

Les résultats intermédiaires de la phase opérationnelle, Juillet 2008

1. Les départements concernés par le programme PréAut à ce jour

Nombre de médecins formés par départements

Aude

Bouches-du-Rhône

Côte d'Or

Essonne

Gard

Guadeloupe

Gironde

Hauts-de-Seine

Loir-et-Cher

Loiret

Paris

Pyrénées-Orientales

Val d'Oise

20

40

20

60

40

12

100

120

12

20

100

12

15

Total

Près de six cents médecins de PMI ont bénéficié de la formation à la recherche Pré-Aut, dans treize départements.

La phase opérationnelle s'est engagée de façon séquentielle depuis début 2006. Actuellement cent cinquante-cinq centres de PMI dans neuf départements participent.

Les départements du Val d'Oise et de la Guadeloupe ont rejoint la recherche fin 2007.

Le tableau suivant détaille pour chacun de ces départements le nombre d'enfants inclus (4^{ème} mois) et le nombre d'enfants évalués à chaque étape de l'étude.

Les départements incluant le plus d'enfants sont l'Essonne et les Hauts-de-Seine.

Le nombre total d'enfants reçus dans chaque PMI n'est pas une donnée disponible.

Tableau 5 : effectifs des enfants testés aux différents stades de l'étude, par département

Départements**4^{ème} mois****9^{ème} mois****12^{ème} mois****24^{ème} mois**

Aude

411

263

182

18

Bouches du Rhône

848

487

370

82
Côte d'Or
121
85
72
12
Essonne
3221
2186
1598
579
Gard
352
196
141
31
Guadeloupe
188
113
77
0
Hauts de seine
1170
756
579
113
Loiret
448
302
248
98
Pyrénées-Orientales
260
180
119
33
Total
7021
4568
3386
966

2. L'inclusion, les perdus de vue, l'identification des positifs, en chiffres

Nombre de bébés inclus : 7021

Nombre de bébés perdus de vue : 1406, soit un taux de 20%

À 4 mois

Nombre de bébés inclus à 4 mois : 7 021
Nombre de bébés positifs à 4 mois : 31 (10 n'ont pas encore 24 mois)
Nombre de bébés perdus de vue après un examen positif à 4 mois : 8
Nombre de bébés à risque à 4 mois (score intermédiaire) : 606

À 9 mois :

Nombre de bébés évalués à 9 mois : 4 568
Nombre de bébés positifs à 9 mois : 7
Nombre de bébés perdus de vue après un examen positif à 9 mois : 5
Nombre de bébés à risque à 9 mois (score intermédiaire) : 257

À 12 mois

Nombre de bébés évalués à 12 mois : 3386
Nombre de bébés positifs à 12 mois : 17 (9 n'ont pas encore 24 mois)
Nombre de bébés perdus de vue après un examen positif à 12 mois: 4 bébés

À 24 mois

Nombre de bébés évalués à 24 mois : 966
Nombre de bébés positifs à 24 mois : 29

Ce tableau récapitule l'effectif des bébés évalués, des perdus de vues, des positifs à chaque étape de l'étude.

Ensemble de l'étude

À 4 mois

À 9 mois

À 12 mois

À 24 mois

Bébés évalués

7021

7021

4568

3386

966

Bébés perdus de vue

1406 (20%)

-

475

302

629

Bébés positifs

84

31 (0,4%)

7 (0,1%)

17 (0,5%)

29

(3%)

Bébés perdus de vue, positifs

19

8

5

4

2

Bébés positifs n'ayant pas encore 24 mois

19

10

0

9

-

Bébés à risque

(score intermédiaire)

863

606

257

-

-

Deux ans après le lancement de l'étude, le **taux d'inclusion** (7021 enfants) semble faible par rapport aux estimations prévues par le protocole de recherche.

Si le nombre de bébés à inclure est maintenu à 32000 enfants, nous sommes actuellement à moins du quart de la population attendue.

Le taux de perdus de vue global (20% environ) est proche de l'estimation. Mais, un grand nombre de ces enfants (44%) disparaît après avoir réalisé tous les examens à l'exception de celui du 24^{ème} mois. Dans le groupe des enfants positifs, le taux de perdus de vue est équivalent (20% environ).

Les grilles Pré-Aut du 4^{ème} et 9^{ème} mois repèrent des enfants aux difficultés relationnelles non spécifiques de la recherche. Ces **enfants, dits à risque**, représentent 8% de l'effectif au 4^{ème} mois et 5% au 9^{ème} mois.

Nous observons que la grille Pré-Aut du 4^{ème} mois semble plus sensible aux difficultés relationnelles précoces (0,5% de l'effectif positif à 4 mois) que celle du 9^{ème} mois (0,1% à 9 mois).

Le taux de positifs au CHAT paraît élevé (3%), compte tenu du manque de sensibilité de cet examen.

Aujourd'hui, encore trop peu d'enfants ont été évalués au 24^{ème} mois, à peine 15% des enfants de la cohorte et seulement 44% des enfants positifs à un examen précoce. Ainsi, nous ne pouvons pas faire d'analyse statistique des résultats.

Par conséquent, nous ne pouvons tirer, pour l'instant, que des conclusions qualitatives sur **les enfants positifs** de la cohorte. Nous présenterons, pour ces enfants positifs un aperçu de leur évolution lors des différentes évaluations de la recherche permettant de faire quelques remarques.

3. Évolution des enfants positifs

a. Évolution des 29 bébés positifs au 24^{ème} mois

Ce tableau présente, pour chaque étape de la recherche, le statut des enfants positifs au 24^{ème} mois.

Au 4^{ème} mois

Au 9^{ème} mois

Au 12^{ème} mois

N

Négatif

N=25

Négatif

N=23

Négatif

22

Perdu

1

À risque

N=2

Négatif

1

Positif

1

À risque

N=1

Négatif

N=1

Perdu

1

Positif

N=3

Négatif

N=1

Négatif

1

À risque

N=1

Négatif

1

Positif

N=1

Positif

1

Total **29**

Vingt neuf enfants sont positifs au CHAT. C'est un effectif partiel. (Cf. note page précédente)

Ces vingt-neuf enfants correspondent à la population considérée comme *malade* pour l'analyse statistique de l'étude (l'ensemble des vrais positifs et des faux négatifs).

Vingt-trois enfants sont négatifs aux évaluations précoces. Ce sont les **faux négatifs** de l'étude.

Deux enfants n'ont pas été évalués à toutes les étapes du protocole. Ils sont perdus de vue.

Quatre enfants étaient positifs lors d'une ou plusieurs évaluations précoces. Ce sont les **vrais positifs**.

Les critères de positivité retenus correspondent au risque intermédiaire décrit par Baron-Cohen dans son étude.

Parmi eux, trois sont à haut risque d'autisme (selon les mêmes critères). Ils échouent à toutes les questions concernant *le pointage* et *le jeu du faire semblant*. (Questions A5, A7, B11, B12, et B13, cf annexe.)

b. L'évolution des 31 bébés positifs au 4^{ème} mois

Trente et un enfants sont positifs au 4^{ème} mois.

Dans ce groupe, treize enfants ont réalisé l'ensemble du protocole de recherche.

Huit enfants sont perdus de vue et dix n'ont pas encore atteint les 24 mois.

Nous avons pu obtenir auprès des PMI des informations cliniques concernant ces enfants.

Par souci de clarté de présentation, nous n'avons rapporté que l'essentiel de ces informations.

Ce tableau présente, pour chaque étape de la recherche, le statut des enfants positifs au 4^{ème} mois.

Au 9^{ème} mois

Au 12^{ème} mois

Au 24^{ème} mois

N

Négatif

N=17

Négatif

N=13

Négatif

7

Positif

1

Perdu

1

Age non atteint

4

Perdu

N=3

Perdu

3

Age non atteint

N=1

Age non atteint

1

À risque

$N=6$

Négatif

$N=5$

Négatif

3

Positif

1

Age non atteint

1

Perdu

$N=1$

Perdu

1

Positif

$N=1$

Positif

$N=1$

Positif

1

Perdu

$N=3$

Perdu

$N=3$

Perdu

3

Age non atteint

$N=4$

Age non atteint

$N=4$

Age non atteint

Les 13 enfants positifs au 4^{ème} mois ayant réalisé l'ensemble du protocole de recherche

- Sept enfants sont négatifs à toutes les autres évaluations (9, 12 et 24 mois).

Ces enfants sont des **faux positifs** de l'étude au 4^{ème} mois.

Pour la plupart, ces enfants présentaient des difficultés relationnelles rapidement améliorées par l'attention portée à ces situations par les équipes de petite enfance.

L'un de ces enfants, considéré comme faux négatif, a présenté jusqu'à environ 20 mois un retard de développement psychomoteur important avec une station debout précaire, une marche seulement tenue et une absence de langage. La fréquentation de la crèche a très vite amélioré sa situation ; lui permettant de rattraper son retard. Le CHAT à 24 mois était négatif.

- Trois enfants ont présenté un score à risque au 9^{ème} mois puis se sont *négalivés* à 12 et 24 mois.

Ces enfants sont des **faux positifs** de l'étude au 4^{ème} mois.

- Un enfant est positif à 4 mois, à risque à 9 mois, négatif à 12 mois puis positif au CHAT.

C'est un **vrai positif** de l'étude.

L'aîné de la fratrie souffre d'un trouble envahissant du développement.

Cet enfant a rapidement (5 mois) bénéficié d'un suivi via la PMI. Un bilan neuropédiatrique est en cours. Il est actuellement orienté en CAMPS et commence à fréquenter la halte-garderie.

- Un enfant est positif à 4 mois, négatif à 9 mois, négatif à 12 mois et positif au CHAT à 24 mois.

C'est un **vrai positif** de l'étude.

- Un enfant est positif à toutes les évaluations.

C'est un **vrai positif** de l'étude. Cet enfant a bénéficié d'un suivi via la PMI. Devant le retard psychomoteur et une anomalie de faciès, un bilan neuropédiatrique avec IRM et EEG a été réalisé à 15 mois. Une déficience visuelle est retrouvée et une déficience auditive suspectée. Une anomalie génétique est probable.

L'enfant est pris en charge au CAMPS et au CMP.

Au total, nous retrouvons trois enfants vrais positifs et dix enfants faux positifs au 4^{ème} mois.

Les 8 enfants perdus de vue

Trois sont des grands prématurés, nés à 25 semaines d'aménorrhée.

Les 10 enfants en cours d'étude

Les 5 enfants n'ayant pas encore atteint l'âge de 24^{ème} mois

- *Quatre enfants sont négatifs à 9 et 12 mois*

Ces enfants ont chacun vécu une situation similaire de « dépaysement » ou d'éloignement. C'est-à-dire que ces familles, en particulier les mères, se trouvaient dans un isolement familial important.

La « suppléance » de la PMI, un travail de guidance parentale pour certains ou un rapprochement du milieu d'origine a permis une amélioration rapide et durable.

- *Un enfant a obtenu un score à risque au 9^{ème} mois puis négatif au 12^{ème} mois.*

Le frère aîné de cet enfant est autiste, suivi au CMP. Son développement a donc été surveillé, dès la naissance, par les équipes de professionnels de la petite enfance.

Cette famille a pu bénéficier d'un groupe d'observation parents-bébé animé par la psychologue de la PMI dès les premiers mois.

À 12 mois, il va bien mieux, peut entrer en relation et le développement moteur semble correct. Le QDC est négatif.

L'enfant n'ayant pas atteint le 12^{ème} mois.

Cet enfant est négatif à la grille Pré-Aut du 9^{ème} mois.

Le frère aîné de cet enfant est autiste suivi au CMP.

Cette famille bénéficie d'un soutien de la PMI. Une travailleuse sociale se rend à domicile et l'enfant est gardé à temps partiel en crèche. Le secteur de pédopsychiatrie est alerté.

À 9 mois, les difficultés relationnelles semblent nettement améliorées.

Les 4 enfants n'ayant pas atteint le 9^{ème} mois.

Deux enfants ont subi une longue hospitalisation à la naissance.

Un bébé est un grand prématuré, né à 25 semaines d'aménorrhée pesant 900 grammes.

Remarques

À l'issue de ce bref aperçu clinique des enfants positifs au 4^{ème} mois, plusieurs remarques peuvent être faites :

- Il existe un grand nombre d'enfants nés prématurés (8), plusieurs sont issus d'une grossesse gémellaire (3). La majorité de ces enfants améliorent rapidement « leurs performances », voire se *négativent* aux évaluations suivantes.

Il semblerait que la grille Pré-Aut soit sensible aux difficultés de développement de ces enfants. Une évaluation à 4 mois d'âge chronologique chez des grands prématurés pourrait être trop précoce.

- Trois enfants, montrant des difficultés dans leur développement psychomoteur, ont un frère ou une sœur aînée souffrant d'autisme ou de trouble envahissant du développement.

- Une grande majorité de ces enfants (15), semble relever de l'*évitement relationnel* décrit par Carel (2002).

Ces enfants ont pu bénéficier d'une attention soutenue des services de prévention de la petite enfance, associée ou non à des soins spécialisés de soutien ou de guidance parentale.

- Un enfant, présentant également un retard psychomoteur, n'est positif qu'au 4ème mois et au CHAT. Les autres évaluations n'ont pas repéré de difficultés.

- Parmi l'ensemble de ces enfants, il n'existe qu'un enfant positif à toutes les évaluations et pour lequel un diagnostic n'a pas encore été posé, mais qui paraît souffrir d'un trouble envahissant du développement à préciser.

- Parmi les enfants retrouvés positifs à la première partie du questionnaire, vingt ne sont pas retenus comme positifs au terme de la deuxième partie. Aucun de ces enfants n'est positif au CHAT, mais deux d'entre eux présentent un retard psychomoteur important.

S'agit-il d'enfants qui échappent au repérage proposé par ce protocole de recherche ?

c. L'évolution des 7 bébés positifs au 9^{ème} mois

Ce tableau présente, pour chaque étape de la recherche, le statut des enfants positifs au 9^{ème} mois.

Au 4^{ème} mois

Au 12^{ème} mois

Au 24^{ème} mois

N

Négatif

N=3

Négatif

N=1

Négatif

1

Positif

N=1

Perdu

1

Perdu

N=1

Perdu

1

À risque

N=3

Positif

N=1

Perdu

1

Perdu

N=2

Perdu

2

Positif

N=1

Positif

N=1

Positif

1

Total **7**

Sept enfants sont positifs au 9^{ème} mois. Cinq enfants sont perdus de vue.

Deux enfants ont effectué l'ensemble du protocole.

Un enfant n'est positif qu'au 9^{ème} mois. C'est **un faux positif** du 9^{ème} mois.

L'autre enfant est **un vrai positif**.

Parmi les cinq perdus de vue, un enfant (positif à 9 et 12 mois) est décédé à 15 mois d'une amyotrophie spinale de type 1, maladie neuromusculaire rare (1 naissance sur 6000), diagnostic posé à 13 mois.

Cette maladie génétique est due à la dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière.

Le gène responsable a été identifié en 1995. Il se situe sur le chromosome 5 qui code la protéine SMN. Sa transmission est autosomique récessive.

Le type I est appelé maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale infantile sévère.

Après quelques semaines ou mois de vie, on observe une grande faiblesse musculaire de l'enfant (hypotonie). Les difficultés respiratoires conditionnent le pronostic vital, généralement très mauvais (2 ans de survie). Ces enfants auraient une capacité exceptionnelle de communication, par leurs regards et leurs sourires. (Pour cet enfant, cela ne semble pas

avoir été le cas). Leur intelligence serait parfaitement normale. Cette pathologie n'est pas classiquement associée à l'autisme.

d. L'évolution des 17 bébés positifs au 12^{ème} mois

Ce tableau présente, pour chaque étape de la recherche, le statut des enfants positifs au 12^{ème} mois.

Au 4^{ème} mois

Au 9^{ème} mois

Au 24^{ème} mois

N

Négatif

N=12

Négatif

N=7

Négatif

1

Perdu

2

Age non atteint

4

À risque

N=4

Positif

1

Age non atteint

3

Positif

N=1

Perdu

1

À risque

N=4

Négatif

N=2

Négatif

1

Age non atteint

1

Positif

N=1

Perdu

1

Perdu

N=1

Age non atteint

1

Positif

N=1

Positif

N=1

Positif

1

Total **17**

Dix-sept enfants sont positifs à 12 mois. Quinze enfants n'ont ni été repérés à 4 mois ni à 9 mois.

Cinq enfants sont perdus de vue.

Sept enfants n'ont pas encore effectué l'examen du 24^{ème} mois.

Quatre enfants ont réalisé l'ensemble du protocole.

Sur ces quatre enfants :

- Un enfant positif à 12 mois est positif au CHAT. C'est **un vrai positif** de l'étude.
- Un enfant est positif à tous les examens. C'est **un vrai positif** de l'étude.
- Deux enfants ne sont positifs qu'à 12 mois. Ce sont **deux faux positifs** de l'étude.

Parmi les enfants en cours de recherche, deux enfants, à risque à 9 mois et positifs à 12 mois, présentent un développement psychomoteur préoccupant alors qu'ils n'ont pas encore bénéficié de l'évaluation du 24^{ème} mois. Les résultats à 24 mois seront à surveiller. Pour ces deux enfants, les examens neuropédiatriques réalisés orientent vers une étiologie organique non encore caractérisée. Ces deux familles sont suivies au CAMPS et au CMP.

4. Discussion - Conclusion

Ces premiers résultats nous renseignent sur l'évolution de la recherche, plus dans son déroulement, et sa mise en pratique que sur les objectifs fixés par la recherche, à savoir valider un ensemble d'outils efficaces de repérage précoce des troubles de la communication chez les enfants de moins de deux ans.

Dans la population d'enfants positifs, quelques particularités se dégagent, la fréquence des prématurés, des grossesses gémellaires et surtout les antécédents de trouble envahissant du développement dans la fratrie. Ces éléments confirment en partie les données de la littérature et sont des pistes pour de nouvelles recherches.

Une équipe argentine (L. Tettamanti, Buenos Aires) teste actuellement les signes Pré-Aut sur une cohorte de bébés prématurés.

La réalisation de l'étude Pré-Aut est compliquée. C'est une étude prospective multicentrique, dispersée sur tout le territoire (9 départements), les promoteurs ne sont pas les investigateurs (médecins de PMI).

La taille de l'échantillon nécessaire pour une puissance statistique valable est important (32.000 enfants).

Nous pouvons déjà apercevoir certaines limites de l'étude :

-Sa durée sera probablement plus longue que les trois ans prévus.

-Son coût, essentiellement humain, un grand nombre de médecins de PMI, de puéricultrices, sont mobilisés pour la mettre en œuvre. Ils sont épaulés par les équipes régionales de référence, constituées par des professionnels des Secteurs de psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent dans les départements partenaires de la recherche.

-Plusieurs biais ;

Le plus important les perdus de vue qui conditionnent la puissance statistique de l'étude ;

Les biais de sélection, l'échantillon est sélectionné par le suivi en PMI ;

Les biais de mesure, les investigateurs ne sont pas des professionnels des troubles envahissants du développement, la formation est courte (trois jours) et chaque centre de PMI a un observateur différent.

-Définir la population malade sur la base d'un CHAT positif ne permet pas de repérer l'ensemble des enfants qui présenteront des troubles autistiques avérés. Cet examen manque de sensibilité (21,3%).

Pour l'instant l'effectif d'enfants repérés au CHAT semble important (3%). Peut-on lier ce chiffre à un biais de subjectivité de la part des observateurs ? En effet, les enfants âgés de 24 mois à ce stade de l'étude sont les premiers enfants évalués par les investigateurs manquant alors d'expérience pour la passation de cet examen.

A contrario le nombre de vrais positifs (4 enfants soit 0,5 pour 1000) paraît faible, loin des données épidémiologiques les plus récentes.

Mais l'échantillon à 24 mois n'est pas suffisamment important pour conclure.

Nous pouvons aussi supposé que les enfants qui présentent un mode d'entrée dans l'autisme de type régressif ne sont pas repérés par les examens précoces du protocole.

Ces différentes constatations permettront des réajustements rapides.

Sur le modèle de la phase de faisabilité, un courrier rappelant les enjeux de la recherche, son actualité pour chaque centre, la nécessité d'intensifier les inclusions et de limiter les enfants perdus de vue pour obtenir des données analysables sera adressé aux différents centre de PMI.

Dans les départements recrutant le plus d'enfants (L'Essonne et les Hauts-de-Seine), les enfants perdus de vue encore en âge d'être évalués seront reconvoqués pour réaliser le CHAT du 24^{ème} mois.

Malgré ces éléments critiques, ce travail a permis un partenariat en rapprochant des équipes de prévention et des équipes spécialisées de pédopsychiatrie.

Le déroulement de l'étude permet aux investigateurs une meilleure sensibilisation aux troubles relationnels précoces, et leur fournit un support pour le suivi. Une étude pourrait s'intéresser aux enfants positifs au 4^{ème} mois qui se *négaivent* ensuite (un tiers des positifs du 4^{ème} mois) ; afin d'explorer une relation entre les soins déclenchés par un test positif et la négativation du test.

Les *séminaires sur la clinique du bébé*, au cours desquels les équipes de terrain sont invitées à venir présenter et discuter des situations d'enfants les préoccupant, poursuivent le travail dans ce sens.

Ils se tiennent à Paris depuis 2003 ; dans l'Aude, la Côte d'Or et le Loiret depuis 2005-2006, dans le Gard depuis 2007. Deux autres doivent suivre prochainement, dans les Bouches du Rhône et en Guadeloupe. Les situations cliniques y étant présentées et discutées sont reprises dans le cadre des « *Cahiers de Pré-Aut* ». Cinq volumes ont été édités depuis 2005 chez L'Harmattan, à Paris sous la direction de G.C.Crespin.

-*Aspects cliniques et pratiques de la prévention de l'autisme*, 2004

-*Psychanalyse et neurosciences face à la clinique de l'autisme et du bébé*, 2005

-Autismes: Etats de lieux du soin, 2006

-Actualités du soin: approches cognitivo-comportementales et analytiques des troubles autistiques, 2007

Le cinquième *Cahier* vient de sortir début juin 2008, et porte sur la question des évaluations diagnostiques et des traitements, réunissant des apports pluridisciplinaires, et en particulier une présentation détaillée des outils standardisés d'évaluation (CARS, ADI-R, ADOS-G, Vineland, Brunet-Lézine R, BECS et PEP-R).