET COMPORTEMENTAUX

Le Pivotal Response Training et l'Early Start Denver Model permettent un type d'intervention précoce assez proche. Ces modèles sont dits développementaux et comportementaux. Ils allient tous deux à la fois des techniques basées à la fois sur les théories comportementales et sur les théories du développement psychosociale. Les techniques basées sur les théories comportementales appliquent des techniques pour renforcer le comportement attendu, guider physiquement ou gestuellement ou oralement certains comportements, décomposer des comportements complexes pour un apprentissage séquencé. Les techniques psychosociales visent à favoriser une relation dyadique et réciproque (ex : Adulte en face de l'enfant pour favoriser l'échange d'expressions faciales) et favoriser à terme des interactions socio-communicatives spontanées réciproques chez l'enfant avec TSA (47). Les techniques psychosociales sont également celles appliquées dans la Thérapie d'Echange et de Développement (TED), développée en France par C. Barthélémy et Lelord (48). Le PACT utilise aussi des techniques psychosociales (45).

1.3.3.3 LES FORMATIONS PARENTALES ET INTERVENTIONS CONDUITES PAR LES PARENTS

Comme nous le soulignons dans notre article, et comme cela est souligné dans une revue plus récente, les interventions conduites par les parents sont de plus en plus fréquentes en grande partie du fait que l'intervention est mise en place de plus en plus tôt et que les intervenants les plus proches dans le quotidien de l'enfant sont ses parents (20). On peut trouver différentes explications à cette augmentation du nombre d'interventions conduites par les parents (49,50). Une des hypothèses est l'évolution au cours de ces 50 dernières années du rôle des parents dans l'éducation de leurs enfants et dans leur relation avec les professionnels qui entourent leur enfant (professeurs des écoles, professionnels de l'intervention ou du soin). De nombreux parents demandent à se former pour être actifs dans le développement et l'éducation de leur enfant. Ils peuvent aussi plus facilement remettre en cause et discuter les interventions et traitements proposés à leur enfant par des professionnels. Aider les parents ou ses patients à être bien informés et les aider à faire des choix éclairés est la base d'une intervention précoce (34).

Jonathan Green, parlait lors des échanges organisés par le gouvernement français, pour mettre en place le 4ème plan autisme (https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/la-commission-scientifique-internationale-sur-l-autisme-se-reunit-au-ministere), du **rôle de « catalyseur » des parents** dans l'intervention. Leur rôle est donc passé d'une position de co-thérapeute déjà préconisé par Eric Schopler (1984) à un rôle où leur action est supposée indispensable pour qu'il y ait un effet bénéfique de la thérapie chez l'enfant (20,51).

1.3.4 QUELLE EST L'EFFICACITE CLINIQUE DE CES INTERVENTIONS PRECOCES ?

Notre revue de littérature rapportait que l'efficacité des interventions précoces est peu connue du fait des **biais méthodologiques** des essais précédemment menés. L'efficacité doit par ailleurs être réelle en pratique clinique et apporter une amélioration cliniquement significative à un patient donné en population générale. Elle doit avoir une bonne **validité interne et externe et une pertinence clinique**. Nous la désignerons par le terme d'« efficacité clinique » pour la différencier de l'efficacité du traitement sur des variables potentiellement impliquées dans le mécanisme d'action du traitement (Cf. Chapitre 2.3.3 et 4.1)

Il est intéressant de noter que c'est à partir de 2010 que des essais randomisés contrôlés cherchant à appliquer la méthodologie recommandée par des guidelines officielles telles que Cochrane (52). Sur les 48 essais randomisés contrôlés retrouvés dans une revue de littérature systématique récente, toutes interventions confondues visant le TSA chez l'enfant, 40 ont été publiées depuis 2010 (9).

En 2013, les interventions spécifiques conduites par des professionnels, appliquées de façon intensive (20 à 30H par semaine) étaient recommandées et demandées par les associations de famille (53). Comme nous le rapportions dans notre revue de littérature, leur **efficacité clinique était en fait globalement peu évaluée** (4). C'est sur ce constat que nous avions demandé des moyens à la Direction Générale de l'Offre de Soin et la Fondation France des moyens pour évaluer l'efficacité clinique de l'ESDM implémenté 12 heures par semaine sur des unités du service publique (PREPS,2014 ; Fondation France, 2014).

La revue de littérature systématique récente a confirmé nos résultats (9). Les auteurs retrouvaient **seulement 6 essais randomisés contrôlés** (sur les 48 retrouvés dans la littérature) étaient considérés **à faible risque de biais** selon les critères Cochrane. De façon intéressante, il notait aussi que 32 sur les 48 essais avaient été réalisés aux États-Unis. Ceci appuyait la nécessité de réévaluer l'efficacité de l'ESDM dans un contexte francophone.

Une méta-analyse, permet de synthétiser de façon systématique et quantifiée la taille d'effet thérapeutique d'un traitement, avec le plus haut niveau de preuve. Elle est difficile à réaliser pour synthétiser l'efficacité des interventions précoces. En effet, les **interventions** précédemment évaluées sont de **différents types et doses appliquées**. Par ailleurs, elles utilisent **différents critères de jugement principal**. Une revue de littérature systématique et une méta-analyse avait été réalisées pour synthétiser l'effet des interventions précoces intensives comportementales appelées EIBI (Early Intensive Behavioral Intervention) sur le TSA. Le résultat était peu valide et la taille d'effet faible (54). L'auteur, concluait comme nous avions conclu dans notre revue de 2016 sur la prudence à avoir quant à la potentielle efficacité de ces interventions et l'intérêt de les disséminer.

Il ne faut pas non plus conclure à tort sur l'inefficacité de ces interventions. Les résultats montraient simplement qu'ils ne sont pas statistiquement supérieurs à des interventions réalisées dans le groupe

contrôle. Nous rediscuterons des groupes contrôles dans le Chapitre 3.1.3 et leur effet sur la taille d'effet de l'efficacité mesurée. Par ailleurs, c'est une méta-analyse des interventions comportementales précoces et intensives qui a été réalisée et non pas d'autres formes d'intervention appliquant les théories comportementales de façon ciblée. Bearrs et ses collègues ont par exemple montré l'efficacité d'une formation parentale sur la gestion des troubles du comportement de l'enfant avec TSA (50).

1.4. QUESTIONS AUXQUELLES NOUS CHERCHERONS A REPONDRE A PARTIR DES 2 ARTICLES ORIGINAUX

L'intervention précoce avec des modèles tels que l'ESDM a été recommandée pour intervenir précocement dans le TSA en France (53). Ces recommandations avaient été réalisées à partir du recueil des premiers faits scientifiques disponibles en 2010-2012 et de l'avis des familles et représentants d'usagers. Ceux-ci sont en demande d'aide efficace pour leurs enfants mais également possiblement, comme nous tous, soumis à leurs croyances et celles des professionnels qui commercialisent ce type de pratique. Les recommandations notaient qu'il était donc indispensable de poursuivre la **recherche interventionnelle**.

La question centrale à laquelle ce travail tâchera de répondre est : **Quel est l'efficacité clinique d'une intervention ESDM et comment la mesurer ?**

L'efficacité clinique d'une thérapie ou d'une intervention peut être uniquement mesurée avec un haut niveau de preuve par un essai randomisé contrôlé avec une puissance élevée. Nous verrons dans ce travail la complexité de mettre en place un essai randomisé contrôlé du fait notamment :

- Des particularités du TSA

- Du type de traitement évalué : Une intervention comportementale dont l'effet est médié par une relation et des techniques spécifiques entre un enfant et un adulte

Nous répondrons à ces questions en nous appuyant sur **2 articles originaux** que nous avons réalisés.

Le premier est un **essai clinique observationnel**, avec un design pré-post, qui observe le gain développemental, lors d'une intervention avec le modèle à début précoce de Denver (en anglais, Early Start Denver - ESDM) mise en place 12H par semaine pendant 1 an chez des enfants avec un TSA âgés de moins de 3 ans. Il permettra de discuter de l'importance des données recueillies sur la **faisabilité de l'implémentation** d'une intervention en phase pilote. Il permettra également de discuter de la **problématique du choix du critère de jugement principal** et des outils de mesure validés disponibles (Geoffray, accepté avec révisions dans Danubina Psychiatria).

Le second article est le **protocole d'un essai randomisé contrôlé multicentrique** évaluant également une intervention avec l'ESDM, mise en place 12 heures par semaine pendant 2 ans chez des enfants avec un TSA. Nous discuterons de la **validité interne et externe et de la pertinence clinique**, selon les résultats possibles de cet essai.

Nous discuterons finalement l'importance de la mesure des **facteurs modérateurs** et **médiateurs** de l'effet de l'intervention mais aussi de l'objectivation de tous **obstacles ou facilitateurs** impliqués dans la transférabilité et la durabilité d'une intervention.

News in early intervention in autism

Marie-Maude Geoffray[1], Marion Thevenet[2], Nicolas Georgieff[3].

[1]M.D., Department of child and adolescent psychiatry, Center for autism diagnostic and evaluation (CEDA) and Center of early intensive intervention (UIPI), 95 Boulevard Pinel, CH le Vinatier, 69500 BRON , France

[2]M.D. Department of child and adolescent psychiatry, CH le Vinatier, BRON, France

[3] M.D., Ph.D., Professor of psychiatry, Department of child and adolescent psychiatry, CH le Vinatier, BRON, France

Corresponding author: Marie-Maude.geoffray@ch-le-vinatier.fr tel: +33 (0) 437915256

Summary

Background: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental trouble which prevents the child from socio-communicative interaction and learning from his environment. Non-medical early intervention attempts to improve prognosis. We will review the main current hypothesis, intervention models and scientific supports about early intervention. Methods: We conducted a search of the literature published on Medline between 2010 and 2015 related to intervention models provided to children with ASD aged less than 3 years. Data were extracted from systematic reviews and recent randomized controlled trials with moderate to high GRADE quality of evidence. Results: Early intervention refers to brain plasticity theory. With the epidemiological studies of infant "at risk" there is an attempt to intervene earlier before full syndrome is present. Interventions tend to follow more on a developmental hierarchy of socio-communicative skills and to focus on the dyadic relation between the child and the caregivers to improve the core autistic symptoms. Over the last 6 years, there's been news and fine-tuned ways about early intervention, and more and more systematic evaluation. Conclusion: However, there are only few interventions which were evaluated in trial with a strong GRADE recommendation and all of them have methodological concerns. It is important to be cautious in recommendations for mental health politic, even if it is important to improve access to services for all children and their families, hence finance and design rigorous project in research.

Key words: autism spectrum disorder, early intervention, parent-mediated intervention

Introduction

Individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD) have a neurodevelopmental disorder characterized by a social interaction and communication skills deficit, associated to a restricted repertoire of interests and behaviors, and atypical sensory reactivity (American Psychiatric Association, DSM-V, 2015). ASD is highly prevalent, with males being affected more than female (Fombonne 2003; Yeargin-allsopp, 2008). Individuals with ASD have intellectual disability (IQ<70) in 55%, but also 3% have high potential (IQ >130), according to the epidemiological study of Charman et al. (2011). They frequently have other neurodevelopmental disorders (Attention Deficit Hyperactivity Disorders, specific motor and language disorders), medical, neurological and/ or genetic conditions (e.g. Epilepsia). ASD is highly hereditable. According to the review of Berg and Gerschwind (2012) concordance rates among monozygotic twins, dizygotic twins, and siblings are 50-90%, 0-30%, and 3-26%, respectively, supporting a major genetic contribution. Thus, ASD is a wide and heterogeneous spectrum composed of individuals with very different behaviors and cognitive skills. It involves individual, family and society (Yeargin-allsopp, 2008; Howlin et al., 2004; Hayes et al., 2013; Ganz, 2007). There is currently no curative treatment.

Description of children with autistic syndrome began at the beginning of the 20th century (Ssucharewa, 1996; Wing, 2005). It was progressively from 1960-1970s, that there were more detections with the advent of epidemiologic studies (Evans, 2013). It was also the beginning of a new developmental conception in terms of cognitive abilities and disabilities (Evans, 2013). This will also go hand in hand with the advent of therapies, such as speech therapy and behavioral therapy. Hypothesis to intervene early in development came also at the same time, based on the clinical observation of a better brain ability for compensating after brain damages in early childhood in comparison with adulthood. That was attributed to a better brain plasticity, which allows reorganization for brain area functions (Sperry, 1968).

This paper will review the main current hypothesis, intervention models and scientific supports about early intervention.

Methods

We conducted a search of the literature published on Medline between 2010 and 2015 related to intervention models provided to children with ASD aged less than 3 years. The search strategy cross-referenced terms with the following request: (“child development disorders, pervasive” or “autistic

disorder" or "autistic" or "autism) AND ("early intervention" or "intervention") with an age filter ("infant, birth-23 months" or "preschool children, 2-5 years"). Data were extracted from systematic reviews, randomized controlled trials with moderate or high-grade quality of evidence (Guyatt, 2008) and book/ manual about models.

Results

Toward intervention on risk factors

ASD is a developmental disorder and as such it results from complex interactions between genes and environment that alter progressively the development of brain structures and brain functions. The consequence is an alteration to learn from environment (Glica et al., 2014). Cohort of infant "at risk" looks for early particularities observed in infants, who will later develop ASD. Early particularities frequently detected are deficit in social orientation, poor eye contact, atypical object manipulation or sensorial particularities and deficit in flexibility. A developmental hypothesis is that these symptoms involve, each time, different experiences of environment and progressively alter the course of early development (Dawson et al., 2008; Webb, 2014; Klin et al., 2105). For example, it is hypothesized that early social particularities impact social interaction reciprocity, "platform" for social and language skills development, and thus social brain specialization (Klin, 2015). Furthermore, early particularities can impact flexibility (tested for e.g. with attention disengagement task), and thus attention brain specialization (Glica et al., 2014). Thus, current hypothesis is to detect infants at risk before the full syndrome is present and to implement treatments to alter the course of early behavioral and brain development (Dawson et al., 2008). However, symptoms observed after 3 years in the complete clinical diagnosis may not result only from early neurodevelopmental particularities, but also from adaptations and compounded effects resulting from altered patterns of interaction between the child and his/her physical and relation environment (Glica et al., 2014). A child who looks for less social interaction than another one can lead fewer social answers of the environment and thus fewer social experiences. That is even more likely to decrease its social abilities. Thus, modifying answer of the relation environment (e.g.: parent responsiveness and sensitivity) could influence the development of the child "at risk" of ASD. There is only one paper with moderate/ high GRADE quality of evidence about this subject (Green, 2015).

Toward developmental orientation and parent emphasized intervention

Interventions can be divided into comprehensive and targeted interventions. We will review here only targeted interventions focusing on socio-communicative skills. These interventions aim to

improve the core of autism symptoms. However, we don't deny the importance in targeted interventions focusing on management of comorbid conditions, food selectivity and challenging behaviors.

Interventions can be driven by professional and /or mediated by parents. We will review here only interventions, in children younger than 3 years, who have been evaluated in trials with moderate or high-grade quality of evidence (Guyatt et al., 2008) according to the last review of Zwaigenbaum et al. (2016).

Early intensive behavioral intervention (EIBI) refers to interventions which consist of the application of applied behavioral analysis principles and procedures in the goal of a comprehensive habilitation of young children with ASD (Granpeesheh et al. 2009). EIBI were not first designed to address primarily socio-communicative interaction deficit. EIBI was first designed for "Teaching developmentally disabled children" as titled by Lovaas (1981). It attempts to address all impaired areas of functioning. EIBI interventions are founded on what is usually called principles of learning and motivation, such as positive reinforcement, extinction, stimulus control, and generalization. EIBI programs were first primarily composed of discrete trial training (DDT), which is a structured teaching format. Later, EIBI programs have used less DTT and more natural environment training (NET). According to the authors, that teaching format, learning trials are more initiated by the learner than the therapist (Granpeeshehe t al. 2009). This teaching format is used in therapy such incidental teaching, "milieu" teaching and pivotal response training (Kaiser and Trent, 2007; Koegel et al., 2010). NET may lead to enhanced generalization of skills and fewer negative reactions from the children.

Denver model was developed in the 80s (Rogers et al, 2010). It was founded on communication, language, cognition, perception, and emotional developmental principles of Jerome Bruner, Jean Piaget and Daniel Stern and their followers (Bruner, 1983; Piager, 1963, Stern, 1985, Tomasselo et al., 1992; Rogers et al., 2010). First goals of Denver model were to improve reciprocal social imitation, pretend play, non-verbal communication and flexibility which are the core autism symptoms. According to the manual, intervention is based on quality of joint activity routine and dyadic engagement. Denver techniques may allow tuning and adaptation to the atypical relation in ASD (Tordjman et al., 2015). To do that, the interaction and activity begin from the interest of the child such as desired object, sensorial interest, etc. Activity is co-constructed with the child and elaborated to progressively bring him toward new skills. The last version of Denver model-Early Start Denver Model (ESDM) is completed by behavioral approaches. ESDM can be implemented by professional and/ or by parents (Rogers et al., 2012).

Joint Attention intervention and more than word program or Hanen program (Kasari et al., 2010; Kasari et al., 2012; Carter, 2010) are brief socio-communicative targeted interventions. They are implemented by professionals and/ or caregivers.

Pre-school autism communication therapy (PACT) is also a brief socio-communicative targeted intervention. It is parent-mediated and video-aided intervention designed to improve socio-communicative skills in children with ASD (Green et al. 2010). It follows a developmental orientation. The aim of the intervention is to increase parents' responsiveness and sensibility to child communication. Parents learn to identify window of opportunity to facilitate joint interactions, enhance emerging communication, and elicit child intentionality and support language comprehension according to the PACT manual.

The course of the early interventions emphasizes social interaction and the role of parents. Social interaction becomes not only a reinforcer but the focus of the intervention. Moreover, parent-mediated interventions are highlighted because they facilitate the integration of learning opportunities into everyday activities, capitalization on "teachable moments", and generalization of skills (Zwaigenbaum et al., 2016). Parent-mediated intervention can be isolated or be completed by an intensive professional-driven intervention. Isolated parent-mediated interventions are also emphasized because of the low cost.

Limited outcomes

The last decades have seen an explosion of new studies. However, all these publications have more highlighted the limits and the challenges to early intervention in ASD according to Charman (2014). In the systematic review of early intensive intervention of Warren et al. (2011), strength of the evidence overall ranked from insufficient to low. He highlights that studies EIBI and the Early Start Denver Model result in some improvements in cognitive performance, language skills, and adaptive behavior skills in some young children with ASDs, although literature is limited by methodologic concerns. (Warren et al., 2011). Systematic review of Maglione et al. (2012) conclude that there is some evidence that greater intensity (number of hours per week) and duration (number of months) in developmental and behavioral intervention led to better outcomes, while acknowledging that intervention research has many gaps.

Last review of early intervention for children aged less than 3 years old raises 4 RCT with a strong GRADE recommendation (Kasari et al. 2010; Ingersoll et al. 2010; Green et al 2010; Dawson et al 2010; Zwaigenbaum, 2016). Most of them have a population inferior to 50 children with ASD and

raises the question if the population was representative of the general heterogeneous population of children with ASD and if the results might be generalizable.

On the contrary, Green and al. (2010) have a large population (N= 152 children). However, they don't have positive outcome in children. It may be due to the choice of the tools measuring the first criteria. Criteria of a good quality RCT in early intervention are established, however the choice of the first outcome is still challenging because of the complexity and the heterogeneity of the ASD (Bishop et al., 2011). Moreover, few tools are available and validated to measure outcomes, on longitudinal studies, for very young children with ASD. (McConachie et al., 2015). Camaratas (2014) also highlighted that the current state-of-the-art for identifying ASD in infants and toddlers brings problems to fairly test the effects of early intervention.

Then, early intervention studies are different in term of type, duration and intensity of intervention, but also in first outcome. So, it is not possible to compare them in term of efficiency. No model showed its superiority on another one. It is important that next study focus more on understanding the effective components of models. It would also help to better understand ASD etiology. It could be argued that it may be easier to study effective component on targeted intervention versus comprehensive intervention.

The major challenge is the long-term evolution of children. If we know, there is no study with at least moderate GRADE quality of evidence about this subject.

Finally, it is important to have evidences about children; however, it would be important to have more evidences intervention impact on parents and family (Wainer et al., 2016).

Discussion

This paper summaries knowledges and concerns in early intervention based on the more recent and major papers. It is not meant to be a comprehensive or systematic review of the subject. It aims to have a scoping approach to better appreciate heterogeneous information's in the field of early autism intervention.

Conclusion

Early intervention models in autism are often intensively disseminated by author's models through training program and recommended by mental health policy. However the evidences of efficiency are weak or moderate (Warren, 2011; Maglione, 2012; Oono, 2013; Dawson, 2010; Green, 2010;

Zweigenbaum, 2016). At this time, mental health policy should stay cautious and aim to give access to at least minimum services for all children and their families. That is access to diagnosis, information about ASD, support for preschool and school, short break and crisis management services (NICE, 2013). And it is essential to design and fund rigorous projects in early intervention research (McConachie, 2015).

Acknowledgements: Cecilia Chemin for review and Paul Belhouchat for bibliography.

Conflict of Interest: “None to declare”

References

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

Bishop SL, Guthrie W, Coffing M, Lord C.: Convergent validity of the Mullen
Scales of Early Learning and the differential ability scales in children with autism spectrum disorders. Am J Intellect Dev Disabil. 2011; 116(5): 331-43.

Berg JM, Geschwind DH.: Autism genetics: searching for specificity and convergence. Genome Biol. 2012; 31; 13(7): 247.Review.

Bruner J. Child's Talk: Learning to Use Language. W.W. Norton, 1983

Camarata S.: Validity of early identification and early intervention in autism spectrum disorders: future directions. Int J Speech Lang Pathol. 2014; 16(1): 61-8.

Carter AS, Messinger DS, Stone WL, Celimli S, Nahmias AS, Yoder P.: A
randomized controlled trial of Hanen's 'More Than Words' in toddlers with early autism symptoms. J Child Psychol Psychiatry. 2011; 52(7): 741-52.

Charman T, Pickles A, Simonoff E, Chandler S, Loucas T, Baird G.: IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). Psychol Med. 2011; 41(3): 619-27.

Dawson G.: Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. Dev Psychopathol. 2008; 20(3): 775– 803

Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J.: Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The Early Start Denver Model. Pediatrics. 2010; 125[1]: e17-e23.

Evans B.: How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. Hist Human Sci. 2013; 26(3): 3-31. Review.

Fombonne E. :The prevalence of autism. JAMA. 2003; 289[1]: 87-89.

Ganz ML. : The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007; 161(4): 343–349.

Gliga T, Jones EJ, Bedford R, Charman T, Johnson MH. : From early markers to neuro-developmental mechanisms of autism. Dev Rev. 2014; 34(3): 189-207.
Review.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P,Schünemann HJ.: GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 26; 336(7650): 924-6.

Granpeesheh D1, Tarbox J, Dixon DR. : Applied behavior analytic interventions for children with autism: a description and review of treatment research.Ann Clin Psychiatry. 2009; 21(3): 162-73.

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 randomized controlled trial. Lancet. 2010; 375[9732], 2152-2160.

Green J, Charman T, Pickles A, Wan MW, Elsabbagh M, Slonims V, Taylor C,
McNally J, Booth R, Gliga T, Jones EJ, Harrop C, Bedford R, Johnson MH; BASIS team. Parent-mediated intervention versus no intervention for infants at high risk of autism: a parallel, single-blind, randomized trial. Lancet Psychiatry.2015 Feb; 2(2):133-40.

Hayes SA, Watson SL.: The Impact of Parenting Stress: A Meta-analysis of Studies Comparing the Experience of Parenting Stress in Parents of Children With and Without Autism Spectrum Disorder. J. Autism Dev.Disord. 2012; 13-7.

Howlin P.: Living with impairment: the effects on children of having an autistic sibling. Child Care Health Dev. 1988; 14[6]: 395-408.

Ingersoll B.: Pilot randomized controlled trial of reciprocal imitation training for teaching elicited and spontaneous imitation to children with autism. J Autism Dev Disord. 2010; 40(9): 1154–1160

Kaiser AP, Trent Ja. Communication intervention for young children with disabilities: naturalistic approaches to promoting development. In : Odom SL, Horner RH, Snell ME, et al, eds. Handbook of developmental disabilities. New York, NY: Guildford Press; 2007.

Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, Kwon S, LockeJ. : Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism. J Autism Dev Disord. 2010; 40(9): 1045–1056.

Kasari C, Gulsrud A, Freeman S, Paparella T, Hellemann G.: Longitudinal follow-up of children with autism receiving targeted interventions on joint attention and play. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry. 2012; May; 51(5): 487-95.

Koegel RL, Koegel LK, Vernon TW, Brookman-Frazee LI. :Empirically supported pivotal response treatment for children with autism spectrum disorders. In: Weisz J, Kazdin A, editors. Evidence-based psychotherapies for children and adolescents. New York: Guilford Press; 2010.

Klin A1, Klaiman C, Jones W.: Reducing age of autism diagnosis: developmental social neuroscience meets public health challenge.Rev Neurol. 2015; 25;60 Suppl 1: S3-11.

Lovaas OI.: Teaching developmentally disabled children: the me book. Austin, TX: Pro-ed; 1981.

Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C.: Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. Pediatrics. 2012; 130 Suppl 2: S169-S178.

McConachie H, Fletcher-Watson S: Working Group 4, COST Action 'Enhancing the Scientific Study of Early Autism'. Building capacity for rigorous controlled trials in autism: the importance of measuring treatment adherence. Child Care Health Dev. 2015; 41(2): 169-77.

Oono IP, Honey EJ, McConachie H.: Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2013; 30: 4.

Piaget J.: The origins of intelligence in children. New York : Norton,1963.

Rogers , S. J. , Estes , A. , Lord , C. , Vismara , L. , Winter , J. ,Fitzpatrick , A. , et al . :Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM) -based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: A randomized controlled trial . Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry . 2012; 51: 1052 – 1065 .

Rogers S, Dawson G. Early start Denver Model for Young children with Autism. promoting Language, learning, and Engagement. 2012. Guilford.

Sperry, RW. : Plasticity of neural maturation. Developmental biology supplement 1968; 2: 306-327.

Ssucharewa GE, Wolff S. The first account of the syndrome Asperger described? Translation of a paper entitled "Die schizoiden Psychopathien im Kindesalter" by Dr. G.E. Ssucharewa; scientific assistant, which appeared in 1926 in the Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie 60:235-261. Eur Child Adolesc Psychiatry. 1996; 5(3): 119-32.

Stern D. :The interpersonal world of the infant. New York : Basic Books. 1985.

Tomasselo, M.: The social bases of language acquisition. Social developemnt. 1992; 1: 67-87.

Tordjman S, Davlantis KS, Georgieff N, Geoffray MM, Speranza M, Anderson GM, Xavier J, Botbol M, Oriol C, Bellissant E, Vernay-Leconte J, Fougerou C, Hespel A, Tavenard A, Cohen D, Kermarrec S, Coulon N, Bonnot O, Dawson G. Autism as a disorder of biological and behavioral rhythms: toward new therapeutic perspectives.Front Pediatr. 2015 Feb 23;3:1.

Wainer AL, Hepburn S, McMahon Griffith E.: Remembering parents in
parent-mediated early intervention: An approach to examining impact on parents and families. Autism. 2016; Mar 7.

Warren , Z. , McPheeters , M. L. , Sathe , N. , Foss-Feig , J. , Glasser ,A. , Veenstra- Vander Weele , J .: A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. Pediatrics . 2011; 127: e1303 – e1311 .

Webb SJ, Jones EJ, Kelly J, Dawson G.:The motivation for very early intervention for infants at high risk for autism spectrum disorders. Int J SpeechLang Pathol. 2014; Feb; 16(1): 36-42.

Wing L. :Reflections on opening Pandora's box. J Autism Dev Disord. 2005; 35(2): 197-203.

Yeargin-Allsopp M. The prevalence and characteristics of autism spectrum disorders in the ALSPAC cohort. Dev.Med.Child Neurol. 2008; 50[9]: 646.

Zwaigenbaum, Bauman ML, Choueiri R, Kasari C, Carter A, Granpeesheh D et al. Early Intervention for Children With Autism Spectrum Disorder Under 3 Years of Age: Recommendations for Practice and Research. Pediatrics. 2015 Oct.; 136 Suppl. 1: S60-81.

2. ÉTUDE PILOTE EVALUANT L'ESDM A DEBUT PRECOCE 12H PAR SEMAINE PENDANT 1 AN

2.1 OBJECTIF, METHODOLOGIE CHOISIE ET RESULTATS DE CETTE ETUDE PILOTE

2.1.1 Objectif principal de notre étude pilote

L'objectif de cette étude pilote était d'observer l'effet avant après d'une intervention implémentée 12 heures par semaine avec l'ESDM pendant 1 an, sur le développement des enfants avec TSA de moins de 3 ans à l'inclusion. L'intervention était appliquée comme suit :

- En individuelle, c'est-à-dire qu'il y a systématiquement un adulte pour un enfant

- 10 heures par semaine sur le centre, conduite par l'équipe pluridisciplinaire de professionnels

- 2 heures par semaine sur les lieux de vie de l'enfant. Cette partie de l'intervention se déroulait en majorité à domicile. Les parents étaient formés à l'intervention puis intervenaient à tour de rôle avec le thérapeute auprès de l'enfant. Approximativement une fois par mois, elle se déroulait sur le lieu de socialisation de l'enfant (ex : crèche ou école) recommandé si existant

La partie de l'intervention réalisée sur les lieux de vie de l'enfant visait à ce que l'enfant généralise ses apprentissages aux différents lieux de vie. La formation des parents visait à ce qu'ils puissent eux aussi intervenir au quotidien avec les techniques ESDM. Ceci pouvait permettre d'augmenter les temps d'intervention et également la généralisation des acquisitions de l'enfant.

Nous avions fait le choix avec nos tutelles et financeurs d'implémenter cette intervention 12 heures par semaine au lieu de 20 heures par semaine contrairement à Dawson et ses collègues (5). Ceci permettait un accueil dans un milieu de socialisation tel qu'un accueil en crèche ou à l'école maternelle potentiellement complémentaire de notre intervention.

2.1.2 METHODOLOGIE CHOISIE

La méthodologie choisie par Dawson et ses collègues (2010) avaient de nombreux points forts (5). Elle utilisait notamment des outils de mesure standardisés. Il nous semblait par ailleurs important pour comparer nos résultats aux siens et à ceux d'autres essais cliniques évaluant l'ESDM de choisir une méthodologie similaire (55).

Nous avions donc dans cette étude pilote fait l'hypothèse que notre intervention permettrait d'améliorer le développement global de l'enfant mesuré avec une échelle de développement de l'enfant appelée échelle des apprentissages précoces de Mullen (56).

Cette échelle permet d'obtenir des scores dans différents domaines du développement : motricité fine, premiers raisonnements perceptifs (en anglais « Visual Reception ») langage réceptif et expressif. Les scores pour chaque domaine du développement sont le résultat de l'addition des points obtenus lors

de la réussite à des différentes tâches structurées, décrites dans un manuel, réalisées avec un matériel standards fournis avec le manuel, pour chaque domaine. Ces scores sont ensuite transformés en scores standardisés ou en âge développemental via des tables fournies dans le manuel. L'utilisation des âges développementaux ou encore appelés âges équivalents est très répandue dans la littérature du Troubles du Spectre de l'Autisme. Les scores standardisés sont en effet peu utilisables dans cette population car leurs résultats sont souvent en déca de la valeur minimale possible, c'est-à-dire au-delà de -2 déviations standards. Ils ne permettent donc pas d'observer les progrès des enfants avec précision. Les âges développementaux sont souvent dérivés sous forme de quotients développementaux dans la littérature (55,57). Le quotidien développemental résulte du ratio ci-dessous. Le quotient développemental est souvent appelé quotient intellectuel (58)

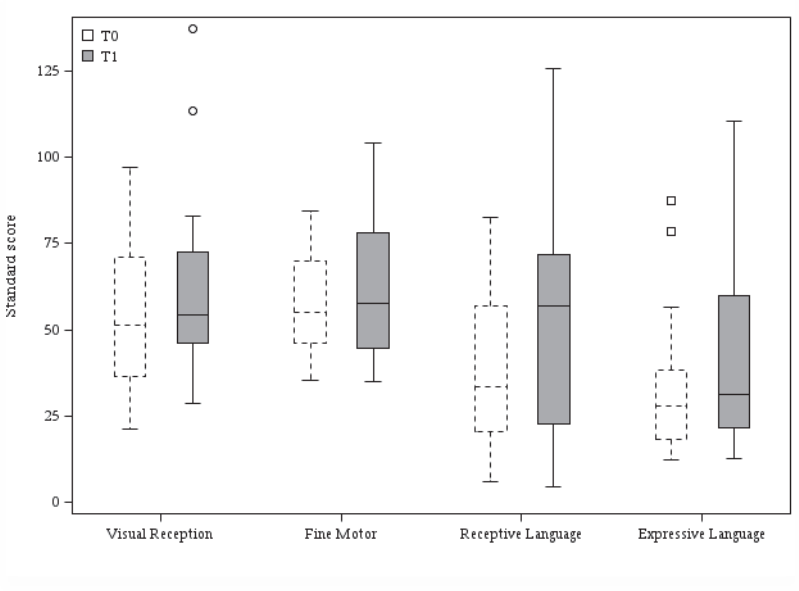
$$\frac{Age\ développemental}{Age\ chronologique} * 100 = Quotient\ dévelopemental$$

2.1.3 RESULTATS

Nous retrouvions une amélioration significative du développemental global en avant après intervention. Cela est rapporté dans l'article ci-dessous et représenté dans les graphes 1 et 2 ci-dessous L'amélioration la plus importante était au niveau du langage réceptif (compréhension du langage) avec un d de Cohen à 0.72.

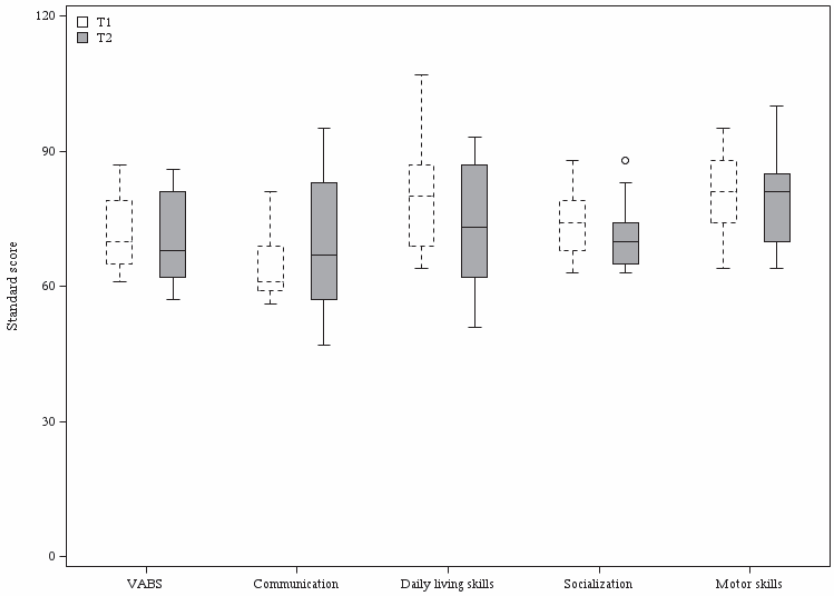
GRAPHE 1 : BOITE A MOUSTACHE DES SCORES A L'ECHELLE DE MULLEN AVANT (T1) ET APRES (T2) L'INTERVENTION AVEC L'ESDM.

La ligne horizontale des boites représente la médiane, les limites inférieures et supérieures de la boite représentent le 25ème et 75ème percentiles. Les moustaches le 5ème et 95ème percentiles. Les valeurs aberrantes sont représentées par des cercles et des carrés.



GRAPHE 2 : BOITE A MOUSTACHE DES SCORES A L'ECHELLE DE VINELAND AVANT (T1) ET APRES (T2) INTERVENTION

La ligne horizontale des boites représente la médiane, les limites inférieures et supérieures de la boite représentent le 25ème et 75ème percentiles. Les moustaches le 5ème et 95ème percentiles. Les valeurs aberrantes sont représentées par des cercles et des carrés.



2.1.4 COMPARABILITE AVEC D'AUTRES ETUDES

Nous discutions dans notre article la comparabilité de nos résultats avec ceux des essais précédemment réalisés (5,55,57,59,60).

Les interventions évaluées précédemment implémentaient de différentes façons l'ESDM. Elles différaient par :

- le nombre d'heure appliquée par semaine

- le lieu

- L'implication des parents ou pas

- Le ration adulte-enfant avec une implémentation en groupe plutôt qu'en individuel.

Nous présentons ci-dessous un tableau résumant la méthodologie et les résultats des essais évaluant une intervention ESDM, publiés depuis l'essai de Dawson et ses collègues en 2010 (5). Si l'intervention avait duré plus d'un an nous reportions le résultat intermédiaire à 1 an. L'effet était celui en avant après de l'intervention.

Le score d de Cohen est uniquement descriptif. Il ne permet de mettre en regard des valeurs de score d de Cohen de différentes études que pour un même critère de jugement, et des tailles de population similaire. Il ne permet pas les comparer au sens statistique. Si les critères entre les études sont différents, cela n'a pas de sens. Dawson et ses collègues utilisaient les scores standardisés de l'échelle de Mullen ce qui n'est pas comparable aux QD utilisés dans les autres études. Vivanti et ses collègues utilisaient un autre score. Nous les mettons donc à titre indicatif dans le tableau ci-dessous. La dernière étude de Dawson et ses collègues en 2019 ne calculait pas les scores d de Cohen. Elle ne retrouvait pas d'effet significatif entre ses deux groupes.

Auteurs		Eapen et al. 2013	Vivanti et al. 2014	Geoffray, accepté avec révision	Dawson, 2010*	Rogers, 2012	Rogers, 2019***
Intervention Expérimentale	**Description générale**	ESDM Groupal + Thérapie individuelle 1 heure par semaine	ESDM Groupal	ESDM Individuel ESDM individuel avec professionnels Formation parents et maintien +/- ESDM appliqué par les parents en plus	ESDM individuel	ESDM individuel Formation des parents en 12 séances 1 heure chacune Puis application de l'ESDM par les parents uniquement	ESDM Individuel Formation Des parents Puis ESDM individuel avec professionnels +/- ESDM appliqué par les parents en plus
	Intervenants	Professionnels	Professionnels	Professionnels + / -parents	Professionnels +/- parents	Parents	Professionnels +/- parents
	Adulte : Enfants	1 :4	1 :3	1 :1	1 :1	1 :1	1 :1
	Temps prévu	15-20 hours per week	15-25 hours per weeks	12 heures par semaine + / - 30 min d'intervention par les parents	20 heures par semaine + / - 1 heure d'intervention par les parents	Intervention conduite par les parents 1 heure par jour à domicile	20 heures par sem + 1 heure d'intervention réalisé par les parents
	Lieu	Sur centre spécialisé associé à l'école maternelle	Sur centre spécialisé équivalent d'une maternelle/ crèche spécialisée	Sur centre Et sur le lieu de vie	Majoritairement à domicile +/- école	En consultation à l'université de Californie	Majoritairement à domicile Et quelques fois sur d'autres lieux de vie
Groupe Contrôle		Aucun	Autre intervention comportementale sur autre centre spécialisé Intensité similaire au groupe ESDM	Aucun	Intervention 15-20 heures par semaine habituelle Intensité légèrement plus faible	Intervention habituelle Plus intensive que le groupe ESDM	Intervention habituelle Intensité équivalente
Durée		10 mois	12 mois	10 mois	12-15 mois	3 mois	2 ans
N		26	27	19	48	98	118 à l'inclusion (81 termine l'étude)

Age moyen à l'inclusion (ET)	49.6 (6.08)	40.30 (9.55)	34.7 (7.3)	23,1 (3,9)	24.77 (3.15)	21.02 (3.44)
Niveau à L'inclusion de QD (ET) **	36.8 (19.7)	53.46 (16.29)	44.8 (17.7)	61 (9,2)	64.88 (17.22)	64.52 (15.56)
Critère de jugement principal	QD	QD	QD	Scores standardisés	QD	QD
	Score d de Cohen	**Partial eta squared effect size**	**Score d de Cohen**	**Score d de Cohen**	**Score d de Cohen**	**Non publié**
QD global	0,47	0,46	0,51	0,87	0,40	Non publié
Réception Visuelle	0,63	0,33	0,43	0,40	0,08	
Motricité fine	0,14	0,10	0,38	-0,10		
Langage réceptif	0,48	0,48	0,72	1,56	0,56	
Langage expressif	0,40	0,35	0,40	1,03		

Tableau 1 : Résumé des protocoles d'intervention ESDM, de la méthodologie de leur évaluation et des résultats à 1 an avec l'échelle de Mullen au score d de Cohen (Essais publiés entre 2010 et 2019)

*Données extraites la première année de l'essai randomisé de Dawson et le coefficient d Cohen calculé par Eapen et ses collègues (55)

** Excepté pour l'essai de Dawson et ses collègues la Mullen était présentée en score standard(5)

*** Dernière étude publiée. Design similaire au premier essai de 2010 mais ne reproduit pas les résultats du premier essai et ne confirme pas la supériorité de l'ESDM par rapport à ce qui est fait habituellement dans la communauté. Pas de différence en termes de QD entre les 2 groupes(61).

Il était intéressant de noter que notre population avait un âge inférieur à 3 ans et que les études sont rares dans cette tranche d'âge du fait d'une difficulté à mobiliser les professionnels au diagnostic précoce (4)

Les études avec les plus faibles niveaux de développement global à l'inclusion comme celle de Eapen et ses collègues et la nôtre obtenaient des effets de taille plus importants au niveau du raisonnement non verbal avec le temps(55).

Ces résultats, peu comparables amènent toutefois la question de l'intervention ESDM la plus efficace et efficiente et de comment faciliter la comparaison de ces différents protocoles d'intervention. Il est pour cela indispensable d'avoir des critères de jugement principal identiques et de permettre un partage des données dans l'esprit de l'Open Research. Il serait également important de prévoir une évaluation de l'efficacité et de l'efficience à plus long terme mais aussi de la transférabilité et durabilité de l'intervention comme nous le verrons dans les chapitres 2.3 et 4.2.1.

Cette étude pilote permettait de façon observationnelle de rapporter des données concernant la faisabilité d'implémenter cette intervention ESDM selon notre protocole.

2.2.1 ADHERENCE A L'INTERVENTION

L'adhérence à l'intervention c'est le suivi en quantité et qualité de ce qui a été prévu dans le protocole d'intervention implémenté.

Une faible adhérence entraine une différence de dose d'intervention reçue par rapport à ce qui est testé dans l'hypothèse. **La validité des résultats dépend de l'adhérence à l'intervention**. Par ailleurs, seules les études dont l'adhérence est élevée pourront réaliser des recherches de facteurs médiateurs et modérateurs de l'intervention (Cf. Chapitre 4.1.1) et explorer si la dose d'intervention reçue est optimale (7,62).

L'**adhérence qualitative** d'un professionnel à l'intervention ESDM est fréquemment mesurée à partir de vidéos d'intervention entre un adulte et un enfant.

L'adhérence quantitative à l'intervention peut être monitorée par le **nombre d'heures** d'intervention effectivement réalisées.

L'**adhérence inclut également le respect de la répartition des temps d'intervention sur le centre (4 fois 2 heures 30) et sur les autres lieux de vie (2 heures).**

2.2.1.1 ADHERENCE A L'INTERVENTION ESDM SUR LES UNITES

Temps moyen réel d'intervention reçue et répartition

Le **temps moyen réel d'intervention reçu** par les enfants de **l'étude pilote** était de **8.3±1.2 heures par semaine** (Médiane: 8.7; min-max: 4.2-9.7) au lieu des 12 heures par semaine annoncé dans le protocole. Ceci correspond à prêt de **30 % de temps d'intervention en moins**.

Un des enfants parmi les 19 inclus dans cette étude avait un temps moyen par semaine d'intervention très faible (4,2 heures par semaine) sans que cela soit dû à une maladie somatique l'empêchant de venir en intervention. Cette donnée et la fréquence des maladies virales chez l'enfant en bas âge pouvaient faire faire l'hypothèse que les raisons de diminution de la dose d'intervention seraient majoritairement liées à l'« **implication possible** » de ces familles et de leurs enfants dans une intervention relativement intensive.

Le travail de mémoire de master 2 de Laurie Hermann (non publié) réalisé dans le cadre du monitoring de l'essai randomisé contrôlé, objectivait 3 points importants :

- Un **temps moyen par semaine nettement inférieur** à ce qui avait été prévu initialement

- Le temps d'intervention en moins par rapport au protocole de l'étude était en fait **majoritairement dû aux professionnels** (vacances, formation)

- Un protocole légèrement différent, en termes de répartition des temps et quantité dans le centre 3 et un protocole en début d'intervention différents entre les enfants de 15-30 mois (temps d'adaptation) et ceux de plus de 30 mois

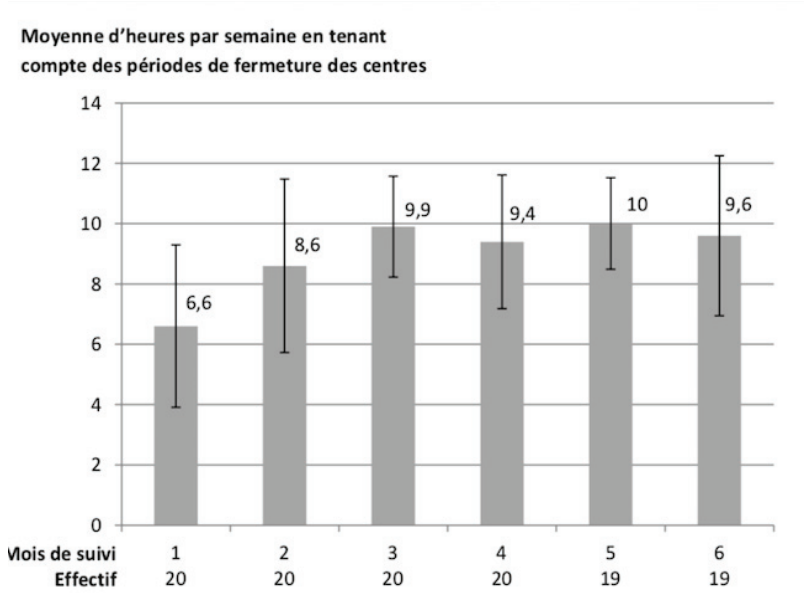
La moyenne d'heures d'intervention ESDM que les enfants avaient reçue dans l'essai randomisé contrôlé, s'élevait à 7,9 heures, soit 4 heures de moins que le protocole initial. Dans l'étude de Dawson et ses collègues, il avait également été observé une différence entre le nombre d'heures du protocole et la pratique soit 20 heures versus 15 heures(5).

Si l'on voulait vraiment implémenter et tester une dose d'intervention de 12 heures par semaine, il aurait fallu prévoir des remplacements des professionnels pendant les vacances.

Le protocole du centre 3 différait du fait que l'intervention ESDM avait été mise en place sur une forme d'organisation structurelle de type hôpital de jour. Les enfants devaient rester au moins jusqu'au déjeuner pour que le forfait soit réglé à l'hôpital. La même particularité est à prévoir sur le centre de Bruxelles. Il n'est pas possible pour ces centres de respecter le protocole initial en termes de répartition des temps d'intervention. Il a déjà été fréquemment observé des adaptations lors de l'implémentation d'intervention. Il est important qu'elles soient décrites et prises en compte dans l'analyse du résultat final (63).

Il était également observé une différence de dose en début d'intervention de façon majorée chez les enfants de moins de 30 mois (figure 4). Ces très jeunes enfants n'avaient quelques fois encore jamais été séparés de leurs parents et les professionnels étaient particulièrement vigilants à une intégration progressive de ces enfants non prévue dans notre protocole d'implémentation. Il sera important dans les analyses secondaires de l'essai randomisé contrôlé de mesurer s'il y a une différence de dose reçue entre les enfants de moins et de plus de 30 mois.

Figure 4 Évolution des moyennes des heures de Denver au fur et à mesure des mois de suivi (6 mois)



Comme nous l'avons mentionné précédemment, ces données ont été observées à partir des données collectées par Laurie Hermann lors d'un monitoring. Le CRF réalisé pour l'essai randomisé contrôlé permet de collecter des informations, de façon libre, sur les raisons de l'absence de l'enfant. Il aurait pu être intéressant de rendre plus facilement mesurable ces raisons dans le CRF pour en tenir compte dans nos analyses. Il aurait en effet été possible de coder plus précisément si l'absence d'intervention était due à une maladie, des vacances, des jours fériés, une formation des intervenants, une réunion de service, une absence des intervenants, ou une indisponibilité des parents ou autres.

Adhérence aux techniques EDSM

A partir de vidéos d'intervention est mesurée la fidélité ou adhérence du professionnel aux techniques proposées par le modèle de l'intervention. Il existe une échelle de fidélité à l'ESDM dans le manuel de l'ESDM (64). Cette échelle de Likert en 5 points est composée de 13 items qui correspondent aux techniques à utiliser dans le modèle. Un score de fidélité en pourcentage est obtenu à partir de la moyenne des scores aux 13 items. Dans l'étude de Dawson et ses collègues, des formateurs supervisaient tous les thérapeutes régulièrement, et ces derniers devaient avoir eu initialement 80 % de fidélité au modèle pour commencer l'intervention et devait ensuite maintenir ce score dans le temps. Il n'y avait pas de résultats publiés à ce sujet. Il en était de même dans notre étude pilote(5).

Dans l'essai randomisé contrôlé, la fidélité était monitorée pour valider la formation pratique puis pour maintenir la fidélité au cours de l'intervention.

Les vidéos visionnées étaient très fréquemment choisies par les professionnels ce qui est un biais de sélection de données (montrait les meilleures vidéos). Ces vidéos servaient à prouver que le professionnel avait toujours une fidélité supérieure à 80 % au modèle ESDM dans une situation précise au minimum une fois par an. Rien ne dit que ce professionnel maintenait une telle fidélité avec tous les enfants. Un enfant avec une symptomatologie sévère peut mettre le professionnel en difficulté et le faire dévier des techniques ESDM.

Il existe d'autres façons de mesurer l'adhésion aux techniques d'une intervention. Begeer et ses collègues avaient établi qu'un dixième des sessions d'une heure d'intervention devait être enregistré de façon randomisée pour mesurer l'adhérence au modèle (65). On peut remarquer que la faisabilité d'un suivi de l'adhérence de cette façon dépend de l'intensité de l'intervention. Ceci n'était pas possible dans une intervention intensive telle que celle que nous avons implémentée. Il aurait fallu des moyens très importants et couteux de mesurer la fidélité de 1/10 des sessions.

2.2.1.2 ADHERENCE A L'INTERVENTION SUR LES LIEUX DE VIE

Les parents étaient formés et il leur était demandé d'essayer de mettre en place cette intervention à la maison de façon hebdomadaires ½ heure et d'insérer les principes de l'ESDM dans les activités du quotidien de l'enfant. Nous allons voir comment nous estimerons l'adhérence des parents à cette intervention au domicile en dehors de la présence des professionnels.

Il est important de souligner que cette étude pilote aussi bien que l'essai randomisé contrôlé incluaient des enfants et familles de tous niveaux sociodémographiques et surtout des familles qui

n'étaient pas forcément en demande d'une telle intervention. Ce sont des situations différentes de celles où les familles recherchent activement à inscrire leur enfant dans structure qui applique une intervention comportementale ou développementale de façon intensive. Certains parents sont prêts à déménager pour offrir à leur enfant l'intervention qu'il pense être la meilleure (https://www.europe1.fr/societe/pres-de-4000-autistes-sont-accueillis-en-belgique-3618914). Ce sont des parents qui ont souvent faits des recherches sur internet et ont pu s'informer. Il est possible que ces parents se différencient par leur niveau de littératie.

La motivation et ce que nous avons appelé l' « implication possible » des familles peuvent être différentes à la base et variables au cours du temps. L' « implication possible » des familles, c'est leur possibilité, leur disponibilité et volonté pour investir, intégrer les principes et les techniques comportementales de ces interventions et les appliquer au quotidien comme cela est proposé dans ce type d'intervention. Par exemple, une situation familiale difficile ou encore des évènements intercurrents déstabilisants empêcheront les familles de pouvoir s'impliquer.

L'adhérence à l'intervention des parents pourra être estimée via le recueil des données suivantes réalisé par l'assistant de recherche clinique :

-Temps d'intervention estimé réalisé par les parents en l'absence du professionnel

-Temps d'application de certains principes dans les activités du quotidien de l'enfant en l'absence du professionnel

-Mesure de la fidélité des techniques ESDM à partir des vidéos d'interaction parents-enfants réalisées au 3 temps d'évaluation dans laquelle la consigne est « jouez comme à la maison »

Le temps d'intervention sur le centre n'est pas un bon indicateur de l'adhérence des parents à l'intervention. Il faudrait bien évidemment reprendre les observations expliquant la raison des absences de l'enfant. Comme nous l'avons vue précédemment, ces observations sont libres, difficiles à mesurer et pas forcément recueillies de façon systématique. Le problème majeur de cette donnée est le fait qu'elle est peu fiable car des taxis, remboursés par l'assurance maladie, ont la plupart du temps été mis en place quand les familles étaient en difficulté pour amener l'enfant sur le centre.

Le lieu de socialisation de l'enfant, généralement la crèche, la halte-garderie, ou l'école maternelle, était informé de notre programme et formé aux principes qui pouvaient les aider à inclure l'enfant et le stimuler dans son développement. Cette composante de notre intervention était de faible intensité et très hétérogène d'un enfant à l'autre et selon les acteurs impliqués. Il n'est pas possible d'en extraire des données qualitatives ou quantitatives.

2.2.2 SATISFACTION ET ACCEPTABILITE DES PARENTS

Les parents étaient globalement très satisfaits de l'intervention et la trouvaient acceptable.

L'insatisfaction concernait plutôt les interventions proposées après les 2 ans d'intervention d'ESDM. La fin de l'intervention ESDM et l'orientation vers d'autres structures à la fin de l'intervention n'a pas suffisamment été anticipée la première année d'implémentation de l'intervention ESDM. Deux situations cliniques avec plaintes des parents ont été à la source du déclenchement de propositions de la part de l'Agence Régional de Santé à partir de 2013-2014 pour la suite à donner après l'intervention ESDM.

Les parents dont l'enfant termine son intervention ESDM sont des parents formés à une intervention spécifique dans le TSA. Ils ont au cours des 2 années été formés à des techniques en intervention dans les TSA et partagent un langage commun avec les professionnels en intervention. L'intervention ESDM propose un travail en collaboration avec les parents.

La plainte des parents venait du fait qu'ils ne retrouvaient pas sur certaines structures de suite proposées ni les principes ESDM qu'ils avaient précédemment appris ni le même type de relation avec les professionnels.

Il est important de noter que les deux plaintes sont aussi venues de parents dont les enfants avec peu progressés au cours des deux ans. Ces enfants relevaient de structures de type Institut Médico-Educatif du fait d'une déficience intellectuelle associée au TSA. Ce peu de progrès, et l'espoir que l'intervention ESDM se poursuive pour obtenir des progrès, a nourri le sentiment de « perte de chance » pour leur enfant.

L'ARS a par la suite ouvert et réservé des places dans certaines structures spécifiquement pour les enfants sortants des unités Denver. De façon intéressante, L'ARS a également dû prévoir un parcours de suite spécifique également pour les enfants sortants des unités d'enseignement maternelle. Il s'agit d'un autre dispositif d'intervention, rattaché lui à l'éducation nationale et au médico-social, qui a en commun avec l'intervention ESDM d'être nouvellement implémenté, de permettre une intervention de type comportementale ou éducative relativement intensive. Ces deux dispositifs sont très attendus par beaucoup de parents informés et la sortie de ces dispositifs intensifs précoces doit être bien anticipée et explicitée dès le départ. La possibilité d'orienter ces familles sur des structures de suite répondant à leurs attentes comme l'ARS l'a permis est également important. Il n'y a pas eu d'autres plaintes de parents depuis à notre connaissance.

2.2.3 SATISFACTION ET ACCEPTABILITE DES PROFESSIONNELS IMPLEMENTANT L'ESDM

Il y avait dès l'implémentation de ce modèle un engouement de la part des professionnels pour cette nouvelle intervention, d'origine américaine. La plupart des professionnels avaient choisis d'implémenter cette intervention ESDM en venant travailler sur les nouvelles unités d'intervention précoce. Les professionnels étaient animés, et le sont toujours selon nos observations cliniques, par une volonté de bien faire et de mettre en place l'ESDM de façon précise.

Ils recevaient tous une formation initiale qui demandait une motivation et un investissement important. La formation s'était initialement faite en anglais ce qui ne facilitait pas son apprentissage. Elle nécessitait une supervision par un formateur agréé par l'université de Davis sur un an. Le professionnel est certifiée thérapeute à cette intervention lorsqu'elle a pu réaliser 3 vidéos de 30 minutes d'affilée avec une fidélité dans chaque activité réalisée avec l'enfant de plus de 80 %. Comme les formateurs étaient initialement anglophones, les objectifs des enfants étaient traduits en anglais et les vidéos sous-titrées en anglais.

Ils utilisent les critères de la grille de fidélité du manuel pour monitorer leur fidélité à ce modèle à partir de vidéos de leur intervention. Les temps de cotation, sont réalisés en équipe et favorisent l'évocation des succès et des difficultés rencontrées avec certains enfants.

Une réflexion pratique sur les solutions possibles à mettre en place est discutée à partir de ces vidéos et des grilles d'objectif des enfants. Les difficultés et progrès des enfants sont en effet monitorés sur des grilles d'objectifs développementaux pour le trimestre. Les professionnels ont ces grilles avec eux

pendant l'intervention et notent toutes les 15 minutes comment les objectifs travaillés ont été réalisés par l'enfant.

La plupart des équipes disposaient aussi de **moyens pour du matériel et des formations** largement supérieurs à ce dont disposent habituellement les équipes hospitalières.

L'implication des équipes dans une recherche interventionnelle n'est pas non plus à négliger.

Cette nouvelle pratique était donc **majoritairement très satisfaisante et acceptable par les professionnels qui l'appliquaient.**

La seule mesure objective à notre disposition est le départ de seulement deux professionnels de l'ensemble des professionnels des deux équipes lyonnaises comprenant en tout 25 personnes l'année de l'étude pilote. Une professionnelle est partie pour raison personnelle (sans lien à priori avec le travail) et une autre par manque d'affinité avec ce type d'intervention. Ce cas est intéressant comme donnée concernant l'implémentation de ce type de modèle. La professionnelle est partie car elle travaillait sur deux unités différentes en parallèle. Ces deux unités hospitalières appliquaient des interventions précoces de type différent. Cela la mettait en tension et la rendait ambivalente vis à vis de son groupe d'appartenance. Cette dernière personne, jeune professionnelle, n'avait pas spécifiquement fait le choix de venir travailler avec ce type d'intervention dite comportementale et développementale. Elle a préféré aller travailler à 100 % sur l'autre unité et utiliser des techniques habituellement proposées dans la communauté.

Pour permettre une adhésion à l'intervention lors de l'implémentation, il faut que les professionnels aient fait le choix d'apprendre et travailler avec ce type de modèle d'intervention.

Nous avons encore peu de recul sur le maintien de cette intervention dans le temps. Nous sommes devenues nous-mêmes formatrice agréée par l'université de Californie pour aider à maintenir l'adhésion à l'intervention ESDM.

2.2.4 INTERETS DE LA PHASE PILOTE

Nous avons fait le choix, dans un contexte de service infanto-juvénile de **l'implémentation d'une intervention mixte (centre et domicile/ professionnels et parents**) avec une **intensité élevée** (environ 3 fois plus élevée) par rapport à ce qui est habituellement proposé dans les pays francophones européens. Notre **intervention permettait l'inclusion en milieu scolaire ordinaire ou dans un autre milieu de socialisation en parallèle**. Notre hypothèse, était qu'une telle intervention structurée comportementale et développementale mise en place de façon relativement intense aurait une efficacité plus importante que ce qui est habituellement proposé dans la communauté (66). Les prises en charge de la communauté étaient en majorité moins éducatives, ne s'appuyaient pratiquement jamais au moins au début de notre implémentation sur l'ESDM, et étaient moins intensive.

Ce choix, d'une thérapie sur des temps précis, et pas conduite dans un milieu accueillant l'enfant plus d'heure par jour que le temps de sa thérapie (ex : crèche) avait également été fait pour avoir un **effet dose précis de la thérapie** (12 heures par semaine) et ne pas risquer un effet « dilué » ou combiné à d'autres pratiques et difficile à monitorer comme cela est le cas lorsque l'intervention est mise en place en groupe (62). Il est par ailleurs plus simple de monitorer l'adhérence à ce type d'intervention et la dose sous cette forme d'intervention.

Cette étude pilote nous avait bien évidemment permis d'estimer la taille d'effet de notre intervention et de mesurer le nombre de sujet nécessaire dans notre essai randomisé.

Les observations que nous avions recueillies concernant la faisabilité étaient importantes et apportaient des informations sur les variables impliquées dans la transférabilité. Cette étude pilote n'avait pas prévue de mesure objective ciblée directe qualitative ou quantitative de l'acceptabilité ou encore de la satisfaction des professionnels et des usagers.

Nos observations détaillées montraient que les mesures d'acceptabilité et de satisfaction, peuvent apporter une information pertinente et utilisable pour modifier et améliorer l'efficacité et l'efficience de l'intervention, si elles vont au-delà d'une simple échelle analogique (10).

De façon similaire, l'intérêt d'une étude pilote est selon la revue de Levati et ses collègues d'explorer la faisabilité et l'acceptabilité de l'intervention, auprès des patients et des professionnels mais aussi d'estimer qu'elle est la « combinaison » des différents « composants » de l'intervention avec la plus grande efficacité clinique et avec le meilleur coût-efficacité (67). **Le protocole d'intervention estimé le meilleur en phase pilote, peut alors être implémenté et son efficacité testée dans un essai randomisé contrôlé** (10) .

Notre phase pilote aurait pu être plus longue et tester différents types d'implémentations de cette intervention avec l'ESDM en faisant notamment varier, l'intensité, le ratio d'adulte par enfant, l'implémentation par les parents ou pas. Il est important noter que les combinaisons possibles sont très nombreuses et plus nombreuses et complexes qu'avec un simple traitement médicamenteux. Comme déjà mentionnés, la mise en commun des données réalisées avec des interventions ESDM, dans l'esprit de l'Open Research, permettrait au moins d'avancer sur l'estimation des meilleures combinaisons.

2.3 DISCUSSION SUR LE CHOIX DES CRITERES DE JUGEMENT

2.3.1 QUEL CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL CHOISIR ?

Le **choix du critère de jugement principal** à utiliser dans nos essais a été le sujet de nombreuses **discussions** avec les co-investigateurs mais aussi d'autres chercheurs en intervention précoce (échanges mail de mai 2015 avec J. Green). Le critère de jugement principal finalement choisi était le **changement dans le développement global** mesuré avec le quotient développemental (QD) globale à l'échelle de Mullen a fait l'objet d'une critique de la part de Tony Charman, un des 3 reviewers du protocole de l'essai randomisé contrôlé (Cf. commentaires dans « Peer review history » du protocole publié (8)

Un critère de jugement principal doit permettre de mesurer l'efficacité clinique d'un traitement. C'est-à-dire qu'il doit apporter une **preuve de l'efficace et de l'utilité du traitement** pour le patient (68). Il permet de mesurer si l'objectif thérapeutique attendu, c'est-à-dire pour lequel le traitement a été développé est effectivement rempli ou pas et amène un changement clinique significatif pour le patient. Un objectif thérapeutique peut être la guérison, la diminution d'une symptomatologie, la diminution des complications, la diminution de la gêne fonctionnelle ou encore l'amélioration de la qualité de vie du patient.

Selon la revue de littérature de McConachie et ses collègues, impliquant différents experts et représentants des usagers, les **objectifs pertinents d'une intervention précoce chez des enfants en bas âge** doivent **cibler la symptomatologie autistique (déficit des interactions sociales et/ou comportements répétitifs et restreints et atypicités sensorielles),** ou **améliorer le fonctionnement social (et de jeu) ou la**

participation et l'inclusion sociale de l'enfant avec TSA, ou améliorer sa qualité de vie et celle de ses parents et de sa famille (frères et sœurs) (7).

Il est par ailleurs important que l'évaluation de ce critère de jugement principal puisse se faire par un professionnel en aveugle du groupe d'allocation du patient dans le cas d'un essai randomisé contrôlé. Ceci n'est pas toujours respecté même dans des études avec par ailleurs peu de biais. Par exemple, l'étude publiée dans le JAMA de Bearrs et ses collègues, avait mesuré leur critère de jugement principal via l'utilisation d'une échelle cotée par les parents, qui ne peuvent pas être en aveugle du groupe d'allocation (50). Il n'était donc pas possible de conclure formellement quant à la validité interne du résultat obtenu.

Le critère de jugement principal doit également être une variable numérique susceptible de se modifier sous l'effet du traitement et montrer la pertinence clinique du traitement ; c'est-à-dire un effet suffisamment important pour avoir un impact sur le plan clinique et donc pour le patient.

La revue McConachie et ses collègues souligne la difficulté à évaluer ce trouble complexe. Il souligne aussi le nombre d'outils disponibles mais le peu d'outils qui aient montrés des qualités psychométriques fiables, valides et surtout sensibles au changement selon les critères COSMIN (7,69). Ils soulignent l'importance d'arriver à un consensus quant aux critères de jugement principaux choisis pour pouvoir évaluer au mieux l'efficacité clinique des interventions précoces et les comparer entres elles.

2.3.2 CRITERES SECONDAIRES : CRITERES COMPLEMENTAIRES OU CRITERES INTERMEDIAIRES

Les critères secondaires peuvent avoir un rôle de critère complémentaire permettant de documenter d'autres évènements cliniques. Dans l'étude pilote (Geoffray, accepté avec révisions), l'échelle de Vineland était un critère de jugement secondaire. Il permettait de mesurer le changement dans le niveau d'adaptation au quotidien de l'enfant à partir de ce que rapportaient les parents.

Ils peuvent aussi avoir un rôle de critère intermédiaire et permettre d'évaluer les mécanismes d'action du traitement. Cela est le cas de critères secondaires tels que le changement dans la synchronie parent-enfant ou encore le changement dans les initiatives de communication de l'enfant dans l'essai évaluant l'efficacité du PACT (Preschool Autism Communication Therapy). Ces critères intermédiaires étaient mesurés avec l'outil appelé DCMA (Dyadic Communication Measure Autism). Les mesures étaient réalisées à partir d'une courte vidéo d'interaction ludique parent-enfant. La « Synchronie » est définie ici comme une façon d'interagir avec l'enfant de telle façon que l'on suit l'enfant dans ce qu'il initie et que l'on ajuste et coordonne notre communication non verbale et verbale à ce qu'il propose. Un parent synchrone face à son enfant qui ouvre et ferme une fermeture éclair de trousse de stylo pourrait regarder l'enfant jouer et commenter « ferme ouvre » rythmiquement en souriant à l'enfant. Un parent non synchrone dirait de façon plus dirigiste « stylo ? » ou encore « jouer stylo ? ».

Nous reviendrons sur l'importance d'avoir des mesures intermédiaires pour mesurer le mécanisme enjeu dans le chapitre 4.1.

2.3.3 MESURER LES EFFETS PROXIMAUX VERSUS LES EFFETS DISTAUX D'UNE INTERVENTION

Une mesure de **l'effet proximal** d'une intervention mesure l'**efficacité du traitement sur la cible de l'action du traitement**. L'amélioration de cette cible de l'action du traitement est supposée avoir un effet sur l'amélioration de l'autisme. Par exemple, le développement des compétences en imitation a été corrélé à la diminution de la sévérité de la symptomatologie autistique. C'est pourquoi, le développement des compétences en imitation est une des cibles de nombreuses interventions précoce comme l'ESDM. Ainsi, Ingersoll et ses collègues ils forment les parents à une intervention spécifique (autre que l'ESDM) qui vise à développer les capacités en imitation chez leurs enfants avec TSA (70). Ils utilisent comme critère de jugement principal le changement dans les capacités en imitation de l'enfant après traitement.

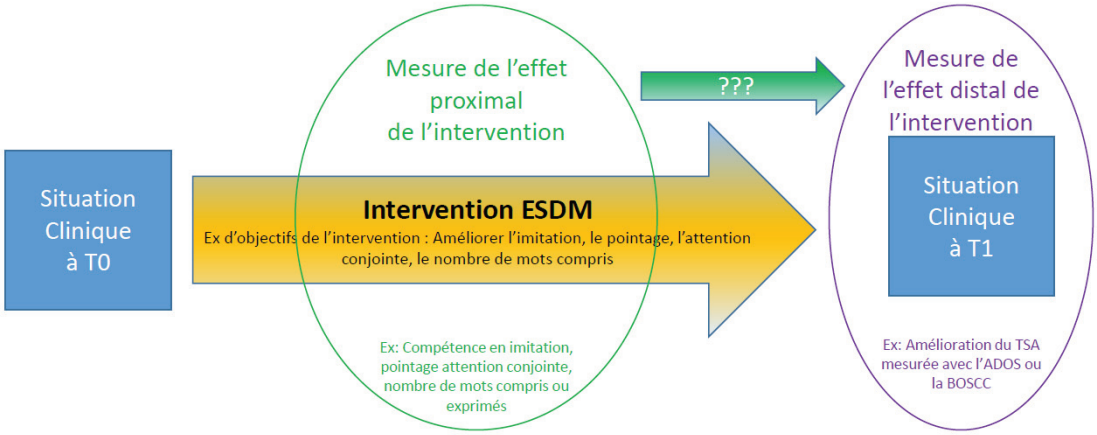
Il existe **plusieurs problèmes possibles dans la mesure de l'effet proximal du traitement**. D'une, elles sont **souvent mesurées dans des protocoles assez similaires à ceux dans lesquels l'intervention à chercher à les améliorer**. Il y a donc un **biais de confusion**. Ainsi dans l'étude d'Ingersoll et ses collègues, l'intervention vise lors d'activité à apprendre à l'enfant à plus imiter l'adulte. Cela peut se faire sur incitation verbale (ex : » fais comme moi ») ou sans incitation de façon spontanée dans une situation très motivante (ex : secouer la boite qui fait du bruit comme l'adulte est très motivant pour l'enfant qui aime le bruit) (70). Dans le protocole pour mesurer les progrès dans l'imitation sur incitation ou spontanée, les auteurs proposent aux parents, avec des jeux, qu'ils ne connaissent pas, standardisés (identiques pour l'évaluation de tous les enfants), de jouer « comme à la maison » avec leur enfant. L'interaction est filmée et le nombre d'occurrence d'imitation de l'enfant sur incitation ou spontanée comptabilisé. Il n'est pas possible de savoir si l'amélioration est due à un effet de l'intervention sur la compétence en imitation de l'enfant ou si l'amélioration est due à l'application par les parents des techniques pour améliorer l'imitation de l'enfant.

L'effet proximal peut aussi résulter d'une **forme d'entrainement au test**. Dans un autre essai, des auteurs utilisaient comme critère de jugement principal la fréquence des phrases fonctionnelles de l'enfant dans l'interaction parent-enfant (71). Le critère était mesuré à partir d'une vidéo d'interaction réalisée pour évaluer les progrès. Lors de cette vidéo d'évaluation il était demandé aux parents d'« essayer d'avoir un maximum de communication de la part de l'enfant ». Ceci était exactement ce que les parents cherchaient à faire chaque jour à partir des techniques enseignées par les auteurs pour cela.

Ainsi ces enfants dans le contexte d'une interaction connue avec leur parent disaient plus de mots. Il est impossible de savoir quel serait leur amélioration réelle dans un contexte autre avec une autre personne. Comme la difficulté de généralisation des acquis des enfants avec autisme est bien connue, le changement dans la mesure d'un effet proximal ne peut pas être utilisé comme critère de jugement principal. La mesure de l'effet proximal ne permet pas de conclure sur la généralisation des gains en fonctionnement social, à long terme, en contexte naturaliste (20).

Le changement dans la mesure de l'effet proximal peut par contre être un critère de jugement intermédiaire. Il faudra évaluer leur effet médiateur sur l'efficacité clinique de l'intervention (Cf. chapitre 4.1).

FIGURE 2 : SCHEMA POUR EXPLIQUER LA DIFFERENCE ENTRE LA MESURE DES EFFETS PROXIMAUX ET LA MESURE DES EFFETS DISTAUX D'UNE INTERVENTION A PARTIR DE L'EXEMPLE DE L'ESDM.



Comme dans notre revue, French et Kennedy relèvent l'hétérogénéité des critères de jugements principaux utilisés dans la littérature (4,9). Ils ne discutent par contre pas la qualité du choix de ces critères et leurs capacités à mesurer l'efficacité du traitement pour le patient. Dans les 6 essais randomisés contrôlés, à faible risque de biais selon leur analyse, deux seules seulement avaient un critère de jugement en lien avec un changement au niveau de la symptomatologie autistique ou du fonctionnement social ou de la qualité de vie comme recommandé (7). Ainsi, Pickles et ses collègues avaient pour critère de jugement principal le changement dans la symptomatologie de l'autisme mesuré par l'ADOS (42). Fletcher et ses collègues avaient également pour critère de jugement principal le changement dans les troubles du spectre de l'Autisme mais mesuré avec la BOSCC (72).

Par ailleurs seuls ces 2 essais avaient un **critère de jugement principal qui s'appuyait sur le changement dans la mesure d'un effet distal de l'intervention, c'est à dire sur le fonctionnement social en contexte général** (20,42)

2.3.4 POURQUOI AVONS-NOUS CHOISI LE DEVELOPPEMENT GLOBAL COMME CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : MANQUE D'OUTIL VALIDE ET SENSIBLE POUR MESURER CHANGEMENT

Le choix du critère de jugement principal que nous avons fait dans l'étude pilote et dans l'essai randomisé contrôlé est discutable. Nous avons défendu son utilisation en réponse à la critique du reviewer Tony Charman lors de la publication du protocole (8).

L'échelle des apprentissages de Mullen est un outil de mesure qui a une bonne fidélité et validité pour mesurer le développement de l'enfant à un temps donné. La validité externe avec un autre test de mesure du développement a également été déjà montrée (58) .

La mesure est obtenue à partir de l'observation directe de l'enfant au cours d'un protocole de passation structuré. Cette mesure a l'avantage de permettre une évaluation en aveugle du groupe de randomisation.

Elle est par ailleurs fréquemment utilisée pour mesurer le développement des enfants avec autisme (55,57,73). Ceci permet la comparaison avec les résultats des études précédentes comme dans notre étude pilote (Geoffray, accepté avec révision dans Danubina Psychiatria).

Le critère de jugement principal doit être l'amélioration des interactions sociales, du syndrome autistique ou le retentissement de l'autisme au quotidien (7). L'échelle de Mullen n'était pas retenue comme un outil adapté pour mesurer l'effet d'une intervention dans les TSA car elle a été développée pour mesurer le construit « développement » de l'enfant. Elle permet la mesure du développement global et des différents domaines du développement. Elle comprend 5 sous-scores correspondant chacun à la mesure d'un domaine développemental : Motricité globale, raisonnement perceptif, motricité fine, langage réceptif et langage expressif.

Le but d'intervention avec des modèles dits globaux tels que l'ESDM était bien d'agir de façon globale sur l'ensemble des domaines du développement de l'enfant. Ceci se justifie car la majorité des enfants avec TSA ont un retard de développement global associé aux signes autistiques. Beaucoup plus rares sont les enfants qui n'ont qu'un défaut d'interaction social et des comportements répétitifs sans retard de développement global (58).

Le reviewer Tony Charman aurait préféré que l'on choisisse comme critère de jugement principal l'amélioration de la symptomatologie de l'autisme. Or, aucun outil tel que l'ADOS, ou encore la BOSCC, nouvel outil attendu comme mesure du changement, (Cf. ci-dessous) n'avaient encore montré une sensibilité et validité pour mesurer le changement dans le syndrome autistique lors de la réalisation du protocole en 2015. L'article de Pickles et ses collègues n'avait encore pas été publié. Dans cette étude de suivi, ils recalculaient les résultats obtenus lors de l'essai randomisé en 2010 en utilisant des scores de comparaison de sévérité récemment développés pour l'ADOS (42,73). Le score de comparaison de sévérité permet d'avoir un score continu quel que soit le protocole d'ADOS utilisé. Il existe 4 protocoles pour cet outil utilisé en fonction du niveau de développement du langage et de l'âge. Ce score permet une comparaison de la sévérité de l'autisme quel que soit l'âge et le niveau de langage.

L'autre commentaire de Tony Charman était que l'amélioration de l'échelle de Mullen dans l'étude de Dawson et ses collègues s'était faite uniquement grâce aux sous-scores en langage et pas les sous-scores en raisonnement non verbal (5). Il faudra vérifier que l'utilisation du QD n'amène une situation proche de celle d'un critère de jugement composite difficile à interpréter (68). Il n'a pas été observé de dissociation l'évolution des scores dans l'étude pilote.

La possibilité d'un effet d'amélioration des scores à l'échelle de Mullen uniquement du fait de l'effet d'apprentissage des items du test est par contre possible comme l'avait déjà souligné une lettre à l'éditeur (74). L'intervention ESDM va avoir différents objectifs dont le fait d'avoir un comportement plus adapté à réaliser des apprentissages scolaires (Ex : temps resté assis à table).

La stagnation lors de la deuxième année dans l'essai de Dawson et ses collègues pouvait par ailleurs interroger sur la sensibilité et la validité de la Mullen pour mesurer le changement dans le développement. McConachie et ses collègues soulignaient le manque de données sur la validité et la sensibilité des outils psychométriques utilisés pour mesurer le changement dans le TSA chez les enfants en bas âge (7).

Le dernier point est l'utilisation très large des scores de QD dans les précédentes études (55,57,61). Ces QD sont des scores dérivés de l'âge développemental qui n'est pas une mesure standardisée dans une population générale. Ceci peut poser des problèmes d'estimation de la taille d'effet. Comme discuté lors du congrès de l'IMFAR à Salt Lake City (2015) avec J. Green, la mesure serait plus précise avec le score brut obtenu (non dérivé) pour chaque sous-domaine du développement (« raw score »). Les scores bruts sont juste la somme d'item réussi ou pas pour chaque enfant. De plus, un QD peut diminuer chez un enfant qui progresse doucement car son score total est dérivé en score développemental divisé par l'âge chronologique. Le QD peut masquer les progrès des enfants par rapports à eux-mêmes et rendre l'interprétation des résultats complexes.

2.3.5 VERS DES OUTILS SENSIBLES ET VALIDES CONSENSUELS POUR MESURER LE CHANGEMENT DANS LE TSA

2.3.5.1 MESURER DE FAÇON FIABLE ET VALIDE DU TSA A UN TEMPS DONNE MAIS AUSSI DU CHANGEMENT DANS LA SYMPTOMATOLOGIE DU TSA : AMELIORER LA PRECISION DE LA MESURE DE NOS OUTILS

Selon la dernière revue systématisée à ce sujet, on ne peut pas recommander d'outil pour mesurer le changement dans le TSA chez des enfants de 0 à 6 ans (7). Il existe près de 131 outils de mesure dont seulement 41 ont au moins une donnée de propriété psychométrique. Les propriétés psychométriques évaluées sont la plupart du temps la fidélité et validité à un temps donné mais pas la validité de l'outil à mesurer le changement ou la sensibilité de l'outil à mesurer le changement (69). La plupart de ces outils, alors qu'ils cherchent à mesurer un construit chez le très jeune enfant en développement n'ont pas cherché à évaluer les propriétés psychométriques aux différents âges(7).

Il y a un réel manque d'outil fiable avec une faible erreur de mesure(75). Il est par ailleurs important de connaitre pour chacun de ces outils, la valeur à partir de laquelle on peut estimer qu'il y a un changement réel comme cela a été fait avec l'échelle de Vineland dernièrement (76)

2.3.5.2 QUELLES SONT LA VALIDITE ET LA SENSIBILITE DE LA NOUVELLE ECHELLE DE MESURE DU CHANGEMENT DANS LES INTERACTIONS SOCIALES ET LA COMMUNICATION DANS LE TSA ?

La nouvelle échelle de mesure du changement dans les comportements sociaux (Brief Observation of Social communication Change -BOSCC) est présentée comme un outil prometteur dans la revue systématisée Cochrane de McConachie et ses collègues et dans le protocole d'un essai randomisé l'utilisant (7,22). Il existe en réalité peu de données confirmant la validité de cet outil (77). 3 études sont retrouvées dans la littérature qui ont utilisé des protocoles différents chacune. Certaines ont mesuré la BOSCC à partir de vidéos d'ADOS, d'autres ont utilisé des vidéos d'interaction parent-enfant et d'autres des vidéos d'interaction professionnel-enfant (77–79).

Nous avions bénéficié de la formation à la passation du protocole BOSCC à New York en 2016. Nous avons mis en place le protocole de la BOSCC tel que cela est recommandé dans l'étude IDEA. Cela nous permettra d'avoir potentiellement une mesure du changement dans la symptomatologie du TSA chez des enfants de moins de 3 ans à l'inclusion. Nous avons par ailleurs discuté la possibilité d'utiliser cet outil pour mesurer le changement dans un prochain essai randomisé contrôlé. Nous souhaiterions donc mieux connaitre sa fidélité et sa validité dans le protocole recommandé mais aussi avec d'autres protocoles moins couteux comme celui où la BOSCC est cotée à partir des vidéos existantes de l'ADOS. Une étude est en cours à partir de la population d'IDEA pour confirmer la

fidélité, validité et sensibilité de cet outil à mesurer le changement. Le protocole suit les recommandations méthodologiques du groupe d'expert COSMIN (69). Ces recommandations ont été éditées pour que des cliniciens eux-mêmes puissent évaluer les propriétés psychométriques d'outils. Nous chercherons d'abord la fidélité et la validité de cet outil à un instant t dans la population de IDEA. Cela sera réalisé pour différentes tranches d'âge (3-4, 4-5 et 5-6 ans), pour différents niveaux verbaux et intellectuels. Puis nous chercherons à évaluer la validité de cet outil à mesurer le changement dans la symptomatologie autistique et sa sensibilité à mesurer le changement. Les analyses seront réalisées avec le logiciel SPSS (80). Dans le cadre d'une thèse de médecine, des premières analyses ont montré une fidélité inter-juge (N= 42) élevée (ICC=0,96 [0,94-0,98]). La fidélité intra-juge (N=20) était également élevée (ICC = 0,98 [0,94-0,99] mais avec un risque d'erreur du fait du N faible. La fidélité test-retest était moins élevée (ICC= 0,89 [0,71-0,95]) mais de même notre nombre de sujet nécessaire pour faire ces analyses n'étaient pas atteint (N>50). La cohérence interne de l'échelle était retrouvée comme bonne avec un coefficient de Cronbach (N=195) à 0,85. L'analyse factorielle confirmatoire (N=197) montrait une structuration en 3 facteurs de la BOSCC comme décrite par les auteurs initialement (77). La validité convergente était modérée avec le score de sévérité de l'ADOS, le score global à l'échelle de Mullen et le score d'adaptation au quotidien global à l'échelle de Vineland. Ces premiers résultats préliminaires étaient en faveur d'un outil solide pour une mesure à un temps t. Une mesure fiable de la mesure de la fidélité au test-retest sera particulièrement importante. Elle nous permettra en effet de mesurer la sensibilité de cette échelle au changement à partir d'indice tel que la SDC (smallest detectable change), permettant de déterminer au niveau individuel si le changement est cliniquement significatif. Cet indice nous a permis dans des résultats très préliminaires de déterminer que 23 sur les 60 sujets dont nous avions une vidéo à 1 an d'intervalle avait une valeur en faveur d'un changement réel dans la symptomatologie TSA. Tous les autres avaient des valeurs qui ne permettaient pas d'exclure que la variation entre les 2 temps était seulement due à l'erreur de mesure. Il sera également important de mesurer la validité de cet outil à mesurer un changement. Nous comparerons sa validité au score de sévérité de l'ADOS (81).

Using ESDM 12 hours per week in children with autism spectrum disorder: feasibility and results of an observational study.

Geoffray M-M*[1,4,5], Denis A. [2], Mengarelli F [1], Peter C [1], Gallifet N [1], Beaujeard V, Jacob Grosmaitre C [3], Malo V [3], Grisi S [1], Georgieff N [1,4], Manificat S [2], Touzet S [2,4,5].

Centre Hospitalier le Vinatier, Bron, FR

Hospices Civils de Lyon, Pôle de Santé Publique, Lyon F-69003, FR

Centre hospitalier de Saint Jean de dieu, Lyon, FR

University Lyon 1

Laboratory Health Services and Performance Research (HESPER) EA 7425, Lyon F-69008, FR

*Corresponding author:

Email address: marie-maude.geoffray@ch-le-vinatier.fr

Using ESDM 12 hours per week in children with autism spectrum disorder: feasibility and results of an observational study

SUMMARY

Background: Early intervention for Autism Spectrum Disorder (ASD) in France is heterogeneous and poorly evaluated to date. Early Start Denver Model (ESDM) is a developmental and behavioral model of intervention for toddlers with ASD which has already shown very interesting outcomes on the development of children with ASD in various studies with different settings. However, it is not possible

with the current research to agree on the best setting. Thus, we implemented an ESDM program according to our context where children are often pre-schooling early from 30 months old. This therapy was applied by a multidisciplinary team working in close collaboration with parents and other partners.

Subjects and Methods: A prospective observational study including 19 toddlers with ASD was conducted. We evaluated improvement on the cognitive level of toddlers with ASD receiving therapist-delivered ESDM intervention for 12 hours per week.

Results: Significant improvements in verbal and nonverbal cognitive skills at the Mullen Scale of Early Learning were obtained after 10 months of intervention in our sample. The largest improvement was in receptive language development quotient with a mean improvement of 19.6 points. We also observed promising outcomes in daily adaptive behavior, with a slight improvement in communication at the Vineland Adaptive Behavioral Scale. These outcomes, when compared to the conclusions of previous studies, are leading us to the need for a therapy duration beyond 10 months.

Conclusions: Our outcomes were very encouraging even with low cognitive and nonverbal children. These outcomes may be confirmed in a multicenter randomized controlled trial that is ongoing.

Key words: Early intervention, Autism Spectrum Disorder, Behavioral therapy

BACKGROUND

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a heterogeneous developmental disorder with impairments in reciprocal socio-communicative interactions, a restricted repertoire of interests and behaviours and atypical sensory reactivity (American Psychiatric Association 2013). The prognosis is often a life-long disability and involves individuals, families and society (Howlin 1988, Ganz 2007, Hayes and Watson 2013). No curative treatment has been found yet, however there is some evidence that early

comprehensive, developmental and behavioural intervention may improve children's developmental trajectory (Warren et al. 2011, Maglione et al. 2012).

Early intervention for ASD in European countries is heterogeneous and poorly evaluated to date (Salomone et al. 2016). In France, most children and their families have access to a public consultation center. Families and children have regular consultations with a public psychologist or a child and adolescent psychiatrist, but meeting schedules vary greatly (weekly, monthly or once a quarter). Moreover, children can also receive speech and language therapy and/or occupational therapy and/or individual or group psychotherapy. Occupational therapy and individual or group psychotherapy are frequently based on psychoanalytic or psychodynamic traditions (Evans 2013). Group psychotherapy is a relationship-based intervention in small groups (3 to 4 children for 2 therapists), generally conducted in sessions of 1hr30, once or twice a week. Of all interventions, speech and language therapies are those most frequently reported in Europe (Salomone et al. 2016). These therapies can vary in frequency (usually one or two 30-minute session(s) per week and rarely, up to 3-4 times weekly). With regards to schooling, children have access to regular pre-school from 30 months with an optional special-needs assistant or they may attend special pre-schools for children with more severe disabilities.

In France, the majority of children with ASD below the age of four have on average less than 2-3 hours special interventions per week and often go to preschool with a special-needs assistant. Educational professionals are connected with healthcare professionals (once per year and sometimes more). Additional interventions may include, very rarely at this age, low-intensity behavioral therapies.

Among early behavioral and developmental models of intervention most evaluated in the literature, there is the Early Start Denver Model (ESDM) (Dawson et al. 2010, Rogers and Dawson 2012, Estes et al. 2015). ESDM guides professionals or parents to implement a comprehensive intervention for 12-60 months children with ASD (Rogers and Dawson 2012, Rogers et al. 2012). It has been developed by Sally Rogers, Geraldine Dawson and her colleagues for the past 30 years. It aims to promote optimal

social interactions between the child and his/her environment to enable the child to learn. It integrates applied behavior analysis with developmental and relationship-based approaches. The ESDM involves a therapist who interacts with the child. Parents or other childcare professionals (e.g. nursery/pre-school) can also be taught to apply ESDM techniques in daily life and thereby improve the generalization of the children's skills. In addition to a certified training, the ESDM methodology is detailed in a manual, which includes a fidelity rating scale (Rogers and Dawson 2012).

Among the various ESDM studies, we can highlight one randomized control trial that evaluated 20-hours per week ESDM therapist-delivered intervention on a 2-year period in 2-3 years old children with ASD. They compared the interventional group to a control group receiving an equivalent amount of intervention and showed a significant improvement in the overall cognitive level (difference of 10 points in standard score at the Mullen Scale of early learning between the 2 groups) in the short term and they also significantly improve adaptive behavior and autism symptoms long term (Dawson et al. 2010, Estes et al. 2015). One pre-post design study evaluated an ESDM group setting and showed also significantly better outcomes in the cognitive level in ESDM group versus the control group receiving similar amount of other therapy (Vivanti et al. 2014). Others setting in observational studies showed promising outcomes (Eapen et al. 2013, Devescovi et al. 2016). There is still no proof of the efficacy of the ESDM parent-delivered intervention on the cognitive improvement of children (Rogers et al. 2012). However, the hypothesis is that parent using the model daily in an ecological way could improve cognitive skills of children and facilitate generalization of their skills (Oono et al. 2013). Moreover, as concluded by Estes and her colleagues, it diminishes parental stress (Estes et al. 2014).

Thus, ESDM showed already very interesting outcomes on the development of children with ASD. However, that is not possible from the current literature to know what the best design will be to implement (optimal intensity, duration, individual versus group and parents or professionals-delivered therapy). We chose to implement 12 hours (semi-intensive) ESDM therapy which can complement an early inclusion at the nursery or in preschool. This therapy will be applied by a multidisciplinary team

working in close collaboration with parents and other partners (professionals of nursery, teachers and other professionals like speech therapists).

The aim of this study was to evaluate improvement of children with ASD in cognitive skills when Early Start Denver Model (ESDM) is applied 12 hours per week, by a trained therapist, over a 10 months period.

SUBJECTS and METHODS

Study design and participants

We conducted a prospective observational study from September 2014 to July 2015. The trial was performed in 2 early-intervention units from 2 different hospitals in Lyon, France using ESDM. We included children 18-50 months old, meeting the criteria for a diagnostic of ASD according to the DSM-5 from a multidisciplinary team and child psychiatrists on the affiliated autism diagnostic unit. All the children had a positive score to the international standard diagnostic test the ADOS-2 (Autism Diagnosis Observation Schedule version 2) (Lord et al. 2000, Gotham et al. 2009). We excluded children and their families who could not come regularly to the center or with severe medical conditions (e.g. instable epilepsy). There were no exclusion/inclusion criteria based on the child's behavioral characteristics (e.g. low IQ, challenging behaviors). Hearing and visual impairments were systematically checked and corrected if necessary.

Intervention

Each Team was composed of 12-14 professionals including speech language therapists, occupational therapists, clinical nurses, educators and psychologists. They received formal ESDM training prior to the intervention with official trainers certified by the University of California, Davis. To ensure treatment adherence, all therapists had to have a score above 80% on the ESDM fidelity scale. Half of the team had more than 3 years' experience in autism fields.

Therapists applied the ESDM principles outlined in the manual (Rogers and Dawson 2012). According to the ESDM manual, 20 to 25 behavioural and developmental objectives were set every 12 weeks based on observations made by therapists and parents. ESDM techniques were adapted depending on the child's improvement monitored during every session with a data sheet checking the progress in the objectives. ESDM was applied in an individualized Intervention, i.e. one child for one therapist. However, depending on the child's objectives, 2 children and 2 therapists could work together to promote social interaction. Therapy ESDM was provided 10 hours per week at the ESDM intervention unit and 2 hours per week in the child's natural environment (home, nursery, preschool).

When delivered in the child's natural environment, mostly at home, ESDM was alternatively performed by the therapist and the parent in presence of the therapist. Parents were coached applying ESDM by therapists. Therapists gave them information on their child's functioning and ESDM techniques and guided them with constructive feedback to practice ESDM with their child. Parents were encouraged to use ESDM in daily activities and for periods of ESDM play sessions (about 30 minutes per day in addition to the 2 hours weekly intervention).

Once every 2 months, i.e. about 5 times during the study, time was spent by the therapist to convey information about autism and ESDM techniques and to share the child's developmental objectives with childcare professionals of the nurseries and preschools.

In addition to the direct intervention at the child level, once a month, i.e. about 10 times during the study, parents had an additional consultation in the unit, with the child's psychologist or psychiatrist, in order to assist the family further in the understanding of ASD, coping and to reinforce support for parents and siblings.

Four family workshops (2 hours each) per year, i.e. 10 during the study, were also proposed to parents by professionals in order to share general information about autism, rights and social aids, and to solve problems related to challenging behaviour, food selectivity and disorders, together with other parents of children with ASD.

Parents were free to seek other care available in the community (e.g: speech pathologist, occupational therapist etc.).

Outcome measures and tools

The primary outcome was the overall Developmental Quotient (DQ) measured with the Mullen Scale of Early Learning (MSEL) after 10-month follow-up (T1). The MSEL is a direct-observation tool measuring cognitive levels of children with four subscales (fine motor, visual reception i.e.. assessing nonverbal skills such as object tracking and categorization, expressive language and receptive language). According to the test manual, you can measure an Early Learning Composite Score (ELCS, standardized score with mean at 100 and SD at 15) derived from the four subscales T-Score (mean at 50 and SD at 10) (Mullen 1995). It is also possible to calculate an MSEL age-equivalent to generate Developmental Quotient (DQ) score (i.e.. developmental age equivalent divided by chronological age) for each subscale using MSEL age-equivalents, which is useful in population with low IQ (Lord et al. 2012, Anderson et al. 2014, Pickles et al. 2014, Vivanti et al. 2014). It is a reliable, validated test widely used to evaluate the pediatric ASD population (Bishop et al. 2011, Swineford et al. 2015). It has been translated into French, a process that includes translation, back translation and harmonization.

The secondary outcome was the Second Version of the Vineland Adaptive Behaviour Scales (VABS-2) standard scores after 10-month follow-up (Sparrow et al. 2005). VABS-2 measures personal and social skills needed for everyday living. It assesses socialization, communication, motor and daily living skills, based on interviews with the parents. Standard scores for each of the four studied domains are provided and a composite standard score is derived from the four domains. VABS-2 was already translated and back-translated into French and validated. We used American norms in order to be comparable with previous studies.

The assessments were conducted by an independent clinician not involved in ESDM intervention.

Statistical analyses

Quantitative data were expressed by the mean value, the median, their quartiles and 95% confidence intervals. Qualitative data were expressed by frequency and percentage. The DQ and VABS-2 scores were compared between inclusion (T0) and 10-month follow-up (T1) using the Wilcoxon signed rank test. The size of effect between the measures T0 and T1 was considered by Cohen's d, which expresses a difference of average in numbers of standard deviation. An effect is considered small for values between 0.2 and 0.49; medium for values between 0.5 and 0.79 and large for values > 0.80. A linear model was used to model overall DQ at T1 after controlling for T0 values and the following baseline variables: age at T0, ADOS comparative standard score (CSS) at T0, previous ESDM intervention and number of ESDM intervention hours between T0 and T1. All tests were two-sided and carried out at the 5% level of significance. Statistical analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, US) by the teaching hospital of Lyon (Hospices Civils de Lyon, France).

RESULTS

A total of 19 children (15 males/4 females) were included. They were aged 34.7±7.3 months (min-max: 21.7-49.2 months) with an ADOS CSS equal to 7.6 ± 1.8 (min-max: 5-10). Among them, 37% (7/19) had previously followed 10-hour weekly behavioral and developmental interventions over a 10-month period in the same center. The children had no signs of epilepsy and took no medication for autism or other behavioral disorders during the ESDM intervention year.

Between T0 and T1, children received ESDM intervention on average 8.3±1.2 hours a week (median: 8.7; min-max: 4.2-9.7). This value takes into account absences of the children or the professionals.

Outcomes measured at T1 were collected on average 9.8±1.2 months after the baseline measure T0 (min-max: 7.4-12.4 months).

Table 1 displays the MSEL and VABS-2 results between T0 and T1. A large and significant difference was observed between nonverbal DQ (mean= 55.3; SD= 16.7) and verbal DQ (mean= 33.9; SD=20.7)

(P<10-3). There was a significant improvement of the overall DQ between T0 and T1 (11.2 points, SD= 11.5, IC95 % = [5.7-16.7], p=0.0003). Cohen's d effect size was 0.51 and was thus medium. In the subscales, the largest improvement was in receptive language DQ with an effect size at 0.72 and a mean difference of 19.6 points (SD= 20.2, IC95%= [9.8-29.3). There was a small effect size in expressive language DQ. There was no significant improvement in fine motor.

There was no significant difference in the mean of the VABS-2 composite standard score between measures at T0 and T1 (p=0.4001). There was a slight non-significant improvement in communication. There was a slight significant decrease between T0 and T1 in social (effect size = - 0, 43; p= 0.0131) and daily living skills scores (Effect size = 0, 41; p=0.0200). Similarly, to the MSEL outcomes, there was an important variability in the outcomes. For example, the median of the difference in communication was 1 with a minimum of -12 and a maximum of 32.

After adjustment in linear models, overall DQ at T1 was associated with fine motor DQ at T0 (p=0.0052) and visual reception DQ at T0 (p=0.0378). Baseline Fine motor DQ and baseline Visual reception DQ were positively correlated to the overall DQ at T1. Variation in this model accounted for 82% of the overall variance. It was not associated to age at T0, ADOS CSS at T0, previous ESDM intervention and number of ESDM intervention hours between T0 and T1.

DISCUSSION

The primary outcome of this current study showed a significant improvement in overall cognitive level at endpoint compared to the baseline value previously found in different ESDM studies (Dawson et al. 2010, Eapen et al. 2013, Vivanti et al. 2014, 2016, Devescovi et al. 2016). As other studies' short-term outcomes, the largest improvement was observed in receptive language (Dawson et al. 2010, Vivanti et al. 2014). However, we also observed a significant improvement in nonverbal and other verbal cognitive skills. Moreover, to correctly analyze our results, it is important to note that our sample had

a very low cognitive level at baseline. NVDQ and VDQ are often accepted as equivalent to Nonverbal IQ (NVIQ) and Verbal IQ (VIQ) because of their convergence with IQ measurements (Bishop et al., 2011). Andrew Pickles and his colleagues published outcome measures with MSEL in a large population (N= 192) of young children with ASD and found NVIQ of 66.9 (21.8). Our sample had a nonverbal IQ 10 points lower, which is an important clinical difference. Verbal IQ of this current study was equivalent to the population of Andrew Pickles and his colleagues who had a VIQ at 35.8 (21.9) (Pickles et al. 2014). Moreover, if we use standardized scores, 84.2% of our sample had an early learning composite score (mean = 100; min-max = 49-155; SD = 15) in a range of 49-54 or below; that is equal or below -3 SD. Then, even with a low IQ, we obtained significant improvements in verbal and nonverbal cognitive skills. ESDM aims to stimulate communication and language but also nonverbal skills compared to some models that focus mainly on core autism symptoms, i.e.. socio-communicative deficit (Green et al. 2010, Wetherby et al. 2014, Thomas et al. 2016). The literature highlights that a "multiple interacting system" is implicated in the development (Hellendoorn et al. 2015); therefore, stimulation of different domains is necessary to improve verbal and nonverbal skills, in particular for children with intellectual disabilities. Nevertheless, the most relevant techniques in the ESDM have not yet been determined. It could be interesting to look for mediators of the ESDM effect and determine the ESDM active components (Dunn et al. 2015).

Other important outcome is the adaptive behavior. We found similar profiles of gain compare to the outcomes of two previous studies except in fine motricity (Dawson et al. 2010, Vivanti et al. 2014). Like them, we had a slight non-significant improvement in communication and a slight decrease in daily living skills and socialization as measured by the T-score at the VABS. We gained 5 points in communication similar to the 20 hours per week ESDM intervention group of Dawson and his colleagues after 1 year (Dawson et al. 2010). Vivanti and his colleagues had a gain of 7. 38 points in communication which was significantly higher compared to their control group (Vivanti et al. 2014). We had a similar decrease in social and daily living skills compared to Dawson and his colleagues (Dawson et al. 2010). What is important in this study is that after 2 years, communication scores

showed significantly better outcomes compared to their control group (13 points more) (Dawson et al. 2010). Moreover, social skills in the ESDM group of Dawson and his colleagues (2010), after 2 years, showed also a decrease but lesser than in their control group (-4.6 points in ESDM group versus -8.9 points in control group). There were similar results for daily skills. Importantly, in the follow-up study, gains in their ESDM group compared to their control group were maintained (Estes et al. 2015). Thus, we can also expect significant improvements with a longer duration of the ESDM therapy.

Our results also highlighted that it was not easy to maintain a rate of 12 hours of intervention per week because of vacation and absences of professionals and children. We didn't monitor the other therapies received by the children neither the number of schooling or nursery hours, which could have been interesting.

No correlation between age at baseline and DQ outcomes was found in our sample. Vivanty and his colleagues showed better results with children beginning the intervention up to 4 years old (Vivanti et al. 2016). In the current study, most of the children began intervention up to 3 years old. Moreover, the few children over 3 years old were coming for their second year of intervention in the center. Interestingly, these children improved as much as the children who were in their first year of intervention.

We observed few differences between our outcomes and others studies with different settings and intensity (Eapen et al. 2013, Vivanti et al. 2014). It would be interesting to develop studies which compare settings and discussed which setting may be more efficient, less costly and give more free time to the families (Hoefman et al. 2014).

The needs of children with ASD are complex. A diversity of outcome measurement tools is often used to collect evidence about the child's progresses (McConachie et al. 2015). The use of MSEL DQ, as primary outcome, could be criticized because it does not measure the core autism symptoms. However, we knew that ADOS could not measure a change after 10 months and no other direct-observation published tools were available at that time. Follow-up study of the randomized controlled

trial of Dawson and his colleagues found about 1 point in reduction of the autism severity score (scale from 1 to 10) between interventional and control group 5 years after the inclusion (Estes et al. 2015). Moreover, the cognitive skills play a central role in the expression of core and associated symptoms in ASD (Bishop et al., 2011). Finally, MSEL DQ has also been used in previous studies and allows comparisons (Bishop et al. 2011, Pickles et al. 2014, Rogers et al. 2012).

Pickles and his colleagues examined the development of language in ASD children and showed that variation in trajectory of language development was evident up to 6 years old (Pickles et al. 2014). This diversity of development patterns up to 6 years old is also reflected in increases of SDs in our current study. This could be due to differences in biological and genetic characteristics and also to a greater sensitivity to environment that supports more or less cognitive and language skills development, highlighting the importance of early intervention and the choice of intervention and techniques.

CONCLUSIONS

To the best of our knowledge, this is the first study to have evaluated an ESDM intervention with an intensity of 12 hours per week, over a 10 months period. It showed improvement in verbal and nonverbal cognitive skills of young children in this setting.

In addition, this paper highlights that ESDM can also improve cognitive skills even for low IQ, nonverbal children. However, stronger evidence of efficacy of such setting are still required to justify costs, opening of more centers and to promote reorganization of current centers available for families in the French public health system. Thus, a multicenter randomized control trial is been run to evaluate further these results (Touzet et al. 2017).

Funding

This study was supported by a grant from hospital and promotor from 2012: Le Vinatier, Bron, France.

Ethics approvals

The study protocol was approved by the French Ethics Committee Sud-Est 6 (reference AU 1047) and the French National Data Protection Agency (ANSM) (reference B130758-31)

Avaibility of data:

The datasets used in the current study are available from the corresponding author on reasonable request

Acknowledgment:

Paul Belhouchat of CRA Lyon for bibliography resourcess; Jeanne Fettet, Audrey Richier, Coline Dambrin, Vanessa Magne, Caroline Giulianotti, Gaelle Borron, Patricia Ricq, Lorene Hamon, Noémie Fanget, Geraldine Malpesa, Marie-Dominique Verpoix, Sonia Kouyate, Claire Gerin Denis, Juliette Cosnier , Ariane Toselli, Audrey Renaudineau, Eleonore Simon, Eva Laccarière,Séverine Lachèvre for their implication in the implementation of this model and work with children and families. Emilie Boyer and Saadia Soualah for administration helps. Marc and Joseph Chevalier for English review.

Conflict of interests:

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest

Contributors:

ST, MMG, SM conceived and designed the project. ST and MMG drafted the protocol and procured the project funding. MMG was responsible for study implementation, staff training and supervision. AD was responsible for statistical analysis. Na G, VB, CG, CP, NG and VM worked on implementing and maintaining the model. SG, FM were responsible for recruitment and evaluation of children. All authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript.

Table 1: Comparison outcomes of the MSEL and VABS-2 scores before (T0) and after (T1) 10-month ESDM intervention

	T0 mean (SD) N=19	T1 mean (SD) N=19	Mean Difference (SD)	Effect size*	p-value¶
MSEL					
Overall DQ	44.8 (17.7)	56 (25.5)	11.2 (11.5)	0.51	**0.0003*** **
Nonverbal DQ	55.3 (16.7)	64.1 (23.9)	8.8 (11.3)	0.43	**0.0046** **
Visual reception DQ	52.8 (20.9)	63.1 (27.1)	10.3 (12.9)	0.43	**0.0062** **
Fine motor DQ	58 (14.8)	65.2 (22.3)	7.1 (12.6)	0.38	**0.0602**
Verbal DQ	33.9 (20.7)	47.9 (28.9)	13.9 (17.1)	0.56	**0.0012** **
Receptive language DQ	36.8 (22.2)	56.4 (31.4)	19.6 (20.2)	0.72	**0.0006*** **
Expressive language DQ	33.8 (20.6)	43.7 (28.1)	9.9 (17.1)	0.40	**0.0323***
VABS					
Composite score	71.5 (7.3)	70.6 (9.8)	-0.9 (5.4)	-0.10	**0.4001**
Communication	64.7 (7.3)	69.7(14.7)	5.0 (11.4)	0.43	**0.1261**

	T0 mean (SD) N=19	T1 mean (SD) N=19	Mean Difference (SD)	Effect size*	p-value¶
Daily living skills	80.3 (11.8)	74.9 (13.5)	-5.4 (7.8)	-0.43	**0.0131***
Socialization	73.8 (6.9)	70.9 (7.2)	-2.9 (4.8)	-0.41	**0.0200***
Motor skills	80.2 (8.8)	79.3 (10.5)	-0.8 (6.7)	-0.09	**0.2110**

* Cohen's d score, values of 0.2 - 0.49 denote small sized effects; 0.5 - 0.79 medium sized effects; >0.8 large sized effects

¶ Wilcoxon signed-rank test

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

References

1. American Psychiatric Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub 2013.
2. Anderson DK, Liang JW, Lord C. Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders. Journal of Child Psychology and Psychiatry 2014;55(5):485–494.
3. Bishop SL, Guthrie W, Coffing M, Lord C. Convergent validity of the Mullen Scales of Early Learning and the differential ability scales in children with autism spectrum disorders. American journal on intellectual and developmental disabilities 2011;116(5):331–343.
4. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. Pediatrics 2010;125(1):e17.

5. Devescovi R, Monasta L, Mancini A, Bin M, Vellante V, Carrozzi M, Colombi C. Early diagnosis and Early Start Denver Model intervention in autism spectrum disorders delivered in an Italian Public Health System service. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:1379–84.

6. Dunn G, Emsley R, Liu H, Landau S, Green J, White L, Pickles A. Evaluation and validation of social and psychological markers in randomised trials of complex interventions in mental health: a methodological research programme. Health Technology Assessment 2015;19(93).

7. Eapen V, Črnčec R, Walter A. Clinical outcomes of an early intervention program for preschool children with autism spectrum disorder in a community group setting. BMC pediatrics 2013;13(1):3.

8. Estes A, Munson J, Rogers SJ, Greenson J, Winter J, Dawson G. Long-Term Outcomes of Early Intervention in 6-Year-Old Children With Autism Spectrum Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54(7):580–7.

9. Estes A, Vismara L, Mercado C, Fitzpatrick A, Elder L, Greenson J et al. The impact of parent-delivered intervention on parents of very young children with autism. J Autism Dev Disord 2014;44(2):353–65.

10. Evans B. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. History of the Human Sciences 2013;26(3):3–31.

11. Ganz ML. The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism. Archives of pediatrics & adolescent medicine 2007;161(4):343–349.

12. Gotham K, Pickles A, Lord C. Standardizing ADOS scores for a measure of severity in autism spectrum disorders. Journal of autism and developmental disorders 2009;39(5):693–705.

13. Green J, Charman T, McConachie H, Aldred C, Slonims V, Howlin P, Le Couteur A, Leadbitter K, Hudry K, Byford S. Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. The Lancet 2010;375(9732):2152–2160.

14. Green J, Garg S. Annual Research Review: The state of autism intervention science: progress, target psychological and biological mechanisms and future prospects. Journal of Child Psychology and Psychiatry 2018;424–43.

15. Hayes SA, Watson SL. The impact of parenting stress: A meta-analysis of studies comparing the experience of parenting stress in parents of children with and without autism spectrum disorder. Journal of autism and developmental disorders 2013;43(3):629–642.

16. Hellendoorn A, Wijnroks L, van Daalen E, Dietz C, Buitelaar JK, Leseman P. Motor functioning, exploration, visuospatial cognition and language development in preschool children with autism. Research in Developmental Disabilities 2015; 39:32–42.

17. Hoefman R, Payakachat N, van Exel J, Kuhlthau K, Kovacs E, Pyne J, Tilford JM. Caring for a Child with Autism Spectrum Disorder and Parents' Quality of Life: Application of the CarerQol. J Autism Dev Disord 2014;44(8):1933–45.

18. Howlin P. Living with impairment: The effects on children of having an autistic sibling. Child: care, health and development 1988;14(6):395–408.

19. Lord C, Petkova E, Hus V, Gan W, Lu F, Martin DM et al. A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry 2012;69(3):306–13.

20. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal BL, DiLavore PC et al. The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A Standard Measure of Social and Communication Deficits Associated with the Spectrum of Autism. J Autism Dev Disord 2000;30(3):205–23.

21. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C, Technical Expert Panel, HRSA Autism Intervention Research – Behavioral (AIR-B) Network. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. Pediatrics 2012;130 Suppl 2 : S169-178.

22. McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP et al. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. NIHR Journals Library; 2015.

23. Mullen EM. Mullen scales of early learning. AGS Circle Pines, MN, 1995.

24. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal 2013;8(6):2380–2479.

25. Pickles A, Anderson DK, Lord C. Heterogeneity and plasticity in the development of language: a 17-year follow-up of children referred early for possible autism. J Child Psychol Psychiatr 2014;55(12):1354–62.

26. Rogers S, Dawson G. Early start Denver Model for Young children with Autism. promoting Language, learning, and Engagement. Guilford, 2012.

27. Rogers SJ, Dawson G, Vismara LA. An Early Start for Your Child with Autism: Using Everyday Activities to Help Kids Connect, Communicate, and Learn. Guilford Press 2012.

28. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A et al. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012 Oct;51(10):1052-65.

29. Salomone E, Beranová Š, Bonnet-Brilhault F, Briciet Lauritsen M, Budisteanu M, Buitelaar J et al. Use of early intervention for young children with autism spectrum disorder across Europe. Autism 2016;20(2):233–249.

30. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland Adaptive Behavior Scales:(VABS). NCS Pearson, 2005.

31. Swineford LB, Guthrie W, Thurm A. Convergent and divergent validity of the Mullen Scales of Early Learning in young children with and without autism spectrum disorder. Psychol Assess 2015;27(4):1364–78.

32. Thomas MSC, Davis R, Karmiloff-Smith A, Knowland VCP, Charman T. The over-pruning hypothesis of autism. Dev Sci 2016;19(2):284–305.

33. Touzet S, Occelli P, Schröder C, Manificat S, Gicquel L, Stanciu R et al. Impact of the Early Start Denver Model on the cognitive level of children with autism spectrum disorder: study protocol for a randomised controlled trial using a two-stage Zelen design. BMJ open. 2017;7(3):e014730.

34. Vivanti G, Dissanayake C, Team VA. Outcome for children receiving the Early Start Denver Model before and after 48 months. Journal of autism and developmental disorders 2016;46(7):2441–2449.

35. Vivanti G, Paynter J, Duncan E, Fothergill H, Dissanayake C, Rogers SJ, Team VA. Effectiveness and feasibility of the Early Start Denver Model implemented in a group-based community childcare setting. Journal of autism and developmental disorders 2014;44(12):3140–3153.

36. Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, Foss-Feig JH, Glasser A, Veenstra-VanderWeele J. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. Pediatrics-English Edition 2011;127(5):e1303.

37. Wetherby AM, Guthrie W, Woods J, Schatschneider C, Holland RD, Morgan L, Lord C. Parent-implemented social intervention for toddlers with autism: an RCT. Pediatrics 2014;134(6):1084.

3. PROTOCOLE DE L'ETUDE RANDOMISEE CONTROLEE MULTICENTRIQUE POUR MESURER L'EFFICACITE, SUR LE DEVELOPPEMENT GLOBAL DES ENFANTS AVEC UN TSA DE L'INTERVENTION ESDM 12 HEURES PAR SEMAINE 2 ANS

Ce protocole a été conçu pour mettre en place un essai permettant de confirmer ou infirmer l'hypothèse clinique suivante :

Une intervention avec l'ESDM conduite 12 heures par semaine (10 heures sur centre 2 heures sur le lieu de vie de l'enfant) par des professionnels d'une équipe pluridisciplinaire (un professionnel pour un enfant) sera plus efficace sur le développement global d'un enfant âgé entre 18-36 mois à l'inclusion, qu'une intervention proposée par les interventions habituellement proposées (« as usual »).

Ce protocole a non seulement été déclaré sur la base de données des essais cliniques « clinical.gov » mais a également été publié de façon plus détaillées dans le BMJ open (Touzet, 2017). La déclaration du protocole permet d'éviter un biais d'information dans la littérature scientifique et d'éviter tous les biais en lien avec des changements dans le protocole au cours de l'étude ou après obtention des résultats pour notamment orienter les résultats dans un sens qui confirmerait notre hypothèse.

Le protocole d'une étude de cette envergure ne peut pas être écrit ni l'étude mise en place et conduite sans une équipe expérimentée en recherche clinique et un centre de coordination indépendant des centres d'investigations. Ce protocole a inclus au moins deux méthodologistes, une statisticienne, et des avis d'experts complémentaires. Elle a par ailleurs inclus des cliniciens experts dans le Trouble du Spectre de l'Autisme et dans cette intervention avec l'ESDM.

Nous discuterons la validité interne et la validité externe prévisible du résultat principal de cette étude.

3.1 QUELLE EST LA VALIDITE INTERNE PREVISIBLE DU RESULTAT PRINCIPAL DE CETTE ETUDE ?

Notre étude est un essai prospectif contrôlé randomisé comparant 2 bras en parallèle. Cet essai est en ouvert, car seul l'évaluateur est en aveugle du traitement. Comme dans toutes les interventions, basées sur une interaction entre le patient et l'intervenant, ni le patient ni l'intervenant, ne peuvent être en aveugle du groupe d'allocation des sujets.

3.1.1 UNE VALIDITE INTERNE ELEVEE SELON LES CRITERES COCHRANE

3.1.1.1 FAIBLES RISQUES DE BIAIS COMME EVALUES AVEC LES CRITERES COCHRANE

Nous évaluons et discutons dans le tableau ci-dessous les risques de biais prévisibles des résultats de notre essai randomisé contrôlé à partir de ce qui est défini dans le protocole (8) selon l'outil de mesure des risques de biais de Cochrane tels que utilisés par French et Kennedy dans leur revue systématique (9)

Tableau 2. Évaluation des risques de biais prévisibles des résultats de notre essai randomisé contrôlé à partir de ce qui est défini dans le protocole (8) selon l'outil de mesure des risques de biais de Cochrane tels que utilisés par French et Kennedy (9)

Domaine	**Éléments détaillés pour le jugement** **Relevés dans le protocole (8) et commentaires supplémentaires éventuels**	**Risque de biais**
Biais de sélection		
Génération d'une séquence randomisée	-Randomisation stratifiée par minimisation avec un ratio de 1 :2 en faveur du groupe contrôle (un enfant dans le groupe expérimental pour 2 enfants dans le groupe contrôlé). Il n'était pas possible d'augmenter le groupe expérimental, nous avons donc augmenté seulement le groupe contrôle pour avoir une puissance de 80% en regard des hypothèses. -Randomisation générée par un programme informatique utilisant le logiciel SAS sur le centre coordinateur	Risque faible
Dissimulation de l'affectation (de l'anglais « Allocation concealment »)	-Randomisation gérée par le centre coordonnateur de l'étude indépendant des centres investigateurs -L'algorithme a été créé et est géré par un statisticien indépendant. Il n'est pas connu des investigateurs qui incluent. De plus, dans la randomisation par minimisation que nous avons mise en place, la probabilité d'attribution des traitements est modifiée en fonction des déséquilibres existant entre les groupes à l'inclusion au niveau de certaines caractéristiques de base. Par rapport à une randomisation par bloc elle rend plus difficile, voire impossible, la prédiction de la randomisation par les investigateurs qui incluent -L'investigateur est informé par mail personnel du résultat de la randomisation, qui planifiera de recontacter la famille pour leur proposer une intervention avec l'ESDM ou un simple suivi selon le groupe d'allocation de l'enfant.	Risque faible

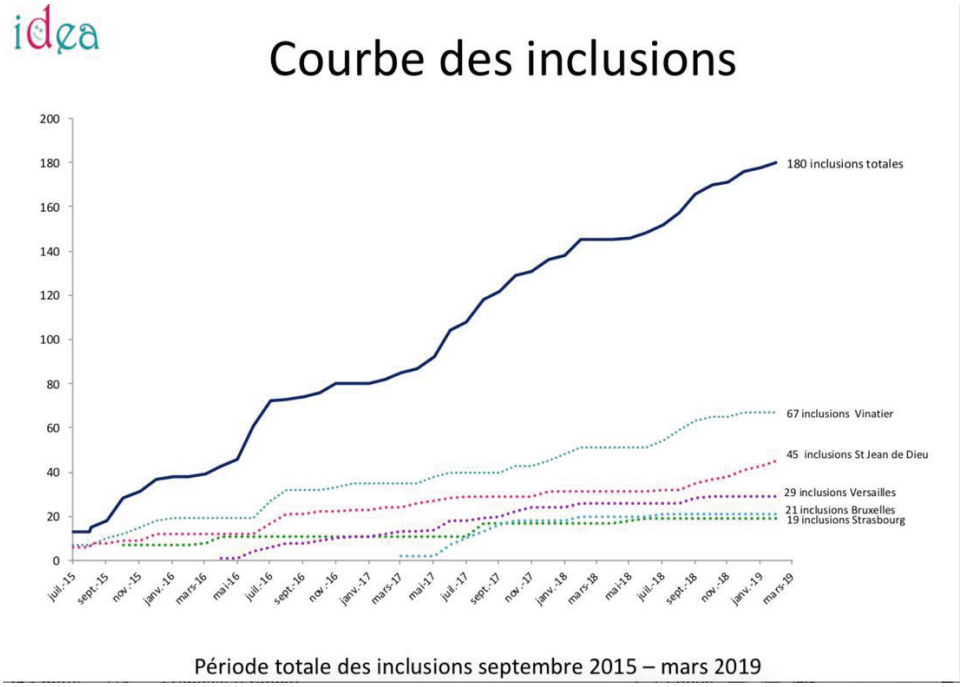
	- Le groupe de randomisation attribuée au patient n'est pas révélé juste au moment de l'intervention car il faut programmer un RV pour expliquer l'intervention ESDM et la signature d'un nouveau consentement lorsque les familles donnent leur accord pour participer.	
Biais de performance		
Participants et intervenants en aveugle de l'intervention reçue par le participant	Comme dans toutes les interventions précoces et celles basées sur la relation entre l'intervenant et le participant, ni les intervenants ni les parents ne peuvent être en aveugle du groupe d'allocation de l'enfant. Commentaires : Les parents des enfants inclus dans le groupe expérimental et les intervenants du groupe expérimental ne peuvent pas être en aveugle de l'intervention que reçoit l'enfant du groupe expérimental. Dans ce design en Zelen modifié, les parents du groupe contrôle ne sont pas, normalement, au courant qu'il y a un groupe expérimental et donc pas au courant que leur enfant n'a pas le groupe expérimental. Seuls les parents des enfants inclus dans le groupe expérimental savent que leur enfant a été tiré au sort pour faire partie du groupe expérimental appliquant l'ESDM.	Risque élevé comme tous les essais randomisés contrôlés avec une intervention de ce type
Biais de détection/ de mesure		
	-Le critère de jugement principal, le développement global de l'enfant, mesuré avec l'échelle de Mullen, est une observation directe de l'enfant à partir d'une passation structurée. La passation et la cotation se font par un évaluateur en aveugle du groupe d'allocation de l'enfant -La mesure du critère de jugement est réalisée de façon identique dans les deux groupes - L'évaluateur qui évalue n'est pas impliqué en intervention - Il est reprécisé aux parents et autres personnes susceptibles de communiquer avec la psychologue en insu du traitement, qu'il est important de ne pas informer la psychologue qui évalue l'enfant de l'intervention que reçoit l'enfant -Certains critères de jugement secondaires sont également évalués à partir d'observations directes de l'enfant, réalisées par un évaluateur en aveugle du groupe d'allocation de l'enfant. C'est le cas de l'évaluation de la sévérité des signes autistiques avec l'échelle d'observation	Risque faible

	et de diagnostic de l'autisme (ADOS) (Lord, 1989), c'est aussi le cas de l'échelle d'observation du changement dans la communication sociale (BOSCC) (Gradzinsk XXX). -D'autres critères de jugement sont évalués à partir d'auto-questionnaires remplis par les parents qui ne sont pas en aveugle de l'intervention reçue par l'enfant comme l'échelle d'adaptation au quotidien de Vineland version 2	
Biais d'attrition		
	-Les analyses sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires seront faites en intention de traiter, selon leur groupe d'allocation, sans tenir compte du fait qu'ils aient suivi ou pas leur groupe d'allocation -Les attritions et les exclusions seront documentées dans le flow chart -Il n'y a pas d'analyse intermédiaire de prévue -Les données des deux groupes à l'inclusion seront présentées et la comparabilité sera évaluée. - Une analyse avec un modèle de régression linéaire à effets mixes sera utilisée pour l'analyse. Cette analyse traitera toutes les données disponibles et permet de solutionner le problème des données manquantes Le risque de perdu de vue ou d'arrêts de l'étude ont été pris en compte dans le calcul de la taille de la population.	Risque faible
Biais de sélection des données rapportées (report incomplet des données pré-spécifiées		
	-Toutes les données seront rapportées comme elles ont été décrites dans le protocole Commentaire : La difficulté à pouvoir recueillir toutes les données pré-spécifiées a été sous-estimée au début dans notre protocole. Elle nécessite de préétablir des protocoles avant le début de l'étude précis de passation des tests/ évaluations. Ces protocoles doivent être explicites au sujet de toutes particularités de la passation qui peuvent augmenter l'erreur de mesure des tests et/ ou le risque de perte de données. Ils doivent ainsi bien spécifier le rôle de chacun (Ex: rôle de l'ARC, rôle de la secrétaire, rôle du psychologue) et décrire les tâches de chacun. Un des problèmes rencontrés a été celui de récupérer des auto-questionnaires auprès des familles. Le seul moyen pour les récupérer a été d'établir un protocole, où la secrétaire donnait l'auto-questionnaire aux familles en salle des	Risque faible

	familles et le récupérait avant qu'il ne parte. Laisser l'auto-questionnaire aux familles s'est révélé très couteux en temps pour ensuite récupérer les données et un risque élevé de perte de donnée. La **présence d'une ARC** pour vérifier le suivi des protocoles et régulièrement faire des back-up de l'E-CRF était indispensable pour récupérer toutes les données.	
Autres sources de biais		
Les recommandations Cochrane laissent la personne qui évalue le niveau de preuve d'un traitement juge de ce qui est important d'évaluer comme autres biais. French et Kennedy(2017) ont choisis d'évaluer les biais suivants : étude de moins de 15 participants, études qui utilisent une randomisation en Cluster sans en tenir compte dans l'analyse, études qui n'ont pas pré-spécifiées le critère de jugement principal et les critères secondaires	-Notre étude a une puissance élevée comme nous le reverrons dans le paragraphe ci-dessous. Le protocole prévoyait que nous incluions 180 enfants et 180 enfants ont été inclus (Cf. figure XXX). -Les critères étaient bien pré-spécifiés dans le protocole publié (Touzet, 2017)	Risque faible

Selon les critères Cochrane tels que utilisés par French et Kennedy et notamment les autres biais qu'ils avaient choisis d'évaluer, le résultat sur le critère de jugement principal de notre essai randomisé contrôlé devrait être à faible risque de biais et avec une validité interne élevée (9).

Graphe 3 Courbe des inclusions de l'étude IDEA



3.1.1.2 FAIBLES AUTRES RISQUES DE BIAIS NON EVALUES DANS LA REVUE SELON LES CRITERES COCHRANE DE FRENCH ET KENNEDY (2017)

Dans la revue de French et Kennedy, certains éléments ne sont pas évalués car plus sujets à controverses. Ils peuvent pourtant amener des biais dans les résultats et des incertitudes de mesures importants qui diminueront la validité du résultat (9).

C'est le cas du choix délicat de la mesure du critère de jugement principal comme nous l'avons déjà discuté dans le chapitre 2 pour mesurer l'effet distal de notre traitement sur le TSA. Le choix de mesurer le développement avec l'échelle de Mullen est discutable mais relativement fiable (Cf. chapitre 2) lorsqu'il est administré par des professionnels formés. L'importance et la difficulté d'administrer de façon reproductible des outils mesurant des comportements sont trop souvent sous-estimées. L'ordre de passation ou encore le moment de la passation des évaluations peuvent avoir un effet sur les résultats et faire varier l'erreur de mesure. La façon d'administrer les évaluations comportementales chez des enfants particulièrement difficiles à évaluer, la marge que l'on se donne en termes de structuration, renforcement pour amener l'enfant à faire ce que l'on souhaite sont également source de variation de l'erreur de mesure. La fidélité d'administration des évaluations devrait être mesurée tout au long du protocole. Dans notre étude, toutes les évaluations directes comportementales sont filmées et permettront la double cotation de 10 % des vidéos et des scores de fidélité pour chaque test. La passation des auto-questionnaires a par contre été moins monitorée et ce biais sera noté dans la publication des résultats. En effet, on a pu observer qu'il y a eu des variations dans la passation des auto-questionnaires. Certains parents ont rempli seuls les auto-questionnaires

Cette revue n'évalue pas non plus comment l'adhérence au traitement est monitorée dans les études citées. Cela peut pourtant être un biais de suivi important. Comme vu dans le chapitre 2, l'adhérence,

dans le cas d'une intervention doit pouvoir être évaluée aussi bien en quantité qu'en qualité. Cela permettra de conclure sur la validité de notre résultat par rapport à la dose intervention effectivement reçue. Ceci est réalisé dans notre étude.

Cette revue notait comme à risque de biais élevé les études avec un N inférieur à 15 et relevait la faiblesse de puissance de la plupart des études. Seules 4 études sur les 48 études randomisées contrôlées retrouvées dans la littérature avaient un N entre 150 et 200 ce qui est un minimum en regard de l'imprécision des outils disponibles et de la variabilité inter-sujet élevée.

Nous rediscuterons ci-dessous l'importance de juger en plus la valeur des résultats en incluant leur puissance mais aussi de discuter le choix du groupe contrôle (lorsqu'il est décrit) et la validité externe des résultats.

3.1.2 VALEUR PREDICTIVE POSITIVE ELEVEE DU RESULTAT DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL DU FAIT D'UNE PUISSANCE A 90% DE NOTRE ETUDE

Un point fort important de notre étude est sa puissance (90%), et la prise en compte, non minimalisée, du risque de changement de groupe d'allocation dans ce design en Zelen (10%), et du risque de perdu de vue (10%) et le nombre de sujet inclus (N= 180 enfants) qui en découle.

3.2.2.1 RISQUE BIEN CONNU DE CONCLURE A TORT A UNE HYPOTHESE NULLE DANS UNE ETUDE DE FAIBLE PUISSANCE

La plupart des mesures de critère de jugement disponibles pour mesurer un changement dans le Trouble du Spectre de l'Autisme, ou l'interaction sociale peuvent faire espérer un effet faible à modéré et nécessite une population large pour avoir une puissance suffisante.

Dans l'étude de Fletcher-Watson relevée par French et Kennedy comme à faible risque, il utilisait comme mesure de premier critère de jugement le score total à l'échelle BOSCC (9,72,77). Il avait une population de 54 enfants. Lorsque nous avons voulu utiliser cette échelle comme mesure de critère de jugement principal le nombre de sujet nécessaire (à partir de l'écart-type selon les conseils d'Andrew Pickles, statisticien impliqué dans le développement de cette échelle mail du 15.02.2017) était très supérieur à 54 même avec des tailles d'effet faible. Dans le cas de Fletcher-Watson, il n'obtenait pas de résultat significatif et on pouvait faire l'hypothèse classiquement que leur étude manquait de puissance pour obtenir un résultat.

3.2.2.2 RISQUE MOINS CONNU DE CONCLURE A TORT A UNE DIFFERENCE ENTRE LES DEUX GROUPES DU FAIT D'UNE INFLATION DE L'ESTIMATION DE L'EFFET DE TAILLE DANS UNE ETUDE DE FAIBLE PUISSANCE

Moins connue est la valeur d'un résultat dit significatif alors que la puissance d'étude est faible. Le nombre de sujet dans de nombreuses études laissent douter de la puissance de ces études et donc de la valeur prédictive positive de leurs résultats (4,9). Par exemple, Dawson et ses collègues en 2010, avaient inclus 48 patients (24 en groupe contrôle, 24 en groupe expérimental) et leur premier critère de jugement était le score global standardisé (Early learning Composite Score) à l'échelle de Mullen. La

différence retrouvée entre les deux groupes était de 10,6 points, avec une valeur basale de 60 et une déviation standard de 15,3 dans le groupe contrôle et 24, 2 dans le groupe ayant reçu l'ESDM. Un effet faible à modéré avec une déviation standard 1,5 à 2 fois plus élevée, nécessitait forcément une population plus importante pour avoir une puissance à 90%.

On peut s'inquiéter que ce type de résultat, comme cela est fréquent dans la littérature scientifique soit le produit d'un phénomène appelé « Winner's Curse » que rapportent Button et ses collègues (82). Les auteurs obtiennent le résultat attendu mais du fait d'une inflation de l'estimation de leur effet de taille. En effet, avec une puissance d'étude très faible, seule une différence des résultats entre les deux groupes (taille d'effet) beaucoup plus large que ce qui pourrait être attendu en moyenne, peut être significatif. Ce résultat, obtenu par le hasard, n'aurait pas pu être retrouvé comme un résultat significatif dans une étude avec une puissance suffisante.

3.2.2.3 PUISSANCE ELEVEE DE NOTRE ETUDE EVITANT CES RISQUES

Une **faible puissance** entraine donc non seulement un **risque important de faux négatifs** mais aussi, lorsqu'un résultat est retrouvé malgré tout significatif (p<0, 5), un risque **d'inflation de l'effet de taille** avec une magnitude beaucoup plus élevé que ce qui pouvait être attendu en moyenne. Ce type d'étude, avec une faible puissance, et un résultat significatif, sont à risque de leurrer sur l'effet que l'on peut attendre d'une telle intervention. C'est ce que l'on pourrait craindre dans l'essai randomisé contrôlé de Dawson(5). La magnitude de l'effet pourrait dans le cas de l'étude de Dawson et ses collègues avoir été obtenue, uniquement du fait de la perte de vue de sujets ne s'améliorant pas suffisamment. Les données n'avaient en effet pas été traitées en intention de traiter (74).

La puissance (90%) de notre étude permettra donc d'éviter ces risques et favorisera un résultat du critère de jugement principal avec une forte validité interne.

3.1.3 GROUPE CONTROLE ET COMPARABILITE

Il est rarement mentionné précisément quelles sont la qualité et la quantité de l'intervention reçue par le groupe contrôle dans les essais randomisés contrôlés en intervention précoce chez les enfants avec un TSA. Ceci a pourtant une importance très importante. En effet la magnitude d'effet du groupe expérimental dépendra de l'efficacité du groupe contrôle.

3.1.3.1 GROUPES CONTROLES DANS LA LITTERATURE AUTRES QUE " AS USUAL"

En intervention dans le champ des TSA, il ne serait pas éthique de faire un groupe contrôle qui serait l'équivalent d'un "placebo" non actif. Il serait ainsi non éthique et impossible de proposer aux parents un groupe d'intervention où les intervenants joueraient, en un pour un, avec les enfants sans technique particulière et où les enfants ne recevraient aucune intervention dite spécifique et un groupe où les intervenants "joueraient", en 1 pour 1, le même nombre d'heure que l'autre groupe, avec les techniques ESDM. Il est recommandé d'intervenir précocement dans toutes les revues internationales. Certains modèles d'intervention sont plus recommandés que d'autres mais le jeu simple avec l'enfant, même de façon intensive, en 1 pour 1 n'est pas connu comme une intervention active.

Pour les mêmes raisons, un **groupe comparateur de type "liste d'attente"** est quelques fois mais rarement proposé ou possible. Seules des études d'intervention courte (3 mois) peuvent proposer d'avoir un groupe comparateur de type liste d'attente telle que celle de Fletcher-Watson et ses collègues (72). Il est alors possible de proposer l'intervention ensuite à l'autre groupe.

Il est rarement utilisé un **comparateur actif**, c'est le cas dans une étude contrôlée non randomisée de Giacomo Vivanti et ses collègues (57). Ils comparent un groupe recevant une intervention ESDM à un groupe recevant une intervention structurée comportementale type ABA.

Dans une étude de Bearss et ses collègues avait le **design assez optimal** de leur groupe contrôle (50). Dans cette étude, ils mesuraient l'efficacité d'une formation des parents à la gestion des troubles du comportement type hétéroagressivité associé au TSA chez des enfants de 3 à 7 ans sur une durée de 6 mois. Ce type d'intervention étant de faible intensité, ils avaient précautionneusement balancé lors de la randomisation le nombre d'enfant recevant une intervention intensive. 23 enfants sur les 180 enfants inclus avec TSA et troubles du comportement étaient dans une école avec un programme intensif en début de traitement. Par ailleurs, la formation dans le groupe intervention se faisait en 12 sessions. Avec la même intensité, le groupe contrôle recevait également 12 sessions d'information sur les TSA (et non pas de formation sur la gestion des troubles du comportement associé au TSA). L'information de type psycho-éducation ou éducation thérapeutique que recevait le groupe contrôle était décrite et contrôlée pour qu'il n'y ait pas de biais de contamination. Ce design permettait de conclure de façon plus sûre sur le fait que la différence entre les deux groupes était due à l'apprentissage de technique pour gérer les troubles des comportements.

3.1.3.2 GROUPES CONTROLES "AS USUAL"

La plupart du temps le groupe contrôle est le traitement qui est proposé habituellement (« as usual »). C'était le cas des essais randomisés contrôlés de Dawson et ses collègues en 2010 et de Green et ses collègues en 2010 également. Un **groupe contrôle « as usual »** entraine une **forte hétérogénéité** du groupe contrôle. Il est d'autant plus important d'avoir un critère de jugement « dur » évalué de façon indépendante et en insu. Le « traitement habituel » est considéré comme un traitement qui n'a pas été évalué et dont on ne connait pas l'efficacité, qui est supposée faible et équivalent à « pas de traitement » (68).

Dans l'article de Dawson et ses collègues (2010), il était dit que le groupe contrôle recevait un nombre d'heure similaire au groupe intervention. Eric Fombonne dans son analyse critique de cette étude dit que les enfants du groupe expérimental recevaient de façon significative en fait plus d'heure d'intervention que les enfants du groupe contrôle(74). Ceci pouvait remettre en cause que l'effet dans le groupe expérimental serait dû à l'ESDM plutôt qu'à un nombre d'heure supplémentaire.

Le contenu du groupe contrôle n'était pas exactement publié. Il était précisé que les interventions du groupe contrôle étaient soient en groupe soit en individuel ce qui n'est pas équivalent en termes d'intensité. Pour comparer les interventions en termes de quantité à intensité équivalente, ils faisaient une estimation. Ils transformaient le temps d'intervention groupal en temps d'intervention individuel selon l'équation suivante :

> Temps d'intervention individuel = (temps d'intervention groupal/ le nombre d'intervenant par enfant)

Le temps d'intervention ne dit pas la qualité et le type de l'intervention mise en place. Comme le souligne French et Kennedy la majorité des études en intervention précoce ont été réalisées aux Etats-Unis où les enfants reçoivent depuis les années 1970 des interventions dans des écoles ou équivalents de crèche ou à domicile des interventions structurées et éducatives (9). Les interventions reçues par les groupes contrôles sont pas les mêmes dans tous les pays ni même toutes les régions (ex : plus d'orthophonistes disponible dans la métropole lyonnaise qu'autour de Versailles selon les observations des cliniciens).

3.1.3.3 GROUPE CONTROLE "AS USUAL " DE NOTRE ESSAI RANDOMISE CONTROLE ET ESTIMATION DES TEMPS D'INTERVENTION DANS CHAQUE GROUPE : VERS UNE ECHELLE POUR MESURER LES TEMPS D'INTERVENTION ESTIMES PAR LES PARENTS EN QUALITE ET QUANTITE

Le groupe contrôle de notre essai randomisé contrôlé recevra des interventions variées disponibles auprès des structures existantes (CMP, CMPP, CAMSP, SESSAD, PCPE) et des libéraux et réseaux de libéraux. Le groupe intervention peut aussi mettre en place des interventions disponibles en plus de l'intervention sur l'unité Denver. Ainsi certains enfants recevant 12 heures par semaine d'intervention Denver, reçoive aussi en plus ½ heures par semaine d'orthophonie en libéral. Le point fort de notre groupe contrôle c'est que nous recueillons de nombreuses données pour évaluer les interventions que reçoivent les enfants dans les deux groupes. Nous relevons aussi bien le temps passé en crèche ou à l'école avec ou sans AVS (intervention générale pour le développement de l'enfant) que le temps passé chez l'orthophoniste. La précision va jusqu'à savoir si l'orthophoniste par exemple qui intervient auprès de l'enfant guide les parents vers certaines techniques ou pas et lesquelles.

Nous pourrions, ainsi par exemple, avoir pour un enfant du groupe contrôle obtenir les résultats suivants :

-8,5 heures par semaine en crèche avec ratio 1 adulte pour 5 enfants

-2 fois par semaine ½ heure d'orthophonie avec guidance parentale

-1 groupe hebdomadaire sur son CMP pendant 1H30

-1 visite par mois chez le psychologue formé à l'ABA qui guide les parents

Nous décrirons notamment les résultats des mesures suivantes dans chaque groupe

-Une mesure des temps d'intervention spécifique en individuel (Ex: orthophonie, psychomotricité, psychologue)

-Une mesure des temps d'intervention groupaux et une mesure de leur équivalence en temps individuel

-Une mesure des temps d'intervention générale en milieu de socialisation (crèche-nourrice/ école) et leur équivalence en temps individuel

-Une mesure estimée des temps où l'enfant est en individuel avec un de ses aidants naturels (temps estimé à partir du planning donné par les parents avec les temps de garde de l'enfant et le nombre d'enfant et d'adulte à la maison)

-Une mesure globale des temps d'intervention spécifiques en équivalence en temps individuel

-Une mesure globale des temps d'intervention généraux en équivalence en temps individuel

Seul dans le groupe recevant l'ESDM, les temps d'intervention conduite par les parents en dehors des temps de présence des professionnels sont monitorés.

Il est demandé aux parents d'enfant recevant l'ESDM tous les ans les 2 questions suivantes :

Temps passé par les parents à faire du DENVER sans professionnels :

-Combien de temps par jour et /ou par semaine, estimez-vous faire du DENVER avec votre enfants sans la présence de professionnels ? (exemple : temps spécifique dégagé avec l'enfant pour une puzzle…)

-Dans quelle proportion utilisez-vous les principes du DENVER dans les activités habituelles du quotidien ? (Exemple : principes du DENVER mis en pratique dans des activités habituelle du quotidien en mangeant, en se lavant…)

Les réponses sont recueillies en pourcentage de temps.

Les parents du groupe contrôle ne sont pas interrogés sur le fait qu'ils mettent en place ou pas une intervention à domicile conduite par eux-mêmes ou encore essayent de mettre en place des techniques travaillés avec leur orthophoniste comme cela se fait quelques fois mais encore rarement en pratique.

Il aurait été intéressant d'avoir une mesure de l'intervention en qualité et quantité estimée mise en place par les parents du groupe contrôle. L'implication des parents eux-mêmes dans l'intervention de leur enfant a potentiellement un impact sur le développement de leur enfant. Il serait intéressant pour obtenir une telle mesure de réaliser une étude qualitative pour interroger des parents sur ce qu'ils appellent "intervenir" auprès de leur enfant. Les résultats de cette étude qualitative pourraient ensuite permettre de développer une échelle quantitative dont il faudrait évaluer alors la fidélité et la validité à mesurer l'intervention réalisée par les parents. Nous aurions également pu poser des questions courtes aux parents et évaluer leur réponse avec une méthodologie quantitative et qualitative.

Les interventions décrites dans les deux groupes pourront être décrites très précisément et permettront de discuter nos résultats finaux. Le design de cette étude ne permettra pas de comparer des techniques entre elles. Il permettra uniquement d'évaluer si une intervention assez intensive de type ESDM permet de plus améliorer le développement des enfants avec TSA que ce qui se fait habituellement. On peut d'ores et déjà s'attendre à des temps d'intervention différents selon les centres d'investigations du fait des différences de répartition de l'offre de soin.

3.2 ÉVALUATION DE LA PERTINENCE CLINIQUE ET DE LA COHERENCE EXTERNE DE NOS RESULTATS SI NOUS OBTENONS UN RESULTAT SIGNIFICATIF ET EVALUATION DU RATIO BENEFICE-RISQUE

La pertinence clinique ("Clinical relevance") est définie dans le livre de Michel Cucherat et ses collaborateurs (p.287) de la façon suivante (68) : Elle "permet de s'assurer que le bénéfice apporté par le traitement est suffisamment important et concerne un critère cliniquement pertinent, que le bénéfice/ effets indésirables est acceptable et que le résultat est informatif pour les situations de la pratique courante (résultat extrapolable)".

Nous avons déjà évalué et discuté précédemment la pertinence de l'objectif de cette étude, de son critère de jugement, du groupe contrôle. Nous avons également déjà commencé à évaluer la praticabilité ou la faisabilité de l'intervention évaluée dans le chapitre 2 et nous poursuivrons la discussion dans le paragraphe sur la transférabilité et la durabilité.

Pour rappel, l'hypothèse que nous avons faite d'obtenir une différence de 15 points au quotient développementale de l'échelle de Mullen entre nos deux groupes peut être vue comme pertinente d'un point de vue clinique. Elle reflète un gain clinique qui serait approximativement l'équivalent d'un écart-type à la moyenne. Basé sur l'expérience clinique, une telle différence de QD entre 2 enfants, reflète des capacités nettement différentes en termes de langage, intelligence et motricité.

3.2.1 EVALUER LA PRECISION DE NOTRE RESULTAT ET LA TAILLE D'EFFET

Nous savons déjà que la réponse des enfants à ce traitement peut être variable et que l'on peut estimer, que l'intervalle de confiance sera assez large. L'intervalle de confiance est un des indicateurs qui permet d'établir la précision de notre résultat et son intérêt clinique. Un ICC à 95 % entre 5 et 25 points par exemple, ne pourrait pas faire exclure que la différence d'efficacité entre nos deux traitements n'est pas 5 et donc remettre en question l'intérêt de mettre une telle intervention en place pour un effet si faible. Si l'intervalle de confiance incluait le zéro, comme dans l'étude de Green et ses collaborateurs en 2010, on ne pourrait pas exclure qu'il n'y ait pas de différence d'effet entre les deux groupes. A l'inverse si notre résultat n'était pas significatif, mais que l'intervalle de confiance incluait une borne supérieure proche de 25 points par exemple, nous ne pourrions pas conclure à l'absence d'effet de l'intervention avec l'ESDM.

La taille de l'effet (« Effect size) sera mesurée. Une taille d'effet à 2 signifierait que 50 % des enfants ayant reçu une intervention ESDM aurait un quotient développemental significativement supérieur à celui des enfants du groupe contrôle. Ce type d'effet n'est jamais obtenu dans les interventions comportementales. L'effet retrouvé dans la plupart des études en intervention précoce dans le champ des TSA est faible à modéré et donc entre 0.2 et 0.79 (9,25).

Il est important d'avoir ces données en tête pour évaluer la pertinence clinique de notre résultat.

3.2.2 PEUT-ON MESURER LE BENEFICE RISQUE ?

3.2.2.1 Y A-T-IL DES RISQUES DANS UNE INTERVENTION COMPORTEMENTALE ET DEVELOPPEMENTALE BASEE SUR DES ACTIVITES LUDIQUES AVEC L'ENFANT ?

Il est difficile de penser en termes de risque lorsque l'on regarde des vidéos de thérapie appliquant l'ESDM. Les enfants sont souriants semble jouer avec un adulte. En pratique, même si cliniquement et subjectivement, on peut observer qu'ils ont l'air majoritairement content de venir en thérapie, on pourrait aussi faire l'hypothèse qu'ils sont aussi soumis à un rythme, à des contraintes et à un face à face avec un adulte 12 heures par semaine au minimum. Ils sont fréquemment plus frustrés que s'ils restaient seuls chez eux à répéter des comportements qu'ils apprécient.

On pourrait faire l'hypothèse que ceci leur amène un stress plus néfaste que bénéfique à leur développement. Il est donc important de mesurer l'évolution des troubles du comportement, une aggravation de la symptomatologie autistique ou encore du sommeil et de l'alimentation qui peuvent chez un enfant non verbal être des indicateurs de souffrance.

Par ailleurs, notre intervention demande à certains enfants et parents de nombreux aller-retours en voiture. Un enfant trop stressé, trop fatigué pourrait aussi avoir plus de risque de chutes, de maladies etc… Il est donc important de rapporter systématiquement les effets indésirables quels que soient les liens que l'on peut faire avec l'intervention en cours. Ceci est rarement fait dans les études en intervention précoce (50). De même, il pourrait même se discuter de rapporter des évènements indésirables chez les parents qui accompagnent les enfants dans cette intervention et la mettent en place.

Il est souvent admis sans données que l'intervention précoce ne sera forcément que positive (23,83).

3.2.2.2 MESURE-T-ON LE BENEFICE RISQUE DANS NOTRE ETUDE ?

Notre critère de jugement est le développement global de l'enfant. Si nous montrons que le groupe expérimental se développe plus vite que le groupe contrôle, on peut estimer que les potentiels effets « indésirables » de notre intervention ont été contre balancés par les effets bénéfiques.

Cela ne nous dira pas si, certaines composantes de notre intervention en plus ou en moins, le nombre d'heure d'intervention étaient adéquates et si nous n'aurions pas pu avoir plus de bénéfices et éviter certains effets indésirables.

Nous aurons également d'autres indicateurs, tels que la qualité et la quantité du sommeil, la qualité de l'alimentation, les troubles du comportement, la qualité de vie des parents, la satisfaction et l'acceptabilité des parents qui nous permettront de discuter le ratio bénéfice-risque.

3.2.3 QUELLE EST LA COHERENCE EXTERNE PREVISIBLE DE CES RESULTATS ?

3.2.3.1 EFFICACITE (« EFFICACY ») OU EFFICACITE CLINIQUE REELLE (« EFFECTIVENESS »)

Il a été discuté par Tony Charman, un des reviewers du protocole dans BMJ open le fait que notre essai randomisé contrôlé était un essai d'efficacité (efficacy) et non pas d'efficacité clinique (effectiveness).

Dunn et ses collègues dans leur revue méthodologique définissent l'efficacité comme l'effet de recevoir le traitement. A la différence, l'efficacité réelle clinique pour le patient est l'effet de se voir alloué un traitement dans un essai randomisé contrôlé (62).

L'efficacité réelle clinique sur un patient dans la population générale sera d'autant plus valide si l'essai a été réalisé dans une population représentative de la population générale et l'intervention réalisée en pratique communautaire.

Nous avons défendu que notre étude puisse être considérée comme étant réalisée en pratique communautaire. Elle permettait donc une mesure de l'efficacité clinique. Elle a certes été réalisée en services universitaires mais ces services reçoivent une population tout venant et ont dans une pratique qui peut être considérée comme courante.

Nous reviendrons par contre dans le chapitre sur la transférabilité sur les éléments à prendre en compte.

3.2.3.2 REPRESENTATIVITE DE NOTRE POPULATION

Comme déjà mentionné, notre population était issue d'un recrutement assez large via les PMI, médecins généralistes en 1ère ligne ou encore des psychiatres ou neuropédiatres de 2nde ligne (CMP, Service de neuropédiatrie).

Par ailleurs, les critères d'inclusion permettaient d'inclure de façon large des enfants avec un TSA. Les limites étaient imposées par celles des tests de l'ADI et de l'ADOS. Ces outils ne sont pas les plus simples à utiliser en pratique courante. Il pourrait être discuté d'utiliser des outils plus rapides et plus simples pour augmenter le niveau de pragmatique de notre essai.

Seuls les enfants avec un QD inférieur à 30 n'étaient pas pris en compte. Cette limite était aussi celle en dessous de laquelle il est difficile de faire la différence entre un enfant avec un trouble du développement intellectuel isolé ou associé à un trouble du spectre de l'autisme.

Nous n'excluions pas les enfants avec un potentiel ou avéré syndrome génétique si cela ne les empêchait pas de suivre l'intervention. Seuls les enfants avec un trouble neurologique ou somatique instable n'étaient pas inclus.

On peut donc estimer que les résultats obtenus dans notre population seront extrapolables à une population plus générale d'enfant avec un TSA âgé de moins de 3 ans à l'inclusion. C'est une population bien différente d'une population qui aurait demandé à recevoir une intervention précoce de type développementale ou comportementale comme discuté dans le chapitre 3.2.1. Du fait de notre design en Zelen, ils n'étaient pas au courant de cette possibilité et ne venaient pas dans le but d'obtenir une intervention précoce de type ESDM.

3.2.3.3 RESULTATS ECOLOGIQUES ?

Nous ne reprenons ce que nous avons déjà rapporté au sujet du choix du critère de jugement. Un autre élément qui peut être pris en compte, dans le choix, est de chercher à avoir une mesure la plus écologique possible. Cela veut dire une mesure qui reflète les compétences de l'enfant dans son milieu de vie habituel et pas seulement ses compétences sur un centre d'évaluation dans un protocole particulier (7,22). Nous avons déjà discuté le possible effet d'apprentissage du test de l'échelle de Mullen (74).

3.2.3.4. INFORMATIVITE DES PERDUS DE VUE ET DES CHANGEMENTS DE GROUPE

Notre nombre de sujet nécessaire pour avoir une puissance suffisante a pris en compte le risque de perdus de vue ou sorties prématurées ainsi que les changements de groupe (« switch »).

Nous avons actuellement 10 sorties prématurées parmi les contrôles sur l'ensemble des 180 enfants des 5 centres. Une sortie prématurée concernera un enfant du groupe ESDM pour cause de déménagement des parents (Emménagement dans leur nouvelle maison récemment construite). Une famille a refusé l'intervention ESDM pour que leur enfant soit plus scolarisé (switch). Un enfant contrôle a été pris en intervention ESDM (Pression auprès de l'administration de la part de la famille qui a été informée de la possibilité d'intégrer le groupe ESDM).

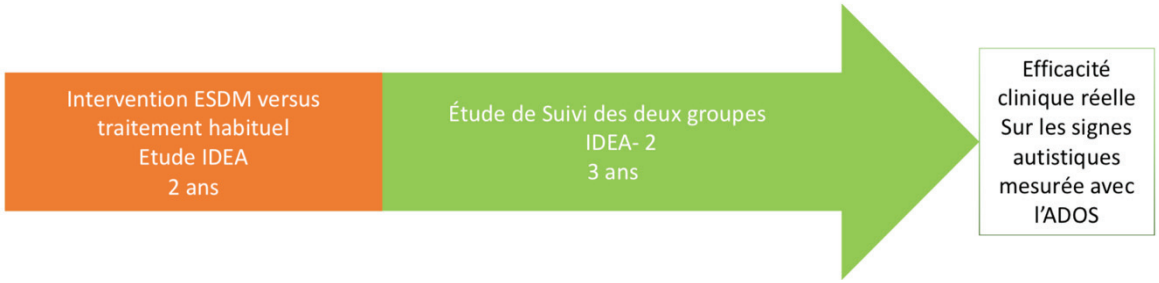
Les perdus de vue dans le groupe contrôle étaient dus à des familles qui ne voyaient plus l'intérêt des évaluations ou habitaient trop loin.

L'analyse de switch est particulièrement intéressante en termes d'attente des familles et orientation des choix politiques. Nous en rediscuterons dans le chapitre sur la transférabilité et la durabilité.

3.2.3.5 LA PERTINENCE CLINIQUE A COURT OU A LONG TERME ?

Nos résultats seront traités en intention de traité dans la première analyse et permettront de conclure sur l'efficacité clinique, en pratique, et pas l'efficacité du traitement en lui-même sur le TSA. La pertinence clinique de notre résultat à court terme sera importante mais c'est le résultat à plus long terme qui sera le plus pertinent pour l'individu et sa famille.

Il est donc très important de poursuivre les évaluations à long terme. Il est proposé à l'ensemble des enfants de l'étude IDEA de poursuivre les évaluations. Ils seront réévalués 5 ans après l'inclusion initiale.



3.3 IMPACT OF THE EARLY START DENVER MODEL ON THE COGNITIVE LEVEL OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER: STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL USING A TWO-STAGE ZELEN DESIGN.

TITLE

Impact of the Early Start Denver Model on the cognitive level of children with autism spectrum disorder:

Study protocol for a randomised controlled trial using a two-stage Zelen design.

AUTHORS

Sandrine Touzet, 1,2

Pauline Occelli, 1,2

Carmen Schröder, 3,4

Sabine Manificat, 5

Ludovic Gicquel, 6,7

Razvana Stanciu, 8

Marie Schaer, 9

Marie-Joelle Oreve, 10

Mario Speranza, 10,11

Angelique Denis, 1,2

Amelie Zelmar, 1,2

Bruno Falissard, 12,13

Nicolas Georgieff, 14,15

Stephane Bahrami, 11, 16

Marie-Maude Geoffray*, 14,15

The IDEA Study Group.

*Corresponding author:

Email address: marie-maude.geoffray@ch-le-vinatier.fr

The IDEA study group:

Lyon – CH du Vinatier: Marie-Maude Geoffray, Nicolas Georgieff, Stéphane Grisi, Stéphanie Marignier, Jean-Marc Useo, Alain Pourrat, Chloé Peter, Flavia Mengarelli, Natacha Gallifet, Fanny Rumillat, Gaelle Tenant ;

Lyon – CH Saint Jean de Dieu: Sabine Manificat, Sandrine Sonié, Marc Zimmerman, Valérie Malo, Céline Grosmaître Jacob ;

Versailles - Paris: Stéphane Bahrami, Bruno Falissard, Marie-Joëlle Oreve, Mario Speranza, Camille Queste ;

Poitiers: Ludovic Gicquel, Florence Raffeneau, Sophie Gilet, Mélanie Ammeloot ;

Strasbourg: Anne Danion-Grilliat, Emilie Florence, Carmen Schröder, Valérie Vecchionacci, Emilie Florence, Lucie Janssen, Anna Dubrovskaya, Monique Rohmer, Bénédicte Lambs ;

Bruxelles: Véronique Delvenne, Razvana Stanciu, Sophie Carlier, Lesley Ducenne ;

Genève: Marie Schaer ;

Lyon - HCL: Cyrille Colin, Angélique Denis, Pauline Occelli, Sandrine Touzet, Amélie Zelmar, Laeticia Bouveret.

Institutional addresses / Author affiliations:

1. Hospices Civils de Lyon, Pôle Information médicale Evaluation Recherche, Lyon F-69003, FR
2. Université de Lyon, Laboratoire Health Services and Performance Research (HESPER) EA 7425, Lyon F-69008, FR
3. Hopitaux universitaires de Strasbourg, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Strasbourg F-67000, FR
4. Strasbourg University, CNRS UPR 3212 - Team 9, Strasbourg F-67000, FR
5. Centre Hospitalier Saint Jean de Dieu, Lyon F-69008, Rhône-Alpes, FR
6. Centre Hospitalier Spécialisé Henri Laborit, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Saint Benoît F-86280, FR
7. Université de Poitiers, Child and Adolescent Psychiatry Department, Unité de Recherche Clinique, Poitiers F-86000, FR
8. Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Université Libre de Bruxelles 1020, BE
9. University of Geneva, Office Médico-Pédagogique, Geneva, CH

10. Centre Hospitalier de Versailles, Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Le Chesnay F-78150, FR

11. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, EA 4047 HANDIReSP, Versailles F-78000, FR

12. Université Paris-Sud, CESP, INSERM, UVSQ, Université Paris-Saclay, U1178, Maison de Solenn, Paris cedex 14, FR

13. Hôpital Paul Brousse, Department of Public Health, AP-HP, Villejuif F-94800, FR

14. Centre Hospitalier le Vinatier, Department of child and adolescent psychiatry, Bron F-69500, FR

15. Université de Lyon, Bron F-69500, FR

16. Hôpital Raymond-Poincaré, CIC 1429, INSERM, AP-HP, Garches F-92380, FR

ABSTRACT

Introduction: Early intervention for autism spectrum disorder (ASD) in the European French-speaking countries is heterogeneous and poorly evaluated to date. Early intervention units applying the Early Start Denver Model (ESDM) for toddlers and young children with ASD have been created in France and Belgium to improve this situation. It is essential to evaluate this intervention for the political decision-making process regarding ASD interventions in European French-speaking countries. We will evaluate the effectiveness of 12 hours per week ESDM intervention on the cognitive level of children with ASD, over a 2-year period.

Methods and analysis: The study will be a multicentre, randomised controlled trial, using a two-stage Zelen design. Children aged 15 to 36 months, diagnosed with ASD and with a Developmental Quotient (DQ) of 30 or above on the Mullen Scale of Early Learning (MSEL) will be included. We will use a stratified minimisation randomization at a ratio 1:2 in favour of the control group. The sample size requires is 180 children (120 in the control and 60 in the intervention group). The experimental group will receive 12 hours per week ESDM by trained therapists 10 hours per week in the centre and 2 hours in the toddlers' natural environment (alternatively by the therapist and the parent). The control group will receive care available in the community. The primary outcome will be the change in cognitive level measured with the DQ of the MSEL scored at 2 years. Secondary outcomes will include change in autism symptoms, behavioural adaptation, communicative and productive language level, sensory profile, and parents' quality of life. The primary analysis will use the intention-to-treat principle. An economic evaluation will be performed.

Ethics and dissemination: this protocol adheres to the SPIRIT Checklist. Approval for the study protocol (Protocol V.1.1, 19/Mars/2015) was obtained from the Ethics Committee of the university hospital of Lyon, the French Institutional Review Board and Data Protection Agency. Ethics approval was also obtained from the Belgium Institutional Review Board. Findings from the study will be disseminated through peer reviewed publications and meetings.

Trial registration number: NCT02608333 (clinicaltrials.gov).

Strengths and limitations of this study

- The study population will be recruited from the general population of children with autism spectrum disorder (ASD) which strengthens the external validity of the study.
- The Early Start Denver Model (ESDM) will be conducted for 12 hours per week: 10 hours in an intervention unit and 2 hours in the toddlers' natural environment (home, nursery, or pre-school) encouraging generalisation of theirs skills.
- An innovative two-stage Zelen design will be used to avoid the disappointment of parents whose children are followed in the control group; these parents will not be informed of the ESDM intervention among other children.
- Blinding of participants will not be feasible due to the nature of the intervention; the evaluators will, however, be blinded to the intervention.
- An economic add-on evaluation will be performed to put direct and indirect costs against clinical and social outcomes.

INTRODUCTION

Background and rationale

Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous developmental disorder with impairments in reciprocal social interaction and communication, a restricted repertoire of interests and behaviours, and atypical sensory reactivity.[1] The clinical presentation of ASD is frequently associated with intellectual disability and other developmental disorders, such as attention deficit hyperactivity disorders, and specific motor and language disorders.[1,2] Overall ASD prevalence is about 0.7% to 1%.[3,4] The prognosis involves individuals, families, and society.[5,6,7]Early intervention for ASD in European countries is heterogeneous and poorly evaluated to date.[8] In French-speaking European countries, most children and their families have access to a public consultation centre specialised in autism. Families and children have regular consultations with a public psychologist or child and adolescent psychiatrist, but meeting schedules vary greatly (weekly, monthly or once a quarter). Moreover, children can also have speech and language therapy and/or occupational therapy and/or individual or group psychotherapy. Occupational therapy and individual or group psychotherapy are frequently based on psychoanalytic or psychodynamic traditions.[9] Additional interventions may include behavioural therapies or the principles of Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children (TEAACH).[10] Group psychotherapy is a relationship based intervention in small groups (3 to 4 children for 2 adults), generally conducted in sessions of 1hr30, twice a week. Of all interventions, speech and language therapies are those most frequently reported. [8] These therapies can vary in frequency (30 minutes per session and up to four times per week). All these different treatments can be delivered in public or private centres. Most are refunded by social national funds and mandatory health insurance.

With regards to schooling, children have access to regular preschool with an optional special needs assistant or they may attend special preschools for children with more severe disabilities. In France, the majority of children with ASD below the age of four have less than four hours interventions per week

and go to preschool with a special needs assistant. Educational professionals are connected with healthcare professionals.

An early comprehensive, intensive, behavioural intervention may improve the children's developmental trajectory.[11,12] Among the various early interventions, the Early Start Denver Model (ESDM) has the advantage of having been developed for young non-verbal children with ASD.[13] The ESDM is a comprehensive developmental and behavioural intervention aiming to promote optimal social interactions between the child and their environment to enable the child to learn from their environment. It integrates applied behaviour analysis with developmental and relationship-based approaches. The ESDM involves a therapist who individually interacts with the child; parents or other childcare professionals (e.g. nursery/pre-school) can be taught ESDM techniques to use them in daily life and thereby improving generalisation of the children's skills. ESDM delivered at home 20 hours per week has demonstrated significant gains in the cognitive level of toddlers.[14] The ESDM methodology is precisely detailed in a manual, including a fidelity rating scale, and rigorous training.[13]

Since 2011, early intervention units applying the Early Start Denver Model (ESDM) for toddlers and young children with ASD have been created in France and Belgium to improve early intervention in French-speaking countries. In these intervention units, 12 hours per week ESDM intervention is provided through public funding. The effectiveness of 12 hours per week ESDM has yet to been demonstrated;[12,15] It is, therefore, essential to evaluate this in a population of young children with ASD in order to provide data for the political decision-making process regarding ASD interventions.

Objectives

The main objective is to evaluate effectiveness of 12 hours per week ESDM on the cognitive level in children aged 15-36 months with ASD. Cognitive level will be assessed through the Developmental Quotient (DQ) of the Mullen Scale of Early Learning (MSEL). The secondary objective is to measure the

effectiveness on autism symptoms, behavioural adaptation, communicative and productive language levels, and sensory profiles. Parents' quality of life will be also assessed. An economic evaluation will be performed to put direct and indirect costs against clinical and socio-economic outcomes.

METHODS/DESIGN

Study design

The study will be a multicentre, randomised controlled trial, using a two-stage modified Zelen design (Figure 1).[16,17] The experimental group will consist of toddlers with ASD receiving 12 hours per week ESDM and the control group will consist of toddlers with ASD receiving care available in the community.

Core trial information is presented in Table 1 (WHO Trial Registration Data Set).

Setting

The study will be conducted in France (5 centres) and in Belgium (1 centre). The centres are located in university or general hospitals. All centres have an ASD diagnostic unit and a separated ESDM unit. They receive a French-speaking population including socioeconomically disadvantaged groups.

Participants

Inclusion criteria

Children will be included if they meet the following criteria: (1) diagnosis of ASD based on the Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) criteria; (2) diagnosis of ASD on the Autism Diagnosis Observation Schedule (ADOS-2) [18] and Autism Diagnosis Interview (ADI-R) for toddlers (we will include children above or equal to 13, which is the research cut-off) [19,20]; (3) aged between 15 and 36 months; (4) DQ of 30 or above at the MSEL; (5) family living within 40 minutes of an ESDM unit.

Exclusion criteria

Exclusion criteria will be as follows: (1) serious neurological or physical condition, such as epilepsy requiring medication or severe sensory impairment presented by the child that would interfere with the intervention; (2) diagnosis of Rett syndrome; (3) family unavailable for a regular follow-up and intervention.

Intervention conducted in the experimental group: 12 hours per week ESDM

Eligibility criteria for ESDM therapists

Therapists will be speech language therapists, occupational therapists, clinical nurses, and psychologists – all specialised in autism. They will all have received formal ESDM training. To ensure treatment fidelity, all therapists will have to have a score above 80% on the ESDM fidelity scale, verified once a year by an official instructor.[21]

ESDM description

The intervention will be provided 10 hours per week at the intervention unit and 2 hours per week in the toddlers' natural environment (home, nursery, preschool). Therapists will apply the ESDM principles outlined in the manual.[13] According to the manual, 20 to 25 behavioural and developmental objectives will be set every 12 weeks based on observations made by therapists and parents. ESDM intervention will be modified according to the child's development as detailed in the ESDM manual.

ESDM is an individualised therapy with one therapist per child. However, according to the children's objectives, 2 children and 2 therapists can work together on social interaction. For 2 hours per week in the toddlers' natural environment, the majority of the time therapy will be delivered at home, alternatively by the therapist and the parent under the supervision of the therapist. Parents will be coached in ESDM by therapists. Therapists will give them information on their child's functioning and ESDM techniques, and guide them with positive feedback to practice ESDM with their child. Moreover, parents will be encouraged to use ESDM in daily activities and for periods of special ESDM time (around

30 minutes per day in addition to the 2 hours weekly therapy). Moreover, the therapist will convey information about autism and ESDM techniques and share the child's developmental objectives with childcare professionals of the children's nurseries and preschools.

At least once a month, parents will have an additional consultation with the referent child psychologist or psychiatrist in order to assist the family further in the understanding of ASD, coping, and to reinforce support for parents and siblings. Four family workshops (2 hours each) per year will be proposed to parents by professionals in order to share general information about autism, rights and social aids, and to solve problems related to challenging behaviour, food selectivity and disorders, together with other parents of children with ASD.

Strategies to improve adherence to ESDM interventions

At least once a month, the referral child psychologist or psychiatrist will contact the parents in order to accompany the family and reinforce the motivation of the parents so that their child attends each ESDM session.

Interventions that are permitted during the trial

Parents will be free to seek other care available in the community.

Control group

Parents with toddlers allocated to the control group will be informed and referred to care available in the community. Psychiatrists and psychologists of ASD diagnostic units will guide parents toward interventions such as weekly speech and language therapy, occupational therapy as well as individual or group psychotherapy. All different treatment approaches will be quantified (type, frequency, intensity, and duration) and taken into account in comparative analyses.

Allocation sequence generation and randomisation

All eligible toddlers, whose parents have provided consent for them to participate, will be randomised using stratified minimisation at a ratio 1:2 in favour of the control group (1 toddler assigned to the

intervention group for 2 toddlers assigned to the control group). A random element will be used, so that children will be assigned to the treatment arm which will minimise the imbalance with 90% probability. The minimisation factors will be the centre, the children's age, the DQ score on the MSEL, and the severity of the ADOS score at inclusion. Randomisation will be performed using a computer program generated in the statistical software SAS® by the centre for clinical research of the university teaching hospital of Lyon (Hospices Civils de Lyon, France). The algorithm will be held and controlled centrally by an independent statistician. Details of stratified minimisation will be provided in a separate document unavailable to those who enrol toddlers.

Once informed of group allocation, trial administrators will inform the lead investigator of the centre, who will plan ESDM intervention delivery if applicable, or simple follow-up.

Child assessment

All children will be evaluated in an ASD diagnostic unit of the participating centres. The diagnosis of ASD will be confirmed by expert child psychiatrists at the time of inclusion. Children of both groups will benefit from early evaluation and will have the same follow-up evaluations over the 2-year study period in the diagnostic units.

Blinding

Due to the nature of the intervention, neither parents of the children, nor ESDM therapists can be blind to the allocation group. ESDM therapists will not be involved in the diagnosis. The MSEL and others instruments will be administered by an assessor blind to the allocation group. At assessment points, children, parents, and schools will be reminded that the assessor is blind to treatment allocation and that anything related to this should not be discussed with them. Blinding of outcome assessors and data analysts will be fully achieved.

Outcome measures and tools

All outcomes will be assessed at baseline, 12, and 24 months of follow-up (Figure 2). Additionally, demographic and socio-economic data will be obtained at those same times for descriptive purposes.

The primary outcome will be the change in DQ measured using the MSEL, scored from baseline to 24 months. Secondary outcome measures will focus on child development and autism symptoms, quality of life of parents, and healthcare resource use.

To assess child cognitive level

- The MSEL is a direct-observation tool measuring cognitive levels for children from birth to 68 months.[22] It is a reliable, validated test widely used to evaluate the paediatric ASD population.[23,24] Because most of the children are likely to score too low to use the Early Learning composite score of the MSEL manual, we will calculate the DQ score (i.e.. developmental age equivalents divided by chronological age). As the Early Learning composite score, the DQ score will be obtained from four subscales (fine motor, visual reception, expressive language, and receptive language). DQ is usually used for children with intellectual disabilities or developmental delays.[23,25,26,27] The MSEL has been translated and back-translated in French for the purpose of the study.

To assess child autism symptoms and change in autism symptoms

- The Autism Diagnosis Observation Schedule (ADOS-2) is a semi-structured standardised observation tool, which measures core autism symptoms, that is to say reciprocal socio-communicative interactions, repetitive, and restrictive behaviours.[18] A score in both social affect and restrictive repetitive behaviours is measured, and an overall autism severity score will be calculated.[28]

- The Brief Observation of Social Communication Change (BOSCC) instrument measures social changes in children with ASD.[29] Social changes are observed using standardised activities protocol between therapist and child. The instrument is scored from videos.

To assess child behavioural adaptation

- The Vineland Adaptive Behaviour Scales second version (VABS-2) measures personal and social skills needed for everyday living.[30] It assesses socialisation, communication, motor and daily living skills, based on parent interviews. Standard scores for each of the four studied domains are provided and a composite standard score is derived from the four domains.

To assess child communicative and productive language level

- The Communication and Symbolic Behaviour Scale Developmental Profile (CSBS-DP) is a self-administered parent report about social communication, expressive speech/language, and symbolic functioning. It provides an overall score.[31]

- The Dyadic Communication Measure for Autism (DCMA) [32,33,34] is a direct observation instrument of the communication between a parent and a child with autism. It rates parental and child mutual shared attention, child communication (initiation and response) and parental communication style (synchronous/asynchronous). Coding is done based on a video of the parent and child playing together.

- The "development of expressive language" is a standardised French scale (Development du Language de Production en Français - DLPF) measuring the development of expressive language in French, based on a self-administered parent report.[35] It was derived from The MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (CDIs).[36] The level four of the DLPF will be administered at each assessment. The score obtained is the number of words and length of sentences.

Assessment sensory reactivity

- The Dunn's Sensory Profile for toddlers from 7 to 36 months determines how children process sensory information in everyday situations.[37] The 6 sensory system scores (Auditory, Visual, Touch, Movement, Body Position, and Oral expression) and the 4 sensory pattern scores (Seeking, Avoiding, Sensitivity, Registration) will be used. It is a self-administered parent report.

To assess the parent burden and quality of life

- The CareQuol-7D is a validated instrument to measure the impact on the carer's quality of life, i.e.. the parents. [38] It is a self-administered parent report that provides an overall score.

Intervention process measures

Irrespective of group assignment, parents may look for other care available in the community (additional speech language therapy, occupational therapy, interventions by educators or psychologists providing behavioural analysis, etc.). In both groups, type, frequency, intensity, and duration of interventions will be collected. Moreover, in the experimental group, adherence to the ESDM will be monitored with the fidelity scale of the published manual.[13]

Economic evaluation

An economic evaluation will be performed alongside the clinical trial, to put direct and indirect costs related to interventions against clinical and social outcomes. The evaluation will be conducted from a general societal perspective, encompassing perspectives of the national health and social care systems, as well as patients.

A cost-consequences framework will be used to accommodate all relevant perspectives and outcomes. Time horizon will be of two years for the primary analysis, in line with study duration. Healthcare, social and personal resources devoted to child care (day-care and medical) will be measured throughout the study.[39] Patient day care organisation, school attendance, and medical and social care interventions during the preceding year will be recorded during each study visit (baseline, 12 months, and 24 months). National unit costs for care and interventions will be applied to estimate direct costs.

Parental employment changes related to ASD will be recorded and valued using the human capital approach. Analysis of socio-economic data will be adapted to trial results and to the nature and diversity of toddlers' care in the control group, which are unknown to date, and will therefore be exploratory in

nature. The cost consequences framework will allow concomitant publication of all relevant costs and outcomes, avoiding overemphasis on any of them.[40]

Participant enrolment

Toddlers will be enrolled by psychiatrists of the centres. The number of toddlers usually in care in the participating centres should be sufficient for the recruitment required. Nevertheless, in order to facilitate inclusions, health care professionals, usually meeting with children with ASD (paediatricians, speech language therapists, occupational therapists), will be contacted by postal mail to inform them of the study, or informed by specific meetings.

Informed consent according to the two-stage Zelen design

When toddlers meet the criteria for participation, parents will be informed by an expert child psychiatrist about the 24-month period observational study, including an early evaluation and two evaluations over the follow-up period. They will be asked to sign a written informed consent. Children will be subsequently randomised into intervention or control groups. Only the parents of children randomised to the intervention group will then be asked if they are willing to participate in an additional study involving a 12 hours per week ESDM intervention over the 24-month period. If they agree, they will be asked to sign a second written informed consent for the ESDM intervention. The parents of the children allocated to the control group will not be told about this further study or about the intervention group, but their child will be followed-up as agreed initially (baseline evaluation and two yearly follow-up evaluations). Parents with children allocated to the ESDM intervention group may refuse to consent to the intervention, as it is demanding. In which case, children will remain in the study for assessment, as agreed initially. We believe this 'crossover' will have an acceptable probability (less than 10%).[41,42,43]

Sample size

The primary outcome is the DQ measured using the MSEL at 24 months after randomisation. Given the limited number of 12 hours per week ESDM interventions available at the participating centres, an unequal randomisation with a ratio 1:2 (experimental: control groups, respectively) will be used.

At 24 months after the randomisation, a mean difference of at least 15 points in the DQ (standard deviation=25) is expected between the groups. This hypothesis was based on the results of two studies. The first was a study aiming to evaluate an ESDM intervention where children received 15-20 hours group-based and 1 hour with one therapist for one child. The effect size found was of 10 points for the DQ.[44] The second was a pilot study conducted in principal investigator (PI)'s centre, where children received ESDM 12 hours per week with one therapist for one child, over 9 months, which found an improvement of 11 DQ points at the end of the study. Assuming that the 12 hours per week ESDM with one therapist for one child will be more intense than the group-based intervention, and carried out over a longer period than the pilot study, we expect a greater improvement in DQ. However, we do not expect the same improvement the second year of intervention because it is reported that children gain most of the improvement during the first year.[14]

To detect such a difference with a two-sided 5% significance and a power of 90%, we calculate that we will need to recruit 132 children (44 in the intervention and 88 in the control group). The required sample size has to be inflated to accommodate for the Zelen design and its dilution bias, and for attrition and dropout during the study period. Assuming a 10% non-consent rate for children randomised to the intervention group increases the sample size by $1/(1-0.10)^2$=20% [45], and allowing a dropout rate of 10%, according to the previous randomised controlled trial [14], will increase the total sample size to 180 children (120 in the control and 60 in the intervention group – see Table 2).

Data collection and management

The study data will be collected on a secure electronic case report form (eCRF) that will be available at each centre through an Internet portal. No personal identifying information will be mentioned on the eCRF. Each subject included the study will be assigned a unique identification number that will consist

of the identification number of the investigational centre, the initials of the patient, and the chronological inclusion number of the patient.

Multiple external validation checks will be applied: examination of the source documents and crosschecking with the data recorded in the eCRF as to its accuracy, the presence of missing data, and the consistency of data. The eCRF will only include the data necessary for the analysis to be reported in a scientific publication.

All study data will be stored securely in the university hospital of Lyon. All electronic data will be secured on a password-protected laptop. Paper-based study documents will be stored in a secure filing cabinet at each centre. All electronic documents containing names or personal identifying information, necessary for the follow-up of the study, will be stored separately from other study data and protected by a code number. Access to these files will be limited to research staff involved in the study.

The statistician for the final analysis will receive checked and validated data from the electronic case report form with no personal identifying information.

There are no current plans for granting public access to the full protocol, participant-level data set or statistical code. However, if researchers wish to access the data set (e.g. for conduct of secondary analysis or meta-analysis) the project management committee will facilitate this.

Statistical considerations

Because of the Zelen design and its dilution bias, the analysis will be undertaken using the intention-to-treat principle. All randomised patients will be analysed according to their allocation group, regardless of whether they will start or complete the intervention protocol. Patients who will be randomised to the intervention but who refuse their allocated treatment and who opt for usual care (control group) will be analysed as though they had received the intervention. The analysis by intention-to-treat will maintain the baseline comparability of the groups.

There is no interim analysis planned. Demographic and clinical characteristics, as well as baseline data, will be presented to assess the baseline comparability of the two groups. The comparability will be verified on the main characteristics using the Student's t-test or, when appropriate, the Wilcoxon Mann Whitney rank test for continuous variables and the Chi^2 test or the exact Fisher test if the conditions of application of the Chi^2 test were not fulfilled for the qualitative variables.

Concerning the analysis of the primary outcome, descriptive statistics will be presented for each group as the mean change (standard deviation, 95% confidence intervals) in DQ score from baseline to 24 months after randomisation. The longitudinal association between ESDM intervention and DQ scores over the 24-month study period will be estimated using a linear mixed-effects regression model.[46] Mixed models have the advantage of dealing with missing values because they use all of the available data from a patient over the study period. The DQ score at each follow-up visit will be defined as the dependent variable. The first model will include the following as independent variables: study group, time. The group will be coded as a dichotomous variable. Time will be treated as a continuous variable to account for the variability of the point in time at which the measurements are obtained. The intercept and slope for time will be specified as random effects to account for the initial difference and change difference over time between individuals. An interaction effect between intervention and time will be investigated to test if the slope of change is different between intervention and control groups. A repeated statement will be added to model the best covariance structure of the within-patient error, according to the Akaike's information criterion. This basic model will be adjusted for all minimisation variables (centre age at diagnosis, DQ score at baseline, and autism severity score on the ADOS-2 scale). Adjusted models will additionally control for other patient characteristics, family characteristics (social class based on occupation, education level) and the total number of ESDM hours toddlers will have received over the study period. Additional covariates can be included if they are significant at 0.05 level according to the likelihood-ratio test or if they alter the coefficient of the intervention effect by more than 10 percent, when removed from the analysis. All models will be performed with the SAS Mixed Procedure.

Model assumptions will be verified according to residual analysis. If most of the assumptions are not met, other alternatives such as transformation for DQ score or generalised linear mixed model will be examined.

For the secondary outcomes, change in other scores from baseline to 24 months after randomisation will be analysed in the same way as the primary outcome.

All tests will be two-sided and carried out at the 5% level of significance. Statistical analyses will be performed using SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, US) by the centre for clinical research of the teaching hospital of Lyon (Hospices Civils de Lyon, France).

Organisation

The Trial Steering Committee (TSC) will be responsible for overseeing the progress of the trial and will meet at regular intervals. The TSC includes the PI, the investigators of the centres, and the trial coordinators. The TSC has developed the study protocol and is responsible for data collection, management, publications, and the final data set. The committee is responsible for finding solutions to unforeseen questions/problems that may arise in the course of the study.

According to French law, the study does not require a formal data monitoring committee as it is a trial with known minimal risks.

Dissemination

The study team will be committed to full disclosure of the results of the trial. The results of the study will be disseminated at several national and international meetings, and as articles published in national and international peer-reviewed journals. The study will be implemented and reported in-line with the CONSORT statement. Each paper or abstract will be submitted to the appropriate sub-committee for review of its appropriateness and scientific merit prior to submission. The study team will adhere to defined authorship criteria as per the International Committee of Medical Journal Editors.

DISCUSSION

The 12 hours per week ESDM intervention

We expect that our strategy of 10 hours of ESDM at the intervention unit and two hours in the toddlers' natural environment (home, nursery, or pre-school) will encourage use of the ESDM by parents at home and in natural environments of daily life and thus reinforce the intervention.

The study will be the first randomised multicentre controlled trial investigating the effectiveness of a behavioural and developmental intervention such as ESDM in a French-speaking European population.

The present study will be a randomised clinical trial with a large sample size of very young children with ASD receiving a therapist-ESDM semi-intensive intervention during 2 years. The inclusion criteria are wide enough to take into account the heterogeneity of ASD at this age and will not exclude children with genetic disorders associated with ASD (with the exception of Rett syndrome) as in other studies.[32,[47],[48]] Moreover, this study will address needs of non-verbal toddlers for whom few studies are available.[12,32,48,49,50]

The two-stage Zelen design

Contrary to the classic randomisation procedure for clinical trials, the Zelen design proposes that randomisation is performed before patients give their consent to participate. More specifically, in the two-stage Zelen design, all parents of eligible children consent to participate in a longitudinal observational study, and secondly, children are randomly allocated to the intervention group. Only the parents of these children are informed about the intervention, and give their written consent for it. This design presents some significant advantages. First, it should avoid a strong feeling of disappointment among parents, and reduce the risk of study withdrawal if their child is not randomised to the intervention group, as 12 hours per week ESDM is highly desired by families.[43] Thus, it may promote

participation and limit withdrawal of consent.[42] Furthermore, the use of the Zelen design will minimise the bias typically encountered in traditionally designed randomised clinical trials where participant expectations may influence study outcomes, i.e.. parents' expectation for their child and their participation in the behavioural intervention.

An effectiveness study

As the aim of this study is to evaluate the 12 hours per week ESDM strategy, compared to the care available in the community within a broad, heterogeneous, and representative population, we will conduct an effectiveness study.[51] The control group of this study will receive heterogeneous interventions available in the community with different intensity and practices.[8]

In the intervention group, we will take into demanding how the participants are compliant in the ESDM intervention.

The outcome measures

Because the needs of children with ASD are complex, a diversity of outcome measurement tools is used to collect evidence about the child's progress.[52] Their cognitive abilities play a central role in the manifestation of core and associated symptoms in ASD.[23] The MSEL is commonly used as a measure of cognitive and language skills in ASD. The MSEL covers the range of age and skills differences (e.g. verbal or non-verbal children). It has been used in previous studies and allows comparison with other papers.[14]

Acknowledgements

The authors would like to thank Sally Rogers, Elizabeth Fulton, Cynthia Zermut, and Marie Rocha for their training in ESDM. They are grateful to Catherine Lord and Rebecca Grzadzinski for use of the BOSCC. Particular acknowledgements are adressed to Jonathan Green for his expert advice and to Catherine Aldred for her training in DCMA methodology. They thank all teams of the different study sites for their on-going support of this project. Thanks also to Paul Belhouchat, a member of the centre

for autism resources of Lyon (Rhône-Alpes) who provided references. The authors are grateful to Philip Robinson for his help with manuscript preparation and Isabelle Bluche, Translator-Editor, Translands Traductions, for editing this paper.

Collaborators

The IDEA study group.

Contributors

ST, MMG, SB and PO conceived and designed the project, and MMG is leading the co-ordination of the trial. ST, MMG and PO drafted the protocol and procured the project funding. MMG is responsible for study implementation, staff training, and supervision. SB and MMG designed and are leading the economic evaluation. ST and AD contributed to the sample size calculation, the randomisation procedure and the statistical plan, and are responsible for data management, randomisation and statistical analysis. BF gave advice to the randomisation procedure. MMG, SM, CS MSp, RS, NG, MJO and MSc are responsible for recruitment and evaluation of children. All authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript.

Funding

This study is supported by a grant from the *Programme de Recherche sur la Performance du Système de soins* (PREPS 14-0533) from the French Ministry of Health (*Ministère chargé de la Santé, Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins*) and a grant from the *Fondation de France*, a member of the Network of European Foundations for Innovative Co-operation.

Disclaimer

The funders and sponsor have no role in study design, data collection, management, data analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the manuscript for publication.

Competing interests

None declared.

Ethics approval

The ethical issues raised by Zelen design were discussed by the Ethics Committee of the university teaching hospital of Lyon; the study appeared to protect the children and the Zelen design was an ethically acceptable methodological alternative for this behavioural trial, and was therefore given approval. Ethics approval was obtained from the French Institutional Review Board (reference No 2015-013 B – "Comité de Protection de Personnes") and the French Data Protection Agency (reference DR-2015-319 – "Commission Nationale Informatique et Liberté"). Ethics approval was also obtained from the Belgium Institutional Review Board (reference P2016/554, reference CCB B406201630678 – "Comité d'Ethique Erasme-ULB").

Amendments will be reported to relevant regulatory parties.

Provenance and peer review

Not commissioned; peer-reviewed for ethical and funding approval prior to submission.

Data sharing statement

The trial statisticians will have access to the data set for the analysis of trial outcomes. The PI will have access to the data and will take full responsibility for the analysis and publication of the results. Once the main analyses have been undertaken, data will be available to principal and other investigators subject to approval of data analysis plans by the steering committee.

1 Table 1. World Health Organization Trial Registration Data Set.

Data category	Information
Primary Registry and Trial Identifying Number	clinicaltrials.gov NCT02608333
Date of Registration in Primary Registry	May 11, 2015
Secondary identifying numbers	French institutional review board (2015-013B)
	Sponsor (69HCL15_0278)
Source of monetary or material support	French Ministry of Health (Programme de recherche sur la performance du système de soins)
	Fondation de France member of the Network of European Foundations for Innovative Cooperation
Primary sponsor	Centre Hospitalier Le Vinatier, Bron, France
Secondary sponsor	Not applicable
Contact for Public Queries	Marie-Maude Geoffray (PI), email: marie-maude.geoffray @ch-le-vinatier.fr
	Sandrine Touzet, email: sandrine.touzet@chu-lyon.fr
	Amelie Zelmar, email: amelie.zelmar@chu-lyon.fr
Contact for scientific queries	Marie-Maude Geoffray (PI), email: marie-maude.geoffray @ch-le-vinatier.fr
	Sandrine Touzet (scientific contact), email: sandrine.touzet@chu-lyon.fr
Public title	Impact of the Early Start Denver Model on the cognitive level of children with autism spectrum disorder.

Scientific title	Impact of the Early Start Denver Model on the cognitive level of children with autism spectrum disorder: Study protocol for a randomised controlled trial using a two-stage Zelen design. IDEA study.
Countries of recruitment	France and Belgium
Health condition or problem studied	Autism spectrum disorder (ASD)
Interventions	Intervention: Early Start Denver Model (ESDM) for toddlers and young children with ASD Description: ESDM delivered by trained therapists 10 hours per week at the intervention unit and 2 hours per week in the toddlers' natural environment (home, nursery, preschool). Control: care available in the community, i. e. consultations with a psychologist or child and adolescent psychiatrist, speech and language therapy, occupational therapy, individual or group psychotherapy.
Key Inclusion and Exclusion Criteria	Age: between 15 and 36 months Sex: male or female Inclusion criteria: diagnosis of ASD (Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, and Autism Diagnosis Observation Schedule), DQ of 30 or above at the MSEL, family living within 40 minutes of an ESDM unit. Exclusion criteria: serious neurological or physical condition, diagnosis of Rett syndrome, family unavailable for a regular follow-up and intervention.
Study type	Interventional Allocation: randomised 1:2; parallel assignment; masking: assessor blind; two-stage modified Zelen design
Date of first enrolment	NA
Target sample size	180

Recruitment Status	NA
Primary outcome	Change in developmental Quotient (DQ) measured using the MSEL, scored at 24 months
Key secondary outcomes	Child development, autism symptoms, quality of life of parents, healthcare resource use.

Table 2. The steps involved in calculating the sample size of the study.

Step	Hypothesis	Total number of patients to be included	Total number of patients to be included in the intervention group	Total number of patients to be included in the control group
#1	To detect a difference of at least 15 points in the DQ (standard deviation=25) with a two-sided 5% significance and a power of 90% with a ratio 1:2 (intervention:control)	132	44	88
#2	A 10% cross-over rate in the control group involve a 20% dilution rate	132+27=159	44+9=53	88+18=106
#3	#10% drop-out rate over the 24-month follow-up	159+21=180	53+7=60	106+14=120

Footnote:

- After the 1st step, a total of 132 patients (44:88) are required to detect a difference between groups under assumptions.
- After the 2nd step, a total of 159 patients (53:106) are required to correct the 20% dilution bias due to the cross-over effect. To maintain the 1:2 ratio, we rounded the sample size up to the next whole number (27 patients rather than 26). After randomization, all patients will be then followed-up during 24 months.
- After the 3rd step, a total of 180 patients (60:120) are to be included to account for approximately 10% drop-out rate during the 24-month follow-up. Again, we rounded the sample size up to the next whole number to keep the 1:2 ratio between groups.

Figure legends

Figure 1. Flow diagram of study protocol.

In the two-stage Zelen design, all parents of eligible children consent to participate in a longitudinal observational study, and secondly, children are randomly allocated to the intervention group.

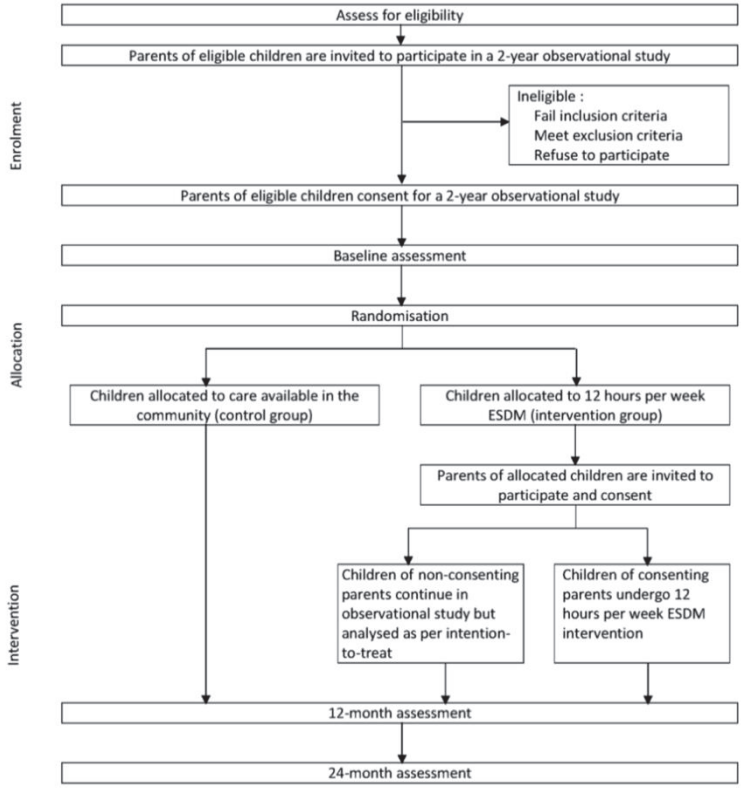


Figure 2. Schedule of enrolment, interventions and assessments (SPIRIT template)

Time point	Enrolment	Baseline (year 0)	12 month assessment	24 month assessment
Enrolment				
Eligibility screen				
Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) criteria	X			
Autism Diagnosis Observation Schedule (ADOS-2)	X			
Autism Diagnosis Interview (ADI-R) for toddlers	X			
Informed consent	X			
Allocation		X		
Intervention				
12 hours per week ESDM intervention		→	→	→
Care available in the community		→	→	→
Assessments				
Demographic data		X		
Socio-economic data		X	X	X
To assess child cognitive level				
Mullen Scale of Early Learning (MSEL) (primary outcome)		X	X	X
To assess child autism symptoms and change in autism symptoms				
Autism Diagnosis Observation Schedule (ADOS-2)		X	X	X
Brief Observation of Social Communication Change (BOSCC)		X	X	X
To assess child behavioural adaptation				
Vineland Adaptive Behaviour Scales second version (VABS-2)		X	X	X
Communication and Symbolic Behaviour Scale Developmental Profile (CSBS-DP)		X	X	X
Dyadic Communication Measure for Autism (DCMA)		X	X	X
Development of expressive language		X	X	X
To assess child sensory reactivity				
Dunn's Sensory Profile for toddlers		X	X	X
To assess the parents burden and quality of life				
The CareQuol-7D		X	X	X

REFERENCES

Cf. Annexes p. 126

4. DISCUSSION

Les résultats de cet essai randomisé contrôlé permettront de confirmer ou infirmer notre hypothèse. Nous pourrons savoir si dans notre population, les enfants qui reçoivent 12 heures par semaine d'intervention avec une équipe pluridisciplinaire formée ont des résultats en termes de développement global significativement supérieur aux enfants du groupe contrôle qui reçoit une intervention comme habituellement proposée. Nous avons vu que notre résultat peut être considéré comme ayant une bonne pertinence clinique. Il permettra d'apporter une information avec un niveau de preuve élevé à des praticiens, des familles et des décideurs pour savoir si ce traitement peut être efficace cliniquement ou pas.

Nous avons vu qu'il peut être discuté, dans le cadre d'un trouble neuro-développemental que le résultat de plus haute pertinence clinique de l'effet d'une intervention précoce avec l'ESDM serait le résultat à long terme sur le développement, les signes cliniques et l'adaptation au quotidien notamment à l'école. C'est ce que nous évaluerons dans l'étude de suivi où les enfants seront tous réévalués 5 ans après leur inclusion initiale dans l'essai randomisé contrôlé.

Si notre résultat est significatif, une étude médico-économique sera réalisée. Elle permettra d'évaluer les coûts-conséquences de ce type d'intervention versus ce qui est habituellement proposé dans une population francophone de jeunes enfants avec TSA. Les mêmes calculs pourront être réalisés, avec plus de pertinence clinique à partir des résultats de l'étude de suivi. Cette étude économique permettra d'aider à une allocation optimale des ressources dédiées au Trouble du Spectre de l'Autisme. Elle permettra effectivement de savoir si le coût d'une telle intervention en regard du gain clinique, permet de soutenir l'ouverture d'autres centres ou si au contraire ceci n'est pas justifié. Elle ne permettra pas par contre de comparer à d'autres modèles dit spécifiques ou d'autres formes d'implémentation du modèle de Denver qui pourrait potentiellement être aussi efficace et moins couteux.

Comme nous le discuterons après, notre protocole n'a pas initialement avait été conçu pour confirmer si une sous-population serait ou pas répondeuse. Nous verrons comment une analyse selon facteurs médiateurs et modérateurs pour progressivement aller vers des interventions spécifiques personnalisées.

Nous discuterons l'importance de rechercher très tôt ces facteurs modérateurs et médiateurs dès la phase pilote, pour personnaliser mais aussi optimiser l'efficience des interventions et aller vers des interventions transférables et durables.

4.1 POUR QUI EST-CE CLINIQUEMENT EFFICACE ? QUELS EN SONT LES MODERATEURS ET MEDIATEURS ? VERS DES INTERVENTIONS PERSONNALISEES ?

Les modérateurs sont l'ensemble des caractéristiques de base d'un patient mesuré avant randomisation qui modèrent l'effet d'un traitement. Ils sont source d'hétérogénéité dans l'effet du traitement. Les caractéristiques peuvent être biologiques, ou encore sociaux. Les marqueurs prédictifs sont des mesures biologiques réalisées avant traitement pour identifier quel patient est le plus à même de répondre à traitement particulier. Les marqueurs biologiques ne sont pas forcément les plus importants.

Dans notre essai randomisé contrôlé, un ajustement des résultats sera réalisé à partir des facteurs modérateurs pré-spécifiés. Nous ajusterons notamment nos résultats aux caractéristiques de l'enfant (niveau de développement global, niveau de sévérité de l'autisme, âge à l'inclusion), aux caractéristiques de l'intervention ESDM reçue (dose d'intervention reçue), aux caractéristiques familiales QD, ADOS, dose d'intervention reçue, familiales caractéristiques.

Il faut bien différentier les facteurs modérateurs ou prédictifs de la réponse au traitement, des facteurs pronostiques. Les facteurs pronostiques sont les mêmes dans les deux groupes (contrôle et expérimental) et n'amène pas d'hétérogénéité dans l'effet du traitement après randomisation. Des facteurs prédictifs peuvent par contre aussi être pronostiques. Il ne faut également pas oublier que des facteurs modérateurs peuvent apparaitre après randomisation, au cours du traitement (ex : deuil d'un parent).

La médecine personnalisée (ou stratifiée) et l'on parlera dans le champ du handicap **d'intervention personnalisée** est généralement définie comme l'identification et le développement de traitements qui sont effectifs pour des sous-groupes particuliers de patient avec des mécanismes physiopathologiques différents. Elle a pour but que les sujets traités obtiennent le bon traitement au bon moment

Les **médiateurs** sont des variables intermédiaires, des processus, par lesquels passe le changement du critère de jugement principal. L'effet du traitement dans le champ de la psychothérapie peut ainsi dépendre d'un processus tel que la force de l'alliance thérapeutique. Dans le champ du Trouble du Spectre de l'Autisme, Il a été montré qu'une intervention psychosociale comme le PACT, mise en place par les parents, a pour médiateur, la synchronisation du parent à l'enfant. L'équipe de Pickles et ses collaborateurs ont pu montrer que plus la synchronisation parent-enfant est importante plus il y a diminution des signes autistiques.

Les modérateurs sont fréquemment recherchés dans des analyses post-hoc, avec très peu de validité sur le plan statistique. Les résultats dans ce type de recherche résultent souvent du pur hasard. Il est alors difficile à partir de ce type de résultat de définir des profils de sujets répondeurs à notre traitement. De même, les médiateurs sont également recherchés via des modèles de régression, le plus souvent dans des études exploratoires, populaires dans le champs de la psychologie et des neurosciences, qui ne permettent pas de conclure sur le lien de cause à effet mais seulement sur une hypothétique corrélation.

Les modérateurs auront bien évidemment un effet également sur le(s) médiateur(s). Et il est évident que la médecine personnalisée gagnera à inclure une évaluation des mécanismes d'action (médiateurs). C'est pourquoi, dans leur programme de recherche Dunn et ses collaborateurs, proposent une méthode pour évaluer à la fois les modérateurs et les médiateurs de l'efficacité d'un traitement Ils proposent une approche par inférence causale développée par des statisticiens et économétriciens permettant de définir des inférences valides quant à la relation de cause à effet dans les interventions (62). Pour confirmer l'effet d'un médiateur il faut :

-Démontrer un effet statistiquement positif sur le critère de jugement principal (clinique), dans un essai randomisé contrôlé de haut niveau de preuve

-Démontrer un effet du traitement sur le potentiel médiateur

-Démontrer un effet causal du médiateur sur le critère de jugement principal

La dernière analyse requière beaucoup de précaution et doit inclure la possibilité d'un facteur de confusion non mesuré.

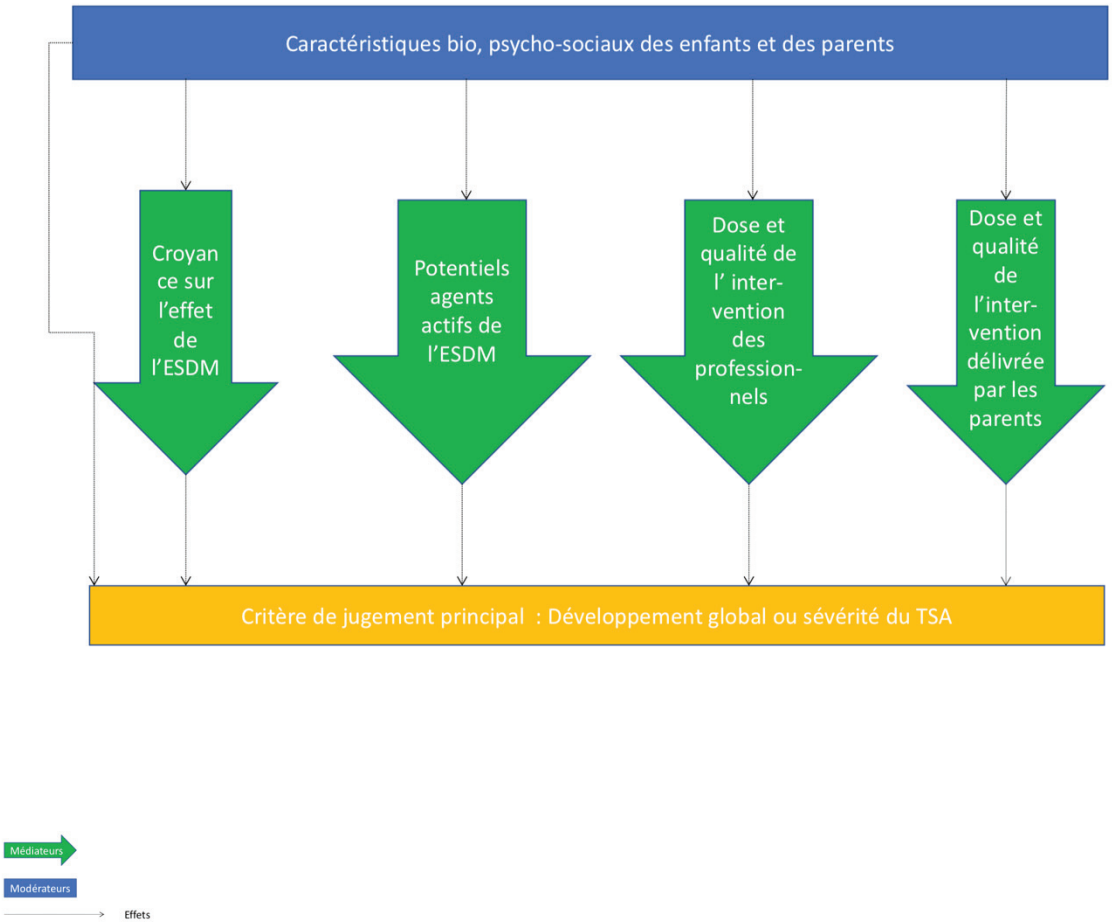
Repérer les médiateurs permettra d'améliorer l'intervention personnalisée mais aussi de mieux connaitre les agents actifs du traitement et potentiellement raffiner notre traitement pour le rendre plus efficient et composé uniquement d'agent actifs.

Nous proposons dans le paragraphe suivant de repérer les éventuels modérateurs et médiateurs de notre intervention avec l'ESDM.

4.1.2 POTENTIELS MODERATEURS ET MEDIATEURS DE L'INTERVENTION ESDM

La figure 2 ci-dessous les modérateurs et médiateurs qui pourraient être impliqués dans l'effet de l'intervention ESDM.

Figure 2 : Modérateurs et médiateurs potentiels impliqués dans l'effet de l'intervention ESDM



4.2 VERS UNE AMELIORATION DES INTERVENTIONS EN SANTE POPULATIONNELLE (« POPULATION HEALTH »)

4.2.1 TRANSFERABILITE ET DURABILITE DE L'INTERVENTION

Il est depuis longtemps souligné l'importance de réaliser des essais randomisés contrôlés dans un contexte de pratique courante pour vérifier si l'on peut retrouver les résultats obtenus sur des centres spécialisés ou initialement (68). La question de savoir si l'efficacité d'une intervention sera reproductible dans d'autres contextes, sur d'autres population est bien évidemment très importante. Il ne suffit pas

d'avoir des interventions efficaces dans un contexte idéal de recherche, encore faut-il qu'elles le soient dans d'autres contextes de pratique courante.

Le terme de transférabilité (« transferability ») n'a pas une définition consensuelle. Bien le définir permettra pourtant d'intégrer de façon systématique ses principes dans toutes les recherches interventionnelles et évaluer la transférabilité d'une intervention de sa conception à son évaluation dans de couteux essais randomisés contrôlés. Nous nous baserons sur les critères définis sur le modèle de l'évaluation de la transférabilité appelé « PIET-T process model » dans cette discussion (84). La transférabilité est le fait de pouvoir obtenir une efficacité clinique dans un contexte différent que le contexte de mise en place initiale. Pour évaluer la transférabilité, cela nécessite d'évaluer tous les éléments impliqués dans le transfert :

-La population dans laquelle l'intervention a été réalisée et la population dans laquelle l'intervention va être transférée

-L'environnement dans lequel l'intervention est mise en place dans le contexte initial et l'environnement dans lequel elle sera mise lorsqu'elle sera transférée

-L'intervention initialement mise en place et les éventuelles modifications à apporter pour la transférer dans un autre contexte.

Il faut se poser la question de comment l'intervention va être transférable à un niveau individuel, au niveau local, et national. Si nous montrons que notre intervention ESDM est cliniquement efficace, alors nous pourrions nous poser la question de la disséminer à un niveau local puis national.

Le graphique ci-dessous synthétise les critères de transférabilité qui serait à prendre en compte pour réaliser un transfert et évaluer la transférabilité à partir des hypothèses de Schloemer et ses collègues (84).

Critères impliqués dans la transférabilité au niveau de la population

A partir des résultats de IDEA, nous pourrons savoir si certains modérateurs ou médiateurs de notre population ont eu un effet significatif sur nos résultats et s'ils seront à inclure dans les critères à prendre en compte dans la transférabilité. A partir des premières observations clinques, nous savons que les enfants avec de très faibles QI progressent moins rapidement et nécessitent souvent de nombreux aménagements techniques comportementaux précis. Ces aménagements comportementaux sont recommandés dans le manuel ESDM mais non enseignés. Ils nécessitent de faire appel à des personnes formées à l'analyse appliquée du comportement (ABA). Les résultats quantifiés dans IDEA seront importants mais aussi les observations qualitatives. Il sera notamment intéressant d'observer la différence de traitement de ces cas d'enfant avec de très faibles QI pour avancer sur les besoins de formations, de qualification des équipes et de la composition des équipes.

Un médiateur important de notre intervention ESDM sera probablement l'implication possible des familles. Cette implication possible pourra être mesurée à partir du niveau de mise en place de l'ESDM mesurée à partir des vidéos d'interaction parents-enfants réalisées à T0, T1 et T2 et de la dose d'intervention déclarée mettre en place à la maison en dehors de la venue des professionnels.

Pour prévoir le transfert de l'intervention, il faudrait prendre en compte des caractéristiques telles que la nécessité de mettre en place des taxis pour certaines familles pour que les enfants soient présents

aux interventions régulièrement, mais aussi la nécessité de pourvoir à certaines familles un logement salubre et de quoi acheter des activités ludiques.

Critères impliqués dans la transférabilité au niveau de l'intervention

A partir de l'effet médiateur de la dose d'intervention notamment, il sera intéressant de rediscuter la dose dans le milieu de transfert.

Tous les facteurs qui ne seraient potentiellement pas modérateurs ou médiateurs dans notre intervention pourraient être rediscutés

Il sera également intéressant à partir des résultats quantitatifs mais aussi qualitatifs et des résultats des études précédentes de discuter le meilleur environnement pour la mise en place de la thérapie.

Critères impliqués dans la Transférabilité au niveau de l'environnement

Comme nous l'avons déjà souligné, les programmes ESDM dans l'étude IDEA, ont été mis en place sur des équipes et des managers motivés par ce type de programme. Un transfert de ce type de programme ne pourrait se faire dans des environnements non motivés par ce type de programme comportemental et développemental. Il nécessite des équipes prêtes à se former et à mettre en place de nouvelles techniques en place. La formation à cette technique et son implémentation sont demandeuses de temps et de motivation et ne pourront pas se faire avec des professionnels et managers qui ne souhaitent pas un changement important de leur pratique. Cette question rejoint bien évidemment la question actuelle de demander à certaines structures qui ont toujours travaillées avec des modèles non comportementaux et non développementaux de mettre en place ce type de modèle. La question se poserait alors, si les résultats de IDEA et d'autres données de la littérature, confirmaient notre hypothèse, et selon les attentes des usagers et financeurs, de la faisabilité du changement des pratiques ou alors de la fermeture de certaines structures.

Autres critères impliqués dans la transférabilité

La notion de durabilité (« sustainibility ») est également très importante et inclus dans la notion de transférabilité du modèle PIET-T process model. Un programme durable est défini comme un programme, qui après un certain temps, passé la phase d'implémentation, continue d'être mise en place, et se maintient dans le temps en termes de stratégies et techniques d'intervention et d'efficacité clinique et d'efficience (85). Dans le cas de la durabilité d'un programme ESDM, il dépendra de la qualité de l'implémentation et impliquera notamment les fonds nécessaires pour soutenir la mise en place de ce type de programme au long court. Le soutien nécessaire ne sera pas que financier et nécessite un soutien actif des équipes par leur managers au long court, pour maintenir la motivation à mettre ce type de programme en place, les supervisions de l'équipe, les infrastructures et la logistique au quotidien, les formations continues des équipes, le maintien en place d'équipe ayant choisie ce type de programme (renouvellement des professionnels quittant l'infrastructure par des professionnels de profil similaires adaptés à ce type d'intervention). Il sera également important de prendre en compte la difficulté de certaines populations aussi bien du fait des caractéristiques de l'enfant que des difficultés sociales rencontrer par certaines familles (Cf. Chapitre 4.2). Enfin la durabilité passera par la satisfaction de tous (usagers, professionnels, managers et financeurs), et l'efficacité clinique réelle, mesurée via une étude randomisée contrôlée dans le lieu de transfert. Il sera également important de renseigner au long court :

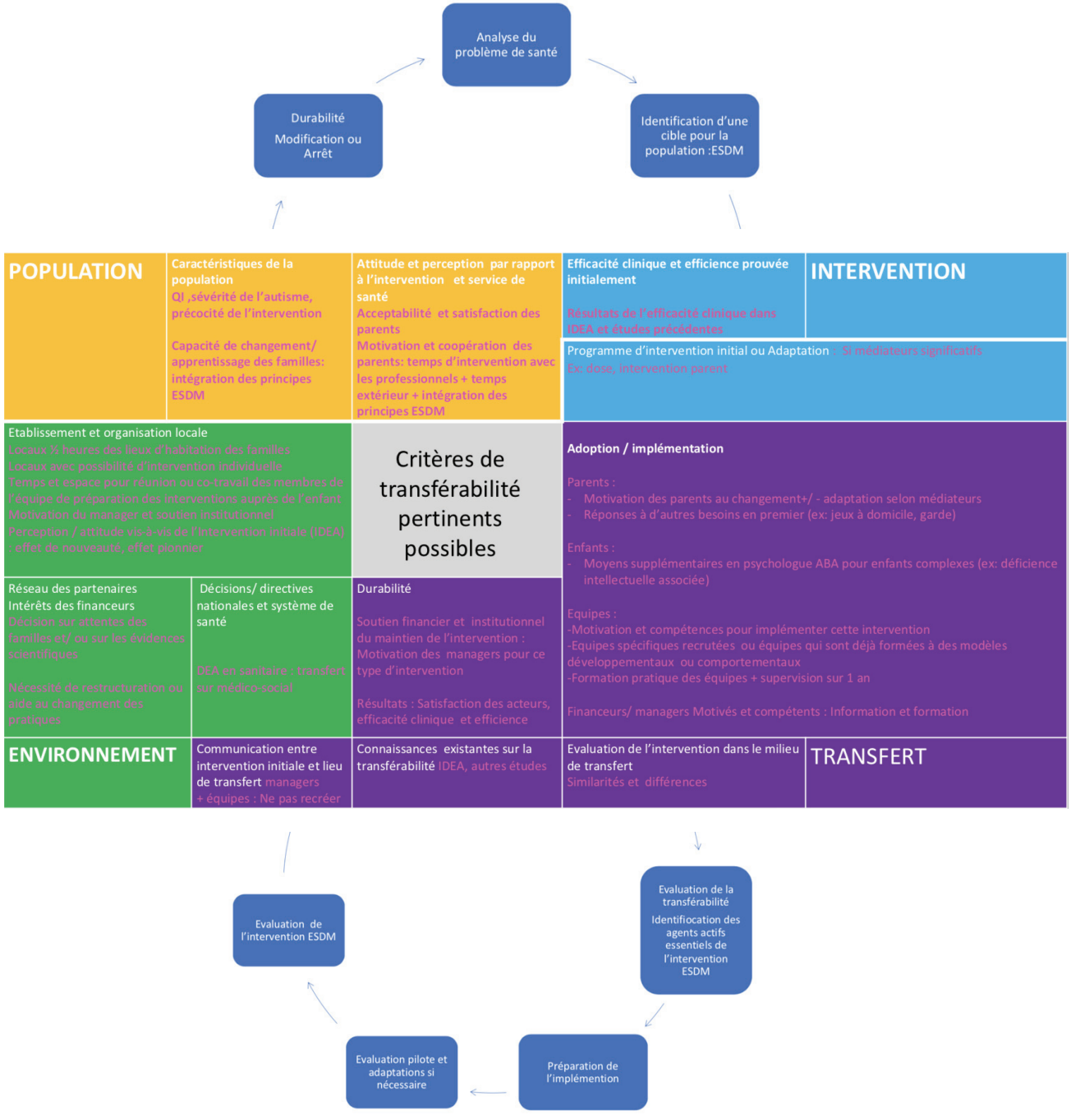
- Des indicateurs de satisfaction et d'acceptabilité de tous les acteurs (ex : échelle de satisfaction et d'acceptabilité remplie systématiquement)

- Des indicateurs de maintien de la mise en place de l'ESDM via des cotations régulières de vidéo de thérapie des intervenants

Ces indicateurs au long court devront être analysés et rediscutés avec les différents acteurs au moins annuellement.

En tout, la durabilité dépendra de comment l'adoption du programme et son implémentation ont été réalisées et puis des moyens mis en œuvre pour le maintenir.

Figure 3 Schématisation de l'évaluation de l'efficacité et de la transférabilité de l'intervention ESDM



4.2.2 INTERVENTION COMPLEXE ET SANTE POPULATIONNELLE DANS LE TSA?

La santé populationnelle (« Population health ») est une approche de santé publique qui a pour but d'améliorer la santé de la population dans sa globalité et de réduire les iniquités de santé entre les différents groupes de la population. Pour cela, elle recherche et évalue tous les facteurs qui ont une influence significative sur la santé.

La prévention et le traitement de l'obésité par exemple, nécessitent des interventions complexes. Classiquement elles font intervenir les différents acteurs de la santé mais pas seulement. Des actions de prévention peuvent être mises en place également via le système éducatif pour former précocement de façon globale toute la population. Dans une approche plus globale, cela doit aussi faire intervenir des acteurs tels que l'industrie agro-alimentaire par exemple, pourvoyeuse d'aliments pas toujours recommandés pour la santé.

A partir de cette approche, il est possible de réfléchir plus globalement à l'intervention précoce dans les TSA. Les interventions spécifiques ont probablement leur place pour cibler les symptômes autistiques mais elles ne peuvent pas être isolées.

La mise en place de l'intervention spécifique ESDM a souvent été mise en difficulté du fait de facteurs autres que la pathologie autistique en elles-mêmes. Nous allions à domicile pour permettre une généralisation des acquis et soutenir les parents dans le développement de leur enfant. De ce fait, les équipes ont pu avoir à faire face à des difficultés en lien avec le niveau socio-économique des familles allant quelques fois jusqu'à des logements insalubres, infestés d'insectes et dépourvus de fournitures et jeux.

Les difficultés pouvaient également venir du niveau de littératie des familles, les empêchant de s'appuyer sur des supports multiples pour se former à l'autisme. Les difficultés pouvaient également venir de l'isolement social des familles et du manque de compétence et repères éducatifs.

Il serait intéressant de pouvoir estimer de façon objective comment ses difficultés ne facilitaient pas la mise en place de l'intervention spécifique ni au niveau de la formation des parents, ni au niveau leur implication à mettre en place l'intervention (difficultés autres), ni au niveau des professionnels. Ces derniers étaient effectivement formés à mettre en place l'ESDM dans un environnement habituel (ex : petite table de jeu pour l'enfant, jouets et activités ludiques à disposition). Ces difficultés demandaient des interventions autres que l'ESDM de type accompagnement des familles dans des ludothèques.

La collaboration avec les écoles et les crèches et la mise en place de principes ESDM à l'école était également impactés par le niveau d'information sur l'autisme des partenaires (AVS), des moyens et des locaux disponibles. Une intervention plus large pour prévoir systématiquement l'accueil

d'enfant handicapé ou différent en classe est en cours et apportera possiblement un bénéfice à tous (avec ou sans handicap).

La santé populationnelle amène à penser **l'allocation des moyens pour la santé de façon globale**. Il est d'autant plus important dans cette perspective, de mesurer précisément **l'efficacité, l'efficience et la transférabilité de toutes les interventions dans le TSA et pas seulement des interventions spécifiques**. Il est essentiel de pouvoir **comparer les effets d'une inclusion en crèche adaptée que ceux d'interventions spécifiques de type ESDM.**

5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES : VERS DES INTERVENTIONS STRATIFIEES TRANSFERABLES

Nous sommes parties de l'évidence qu'il fallait introduire une intervention précoce basée sur les preuves et la tester dans notre population d'enfant avec un Trouble du Spectre de l'Autisme dans un contexte franco-européen.

Notre travail montre l'importance de rechercher tous les facteurs en jeu dans l'intervention pour déterminer la (es) meilleure (s) intervention(s) précoce (s) à implémenter et diffuser. Le choix d'une intervention doit reposer sur les données de son efficacité réelle clinique et son efficience mais aussi sur celles de sa transférabilité et durabilité. C'est pourquoi il est indispensable d'évaluer les facteurs modérateurs mais aussi médiateurs de l'effet de l'intervention. Ceci permettra de développer des interventions stratifiées mais aussi d'implémenter des interventions plus efficaces et efficientes, composées essentiellement des composants actifs. Tous les obstacles et facilitateurs potentiellement impliqués dans la transférabilité des interventions doivent être évalués tant au niveau de la population (caractéristiques des enfants et de leurs parents), qu'au niveau de l'environnement (des locaux aux directives gouvernementales) et de l'intervention en elle-même (doses, composants actifs).

Si notre hypothèse de l'efficacité clinique de l'intervention ESDM est confirmée dans notre essai randomisé contrôlé, la question se posera du transfert sur d'autres structures de cette intervention telle quelle ou de façon adaptée et de la dissémination en France. Il est peu probable qu'en termes de coûts-conséquences nous puissions montrer la supériorité de cette intervention par rapport à d'autres interventions. Il est par ailleurs peu probable que les décisions politiques aillent dans le sens de créer de nouvelles unités Denver dans le secteur sanitaire. Le 3ème plan autisme et la récente stratégie nationale pour l'Autisme 2018-2020 ont permis l'ouverture de places d'intervention précoce dans le secteur médico-social dans des Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) accueillant des enfants avec des troubles développementaux âgés de moins de 6 ans, quel que soit le type de trouble de développement. Des places dans des Unités d'Enseignement Maternelle ont été ouvertes pour les enfants ne pouvant pas être inclus en classe maternelle ordinaire même avec une aide. Dans ce contexte et pour suivre l'hypothèse qu'une intervention serait d'autant plus efficace qu'elle est précoce, il serait alors intéressant d'évaluer la transférabilité d'une adaptation de l'intervention ESDM directement sur des structures d'accueil de la petite enfance telles que les crèches. Cette intervention intégrée pourrait combiner une intervention générale habituellement réalisée en crèche et des temps d'intervention ESDM spécialisés réalisés une équipe mobile.

Ces premiers travaux de recherche nous ont permis de discuter l'intérêt d'implémenter une intervention ESDM dans laquelle seuls les parents seraient formés par visioconférence et interviendraient auprès de leur enfant. Nos résultats sur l'adhérence des parents à l'ESDM, mais aussi des études publiées récemment nous ont fait choisir l'implémentation de l'intervention PACT (Preschool Autism Communication Therapy). Cette intervention présente des composantes communes avec celles de l'ESDM mais est globalement moins complexe, a été développée pour être accessible aux parents et a fait la preuve de son efficacité clinique dans 2 essais randomisés contrôlés contrairement à l'intervention ESDM mise en place par les parents.

Ces premiers travaux de recherche nous ont également appris à chercher à optimiser les évaluations réalisées pour mesurer les variables recueillies dans les études. Nous réaliserons ainsi dans un prochain essai certains entretiens familiaux par visioconférence pour diminuer le temps des évaluations et ainsi faciliter la participation des parents.

L'implication des cliniciens dans la recherche permet de formuler des hypothèses et d'apporter des données complémentaires à celles des chercheurs. Et de façon contingente, l'implication des cliniciens dans des recherches leur permet aussi de maintenir la qualité des interventions implémentées et maintenir le questionnement sur l'efficacité et l'efficience des interventions implémentées et de la possibilité de les modifier pour les optimiser. Ceci suit deux axes forts des récentes stratégies nationales en santé à savoir, mettre en place des indicateurs de suivi de la qualité des soins et interventions mis en place et développer de la recherche en psychiatrie.

1. HAS. Trouble du spectre de l'autisme Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent. 2018;45.

2. Kim SH, Bal VH, Lord C. Longitudinal follow-up of academic achievement in children with autism from age 2 to 18. J Child Psychol Psychiatry. 2018;59(3):258–67.

3. Pickles A, Anderson DK, Lord C. Heterogeneity and plasticity in the development of language: a 17-year follow-up of children referred early for possible autism. J Child Psychol Psychiatry. 2014 Dec;55(12):1354–62.

4. Geoffray M-M, Thevenet M, Georgieff N. News in early intervention in autism. Psychiatr Danub. 2016;28(Suppl 1):66–70.

5. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. Pediatrics. 2010;125(1):e17.

6. Rogers S, Dawson G. Early start Denver Model for Young children with Autism. promoting Language, learning, and Engagement. Guilford; 2012.

7. McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, et al. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. NIHR Journals Library; 2015.

8. Touzet S, Occelli P, Schröder C, Manificat S, Gicquel L, Stanciu R, et al. Impact of the Early Start Denver Model on the cognitive level of children with autism spectrum disorder: study protocol for a randomised controlled trial using a two-stage Zelen design. BMJ Open. 2017;7(3):e014730.

9. French L, Kennedy EMM. Annual Research Review: Early intervention for infants and young children with, or at-risk of, autism spectrum disorder: a systematic review. J Child Psychol Psychiatry. 2018;59(4):444–56.

10. Moore GF, Audrey S, Barker M, Bond L, Bonell C, Hardeman W, et al. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. BMJ. 2015 Mar 19;350:h1258.

11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5) [Internet]. [cited 2019 Jun 29]. Available from: https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm

12. Elsabbagh M, Divan G, Koh Y-J, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. Autism Res. 2012;5(3):160–79.

13. Fombonne E. The Prevalence of Autism. JAMA. 2003 Jan 1;289(1):87–9.

14. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. Annu Rev Public Health. 2017 Mar 20;38(1):81–102.

15. Howlin P. Living with impairment: The effects on children of having an autistic sibling. Child Care Health Dev. 1988;14(6):395–408.

16. Ganz ML. The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(4):343–349.

17. Hayes SA, Watson SL. The impact of parenting stress: A meta-analysis of studies comparing the experience of parenting stress in parents of children with and without autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord. 2013;43(3):629–642.

18. Kenny L, Hattersley C, Molins B, Buckley C, Povey C, Pellicano E. Which terms should be used to describe autism? Perspectives from the UK autism community. Autism. 2016;20(4):442–462.

19. Morgan J. Autism spectrum disorder: difference or disability? Lancet Neurol. 2016 Oct 1;15(11):1126.

20. Green J, Garg S. Annual Research Review: The state of autism intervention science: progress, target psychological and biological mechanisms and future prospects. J Child Psychol Psychiatry. 2018;424–43.

21. Evans B. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. Hist Hum Sci. 2013(26):3–31.

22. Green J, Aldred C, Charman T, Le Couteur A, Emsley RA, Grahame V, et al. Paediatric Autism Communication Therapy-Generalised (PACT-G) against treatment as usual for reducing symptom severity in young children with autism spectrum disorder: study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2018 Sep 21;19(1):514.

23. Veenstra-VanderWeele J, Warren Z. Intervention in the Context of Development: Pathways Toward New Treatments. Neuropsychopharmacology. 2015 Jan;40(1):225–37.

24. Leadbitter K, Aldred C, McConachie H, Le Couteur A, Kapadia D, Charman T, et al. The Autism Family Experience Questionnaire (AFEQ): An Ecologically-Valid, Parent-Nominated Measure of Family Experience, Quality of Life and Prioritised Outcomes for Early Intervention. J Autism Dev Disord. 2018 Apr 1;48(4):1052–62.

25. Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, Foss-Feig JH, Glasser A, Veenstra-VanderWeele J. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. Pediatr-Engl Ed. 2011;127(5):e1303.

26. Mottron L. Changing perceptions: The power of autism. Nature. 2011 Nov 2;479:33–5.

27. Dawson M. Very early autism intervention: the Early Start Denver Model [Internet]. the autism crisis. 2010 [cited 2019 Jun 29]. Available from: http://autismcrisis.blogspot.com/2010/02/very-early-autism-intervention-early.html

28. Wolff S. The first account of the syndrome Asperger described? Eur Child Adolesc Psychiatry. 1996 Sep 1;5(3):119–32.

29. Lord C, Petkova E, Hus V, Gan W, Lu F, Martin DM, et al. A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry. 2012 Mar;69(3):306–13.

30. Marie-Maude Geoffray, Isabelle Soulière, Claude Berthiaume, Chantal Caron. Peaks of ability combined with speech onset identify subgroups within autism spectrum, Congrès IMFAR, San Diego, 2011. [Internet]. Congrès IMFAR, San Diego,; 2011 [cited 2019 Jun 29].

31. 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 Oct 1;24(5):659–85.

32. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, et al. 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):223.

33. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. Jama. 2014;311(17):1770–1777.

34. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet Lond Engl. 2018 11;392(10146):508–20.

35. de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. Nat Med. 2016 Apr;22(4):345–61.

36. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. Nat Genet. 2014;46(8):881.

37. Weiner DJ, Wigdor EM, Ripke S, Walters RK, Kosmicki JA, Grove J, et al. Polygenic transmission disequilibrium confirms that common and rare variation act additively to create risk for autism spectrum disorders. Nat Genet. 2017;49(7):978.

38. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. JAMA. 2013 Feb 13;309(6):570–7.

39. Green J, Charman T, Pickles A, Wan MW, Elsabbagh M, Slonims V, et al. Parent-mediated intervention versus no intervention for infants at high risk of autism: a parallel, single-blind, randomised trial. Lancet Psychiatry. 2015;2(2):133–140.

40. Rasmussen N. Making the First Anti-Depressant: Amphetamine in American Medicine, 1929-1950. J Hist Med Allied Sci. 2006 Feb 21;61(3):288–323.

41. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. Neurosci Bull. 2017;33(2):183–193.

42. Pickles A, Le Couteur A, Leadbitter K, Salomone E, Cole-Fletcher R, Tobin H, et al. Parent-mediated social communication therapy for young children with autism (PACT): long-term follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2016 19;388(10059):2501–9.

43. Estes A, Munson J, Rogers SJ, Greenson J, Winter J, Dawson G. Long-Term Outcomes of Early Intervention in 6-Year-Old Children With Autism Spectrum Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015 Jul;54(7):580–7.

44. Webb SJ, Jones EJ, Kelly J. The motivation for very early intervention for infants at high risk for autism spectrum disorders. Int J SpeechLang Pathol. 2014 Feb;16(1):36–42.

45. 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. The Lancet. 2010;375(9732):2152–2160.

46. Thomas MSC, Davis R, Karmiloff-Smith A, Knowland VCP, Charman T. The over-pruning hypothesis of autism. Dev Sci. 2016 Mar;19(2):284–305.

47. Koegel RL, Koegel LK, Vernon TW. Brookman-Frazee LI. :Empirically supported pivotal response treatment for children with autism spectrum disorders. In: Weisz J, Kazdin A, editors. New York: Guilford Press; 2010.

48. R Blanc, Joëlle Malvy, P Dansart, M Bataille, F Bonnet-Brilhaut, C Barthélémy. La thérapie d'échange et de développement, une rééducation neurofonctionnelle de la communication sociale. Neuropsychiatr L'enfance L'adolescence [Internet]. [cited 2019 Jun 29];61. Available from: https://www.researchgate.net/publication/259121723_La_therapie_d%27echange_et_de_developpement_une_reeducation_neurofonctionnelle_de_la_communication_sociale

49. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). Evid-Based Child Health Cochrane Rev J. 2013;8(6):2380–2479.

50. Bearss K, Johnson C, Smith T, Lecavalier L, Swiezy N, Aman M, et al. Effect of Parent Training vs Parent Education on Behavioral Problems in Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Apr 21;313(15):1524–33.

51. Mesibov GB, Schopler E. The effects of autism on the family. Plenum Press; 1984.

52. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1. 0 [updated March 2011]. Cochrane Collab [Internet]. 2011;29. Available from: www. cochrane-handbook. org

53. HAS. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent [Internet]. 2012 [cited 2019 Jun 29]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/autisme_enfant_reco2clics_vd.pdf

54. Hume K, Barton EE, Boyd BA, Reichow B. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 May 9 [cited 2019 Jun 29];2018(5). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494600/

55. Eapen V, Črnčec R, Walter A. Clinical outcomes of an early intervention program for preschool children with autism spectrum disorder in a community group setting. BMC Pediatr. 2013;13(1):3.

56. Mullen scale of early learning. American Guidance Service;

57. Vivanti G, Paynter J, Duncan E, Fothergill H, Dissanayake C, Rogers SJ, et al. Effectiveness and feasibility of the Early Start Denver Model implemented in a group-based community childcare setting. J Autism Dev Disord. 2014;44(12):3140–3153.

58. Bishop SL, Guthrie W, Coffing M, Lord C. Convergent validity of the Mullen Scales of Early Learning and the differential ability scales in children with autism spectrum disorders. Am J Intellect Dev Disabil. 2011;116(5):331–343.

59. Vivanti G, Dissanayake C, Team VA. Outcome for children receiving the Early Start Denver Model before and after 48 months. J Autism Dev Disord. 2016;46(7):2441–2449.

60. Devescovi R, Monasta L, Mancini A, Bin M, Vellante V, Carrozzi M, et al. Early diagnosis and

Early Start Denver Model intervention in autism spectrum disorders delivered in an Italian Public Health System service. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 Jun 14;12:1379–84.

61. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Munson J, Rocha M, Winter J, et al. A Multisite Randomized Controlled Two-Phase Trial of the Early Start Denver Model Compared to Treatment as Usual. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2019 May 4];0(0). Available from: https://jaacap.org/article/S0890-8567(19)30044-9/abstract

62. Dunn G, Emsley R, Liu H, Landau S, Green J, White I, et al. Evaluation and validation of social and psychological markers in randomised trials of complex interventions in mental health: a methodological research programme. 2015;

63. Pinnock H, Barwick M, Carpenter CR, Eldridge S, Grandes G, Griffiths CJ, et al. Standards for Reporting Implementation Studies (StaRI): explanation and elaboration document. BMJ Open. 2017;7(4):e013318.

64. Rogers SJ, Estes A, Vismara L, Munson J, Zierhut C, Greenson J, et al. Enhancing Low-Intensity Coaching in Parent Implemented Early Start Denver Model Intervention for Early Autism: A Randomized Comparison Treatment Trial. J Autism Dev Disord. 2019 Feb;49(2):632–46.

65. Begeer S, Gevers C, Clifford P, Verhoeve M, Kat K, Hoddenbach E, et al. Theory of Mind Training in Children with Autism: A Randomized Controlled Trial. J Autism Dev Disord. 2011 Aug 1;41(8):997–1006.

66. Salomone E, Beranová Š, Bonnet-Brilhault F, Briciet Lauritsen M, Budisteanu M, Buitelaar J, et al. Use of early intervention for young children with autism spectrum disorder across Europe. Autism. 2016;20(2):233–249.

67. Levati S, Campbell P, Frost R, Dougall N, Wells M, Donaldson C, et al. Optimisation of complex health interventions prior to a randomised controlled trial: a scoping review of strategies used. Pilot Feasibility Stud. 2016;2(1):17.

68. Cucherat M, Lièvre M. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale. Flammarion médecine-sciences; 2004.

69. COSMIN - Improving the selection of outcome measurement instruments [Internet]. COSMIN. [cited 2019 Jun 29]. Available from: https://www.cosmin.nl/

70. Ingersoll B. Brief Report: Pilot Randomized Controlled Trial of Reciprocal Imitation Training for Teaching Elicited and Spontaneous Imitation to Children with Autism. J Autism Dev Disord. 2010 Sep;40(9):1154–60.

71. Hardan AY, Gengoux GW, Berquist KL, Libove RA, Ardel CM, Phillips J, et al. A randomized controlled trial of Pivotal Response Treatment Group for parents of children with autism. J Child Psychol Psychiatry. 2015 Aug;56(8):884–92.

72. Fletcher-Watson S, Petrou A, Scott-Barrett J, Dicks P, Graham C, O'Hare A, et al. A trial of an iPad™ intervention targeting social communication skills in children with autism. Autism. 2016 Oct;20(7):771–82.

73. Swineford LB, Guthrie W, Thurm A. Convergent and divergent validity of the Mullen Scales of Early Learning in young children with and without autism spectrum disorder. Psychol Assess. 2015 Dec;27(4):1364–78.

74. Fombonne E. Young preschoolers with autism: Evidence for efficacy of early intervention. Pediatrics. 2010;

75. McConachie H, Fletcher- Watson S. Building capacity for rigorous controlled trials in autism: the importance of measuring treatment adherence. Child Care Health Dev. 2015;41(2):169–77.

76. Chatham CH, Taylor KI, Charman T, Liogier D'Ardhuy X, Eule E, Fedele A, et al. Adaptive behavior in autism: Minimal clinically important differences on the Vineland-II. Autism Res. 2018;11(2):270–283.

77. Grzadzinski R, Carr T, Colombi C, McGuire K, Dufek S, Pickles A, et al. Measuring Changes in Social Communication Behaviors: Preliminary Development of the Brief Observation of Social Communication Change (BOSCC). J Autism Dev Disord. 2016 Jul;46(7):2464–79.

78. Pijl MK, Rommelse NN, Hendriks M, De Korte MW, Buitelaar JK, Oosterling IJ. Does the Brief Observation of Social Communication Change help moving forward in measuring change in early autism intervention studies? Autism. 2018 Feb 1;22(2):216–26.

79. Kitzerow J, Teufel K, Wilker C, Freitag CM. Using the brief observation of social communication change (BOSCC) to measure autism-specific development. Autism Res Off J Int Soc Autism Res. 2016;9(9):940–50.

80. IBM SPSS, logiciel d'analyse statistique et prévisionnelle - France | IBM [Internet]. [cited 2019 Jun 30]. Available from: https://www.ibm.com/fr-fr/analytics/spss-statistics-software

81. 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.

82. Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. Nat Rev Neurosci. 2013;14(5):365.

83. Falissard B. Early detection of child and adolescent mental disorders: some elements of a necessary debate. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016;25(10):1041–3.

84. Schloemer T, Schröder-Bäck P. Criteria for evaluating transferability of health interventions: a systematic review and thematic synthesis. Implement Sci IS. 2018 26;13(1):88.

85. Hailemariam M, Bustos T, Montgomery B, Barajas R, Evans LB, Drahota A. Evidence-based intervention sustainability strategies: a systematic review. Implement Sci IS [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2019 Jun 30];14. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6554955/

86. Kasari C, Gulsrud A, Freeman S, Paparella T. Longitudinal follow-up of children with autism receiving targeted interventions on joint attention and play. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012:51–5.

87. Shire SY, Chang Y-C, Shih W, Bracaglia S, Kodjoe M, Kasari C. Hybrid implementation model of community-partnered early intervention for toddlers with autism: a randomized trial. J Child Psychol Psychiatry. 2017 May;58(5):612–22.

88. Poslawsky IE, Naber FB, Bakermans-Kranenburg MJ, van Daalen E, van Engeland H, van IJzendoorn MH. Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism (VIPP-AUTI): A randomized controlled trial. Autism. 2015;19(5):588–603.

7. ANNEXES

7.1. TABLEAUX DE RESUME DE LA METHODOLOGIE ET RESULTATS D'ESSAIS RANDOMISES

Tableau 3 Essais randomisés contrôlés mesurant des interventions précoces chez des enfants de moins de 3 ans citées comme ayant des faibles biais dans notre revue (Geoffray, 2018).

	Dawson *et al.* (5)	**Green *et al.* (45)**	**Ingersoll *et al.* (70)**	**Kasari *et al.* (86)**
Protocole d'étude enregistré	Oui	Oui	Oui	Oui
Type d'intervention évaluée	Modèle de Denver à début précoce (ESDM)	PACT	Reciprocal Imitation Training (RIT)	Adapted joint attention intervention
Intervenants	Professionnels 20 heures par semaine et les parents sont formés et peuvent intervenir en plus.	Parents : 30 minutes par jour pendant 1 an	Professionnels : 3 heures pendant 10 semaines	Parents : 24 sessions
Lieu de l'intervention	Domicile	Domicile	Centre	Centre
Age à l'inclusion	18-30 mois Excluaient tous les enfants avec une anomalie génétique Et avec un niveau à la Mullen inférieur à un QD non verbal de 35	24-59 mois	27-47 mois	Moins de 36 mois
1 Ier critère de jugement	QD de l'échelle de Mullen	ADOS (Algorithme interaction sociale et communication). Puis dans Pickles (2010) ceci a été remesuré avec les scores de	Compétences en imitation spontanée et demandée	Attention conjointe mesurée au cours d'un jeu libre entre le parent formé et l'enfant

		comparaisons de sévérité		
N	48 enfants NB : Comment a été calculé le N ?	152 enfants	22 enfants	38 enfants
Design et randomisation	Dissimulation de l'affectation non précisée	Oui	Pas de précision sur la dissimulation de l'affectation	Pas de précision sur la dissimulation de l'affectation
Evaluateur en insu	Non ?	Oui	Oui	Oui
Données complètes ?	3 perdus de vue dans le groupe contrôle	Oui	Oui	Non
Données non sélectionnées ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Groupe expérimental	20 heures par semaine à domicile de ESDM qui faisait avec les vacances et autres 15.2 heures (SD: 1.4) Les parents rapportaient utiliser les stratégies ESDM 16.3 heures par semaine (SD: 6.2) + 5.2 heures par semaine (SD : 2.1) de thérapies autres (orthophoniste)**Total** = 20,4 heures d'intervention individuelle (15,2 ESDM + 5,2 autres) conduite par des professionnels Et 16, 3 heures d'utilisation des techniques ESDM par les parents	Parents formés au PACT en 12 sessions + 6 booster Conduit par les parents qui devaient l'appliquer 30 minutes par jour avec leur enfant Recevaient aussi ce qui est habituellement proposé dans la communauté	Intervention pour améliorer l'imitation Conduite par des Professionnels 3 heures pendant 10 semaines	Intervention qui cible l'amélioration de l'attention conjointe au cours d'une jeu libre
Group contrôle	Le groupe contrôle recevait en moyenne 9,1 heures par semaine de thérapie individuelle et 9,3 heures de thérapie groupales (ex: école maternelle développementale) pre-school et	Ce qui est habituellement fait	Ce qui est habituellement fait	Ce qui est habituellement fait

	éducation spécialisée). **Total** = 18H d'intervention par semaine sur 2 ans (50% en individuel)			
Mesure de l'adhérence au traitement expérimental et contrôle	Le nombre d'heure de thérapie était monitorée. Les thérapeutes étaient formés en 2 mois quelques soient leur formation initiale en licence. Ils devaient avoir une fidélité supérieure à 85 % et la maintenir dans le temps. Il n'y a pas de données rapportées à ce sujet.	Le manuel du PACT inclut une mesure de la fidélité avec laquelle les parents arrivent à mettre en place la thérapie. Ceci dépend des caractéristiques de l'enfant aussi.		
Analyse en intention de traiter	Non	Oui	Non	Non
Pertinence clinique du résultat Et validité externe	Faible	Elevée	Faible	Faible

Tableau 4 : Etudes randomisées contrôlées mesurant des interventions précoces (conduites par des parents ou des professeurs ou d'autres professionnels) dans les TSA qualifiées à faible risque selon les critères Cochrane par French et Kennedy (2017). Nous ne décrivons pas à nouveau le PACT décrit dans le précédent tableau.

	Fletcher-Watson *et al.* (72)	**Shire *et al.* 2017 (87)**	**Hardan *et al.* (71)**	**Poslawsky *et al.* (88)**

Protocole d'étude enregistré	Oui	Oui	Oui	Oui
Type d'intervention évaluée	Utilisation d'une application pour développer l'attention conjointe à travers des dessins ludiques « FindMe app »	JASPER Intervention développée par Connie Kasari pour développer l'attention conjointe, le jeu symbolique	Pivotal Response Training (PRT)	Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism VIPP-AUTI
Intervenants	Parents	Professeur des écoles dans cette étude	Parents	Parents
Lieu	Domicile	Ecole de la communauté qui a déjà implémentée un programme comportemental de type VB ABA 2 heures par jour Le programme de la journée est de 4 séances de 2 heures dont cette séance de VB-ABA	Centre	Domicile
Age à l'inclusion Critères d'inclusion exclusion	En moyenne 4 ans +/-1 Moins de 6 ans ADOS+ Pas de signes neuro graves Parents parlant l'anglais	24-36 mois	2 à 6 ans Nombreux critères d'exclusion Et niveau minimal requis de l'engage : Vocalisation intentionnelle	16-61 mois
1Ier critère de jugement	BOSCC	Nombreux critères de jugements avec une différenciation entre les critères primaires et secondaires des mesures proximales	Nombre d'énoncé sur un temps de 10 min en interaction avec leurs parents dans	Diminuer l'intrusion des parents (ex : diriger l'enfant) dans le jeu et la

		et distales pour mesurer notamment: -L'amélioration de l'attention conjointe de l'enfant et autres paramètres - Qualité de la thérapie mise en place par les professeurs des écoles La mesure des critères se faisait à partir de vidéos de session de thérapie choisie de façon randomisée Et à partir d'une évaluation, hors thérapie, jeux libres appelés SPACE	une situation structurée de laboratoire Consigne donnée aux parents : « Faite parler au maximum votre enfant »	relation avec leur enfant
N	54 enfants N.B. : Calculé à partir de résultats obtenus avec l'ADOS ?	113 enfants N.B. : Calculé à partir de quoi ? Quelle est l'hypothèse principale ?	53	78
Génération d'une séquence randomisée Et dissimulation de l'affectation	Oui	Oui	Oui Stratifié en fonction de l'intervention ABA supérieur à 10 heures par semaine (plus de 34 % des enfants avec plus de 10 heures d'ABA par semaine)	Oui
Evaluateur en insu	Oui	Oui	Oui	Oui

Données complètes ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Données non sélectionnées	Oui	Oui	Oui	Oui
Groupe expérimental	Application donnée à l'enfant 5-10 min / jour pendant 2 mois	Sur le temps habituel des 2 heures de VB ABA l'enfant va recevoir 1,5 heure de VB ABA + 30 minutes de JASPER	Groupe de parent formés à développer le langage de l'enfant avec le PRT	Parents formés en 5 séances à domicile à cette intervention pour améliorer leur interaction avec l'enfant en étant notamment moins intrusif et plus synchronisé à l'enfant
Groupe contrôle	Traitement habituel Précisions : Consiste surtout en un soutien en 1 pour 1 en crèche ou école primaire, unités spéciales et intégration en classe ordinaire 52% recevait moins de 30 min d'orthophoniste par mois et occasionnellement ergothérapie. A l'inclusion le soutien de tout type avait une médiane de 11,5 heures (4-20) pour toute la population de l'étude. Dans les résultats, le groupe contrôle faisait autant de jeu informatisé que le groupe expérimental	Sur le temps habituel des 2 heures de VB ABA l'enfant va recevoir 1,5 heure de VB ABA + 30 minutes de thérapie à partir de la musique et d'imitation de gestes	Groupe de parents formés à des informations générales sur le Trouble du Spectre de l'Autisme	Traitement habituel
Mesure de l'adhérence au traitement	TT Expérimental : -Impression des parents sur l'appli	TT Expérimental : -Mesure de la qualité de	La qualité de la mise en place du PRT par les	Le nombre de séance réalisée et la qualité de la

expérimental et contrôle	et utilisation par l'enfant -données de l'IPad récupéré à la fin	l'implémentation à partir de vidéo -	parents est mesurée lors de l'observation structurée sur le centre d'évaluation	mise en place de la thérapie
Analyse en intention de traiter	Oui	Oui	Oui	Oui
Pertinence clinique du résultat Validité externe	Non évaluable Hypothèse non confirmée Efficacité non prouvée Qualitativement l'auteur conclut que cette intervention est peu couteuse et appréciée par les parents et enfants Aucun effet négatif relevé	Faible Hypothèse principale non connue, il y a donc une faible validité interne. Le premier critère de jugement de leur mesure distale (en dehors du temps de thérapie) est non significatif. Design mixte dans des écoles avec management à distance par l'équipe de recherche (formation, maintenance de la thérapie). Évaluation réalisée par l'école mais cotée en aveugle par le centre de recherche	Faible Critère mesurant le nombre de mot dit avec les parents formés au PRT. Peu de résultats sur les mesures distales : Amélioration à la Vineland avec le biais de performance important puisque les parents répondent et connaissent l'entretien structuré	Faible La mesure est proximale et ne permet pas de savoir si l'enfant, qui a un parent moins intrusif après la formation en 5 séances, et qui développe plus d'initiation à l'attention conjointe après 3 mois, aura une symptomatologie moindre et sera moins handicapé. Faible

Tableau 5 : Etude randomisée contrôlée d'intervention très précoce chez des enfants à risque de développer un Trouble du Spectre de l'Autisme

	Green *et al.* 2015 (39)
Protocole d'étude enregistré	Oui

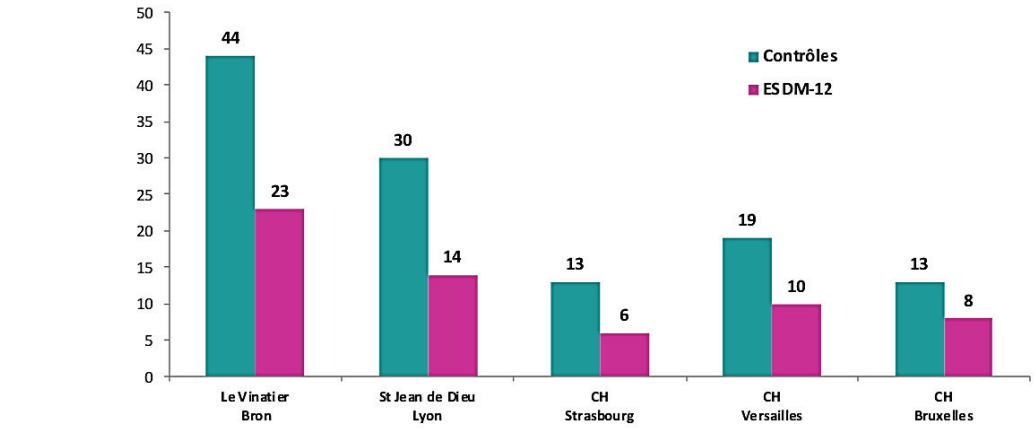
Type d'intervention évaluée	Video Interaction to promote positive Parentive appelé iBASIS-VIPP et déjà utilisé dans d'autres troubles neurodéveloppementaux ayant pour conséquence de rendre la communication de l'enfant difficile pour les parents
Intervenants	Parents
Lieu de vie	Domicile
Age à l'inclusion Et critères d'exclusion inclusion	6-11 mois Exclusion criteria were any substantial medical disorder in the infant, being a twin, prematurity of less than 34 weeks, or a birthweight of less than 5 lbs (2·27 kg).
1 Ier critère de jugement	Attention de l'enfant aux parents mesuré à l'échelle MASI qui avait montré à long terme une forte association au diagnostic de TSA 3 ans après
N	54
Design et randomisation	Oui
Évaluateur en insu	Oui
Données complètes/ non sélectionnées ?	Oui
Groupe expérimental	6 à 12 sessions de formation parentale pour améliorer l'observation et la compréhension de la communication de l'enfant et de diminuer des comportements d'intrusion de la part des parents et augmenter la sensibilité à l'enfant et la synchronie avec sa communication
Group contrôle	Pas d'intervention
Mesure de l'adhérence au traitement expérimental et contrôle	23 sessions de thérapeute double cotée Nombre de session des familles réalisées
Analyse en intention de traiter	Oui
Pertinence clinique du résultat	Intervalle de confiance du résultat du critère de jugement comprenant la valeur nulle : *validité interne faible*

Validité externe	Pertinence *mais pas en pratique courante à ce jour* Aucun effet négatif relevé

7.2 BILANS DES INCLUSIONS PAR CENTRE DANS L'ESSAI RANDOMISE CONTROLE

idea

Bilans des inclusions par centre



Date d'ouverture du centre :	Été 2015	Été 2015	Automne 2015	Printemps 2016	Printemps 2017

7.3 PUBLICATIONS

Publications indexées

- Jurek L, Longuet Y, Baltazar M, Amestoy A, Schmitt V, Desmurget M, Geoffray MM. How did I get so late so soon? A review of time processing and management in autism. Behav Brain Res. 2019 Jul 31;374:112121. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112121. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31376445.

[IF= 3,4; Cat= C]

-Baghdadli A, Miot S, Rattaz C, Akbaraly T, Geoffray MM, Michelon C, Loubersac J, Traver S, Mortamais M, Sonié S, Pottelette J, Robel L, Speranza M, Vesperini S, Maffre T, Falissard B, Picot MC; ELENA Study Group. Investigating the natural history and prognostic factors of ASD in children: the multicEntric Longitudinal study of childrEN with ASD - the ELENA study protocol. BMJ Open. 2019 Jun 19;9(6):e026286. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026286. PubMed PMID: 31221874.

[IF= 2.4; Cat= C]

–Pignon B, Lajnef M, Godin O, Geoffray MM, Rey R, Mallet J, Dubertret C, Roux P, Passerieux C, Marulaz L, Brunel L, Dubreucq J, Leignier S, Capdevielle D,André M, Aouizerate B, Misdrahi D, Berna F, Vidailhet P, Chereau I, Llorca PM,Fond G, Lançon C, Leboyer M, Schürhoff F; FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) collaborators. Relationship between childhood trauma and level of insight in schizophrenia: A path-analysis in the national FACE-SZ dataset. Schizophr Res. 2019 Jun;208:90-96. doi:10.1016/j.schres.2019.04.006. Epub 2019 Apr 23. PubMed PMID: 31028001.

[IF= ; Cat B]

–Dellapiazza F, Michelon C, Oreve MJ, Robel L, Schoenberger M, Chatel C, Vesperini S, Maffre T, Schmidt R, Blanc N, Vernhet C, Picot MC, Baghdadli A; **ELENA study group**. The Impact of Atypical Sensory Processing on Adaptive Functioning and Maladaptive Behaviors in Autism Spectrum Disorder During Childhood: Results From the ELENA Cohort. J Autism Dev Disord. 2019 Mar 13. doi: 10.1007/s10803-019-03970-w.

-Lefevre A, Mottolese R, Redouté J, Costes N, Bars D, Geoffray MM, Leboyer M, Sirigu A. Oxytocin fails to recruit serotoninergic neurotransmission in the autistic brain. Cerebral Cortex. 2017 Oct; 17:1-10.

[IF= 6.6; Cat= A]

-Touzet S, Occelli P, Schröder C, Manificat S, Gicquel L, Stanciu R, Schaer M, Oreve MJ, Speranza M, Denis A, Zelmar A, Falissard B, Georgieff N, Bahrami S, Geoffray MM; IDEA Study Group. Impact of the Early Start Denver Model on the cognitive level of children with autism spectrum disorder: study protocol for a randomised controlled trial using a two-stage Zelen design. BMJ Open. 2017 Mar 27; 7(3): e014730.

[IF= 2.4; Cat= C]

-Geoffray MM, Nicolas A, Speranza M, Georgieff N. Are circadian rhythms new pathways to understand Autism Spectrum Disorder? J Physiol Paris. 2016 Nov;110(4 Pt B):434-438

[IF= 2.7; Cat= C]

-Thevenet M, Geoffray MM, Georgieff N. The Child "after": between maternal Depression and Transmission of the traumatism. Psychiatr Danub. 2016 Sep; 28(Suppl-1):71-74.

[IF= 1.2; Cat= E]

-Geoffray MM, Thevenet M, Georgieff N. News in early intervention in autism. Psychiatr Danub. 2016 Sep; 28 (Suppl-1):66-70.

[IF= 1.2; Cat= E]

-Tordjman S, Davlantis KS, Georgieff N, Geoffray MM, Speranza M, Anderson GM, Xavier J, Botbol M, Oriol C, Bellissant E, Vernay-Leconte J, Fougerou C, Hespel A, Tavenard A, Cohen D, Kermarrec S, Coulon N, Bonnot O, Dawson G. Autism as a disorder of biological and behavioural rhythms: toward new therapeutic perspectives. Front Pediatr. 2015 Feb 23; 3:1.

[IF= 2.2; Cat= C]

-Tordjman S, Anderson GM, Kermarrec S, Bonnot O, Geoffray MM, Brailly-Tabard S,Chaouch A, Colliot I, Trabado S, Bronsard G, Coulon N, Botbol M, Charbuy H, CamusF, Touitou Y. Altered circadian patterns of salivary cortisol in low-functioning children and adolescents with autism. Psychoneuroendocrinology. 2014 Aug 27; 50 C: 227-245.

[IF= 4.8; Cat= B]

-Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, Bonnot O,Weismann-Arcache C, Botbol M, Lauth B, Ginchat V, Roubertoux P, Barburoth M,Kovess V, Geoffray MM, Xavier J. Gene × Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. Front Psychiatry. 2014 Aug 4; 5:53.

[IF= 3.5; Cat= C]

Publications non indexées

Geoffray M-M. Le modèle de Denver à début précoce pour jeunes enfants avec autisme: description, origines, efficience. Perspectives Psy. 2017 ; 56 : 34-44.

Geoffray M-M. Intervention précoce avec les modèles ESDM et PACT. Journal sésame autisme. 2017 avril ; 18 : 14 -15

Geoffray M-M. Dépistage des troubles envahissants du développement : Quels outils? Réalités Pédiatriques. 2016 avril ; 200 : 6 :10

7.4 BIBLIOGRAPHIE DE L'ETUDE RANDOMISEE (CF P. 101)

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington,V.A: American Psychiatric Publishing; 2013.

[2] Charman T, Pickles A, Simonoff E, Chandler S, Loucas T, Baird G. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). Psychol Med. 2011 Mar;41(3):619–27.

[3] Yeargin-Allsopp M. The prevalence and characteristics of autism spectrum disorders in the ALSPAC cohort. Dev Med Child Neurol. 2008 Sep;50(9):646.

[4] Fombonne E. The prevalence of autism. JAMA. 2003 Jan 1;289(1):87–9.

[5] Howlin P. Living with impairment: the effects on children of having an autistic sibling. Child Care Health Dev. 1988 Dec;14(6):395–408.

[6] Hayes SA, Watson SL. The impact of parenting stress: a meta-analysis of studies comparing the experience of parenting stress in parents of children with and without autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord. 2013 Mar;43(3):629–42.

[7] Ganz ML. The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007 Apr;161(4):343–9.

[8] Salomone E, Beranová Š, Bonnet-Brilhault F, Briciet Lauritsen M, Budisteanu M, Buitelaar J, et al. Use of early intervention for young children with autism spectrum disorder across Europe. Autism. 2016 Feb;20(2):233–49.

[9] Evans B. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. Hist Human Sci. 2013 Jul;26(3):3-31.

[10] Schopler E., Mesibov GB., Hearsey K. Structured teaching in the TEACCH system,1995 In E.

Schopler& G. B. Mesibov (Eds.), Learning and cognition in autism (pp. 243-267). New York: Kluwer Academic/Plenum.

[11] Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, Foss-Feig JH, Glasser A, Veenstra-Vanderweele J. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. Pediatrics. 2011 May;127(5):e1303–11.

[12] Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C, Technical Expert Panel, et al. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. Pediatrics. 2012 Nov;130 Suppl 2:S169–78.

[13] Rogers S, Dawson G. Early start Denver Model for Young children with Autism: promoting language, learning, and engagement. Guilford Press. Traduit par Rogé. Edition Dunod, Paris. 2013.

[14] Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. Pediatrics. 2010 Jan;125(1):e17–23.

[15] Fava L, Strauss K. Response to Early Intensive Behavioral Intervention for autism--an umbrella approach to issues critical to treatment individualization. Int J Dev Neurosci. 2014 Dec;39:49–58.

[16] Torgerson DJ, Roland M. What is Zelen's design? BMJ. 1998 Feb 21;316(7131):606.

[17] Campbell R, Peters T, Grant C, Quilty B, Dieppe P. Adapting the randomized consent (Zelen) design for trials of behavioural interventions for chronic disease: feasibility study. J Health Serv Res Policy. 2005 Oct;10(4):220–5.

[18] Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S. Autism Diagnostic Observation Schedule. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2012.

[19] 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 Oct;24(5):659–85.

[20] Kim SH, Thurm A, Shumway S, Lord C. Multisite study of new autism diagnostic interview-revised (ADI-R) algorithms for toddlers and young preschoolers. J Autism Dev Disord. 2013 Jul;43(7):1527–38.

[21] McConachie H, Fletcher-Watson S, Working Group 4, COST Action 'Enhancing the Scientific Study of Early Autism'. Building capacity for rigorous controlled trials in autism: the importance of measuring treatment adherence. Child Care Health Dev. 2015 Mar;41(2):169–77.

[22] Mullen EM. Mullen Scales of Early Learning. AGS Edition. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1995.

[23] Bishop SL, Guthrie W, Coffing M, Lord C. Convergent validity of the Mullen Scales of Early Learning and the differential ability scales in children with autism spectrum disorders. Am J Intellect Dev Disabil. 2011 Sep;116(5):331–43.

[24] Swineford LB, Guthrie W, Thurm A. Convergent and divergent validity of the Mullen Scales of Early Learning in young children with and without autism spectrum disorder. Psychol Assess. 2015 Dec;27(4):1364–78.

[25] Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A. Autism from 2 to 9 years of age. Arch Gen Psychiatry. 2006 Jun;63(6):694–701.

[26] Pickles A, Anderson DK, Lord C. Heterogeneity and plasticity in the development of language: a 17-year follow-up of children referred early for possible autism. J Child Psychol Psychiatry. 2014 Dec;55(12):1354–62.

[27] Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, et al. Effects of a brief Early Start

Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012 Oct;51(10):1052–65.

[28] Gotham K, Risi S, Pickles A, Lord C. The Autism Diagnostic Observation Schedule: revised algorithms for improved diagnostic validity. J Autism Dev Disord. 2007 Apr;37(4):613–27.

[29] Grzadzinski R, Carr T, Colombi C, McGuire K, Dufek S, Pickles A, et al. Measuring Changes in Social Communication Behaviors: Preliminary Development of the Brief Observation of Social Communication Change (BOSCC). J Autism Dev Disord. 2016 Jul;46(7):2464–79.

[30] Sparrow S, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland Adaptive Behavior Scales. 2nd Edition (Vineland™-II). Pearson, 2005.

[31] Wetherby AM, Allen L, Cleary J, Kublin K, Goldstein H. Validity and reliability of the communication and symbolic behavior scales developmental profile with very young children. J Speech Lang Hear Res. 2002 Dec;45(6):1202–18.

[32] 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 Jun 19;375(9732):2152–60.

[33] Aldred C, Green J, Emsley R, McConachie H. Brief report: mediation of treatment effect in a communication intervention for pre-school children with autism. J Autism Dev Disord. 2012 Mar;42(3):447–54.

[34] Pickles A, Harris V, Green J, Aldred C, McConachie H, Slonims V, et al. Treatment mechanism in the MRC preschool autism communication trial: implications for study design and parent-focussed therapy for children. J Child Psychol Psychiatry. 2015 Feb;56(2):162–70.

[35] Bassano D, Labrell F, Champaud C, Lemétayer F, Bonnet P. Le DLPF : Un nouvel outil pour

l'évaluation du développement du langage de production en français. Enfance, n°2. Presses universitaires de France; 2005. Available from: http://www.umr7023.cnrs.fr/o-Le-DLPF-un-nouvel-outil-pour-l.html

[36] Fenson L, Dale PS, Reznick J S, Thal D, Bates E, Hartung JP, Pethick S, Reilly JS. MacArthur Communicative Development Inventory: Users guide and technical manual. San Diego, CA: Singular, 1993.

[37] Dunn W. Sensory Profile 2 User's Manual. Psychological Corporation; San Antonio, TX: 2014.

[38] Hoefman R, Payakachat N, van Exel J, Kuhlthau K, Kovacs E, Pyne J, et al. Caring for a child with autism spectrum disorder and parents' quality of life: application of the CarerQol. J Autism Dev Disord. 2014 Aug;44(8):1933–45.

[39] Byford S, Cary M, Barrett B, Aldred CR, Charman T, Howlin P, et al. Cost-effectiveness analysis of a communication-focused therapy for pre-school children with autism: results from a randomised controlled trial. BMC Psychiatry. 2015 Dec;21(15):316.

[40] Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. Economic evaluation in Clinical Trials. 2nd Edition. Oxford University Press, 2015.

[41] Schellings R, Kessels AG, ter Riet G, Sturmans F. The Zelen design may be the best choice for a heroin-provision experiment. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):503–7.

[42] Homer CSE. Using the Zelen design in randomized controlled trials: debates and controversies. J Adv Nurs. 2002 Apr;38(2):200–7.

[43] Adamson J, Cockayne S, Puffer S, Torgerson DJ. Review of randomised trials using the post-randomised consent (Zelen's) design. Contemp Clin Trials. 2006 Aug;27(4):305–19.

[44] Eapen V, Crnčec R, Walter A. Clinical outcomes of an early intervention program for preschool children with Autism Spectrum Disorder in a community group setting. BMC Pediatr. 2013;13(1):3.

[45] Zelen M. Randomized consent designs for clinical trials: an update. Stat Med. 1990 Jun;9(6):645-56.

[46] Brown, H and Prescott R (2006) Applied Mixed Models in Medicine, 2nd Edition. Wiley:Oxford

[47] Bearss K, Johnson C, Smith T, Lecavalier L, Swiezy N, Aman M, et al. Effect of parent training vs parent education on behavioral problems in children with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. JAMA. 2015 Apr 21;313(15):1524–33.

[48] Pickles A, Le Couteur A, Leadbitter K, Salomone E, Cole-Fletcher R, Tobin H,Gammer I, Lowry J, Vamvakas G, Byford S, Aldred C, Slonims V, McConachie H,Howlin P, Parr JR, Charman T, Green J. Parent-mediated social communication therapy for young children with autism (PACT): long-term follow-up of a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Nov 19;388(10059):2501-2509.

[49] Kasari C, Lawton K, Shih W, Barker TV, Landa R, Lord C, Orlich F, King B, Wetherby A, Senturk D. Caregiver-mediated intervention for low-resourced preschoolers with autism: an RCT. Pediatrics. 2014 Jul;134(1):e72-9.

[50] Wetherby AM, Guthrie W, Woods J, Schatschneider C, Holland RD, Morgan L, Lord C. Parent-implemented social intervention for toddlers with autism: an RCT. Pediatrics. 2014 Dec;134(6):1084-93.

[51] Glasgow RE, Lichtenstein E, Marcus AC. Why don't we see more translation of health promotion research to practice? Rethinking the efficacy-to-effectiveness transition. Am J Public Health. 2003 Aug;93(8):1261-7.

[52] McConachie H, Parr JR, Glod M, Hanratty J, Livingstone N, Oono IP, Robalino S,Baird G, Beresford B, Charman T, Garland D, Green J, Gringras P, Jones G, Law J, Le Couteur AS, Macdonald G, McColl EM,

Morris C, Rodgers J, Simonoff E, Terwee CB, Williams K. Systematic review of tools to measure outcomes for young children with autism spectrum disorder. Health Technol Assess. 2015 Jun;19(41):1-506.