

Evaluation interactive du risque autistique en population générale à l'aide de la grille PREAUT

*Version française de Graciela C. Crespin, PREAUT, France
Révisée par Catherine Saint Georges, ISIR, CNRS, UMR 7222,
UMPC, Paris, France*

Bertrand Olliac ^{1,2,3}, Graciela Crespin ⁴, Marie-Christine Laznik ⁵, Oussama Cherif Idrissi El Ganouni ⁶, Jean-Louis Sarradet ⁴, Colette Bauby ^{4,7}, Anne-Marie Dandres ^{4,7}, Emeline Ruiz ⁴, Claude Bursztejn ⁸, Jean Xavier ^{1,9}, Bruno Falissard ¹⁰, Nicolas Bodeau ¹, David Cohen ^{1,9}, Catherine Saint-Georges ^{1,9,11}

1 Département de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

2 Département de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Centre Hospitalier Esquirol, Limoges, France

3 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Unité Mixte de Recherche 1094, Tropical Neuroépidémiologie, Limoges, France

4 PREAUT Association Programme de Recherche et d'Etudes sur l'Autisme, Paris, France,

5 Département de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Association Santé Mentale du 13ème, Paris, France

6 Simlab, Université Polytechnique Mohamed VI, Ben Guerir, Maroc,

7 PMI Centre (Centre de protection Maternelle et Infantile), Paris, France

8 Département de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France

9 ISIR, CNRS, UMR 7222, UMPC, Paris, France

10 INSERM U669, Université Paris-Sud et Université Paris-Descartes, Paris, France

11 Association CEREP-PHYMENTIN, Paris, France

Résumé

Contexte

La nécessité de traiter précocement les Troubles du Spectre Autistique (TSA) implique un dépistage le plus précoce possible. Très peu d'outils de dépistage ont été testés prospectivement sur des bébés de moins de 12 mois. La grille PREAUT, basée sur une évaluation interactive des interactions et de l'engagement émotionnel, a déjà montré une excellente capacité à prédire l'évolution vers un TSA chez des bébés à haut risque (souffrant d'un syndrome de West).

Méthode

Nous avons évalué la capacité de la grille PREAUT à prédire un TSA dans une population de bébés tout-venant (faible risque) en dépistant et suivant 12.179 nourrissons avec la grille PREAUT à quatre (PREAUT-4) et neuf mois (PREAUT-9). 4.835 enfants ont été au bout du

protocole de dépistage en passant la CHAT (Checklist for Autism in Toddlers) à 24 mois (CHAT-24). A chaque enfant positif à l'un des examens de dépistage (N = 100), était proposé dans la troisième année de vie une évaluation clinique (comprenant la CARS (Children Autism Rating Scale), un quotient de développement, et un diagnostic clinique selon la CIM-10 si approprié). Un échantillon de 1.100 enfants parmi les négatifs à tous les examens de dépistage a été tiré au sort et suivi par l'équipe de PMI de trois à cinq ans afin d'identifier des faux négatifs potentiels. L'évaluation clinique du devenir a été possible pour 45 % (N = 45) des enfants positifs et 52,6 % (N = 579) des enfants négatifs.

Résultats

Sur les 100 enfants dépistés positifs, 45 ont pu être suivis et bénéficier d'une évaluation diagnostique. Parmi ceux-ci, 22 étaient en bonne santé, 10 ont reçu un diagnostic de TSA, 7 avaient une déficience intellectuelle (DI), et 6 avaient un autre trouble du développement. Ainsi, 50% des nourrissons positifs à l'un des examens de dépistage ont ensuite reçu un diagnostic neurodéveloppemental. Les scores de la grille PREAUT étaient significativement associés aux items de risque de TSA moyen et élevé à la CHAT à 24 mois : odds ratio de 12,1 (IC à 95% : 3,0-36,8), $p < 0,001$, à quatre mois et de 38,1 (IC à 95% : 3,65-220,3), $p < 0,001$, à neuf mois. La sensibilité (Se), la spécificité, les valeurs prédictives négative (VPN) et positive (VPP) pour PREAUT à quatre ou neuf mois et celles de la CHAT à 24 mois étaient semblables [PREAUT-4 : Se = 16,0 à 20,6%, VPP = 25,4 à 26,3% ; PREAUT-9 : Se = 30,5 à 41,2%, VPP = 20,2 à 36,4% ; et CHAT- 24 : Se = 33,9 à 41,5%, VPP = 27,3 à 25,9%]. L'utilisation répétée des instruments de dépistage a augmenté la sensibilité (Se) mais pas la VPP estimée [PREAUT et CHAT combinés : Se = 67,9 à 77,7%, VPP = 19,0 à 28,0%].

Conclusions

La grille PREAUT peut contribuer à la détection très précoce des TSA et sa combinaison avec la CHAT peut améliorer le diagnostic précoce des TSA et d'autres troubles neurodéveloppementaux.

Introduction

Le trouble du spectre autistique (TSA) consiste en un groupe hétérogène de troubles neurodéveloppementaux [1] qui se caractérisent par des perturbations des relations sociales et la communication, des comportements répétitifs et d'intérêts restreints, avec plusieurs degrés de gravité [2]. Les études épidémiologiques ont reporté une augmentation récente de la prévalence, mais ces résultats restent controversés. Cette augmentation est probablement attribuable à des facteurs extrinsèques, tels qu'une meilleure sensibilisation à la reconnaissance de la maladie, des modifications dans les pratiques diagnostiques et le développement de services spécialisés [3 , 4] ainsi que l'élargissement des critères diagnostiques [5 , 6]. En 2010, la prévalence globale des TSA chez les enfants de huit ans était de 14,7 pour 1 000 aux États-Unis, soit un enfant sur 68 [7]. En France, l'étude la plus récente, fondée sur le registre des handicaps (MDPH), fait état d'un taux de prévalence des TSA de 35/10 000 chez les enfants du même groupe d'âge [8].

Il est communément admis que les enfants atteints de TSA doivent être pris en charge le plus précocement possible [9 - 14]. Les objectifs de ces interventions précoces sont d'améliorer la communication et la socialisation, diminuer les comportements inadaptés, réduire la détresse et améliorer la qualité de vie [15 , 16]. Certains auteurs soutiennent que le traitement très précoce chez les nourrissons pourrait infléchir la trajectoire développementale déviante, avant l'installation du syndrome autistique complet, voire prévenir l'autisme [9]. En effet, des études récentes ont tenté d'évaluer la faisabilité, l'efficacité, et les bénéfices d'une intervention très précoce auprès des parents et des nourrissons à risque d'autisme, avec des résultats encourageants [17 - 20]. Cependant, la mise en place d'un traitement précoce nécessite le développement d'outils permettant le dépistage (ou la détection des enfants à risque) le plus tôt possible [21].

L'âge minimum pour un diagnostic précoce fiable des TSA pose plusieurs questions scientifiques. Bien que les symptômes de TSA soient souvent présents tôt dans la vie [22 - 25], le diagnostic de TSA est généralement fait entre trois et cinq ans [24 , 26 - 28]. Au moins cinq facteurs contribuent à expliquer cette situation : (1) l'inquiétude parentale n'est pas suffisamment prise en compte [23 , 29 - 31], (2) l'installation d'un TSA se produit parfois après la deuxième année de la vie [32 , 33], (3) les bébés ont des compétences développementales encore trop immatures pour répondre aux critères de diagnostic, (4) les problèmes de diagnostic différentiel sont complexes à un âge précoce (particulièrement pour

les troubles graves du langage et la déficience intellectuelle, DI), et (5) le diagnostic est risqué avant l'âge de deux ans parce qu'il est plus susceptible d'être instable [34].

Les critères de diagnostic des TSA ont changé ces dernières années [35]. Certains auteurs suggèrent que le système de classification actuel et d'autres facteurs peuvent contribuer à l'instabilité croissante de l'attribution du diagnostic de TSA [36]. Le diagnostic initial pourrait évoluer vers une récupération spontanée ou un retard de développement sans traits autistiques. En effet, la détection précoce ne peut être détachée de toute interférence avec le résultat, car les enfants détectés sont plus susceptibles d'être rapidement pris en charge. Quelques auteurs suggèrent qu'une intervention précoce pourrait diminuer les symptômes autistiques et améliorer le pronostic développemental pour une proportion significative d'enfants, et même faire reculer les processus autistiques secondaires [9], voire empêcher l'installation d'un TSA [17].

Depuis que Baron-Cohen a testé la CHAT (Checklist for Autism in Toddlers) sur des enfants de 18 mois [37], plusieurs études ont tenté de développer et tester des outils de dépistage, le plus souvent sur des nourrissons à risque (par exemple, des enfants évalués pour suspicion d'autisme, des fratries d'autiste, ou des bébés atteints de maladies génétiques) ou encore sur des enfants qui ont déjà reçu un diagnostic de TSA appuyé sur la clinique et d'autres outils validés (par ex. l'ADI (Autisme Diagnostic Interview), l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) ou la CARS (Childhood Autism Rating Scale). Ce type d'études doit faire face à plusieurs défis [38]. Premièrement, les études sur les bébés à risque ont tendance à produire des taux de valeurs prédictives positives (VPP) beaucoup plus élevés que les études de dépistage en population générale, car un taux de prévalence plus élevé implique une probabilité plus grande qu'un résultat positif soit correct [39]. En revanche, les études en population générale doivent dépister un très grand échantillon pour obtenir suffisamment d'enfants positifs. De nombreuses études ne permettent pas de connaître la sensibilité et la spécificité de l'outil parce qu'elles n'évaluent que les enfants qui ont été dépistés positifs, ce qui ne permet pas d'identifier les faux négatifs [38]. Ces études estiment la qualité de l'outil de dépistage à partir de la VPP (calculée à partir des faux positifs observés) et évaluent la sensibilité en calculant la différence entre taux de prévalence théorique et taux de prévalence observé. Mais au-delà de la valeur de l'outil utilisé, le dépistage précoce est confronté au problème de la stabilité incertaine des TSA avant l'âge de deux ans [40].

Les outils de dépistage précoce utilisés pendant la deuxième année de vie comprennent la CHAT [41 42] ou une version modifiée de la CHAT, notamment la M-CHAT (Modified-CHAT), [43 44] et la Q-CHAT (Quantitative-CHAT) [45] ; le CESDD (Checklist for Early

Signs of Developmental Disorders) [46] ; le BITSEA (Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment Questionnaire) [47] ; le YACHT 18 (Young Autism and other Developmental Disorders Checkup Tool at 18 months) [48] ; le SACS (Social Attention and Communication Study) [49] ; l'ESAT (Early Screening of Autistic Traits Questionnaire) [50] ; et le SCQ (Social Communication Questionnaire) [51]. La CHAT s'est avérée avoir une bonne spécificité, mais une faible sensibilité [52] ; la M-CHAT a montré une meilleure sensibilité, mais produit de nombreux faux positifs. Plus récemment, une nouvelle procédure M-CHAT en deux étapes, avec un entretien de suivi, a montré des valeurs métriques potentiellement intéressantes sur un échantillon à faible risque [44]. Les chercheurs poursuivent actuellement leurs efforts pour dépister l'autisme à un très jeune âge.

Dès l'âge de 12 mois, peu d'outils ont été testés prospectivement. Deux ont été testés sur des fratries à risque. 1) L'AOSI (Autism Observation Scale for Infants), échelle d'observation comportementale, s'est montrée capable de prédire l'autisme chez des frères et sœurs à risque entre 12 et 14 mois, mais pas à six ou sept mois d'âge [53 , 54] et 2) Le FYI (First Year Inventory), questionnaire destiné aux parents, a montré des résultats encourageants à 12 mois [55]. Trois outils ont été évalués en population tout-venant. 1) Le FYI a été utilisé dans une étude sur la population générale avec un petit échantillon [56 , 57], 2) Le SACS est un inventaire comportemental qui a rapporté des résultats remarquables dans une étude de dépistage à 12 mois en population générale [49], mais qui n'ont pas été confirmés par des recherches ultérieures ; 3) La CSBS-DP IT-Checklist (Communication and Symbolic Behaviour Scales -Developmental Profile Infant-Toddler Checklist) est un questionnaire pour les parents qui a démontré une grande spécificité, mais une sensibilité et VPP faibles [58, 59].

Avant 12 mois, seuls trois outils ont été testés prospectivement et ont montré qu'ils avaient une valeur prédictive. 1) La CSBS-DP DP IT a été utilisée pour dépister en population générale les nourrissons de 6 à 8 mois et de 9 à 11 mois [60], 2) La TBCS (Taiwan Birth Cohort Study) a été utilisée pour dépister des nourrissons de 6 mois en population générale [61]. Ces deux outils ont montré une VPP faible. 3) La grille PREAUT (Programme de Recherches et d'Études sur l'Autisme) a été utilisée pour dépister très tôt des nourrissons à risque.

Plusieurs auteurs ont proposé un changement de paradigme, dans un mouvement de l'évaluation du comportement du nourrisson vers l'évaluation dyadique des interactions, car les retards dans les étapes de développement ou les difficultés dans les interactions sociales précoces ne sont pas suffisantes pour prédire un TSA. Ils soutiennent que le dépistage précoce des TSA devrait s'appuyer sur les interactions dyadiques, plutôt que sur le comportement des nourrissons. La perspective des cascades développementales suggère que le dysfonctionnement d'un système

peut influencer un autre système au fil du temps et ainsi organiser une trajectoire développementale déviante [62]. Des études récentes sur les TSA, utilisant une approche rétrospective à travers des films familiaux [25 , 63 - 65] ou une approche prospective sur des échantillons à risque (p. ex., fratries [66 - 69]), plaident en faveur de ce changement par l'étude de la qualité des interactions précoces (à travers la synchronie, la réciprocité et l'engagement émotionnel) [70]. En effet, les mères de nourrissons à risque tentent de compenser le manque d'interactivité de leur enfant en intensifiant la stimulation dans les échanges dès le début de la vie [65]. Green a proposé l'idée que les spécificités interactives des nourrissons à risque d'autisme peuvent modifier les comportements parentaux dans des boucles interactives [71]. C'est pourquoi il semblait utile de développer un outil centré sur les capacités spontanées du nourrisson à susciter des interactions à la fois comportementales et émotionnelles avec son partenaire privilégié [70], plutôt que de se concentrer sur quelques comportements isolés ou des compétences générales de l'enfant. La grille PREAUT a été développée à cet effet et a été testée à l'âge de neuf mois sur des nourrissons diagnostiqués syndrome de West et donc à haut risque de TSA [72]. Les bébés dépistés positifs se sont avérés avoir un risque de développer un TSA ou une DI à l'âge de quatre ans, égal à 38 fois celui des bébés négatifs [OR = 38.6 (95 % CI 2.2–2961); p = 0.006]. L'outil a ainsi montré une excellente VPP, mais seulement sur un petit échantillon de nourrissons avec syndrome de West [72]. Les résultats sur des échantillons d'enfants à risque élevé ne peuvent pas être directement généralisés sur la population générale (à faible risque) [73].

Dans la présente étude, nous avons évalué la capacité de la grille PREAUT à prédire le risque de TSA au cours de la première année de la vie dans la population générale. Nous avons examiné les bébés à 4, 9 et 24 mois, car ils sont systématiquement examinés à ces trois âges dans le suivi pédiatrique de routine en France. Le but était de mettre en place une procédure de dépistage le plus précoce possible, réalisable dans le cadre du suivi médical habituel des nourrissons, ouvrant la voie à des soins préventifs précoces pour les enfants identifiés à risque. La M-CHAT révisée avec Follow-up (MCHAT-R FU) n'étant pas encore validée lorsque notre étude a commencé, nous avons utilisé, pour le dépistage à 24 mois, la CHAT, qui était le meilleur outil validé à ce moment-là. Nous avons fait l'hypothèse que : 1) un dépistage positif précoce à la grille PREAUT prédirait un dépistage positif ultérieurement à la CHAT ; 2) un dépistage positif précoce à la grille PREAUT prédirait un TSA entre trois et quatre ans ; et 3) l'utilisation répétée de plusieurs outils améliorerait la sensibilité et la spécificité du processus de dépistage.

Méthode

Concept de l'étude et participants

Dans cette étude prospective et multicentrique, les nourrissons ont été recrutés dans les centres de PMI (Protection Maternelle et Infantile) de 10 départements de France métropolitaine et d'Outre-mer entre Septembre 2005 et Novembre 2011. Une étude pilote a été menée avant 2005 pour évaluer la faisabilité de former de nombreux médecins à coter et à utiliser dans leur pratique habituelle les outils de dépistage PREAUT et CHAT. Les nourrissons sont systématiquement examinés à 4, 9 et 24 mois dans le système de santé français. Le service de PMI a été conçu pour permettre à toutes les familles, y compris celles de milieux défavorisés, d'accéder à une prévention et des soins médicaux gratuits. Aucune donnée sociodémographique n'a été collectée. Le seul critère d'inclusion était d'être un enfant suivi par un service PMI, et les critères d'exclusion étaient le non-consentement des parents aux évaluations de suivi et/ou au protocole de recherche. Les parents ont donné un consentement éclairé verbal après avoir reçu des informations verbales et écrites sur l'étude par le médecin assurant l'inclusion de l'enfant. Le Comité de Protection des Personnes de l'Hôpital de Saint Germain en Laye a donné son autorisation au déroulement de l'étude le 14 Décembre 2000. Nous avons examiné 12 179 bébés avec la grille PREAUT à quatre mois (PREAUT-4) et / ou à neuf mois (PREAUT-9). Sur ce total, 4.835 enfants ont pu être examinés avec la CHAT à 24 mois (CHAT-24).

Outils de dépistage

La grille PREAUT La grille PREAUT a été développée à partir de l'observation de films familiaux de bébés plus tard diagnostiqués autistes, et du matériel clinique fourni par le travail thérapeutique auprès des nourrissons à risque [74]. Laznik a émis l'hypothèse que les bébés qui risquent de développer un TSA pourraient présenter un déficit du besoin inné d'échanger et d'être une source de plaisir pour la personne avec laquelle ils interagissent, contrairement aux nourrissons en bonne santé [70]. La grille PREAUT évalue la capacité du nourrisson à s'engager spontanément et de manière synchrone dans des interactions ludiques et jubilatoires [72]. Les items de la grille PREAUT (*par exemple* : le bébé regarde-t-il l'examineur / sa mère (ou son substitut) – spontanément, ou seulement s'il est sollicité ?) ont été formulés afin

de cibler le manque d'initiative sociale : en effet, plus un bébé est spontanément et activement engagé dans l'interaction, plus son score PREAUT est bon. La grille est cotée par le médecin lors de la visite habituelle du nourrisson avec sa mère (ou son substitut). Le médecin observe comment le bébé se comporte avec lui et avec sa mère, non seulement quand il est sollicité mais aussi quand personne ne le sollicite directement.

La grille est fournie dans le [tableau S1](#). Elle comprend une première partie de quatre items et une deuxième partie de six items complémentaires. La deuxième partie n'est complétée que si le nourrisson a montré des comportements à risque aux quatre premiers items (score à la première partie ≤ 3 à quatre mois ou ≤ 5 à neuf mois). Les items sont pondérés dans la grille de sorte que, à l'âge de quatre mois, les nourrissons soient identifiés « positifs » quand ils ne regardent pas spontanément l'observateur, ni ne recherchent spontanément le regard de leur mère (ou de son substitut) ni ne cherchent spontanément à susciter des réactions ludiques et jubilatoires de la part de leur mère (ou de son substitut). Le seuil pathologique du risque a été fixé à ≤ 3 (pour un score maximum de 15) sur la base de travaux antérieurs sur le syndrome de West [[72](#)]. Dans une étude exploratoire en population générale, nous avons constaté qu'à 9 mois très peu de nourrissons atteignaient ce seuil (seulement trois nourrissons positifs, dont 1 cas de TSA). Ainsi, à 9 mois, nous avons décidé de relever le seuil à ≤ 5 (pour un score maximum de 15), ce qui semble être le meilleur cut-off pour définir plus de nourrissons comme étant à risque, sans diminuer la spécificité (avec ce nouveau seuil, onze nourrissons sont positifs, dont quatre développeront un TSA). Ainsi, à l'âge de neuf mois, les nourrissons ont été classés « positifs » lorsqu'ils ne cherchaient pas spontanément à attirer le regard de leur mère (ou de son substitut) ou à susciter l'échange jubilatoire avec leur mère (ou son substitut) et, soit ne regardaient pas spontanément l'observateur / soit n'essayaient pas de susciter le regard de leur mère (en vocalisant, la regardant intensément, ou en lui tendant les doigts de son pied ou de sa main) même lorsqu'elle était en train d'interagir avec eux. Donc avec ce nouveau seuil, le nourrisson de neuf mois est considéré à risque s'il n'a pas d'initiative avec sa mère et ne répond pas non plus aux tentatives de sa mère de l'engager dans l'interaction, et ceci même s'il a regardé l'observateur, alors que le nourrisson de quatre mois était considéré comme n'étant pas à risque dès lors qu'il a regardé spontanément l'observateur. Nous n'avons pas calculé la fiabilité inter-évaluateurs dans cette étude. Cependant, une étude antérieure de fidélité inter-juge sur la grille PREAUT, avec d'autres cotateurs, mais supervisés par la même équipe, a trouvé des coefficients Kappa entre 0.74 et 1 pour chaque item [[72](#)].

La CHAT (Checklist for Autism in Toddlers)

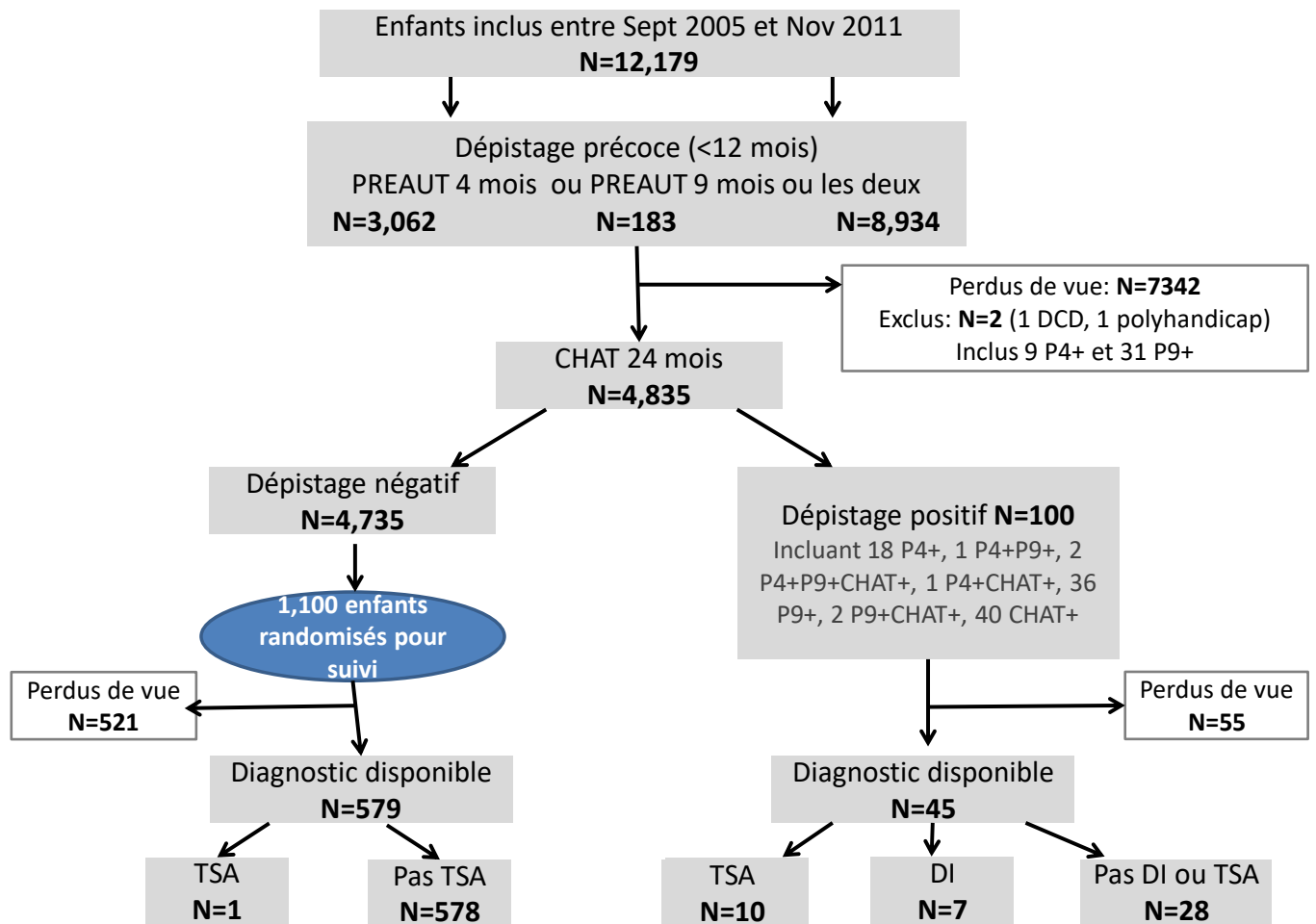
La CHAT est un instrument de dépistage du risque d'autisme chez des enfants de 18 à 24 mois évaluant leurs comportements habituels et modalités de jeu. L'échelle comprend neuf questions proposées aux parents (items A), évaluant l'intérêt de l'enfant pour les interactions sociales, les jeux moteurs, le jeu de faire semblant, le pointage, le fait d'apporter un objet pour le montrer (recherche d'attention conjointe), et cinq questions d'observation évaluant le comportement de l'enfant et les réactions aux stimuli initiés par l'examineur (items B: échange de regards, jeu de faire semblant, pointage proto-déclaratif, compréhension du pointage et construction d'une tour de cubes) [[41](#) , [52](#) , [75](#)]. Les nourrissons sont considérés comme étant à risque élevé quand ils échouent les cinq items-clés. Les nourrissons sont considérés comme « positifs » avec un risque moyen, lorsqu'ils ne pointent jamais (pointage proto-déclaratif), ni selon leur mère (A7) et ni lors de l'observation par l'examineur (B4) [[37](#)]. Nous avons retenu le seuil du niveau de risque moyen pour avoir une meilleure sensibilité. La CHAT a été administrée à l'âge de 24 mois pour coïncider avec le calendrier d'examens systématiques du suivi pédiatrique en France.

Déroulement de l'étude

La première étape de l'étude a consisté à former aux outils de dépistage six cents pédiatres et médecins généralistes travaillant dans les services de Protection Maternelle et Infantile (PMI) de dix départements métropolitains et d'outre-mer. La formation de trois journées comprenait une actualisation de connaissances générales sur l'autisme, la présentation des objectifs et de la méthodologie de l'étude, ainsi que les outils de dépistage utilisés. Les praticiens ont participé à des jeux de rôle dans des petits groupes pour apprendre à utiliser les instruments. Des sessions de cotation sur support vidéo ont été réalisées afin de les entraîner et évaluer leur capacité à utiliser les outils.

La deuxième étape visait à inclure au moins 10 000 bébés afin d'atteindre une puissance statistique suffisante compte tenu d'un taux de perdus de vue de 50% au fil des deux années du protocole de dépistage. Le diagram-flow est présenté sur la [figure 1](#) .

Fig 1. Diagram-flow de l'étude :



Au cours de la première année de déroulement du protocole, 12 179 nourrissons ont été examinés avec la grille PREAUT à quatre et/ou à neuf mois, dont 8 933 ont pu être examinés aux deux âges. Sur les enfants restants, 3 062 nourrissons ont été examinés à quatre mois seulement et 183 à neuf mois seulement, en raison de données manquantes ou des visites annulées. Sur les 12 179 bébés examinés avec la grille PREAUT pendant la première année, seuls 4 835 enfants ont passé la CHAT à 24 mois, ce qui indique que 7 342 enfants ont été perdus de vue au cours du suivi avant la visite des deux ans. Deux bébés ont été exclus en raison d'un décès prématuré et d'un polyhandicap.

Il n'y avait pas de différence significative entre les nourrissons qui ont eu le dépistage avec la CHAT et ceux perdus de vue lors de l'évaluation à 24 mois, pour le sexe ($\chi^2 = 0,37$, $p = 0,54$) ou l'âge à la première évaluation PREAUT (moyenne = 3,82 mois (ET = 1,69) vs moyenne = 3,79 (ET = 1,68), $t = -1,17$, $p = 0,24$). En revanche, il y avait une différence significative dans les scores de la grille PREAUT (moyenne = 14,46 (SD = 2,05) vs moyenne = 14,59 (SD = 2,69), $t = 3,17$, $p = 0,002$). Il n'y avait pas de différences dans la fréquence des enfants ayant

obtenu un résultat positif à la première évaluation de la grille PREAUT (1% contre 0,8%, $\chi^2 = 1,12$, $p = 0,29$).

La troisième étape consistait à :1) l'évaluation diagnostique entre trois et quatre ans pour les enfants ayant été positifs à l'un des examens de dépistage, et 2) l'estimation des faux négatifs. Un rendez-vous de suivi a été proposé aux 100 enfants ayant eu un score positif (à la grille PREAUT à 4 ou 9 mois et/ou à la CHAT à 24 mois). Les étapes du développement étaient systématiquement tracées lors des visites pédiatriques obligatoires, incluant les paramètres périnataux (grossesse, accouchement, terme, poids de naissance, Apgar) ainsi que les antécédents médicaux (pour l'enfant et la famille). Les médecins de PMI ont assuré un examen pédiatrique pendant la troisième ou la quatrième année de l'enfant, au cours duquel un psychologue qualifié a administré la CARS (Childhood Autism Rating Scale) et la WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) ou le test de Brunet-Lézine. Le cas échéant, le psychologue évaluait cliniquement les symptômes de TSA pour établir un diagnostic clinique positif selon les critères de la CIM-10. En plus de ce rendez-vous de suivi, les enfants positifs à n'importe quelle étape du dépistage ont été immédiatement orientés vers des services de soins spécialisés, qui ont fourni ultérieurement une évaluation clinique contribuant au diagnostic final.

En général, les Recommandations françaises pour l'autisme rendent obligatoire l'utilisation d'un instrument standardisé, comme par exemple l'ADOS (Autism Diagnosis Observation Schedule) ou l'ADI (Autism Diagnostic Interview) [76]. Cependant, compte tenu de la taille de l'échantillon, ces évaluations n'ont pas été effectuées par l'équipe de recherche mais plutôt par des services de soins spécialisés proches du domicile de la famille. Si le diagnostic de TSA restait discutable, un pédopsychiatre de l'équipe de recherche a rassemblé des informations supplémentaires auprès des services de suivi et de la MDPH pour savoir si l'enfant bénéficiait d'aménagements scolaires particuliers. Au total, 45 enfants (45%) ont reçu une estimation diagnostique à la fin de l'étude. Des 17 enfants qui ont reçu un diagnostic de TSA ou de DI, 15 ont été suivis par des professionnels des services spécialisés qui ont fourni un diagnostic et/ou décrit des symptômes compatibles avec le diagnostic de TSA ou de DI ; pour les deux autres cas, les parents ont refusé des consultations spécialisées, mais le praticien de PMI et le psychologue scolaire (basé sur l'observation comportementale et des tests psychométriques) ont fourni une description des symptômes concordants avec un TSA (dans un cas) et de DI (dans l'autre cas). Au total, tous les diagnostics sont basés sur des symptômes cliniques en accord avec les critères de la CIM-10.

En ce qui concerne les tests et évaluations complémentaires des 7 cas de TSA détectés par le dépistage PREAUT, 2 ont été évalués avec des outils de diagnostic de référence dans un centre spécialisé, 4 ont eu une évaluation plus large pour explorer les TSA et les DI (CARS, WIPPSI, WISC, IRM, EEG, test génétique) et 1 a reçu seulement un diagnostic clinique CIM-10. Pour les 6 cas de TSA détectés par la CHAT à 24 mois, 2 ont été évalués dans un centre spécialisé, 3 ont eu une évaluation plus large pour explorer un TSA et une DI, 1 avait seulement un diagnostic clinique (voir le tableau B dans le [tableau S2](#)). Six enfants ont reçu un diagnostic « autre » (voir les détails dans la section [Résultats](#)). Les informations justifiant ces diagnostics provenaient de services spécialisés pour trois, de bilans de maternelle pour deux et du psychologue scolaire pour le dernier cas. Pour les 22 enfants n'ayant reçu aucun diagnostic (enfants en bonne santé), la plupart avaient simplement une évaluation clinique (avec ou sans tests) émanant des informations données par l'école qu'ils fréquentaient indiquant que l'enfant se développait bien. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les enfants qui ont reçu un diagnostic estimé et ceux qui ont été perdus de vue par rapport au sexe ($\chi^2 = 0,07$, $p = 0,79$), ou à l'âge à la première évaluation de la grille PREAUT (moyenne = 4,14 mois (ET = 1,37) vs moyenne = 3,95 (ÉT = 1,02), $t = -0,767$, $p = 0,44$), ou le pourcentage d'enfants à risque après le dépistage par la CHAT ($\chi^2 = 0,50$, $p = 0,48$). En revanche, il y avait une différence significative dans les scores de la grille PREAUT (moyenne = 8,98 (ET = 6,35) vs moyenne = 12,0 (ÉT = 4,19), $t = 2,73$, $p = 0,008$), tels que les enfants positifs à la grille PREAUT avaient un meilleur taux de suivi que ceux qui n'avaient pas été dépistés positifs au cours de la première année.

Nous avons tiré au sort 1 100 enfants parmi ceux négatifs à tous les instruments de dépistage afin d'évaluer leur évolution et identifier d'éventuels troubles neurodéveloppementaux (recherche de faux négatifs). Les médecins de PMI participant à la recherche ont recueilli des informations concernant ces enfants à quatre ou cinq ans lors d'examens systématiques effectués à l'école (bilans de maternelle) ou dans le cadre d'un suivi. La plupart ont bénéficié d'un « bilan de maternelle », incluant des aspects généraux de leur intégration à l'école et des aspects plus spécifiques de leur développement, tels que la motricité globale, image du corps, motricité fine, organisation de la perception, langage expressif et compréhension. Si le diagnostic était discutable, un pédopsychiatre de l'équipe de recherche a obtenu des informations supplémentaires auprès des services de suivi en lien avec la MDPH. Les enfants étaient considérés perdus de vue lorsque leurs informations étaient incomplètes. Au total, 579 enfants (52,6%) avaient une estimation diagnostique à la fin de l'étude. Parmi les 1 100 enfants sélectionnés au hasard et ayant des résultats négatifs à tous les outils de dépistage, il n'y avait

pas de différences significatives entre ceux qui ont reçu un diagnostic estimé et ceux qui ont été perdus de vue, sur le sexe ($\chi^2 = 0,007$, $p = 0,93$), l'âge à la première évaluation PREAUT (moyenne = 3,79 (ET = 0,99) vs. moyenne = 3,86 (ET = 1,35), $t = 0,99$, $p = 0,32$), ni au score PREAUT (moyenne = 14,55 (ET = 1,83) vs. moyenne = 14,42 (ET = 2,09), $t = -1,11$, $p = 0,27$).

Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R, version 2.12.2. Le seuil de significativité α a été fixé à 0,05 et tous les tests statistiques étaient bilatéraux. Les variables qualitatives ont été analysées avec le chi-carré ou le test exact de Fisher et les variables quantitatives avec le test t de Student. Les odds ratios et des intervalles de confiance à 95% ont été calculés. Les VPP ont été calculées sur les données actuelles ce qui nous a permis de répondre à la question : "Compte tenu d'un résultat positif à un des examens de dépistage, quelle est la nouvelle probabilité de TSA ? "

La plupart des études utilisent des estimations théoriques fondées sur des estimations connues de la prévalence des TSA pour calculer la sensibilité et la spécificité. La sensibilité montre souvent la plus faible performance, et est définie comme la capacité d'un outil de dépistage à identifier correctement (vrais positifs) les patients atteints de la maladie (TSA). Nous avons examiné les 1 100 enfants tirés au sort parmi les négatifs à tous les examens, afin de calculer la sensibilité et la spécificité. Premièrement, nous avons estimé le nombre de vrais positifs (pour les enfants suivis et les enfants perdus de vue après un dépistage positif) et le nombre de faux négatifs dans l'échantillon total (dans l'échantillon randomisé de 1 100 enfants ayant un diagnostic préliminaire et chez les enfants perdus de vue). Nous avons utilisé deux approches utilisant différentes VPPs. La première estimation de la prévalence du TSA parmi les enfants dépistés positifs mais perdus de vue, était basée sur la VPP non corrigée de chaque outil dans notre échantillon, indépendamment des autres tests de dépistage.

Le risque de TSA chez les enfants dépistés positifs et perdus de vue était surestimé en utilisant cette méthode non corrigée, car pour les enfants suivis, le risque de TSA pour ceux positifs à plusieurs outils était plus élevé que pour ceux positifs à un seul outil. Or la plupart des perdus de vue n'étaient positifs au dépistage qu'à un seul outil. Aussi la seconde estimation a utilisé une VPP corrigée qui prenait en compte le risque différentiel selon que les enfants étaient positifs à un seul ou à plusieurs outils de dépistage. La VPP corrigée a été extrapolée, pour

chaque cas perdu de vue, à partir de la VPP observée sur les enfants non perdus de vue avec exactement la même combinaison de résultats aux examens de dépistage : si l'enfant perdu de vue était positif à chaque examen, nous avons appliqué la VPP (plus forte) des enfants ayant le même profil de dépistage, et si l'enfant perdu de vue était positif à seulement un examen, nous avons appliqué la VPP (plus faible) des enfants positifs au même examen.

Des études récentes ont montré un effet d'interaction entre le sexe et le dépistage précoce [[77](#)]. Nous avons donc utilisé un modèle mixte linéaire binomial (LMM) pour déterminer si dans notre échantillon le sexe affectait directement ou indirectement la portée prédictive du dépistage. Nous avons construit trois LMM pour expliquer le diagnostic de TSA à quatre ans. Le premier comprenait le dépistage avec la grille PREAUT à quatre mois, le sexe, et l'interaction des deux variables explicatives [glm (formule = Diagnostic à la sortie ~ Préaut-4 + sexe + Préaut-4* sexe, famille = "binomiale", données = données)]. Les deux autres LMM étaient similaires, l'un pour le dépistage PREAUT à neuf mois et l'autre pour le dépistage à la CHAT à 24 mois.

Résultats

Dans l'ensemble, 4 835 enfants (2 385 filles (49%), 2 450 garçons (51%)) ont été évalués avec la grille PREAUT à quatre et/ou neuf mois et la CHAT à 24 mois. Cent bébés étaient positifs à au moins un examen et six étaient positifs à deux ou trois. Nous avons examiné les associations significatives entre un score positif à la grille PREAUT et chaque item de la CHAT (en utilisant la valeur ajustée de p de Holm-Bonferroni, en raison des analyses multiples). À l'âge de quatre mois, la grille PREAUT (seuil = 3) prédit de manière significative l'échec à plusieurs items de la CHAT à 24 mois : A5, B2, B3, B4. De plus, à neuf mois, la grille PREAUT (seuil = 5) prédit de manière significative l'échec aux items A7 (pointage protodéclaratif) et B2 (attention conjointe) de la CHAT. Or A5, A7, B2, B3 et B4 sont les cinq items-clés de la CHAT. De plus, un score positif à quatre ou neuf mois à la grille PREAUT prédit un score de risque à la CHAT à 24 mois avec des odds-ratio de 12,3 à 78,0, tous $p < 0,001$ (voir [Tableau 1](#)).

Tableau 1. Associations significatives entre un score positif à PREAUT 4 ou 9 mois et les items de la CHAT

Item + de la CHAT à 24 mois	Item cible	PREAUT + à 4 mois		PREAUT+ à 9 mois	
		odds [95%CI]	Valeur de p ajustée (Holm)	odds [95%CI]	Valeur de p ajustée (Holm)
A1: Prend-t-il plaisir à être balancé ou à ce qu'on le fasse sauter sur les genoux ?		1.65 [0.04 – 10.39]	1.00	2.73 [0.53 – 8.79]	0.46
A2: S'intéresse-t-il aux autres enfants ?		6.38 [0.71 – 27.07]	0.46	5.13 [0.99 – 16.79]	0.36
A3: Aime-t-il grimper ? monter les escaliers ?		17.17 [3.14 – 61.54]	0.03*	8.99 [1.71 – 30.3]	0.14
A4: Prend-il plaisir à jouer à coucou ou chercher un objet ?		3.88 [0.43 – 16.25]	0.64	4.26 [1.08 – 12.16]	0.31
A5: Joue-t-il à faire semblant ?	X	11.44 [3.61 – 31.32]	0.00*	3.33 [0.85 – 9.46]	0.46
A6: A-t-il déjà pointé de l'index pour demander quelque chose ?		5.4 [0.6 – 22.8]	0.49	6.03 [1.52 – 17.38]	0.14
A7: A-t-il déjà pointé de l'index pour montrer son intérêt pour quelque chose ?	X	8.83 [1.64 – 30.87]	0.11	8.28 [2.47 – 22]	0.02*
A8: Joue-t-il de façon adaptée avec de petits jouets (voitures, cubes) sans se contenter de les mettre à la bouche, les manipuler ou les jeter ?		7.02 [1.31 – 24.4]	0.15	5.05 [1.28 – 14.48]	0.20
A9: Vous a-t-il déjà apporté des jouets pour vous les montrer ?		7.5 [1.82 – 23.21]	0.06	5.14 [1.55 – 13.47]	0.11
B1: L'enfant a-t-il eu un contact par le regard avec vous ?		0 [0 – 26.5]	1.00	3.37 [0.08 – 21.24]	0.53
B2: Attirez l'attention de l'enfant puis pointez de l'autre côté de la pièce en direction d'un objet intéressant et dites "oh regarde". Regardez le visage de l'enfant. L'enfant regarde-t-il pour voir ce que vous désignez ?	X	7.46 [1.39 – 25.96]	0.15	6.78 [2.03 – 17.9]	0.05*
B3: Attirez l'enfant puis donnez-lui une dinette et dites-lui "peux-tu faire du café?" L'enfant fait-il semblant de verser le café, de boire, etc.. ?	X	7.38 [2.66 – 18.99]	0.00*	3.71 [1.54 – 8.05]	0.06*
B4: Dites à l'enfant "montre-moi la lumière". L'enfant pointe-t-il l'index vers la lumière ?	X	6.03 [2.26 – 15.34]	0.01*	2.18 [0.86 – 4.85]	0.46
B5: L'enfant peut-il faire une tour avec des cubes? (nombre de cubes :)		5.19 [1.65 – 14.07]	0.06	2.35 [0.8 – 5.71]	0.46

CHAT : risque moyen et élevé à 24 mois

PREAUT+ à 4 mois

PREAUT+ à 9 mois

	odds [95% CI]	Valeur de p	odds [95%CI]	Valeur de p
CHAT risque moyen (A7, B4)	18.01 [3.29 – 64.79]	0.00	12.31 [3.04 – 36.76]	0.00
CHAT risque élevé (A5, A7, B2, B3, B4)	78.02 [7.27 – 469.79]	0.00	38.09 [3.65 – 220.33]	0.00

Valeurs prédictives positives

Les enfants qui étaient positifs à l'un des outils de dépistage (PREAUT-4, PREAUT-9, ou CHAT-24) ont été évalués systématiquement afin d'identifier des troubles du développement (TD), y compris une DI ou un TSA. Sur les 100 enfants dépistés positifs à la première étape, 45 ont été suivis et ont reçu une estimation diagnostique ; parmi ceux-ci, 22 étaient en bonne santé, 10 ont reçu un diagnostic de TSA, sept un diagnostic de DI et six un autre TD [trouble spécifique de la parole et du langage (N = 2), retard de développement global (N = 2), trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH, N = 1), et trouble mixte des conduites et des émotions (N = 1)]. Le devenir clinique (pour les TSA et/ou les DI) des bébés positifs à un ou plusieurs examens de dépistage figure dans le Tableau A du [Tableau S2](#). En outre, les caractéristiques cliniques détaillées sont données pour les enfants qui ont reçu un diagnostic de TSA et/ou DI dans le Tableau B du [Tableau S2](#). Il y avait 4 filles et 13 garçons. Les cas montrent une grande hétérogénéité. Il est intéressant de constater que toutes les filles étaient positives précocement au dépistage et ont reçu un diagnostic de DI, comorbide ou non avec un TSA. 2 d'entre elles avaient un facteur génétique causal identifié.

Concernant le timing du dépistage de nouveaux cas, parmi ceux dont le diagnostic a été confirmé lors du suivi, 10 enfants (5 avec TSA et 5 avec DI) étaient positifs dès 4 mois, 3 enfants supplémentaires (2 avec TSA et 1 avec DI) étaient positifs à 9 mois, et 4 nouveaux enfants (3 avec TSA et 1 avec DI) n'étaient positifs qu'à 24 mois, ce qui conduit à un total de 17 sujets atteints de TSA ou DI.

Les VPP estimées sont présentées, pour les TSA seulement et pour les troubles neurodéveloppementaux (TSA ou DI) dans le [Tableau 2](#). Les détails sur les estimations pour l'échantillon total de 4 835 enfants sont fournis dans le [Tableau S3](#) (pour TSA seulement) et dans le [Tableau S4](#) (pour TSA et DI agrégés). Pour PREAUT-4, la VPP moyenne était de 25,9% pour les TSA et 52,2% pour les troubles neurodéveloppementaux (DI + TSA). Pour PREAUT-9, la VPP moyenne était de 28,3% pour les TSA et 39,2% pour les troubles neurodéveloppementaux (DI + TSA). Pour CHAT-24, la PPV était de 26.6% pour les TSA et de 32,7% pour les troubles neurodéveloppementaux (DI + TSA).

Tableau 2. Estimations de la VPP, la VPN, la spécificité et la sensibilité pour les TSA (en haut) et pour les troubles neurodéveloppementaux avec chaque outil de dépistage

Troubles du spectre autistique

	Enfants dépistés	Vrais positifs	Faux positifs	Faux négatifs	Vrais négatifs	VPP (%)	VPN (%)	Spécificité (%)	Sensibilité (%)
P4	4,755	5.60 – 5.79	16.21 – 16.40	21.58 – 30.39	4,702.61 – 4,711.42	25.4 – 26.3	99.3 – 99.5	99.6 – 99.6	16.0 – 20.6
P9	4,530	8.29 – 14.92	26.08 – 32.71	18.89 – 21.26	4,467.74 – 4,470.11	20.2 – 36.4	99.5 – 99.6	99.3 – 99.4	30.5 – 41.2
C24	4,835	9.84 – 12.28	32.72 – 35.16	17.34 – 23.90	4,766.1 – 4,772.66	25.9 – 27.3	99.5 – 99.6	99.3 – 99.3	33.9 – 41.5
Ensemble P4 ou P9 ou C24*	4,835	19 – 28	72 – 81	8 – 9	4,726 – 4,727	19.0 – 28.0	99.8 – 99.8	98.3 – 98.5	67.9 – 77.7

Troubles neurodéveloppementaux

P4	4,755	11.40 – 11.58	10.42 – 10.60	28.78 – 37.60	4,695.40 – 4,704.22	51.8 – 52.6	99.2 – 99.4	99.8 – 99.8	23.5 – 28.4
P9	4,530	13.58 – 18.62	22.38 – 27.42	26.60 – 30.56	4,458.44 – 4,462.40	33.12 – 45.4	99.3 – 99.4	99.4 – 99.5	33.8 – 37.9
C24	4,835	13.10 – 16.37	28.63 – 31.89	27.07 – 32.81	4,757.19 – 4,762.93	29.12 – 36.4	99.3 – 99.4	99.3 – 99.4	33.3 – 33.6
Ensemble P4 ou P9 ou C24*	4,835	32 – 41	59 – 68	8 – 9	4,726 – 4,727	32 – 41	99.8 – 99.8	98.6 – 98.8	79.6 – 83.4

*Certains enfants ont été positifs à plusieurs outils. Le nombre d'enfants a été arrondi au nombre entier le plus proche. P4 : PREAUT à 4 mois, P9: PREAUT à 9 mois, C24: CHAT à 24 mois.

Sensibilité, spécificité et valeur prédictive négative (VPN)

Nous avons d'abord calculé les faux négatifs et les vrais positifs (Tableaux [S3](#) et [S4](#)) pour calculer la sensibilité et la spécificité. Nous avons tiré au sort un échantillon de 1 100 enfants négatifs au dépistage pour déterminer leur devenir et rechercher les cas de faux négatifs. Sur les 1.100 enfants, cinq n'ayant pas passé la CHAT ont été exclus, et 516 étaient perdus de vue pour le suivi (soit ils ne se sont pas rendu à l'évaluation du médecin de PMI, soit l'ont refusée, soit ont déménagé). Parmi les 579 autres enfants, une fille a été diagnostiquée avec TSA (voir le Tableau B dans le [tableau S2](#)). Sur les 578 autres enfants sans TSA, 52 ont reçu un diagnostic d'autres troubles selon l'estimation du pédiatre (retard de langage, retard du développement global ou troubles du comportement). Sur les 4 735 cas négatifs à tous les examens de dépistage (PREAUT-4, PREAUT-9 et CHAT-24), nous avons extrapolé le nombre de faux négatifs du sous-échantillon randomisé de 1 100 enfants. Puisque sur les 579 cas négatifs à tous les examens

de dépistage qui ont pu être suivis, nous avons constaté un diagnostic de TSA (1 faux négatif), nous avons extrapolé huit faux négatifs pour les 4.735 cas négatifs.

Nous avons calculé le nombre de vrais positifs en utilisant deux stratégies tenant compte (ou non) de la probabilité qu'un dépistage positif à un outil augmente la probabilité d'être positif à un autre. Sur les 45 enfants dépistés positifs à PREAUT ou à la CHAT et suivis, 10 ont reçu un diagnostic de TSA. 55 enfants dépistés positifs à l'un des examens ont été perdus de vue (PREAUT-4 : N = 3 ; PREAUT-9 : N = 29 ; PREAUT-9 + CHAT-24 : N = 1 ; CHAT-24 : N = 22).

En utilisant la première méthode, qui part des VPP pour chaque outil (0,79 à PREAUT-4, 10,92 à PREAUT-9, et 6,28 à CHAT-24, voir [Tableau S3](#)), nous avons estimé que 18 cas de TSA ont été correctement détectés parmi les 55 perdus de vue. Selon cette estimation, le nombre de TSA dans notre échantillon de 4.835 enfants était donc de 36 (10 cas qui ont été dépistés et suivis, plus 18 vrais cas positifs mais perdus de vue, ainsi que 8 cas non détectés faux négatifs), ce qui donne une prévalence de TSA de 0,74% (36/4 835).

La deuxième méthode, partant de l'idée que le dépistage positif à plusieurs outils augmente la probabilité du diagnostic de TSA, donne une estimation plus basse des vrais positifs. Nous avons donc tenu compte des résultats aux 3 temps du dépistage pour estimer correctement le risque de TSA. Ainsi, le risque estimé devient plus faible dans notre échantillon de 55 enfants positifs perdus de vue car un seul enfant est positif à deux outils : P9 et C24, alors que la VPP brute observée dans notre échantillon de 45 enfants positifs suivis (avec beaucoup d'enfants positifs à deux ou trois outils) était en apparence plus élevée. La VPP de TSA pour les enfants positifs uniquement à P4 et négatifs aux autres temps n'est plus que de 20,0% (contre 26,3% en VPP brute ne tenant pas compte des autres temps) ; à P9 la VPP passe de 36,4 à 14,3% si uniquement P9 est positif, et à C24, la VPP de 27,3 à 16,7% si seul C24 est positif. Selon cette estimation, il y aurait neuf vrais cas de TSA correctement détectés parmi les perdus de vue (0,60 à P4, 4,29 à P9, et 3,8 à C24). Le nombre de TSA dans notre échantillon de 4 835 enfants est donc de 27 selon cette estimation : 10 cas vrais positifs suivis (connus), neuf vrais positifs perdus de vue (estimés), et neuf faux négatifs (estimés), ce qui correspond à une prévalence de TSA de 0,56% (27/4 835).

[Le tableau 2](#) résume les VPN, sensibilité et spécificité de chaque outil et des outils combinés, pour les TSA seuls et pour les TSA + DI. Toutes les spécificités et VPN étaient au-dessus de 98%. La sensibilité moyenne pour P4 est d'environ 18%, de 36% à P9 et de 38% à C24. Le fait de répéter le dépistage à quatre et neuf mois avec la grille PREAUT (sensibilité cumulée P4 + P9) a permis de détecter la moitié des enfants qui recevront ultérieurement un diagnostic

confirmé de TSA. En outre, la combinaison des trois outils augmente considérablement la sensibilité, dont la moyenne a atteint 73% pour la détection des cas de TSA.

Nous avons effectué la même analyse pour estimer la sensibilité et la spécificité de chaque outil à détecter les troubles neurodéveloppementaux (combinaison des TSA et des DI) (voir le [tableau 2](#)). La sensibilité estimée pour chaque outil varie de 26 à 36%, mais la sensibilité moyenne si les évaluations sont répétées atteint 81%. Encore une fois, toutes les spécificités et VPN étaient au-dessus de 98%.

Effet du sexe

Des études récentes ont montré un effet d'interaction du sexe avec le dépistage précoce [[77](#)]. Nous avons donc utilisé des modèles binomiaux mixtes linéaires (LMMs) pour déterminer si le sexe influençait directement ou indirectement les prédictions du dépistage précoce. Dans chaque modèle, nous avons testé si un diagnostic final de TSA peut être prédit par un résultat de dépistage positif spécifique (P4, P9 ou C24), par le sexe, ou par l'interaction entre un outil de dépistage spécifique et le sexe. Un dépistage positif à P4 était significativement associé à un diagnostic ultérieur de TSA ($\beta = 3,61$; $p < 0,001$), mais le sexe seul ($\beta = 1,06$; $p = 0,14$) ou en interaction avec le résultat à P4 ($\beta = -1,22$; $p = 0,42$) ne l'était pas. Les résultats étaient similaires pour P9 [P9 : $\beta = 3,94$; $p = 0,024$; sexe : $\beta = 0,92$; $p < 0,001$; P9 + sexe : $\beta = 0,45$; $p = 0,78$] et pour le C24 [C24 : $\beta = 3,69$; $p < 0,001$; sexe : $\beta = 0,58$; $p = 0,42$; C24 + sexe : $\beta = 0,38$; $p = 0,80$]. En résumé, nous n'avons pas pu observer d'effet significatif du sexe sur la prédiction diagnostique.

Discussion

Résumé des résultats

Le but de cette étude était d'examiner la capacité de la grille PREAUT à détecter un risque de TSA à un stade de développement très précoce en population générale. Nous avons recruté prospectivement plus de 12 000 enfants, et plus de 4 000 ont été suivis jusqu'à 24 mois. Le devenir des enfants positifs et d'un échantillon randomisé d'enfants négatifs a été évalué à l'âge de trois à quatre ans. La VPP a pu être calculée directement, mais une extrapolation a été nécessaire pour estimer la sensibilité et la spécificité, en raison des enfants perdus de vue (voir les limites de l'étude). La grille PREAUT a été capable d'identifier un risque précoce d'autisme

et autres troubles neurodéveloppementaux dans ce vaste échantillon. Les résultats à la grille PREAUT à quatre ou neuf mois étaient significativement associés aux résultats de la CHAT à 24 mois. La sensibilité et la VPP pour les deux outils de dépistage étaient à peu près similaires (sensibilité d'environ 30%, VPP d'environ 25%), même si le dépistage avec la grille PREAUT a été effectuée 15 à 20 mois plus tôt qu'avec la CHAT. Il est à noter que l'utilisation répétée des instruments de dépistage et/ou leur association a augmenté leur sensibilité en la portant au-dessus de 70%. Ainsi, 2/3 des cas de TSA ont été détectés à 24 mois. La répétition du dépistage PREAUT à quatre et à neuf mois a permis de détecter la moitié des cas de TSA dès l'âge de 9 mois.

Nous avons déjà montré la capacité de la grille PREAUT à prédire les cas de TSA dès la première année de vie, dans une étude antérieure sur des nourrissons à haut risque avec syndrome de West [72]. Dans la présente étude, la grille PREAUT a été en mesure de prédire correctement un diagnostic de TSA dans une proportion notable (un vrai TSA sur quatre bébés positifs), alors qu'elle était utilisée en population générale, dans laquelle la prévalence des TSA est relativement faible [78]. De plus, de nombreux enfants « faux positifs » ont en fait reçu un autre diagnostic de trouble du développement, la DI étant le plus fréquent. Ainsi, le taux de vrai positif passe à un sur deux pour dépister un trouble neurodéveloppemental global (TSA + DI), car la moitié des nourrissons dépistés positifs à l'âge de quatre mois ont plus tard reçu un diagnostic de DI ou TSA.

Ces résultats neurodéveloppementaux pourraient justifier une intervention très précoce. Jones et Johnson, faisant valoir qu'il existe une variabilité importante des trajectoires de développement précoce, ont proposé que l'intervention précoce devrait cibler « *les mécanismes neurodéveloppementaux qui produisent des symptômes cliniques au cours du développement précoce* », sans attendre le diagnostic clinique. Cela pourrait « *à long terme améliorer ou même prévenir l'apparition des symptômes* » [79]. Enfin, la grille PREAUT a démontré son utilité dans les mains des professionnels formés dans les services pédiatriques de prévention et d'accueil et d'accompagnement de la petite enfance. Ainsi, cet outil peut être utile pour élaborer des stratégies de détection précoce des TSA ou d'autres troubles neurodéveloppementaux, et mettre en place des soins les plus précoces possible, ce qui est crucial pour le pronostic. Les bébés positifs à la grille PREAUT devraient être examinés avec soin et être pris en charge pour favoriser au maximum le développement de leurs capacités interactives. Ces dernières années, plusieurs auteurs ont tenté d'évaluer les avantages d'une intervention très précoce sur des bébés à risque d'autisme (voir la revue de la littérature faite par Bradshaw, et coll., 2015 [19]). Par exemple, un essai randomisé en aveugle auprès de bébés âgés de 7 à 10 mois à risque d'autisme

a suggéré que 6 à 12 séances d'intervention à domicile avec les parents permettait d'augmenter l'attention du nourrisson aux parents, de réduire les marqueurs comportementaux de risque autistique et d'améliorer le désengagement de l'attention [18]. Une autre étude a suggéré qu'une dizaine d'interventions précoces à domicile incluant les parents avait « le potentiel d'impacter les systèmes cérébraux qui sous-tendent l'attention sociale chez les bébés à risque familial de TSA » [20]. Ces dernières études ont été menées avec les frères et sœurs non symptomatiques, dont le risque pour l'autisme est estimé jusqu'à 20%. Dans notre étude, des enfants positifs à P4 ou P9 avaient un risque d'autisme supérieur à 20%. Il semble donc raisonnable de proposer une détection très précoce suivie d'une intervention pour les bébés à risque. De plus, il est possible que l'intervention précoce, dont le but est d'intensifier la sensibilité des parents aux signaux émis par le nourrisson, puisse être en mesure de prévenir ou du moins atténuer, non seulement la symptomatologie des TSA, mais aussi d'autres troubles neurodéveloppementaux que nous avons trouvé associés à un résultat positif à la grille PREAUT.

Comparaisons avec d'autres outils et études

Compte tenu du nombre d'études sur le dépistage de TSA, nous avons limité notre comparaison aux études prospectives, qui ont évalué des instruments de dépistage au cours des deux premières années de vie, et sur un échantillon de la population générale. Ainsi, nous avons exclu les études rétrospectives (par exemple, sur la Q-CHAT: [45], les études portant sur un échantillon de moyenne d'âge 24 mois [46], et de nombreuses études portant sur des populations spécifiques (sous-échantillon positifs à un dépistage, échantillons à haut-risque, ou sur des patients déjà diagnostiqués, etc.). Les résultats des recherches menées en population générale (avec VPP, sensibilité et spécificité si disponibles) sont résumés dans le [tableau 3](#) .

Les outils de dépistage les plus étudiés dans la deuxième année de vie sont la CHAT et la M-CHAT. Dans notre étude la VPP de la CHAT est plus faible (27%) que précédemment rapporté [52], alors que sensibilité et spécificité sont à peu près similaires. Cela peut s'expliquer par le fait que dans notre protocole, le test n'était passé qu'une fois, pour accroître sa sensibilité et ainsi favoriser la faisabilité de notre étude. En effet, dans l'étude originale de la CHAT, la VPP était de 59% lorsqu'elle était administrée une deuxième fois chez les positifs, mais de seulement 8% lorsqu'elle n'était administrée qu'une seule fois ; en revanche une administration unique produisait une meilleure sensibilité (celle-ci augmentant de 21 à 35%) [52].

Par ailleurs, il était raisonnable d'attendre une meilleure VPP de la CHAT dans notre étude sur des enfants de 24 mois que celle rapportée par Baird *et al.* chez des enfants de 18 mois (avec également une seule administration). La M-CHAT aurait pu avoir une meilleure sensibilité que la CHAT [43 , 44], mais elle n'était pas encore validée en 2005 lorsque nous avons commencé notre étude. En tout état de cause, le dépistage combiné grille PREAUT dans la première année + M-CHAT à 18 ou 24 mois devrait être plus sensible que le dépistage combiné PREAUT + CHAT, donc cette association est à considérer pour les programmes de dépistage systématique en population générale.

Les outils de dépistage testés prospectivement, en population générale, sur des enfants de 12 mois ou moins, comprennent le FYI [56 , 57], le SACS [49], le CSBS-DP IT [58 , 59], et le TBCS [61]. Le SACS a montré de bonnes VPP, sensibilité et spécificité à 12 mois [49], alors que la VPP des autres instruments variait de 7 à 31%. La sensibilité et la spécificité de la grille PREAUT (qui ne sont pas toujours disponibles pour d'autres outils de dépistage, voir le [tableau 3](#)) étaient tout à fait comparables à celles d'autres outils, même si elle a été administrée plus tôt. Sa spécificité était supérieure à 98%, et sa sensibilité, quand l'examen était répété à quatre et à neuf mois, était supérieure à 50%. Le fait d'adjoindre la CHAT à 24 mois à la grille PREAUT à quatre et neuf mois a permis d'atteindre une sensibilité totale de 73%. Ce résultat confirme que la mise en œuvre des programmes de dépistage précoce, à l'aide d'une démarche en deux étapes pourrait être cliniquement pertinente et conduire à une détection plus précoce des TSA [80].

Tableau 3. Dépistage au cours des 2 premières années de la vie dans des échantillons de population générale : études prospectives avec des données psychométriques disponibles

		Age du dépistage en mois (moyenne)	Taille de l'échantillon (N)	VPP pour TSA (%) (ms=meilleur seuil)	Se estimée (%)	Sp estimée (%)
PREAUT	Étude actuelle	4	4,755	25.4 – 26.3	16.0 – 20.6	99.6 – 99.6
		9	4,530	20.2 – 36.4	30.5 – 41.2	99.3 – 99.4
CHAT		24	4,835	25.9 – 27.3	33.9 – 41.5	99.3 – 99.3
PREAUT et CHAT		4/9/24	4,835	19.0 – 28.0	67.9 – 77.7	98.3 – 98.5
CSBS-DP ITC	(Pierce, et al., 2011)	[58] 12	10,479	17	-	-

		(Wetherby, et al., 2008)	[60]	6-8/9-11/12-14	100/259/330	7/13/7	20/77/91	-
FYI		(Turner-Brown, et al., 2013)	[56]	12	699	31 (ms)	<44 (ms)	
TBCS		(Lung, et al., 2011)	[61]	6	1,783	19 (ms)	-	-
		"	"	18	1,618	21 (ms)	-	-
SACS		(Barbaro & Dissanayake, 2010)	[49]	12/18/24	20,770	90/82/80	Total Se = 83.8	99.8
ESAT		(Dietz, et al., 2006)	[50]	14-30 (m=16)	31,724	24	-	-
CESDD		(Mieke Dereu, et al., 2010)	[86]	3-39 (m=16)	6808	7	80	94
CHAT	2-passations	(Gillian Baird, et al., 2000)	[52]	18	16,235	59	21	99.
	1-passation	"	"	18	"	8	35	97.7
	1-passation	(VanDenHeuvel, Fitzgerald, Greiner, & Perry, 2007)	[87]	18	2,117	58	-	
M-CHAT	/F	(Kleinman, et al., 2008)	[43]	16-30 (m=20)	3,309	65	-	-
	/F	(Robins, 2008)	[88]	16-27 (m=21)	4,799	57 (devenir 24 mo)	-	-
	/F	(Pandey, et al., 2008)	[89]	16-23 (m=18)	4,265	28	-	-
	/F	(Chlebowski, Robins, Barton, & Fein, 2013)	[90]	16-30 (m=20)	18,989	54	-	-
	/F	(Windham, et al., 2014)	[91]	16-30	1,760	26	-	-
	/F	(Robins, et al., 2014)	[44]	16-31 (m=21)	16,071	47.5 (ms)	85	99
	modifiée	(Kamio, et al., 2014)	[92]	18	1,851	45.5	47.6	98.6
		(Stenberg, et al., 2014)	[93]	18	52,026	1.5	34	93%

Implications pour le dépistage précoce des TSA

Nos résultats appuient le développement d'une nouvelle stratégie de dépistage et de diagnostic des enfants à risque de troubles neurodéveloppementaux. Tout d'abord, nous pensons qu'un dépistage précoce devrait, au mieux, détecter un risque de développer des troubles du neurodéveloppement, dont les TSA. Les tests de dépistage devraient être proposés largement à un âge précoce. Ils ne doivent pas fournir un diagnostic définitif, mais indiquent la possibilité d'un trouble du développement qu'il est peut-être trop tôt pour identifier. Il est donc nécessaire de suivre les enfants jusqu'à l'âge trois ou quatre ans avec une évaluation détaillée pour confirmer ou exclure le diagnostic initial [48]. Cependant, l'identification de signes d'alerte

précoce des troubles neurodéveloppementaux devrait conduire à une évaluation spécialisée des interactions du bébé et pourrait justifier des soins d'accompagnement sans attendre le diagnostic final.

Deuxièmement, nos résultats et ceux d'autres études suggèrent qu'une approche dyadique des interactions tenant compte à la fois de la synchronie et des émotions pourrait être utile pour évaluer précocement le risque de TSA dans la première année de vie, et met en lumière l'importance de considérer simultanément les deux dimensions plutôt que de les considérer comme s'excluant mutuellement [[65](#) , [81](#) , [82](#)]. Les parents peuvent être d'excellents informateurs des processus pathologiques qui se produisent chez leur enfant en développement [[22](#) , [23](#) , [29](#) , [30](#) , [83](#)].

Troisièmement, nos résultats confortent l'idée qu'un dépistage répété pourrait représenter la meilleure stratégie pour augmenter la sensibilité, dont la valeur est souvent la plus faible dans le domaine du diagnostic précoce des TSA (voir [tableau 3](#)). Les instruments doivent être adaptés aux capacités développementales et les outils de la première année ne devraient pas être les mêmes que ceux de la deuxième année. Durant la première année, les instruments avec une évaluation dyadique pourraient avoir une valeur ajoutée.

Limites de l'étude

Notre étude admet plusieurs limites. Tout d'abord, elle a été affectée par une perte considérable de l'échantillon de départ. Nous avons perdu environ la moitié des enfants à chaque étape de l'étude. Des 12 179 enfants inclus dans le protocole et dépistés avec la grille PREAUT, 4835 ont participé à la consultation de 24 mois et passé la CHAT. Parmi eux, seuls les 100 cas positifs ont été sollicités pour évaluer leur évolution, dont seulement 45 ont pu être effectivement suivis. Ainsi, les VPP ont été calculées sur une partie seulement de l'échantillon positif. Le fait que les centres de PMI reçoivent un nombre important de familles appartenant aux catégories socio-professionnelles défavorisées, souvent d'autres origines culturelles, peu ou pas francophones, a peut-être contribué au nombre élevé de familles perdues de vue au fil du protocole. Malgré cela, il est important de mettre en œuvre des actions de recherche dans des conditions de terrain visant à élaborer des stratégies de dépistage qui puisse toucher des populations qui ont peu accès à des soins privés. Nous ne pouvons pas exclure un biais possible ou une différence aléatoire entre les échantillons suivis et perdus. Cependant, il y eu peu d'enfants perdus (moins de 14%) parmi ceux qui étaient positifs à la grille PREAUT à quatre mois et qui ont eu la CHAT. Ainsi,

la VPP de la grille PREAUT à quatre mois (P4) est solide. En revanche, en raison d'un taux élevé de perdus de vue, la VPP de la grille PREAUT à neuf mois (P9) et le CHAT à 24 mois (C24) sont une estimation basée sur l'hypothèse que l'échantillon perdu était comparable à celui qui a pu être suivi. L'estimation de la sensibilité et spécificité requiert d'identifier les faux négatifs. Nous avons suivi un échantillon aléatoire d'enfants négatifs et supposé que l'échantillon d'enfants négatifs perdus de vue était semblable à celui qui a été effectivement suivi. Deux facteurs sont en faveur de cette hypothèse : 1) la comparaison des données des enfants suivis et celles des enfants perdus de vue ne montrent pas de différence significative en âge ou sexe, et 2) la prévalence des TSA (0,56 à 0,74%) sur la base de ces estimations est concordante avec la prévalence attendue (0,67%) d'après les études épidémiologiques [76].

Une autre limite est que les TSA n'ont pas toujours été évalués à l'aide d'outils de diagnostic « gold standard », comme l'ADI-R [84] ou l'ou ADOS [85]). Nous n'avons pas toujours pu organiser des évaluations directes en raison de la grande dispersion géographique de notre échantillon - plus de 10 départements français métropolitains et d'outre-mer participaient à l'étude. Cependant, l'utilisation d'informations émanant d'équipes de soins psychiatriques ou parfois des psychologues scolaires, ont fourni une description suffisamment détaillée des symptômes de l'enfant et de ces éventuelles déficiences fonctionnelles, qui ont permis d'établir un diagnostic en adéquation avec les critères de la CIM-10. En revanche, l'étude portant sur l'autisme, les faux négatifs ont généralement été moins bien évalués pour la DI, et la possibilité d'un diagnostic final de DI parmi les négatifs a été insuffisamment investiguée.

Troisièmement, nous n'avons pas pu évaluer l'effet des interventions précoces sur les résultats des enfants, car cela n'a pas été systématiquement tracé. Cependant, du point de vue des « cascades développementales » [62], il est probable que le suivi et l'accompagnement cliniques à cet âge précoce aient pu influencer les trajectoires développementales des enfants. Enfin, le test de dépistage à 24 mois était la CHAT, connue pour être moins sensible que la M-CHAT, mais celle-ci n'était pas encore validée au moment où notre étude a commencé.

D'autres études devraient répliquer et confirmer ces résultats, en population générale ou sur d'autres populations à risque (comme les fratries), en utilisant la M-CHAT à 18 ou 24 mois. Elles devraient également mieux suivre l'effet potentiel des interventions sur le devenir et proposer des outils d'évaluation plus standardisés, tels que l'ADI-R et l'ADOS. L'importance des enfants perdus de vue au fil du suivi pourrait aussi être diminuée si les registres des MDPH étaient disponibles en France pour la recherche, comme cela se pratique dans d'autres pays. A

l'heure actuelle, ces registres sont seulement disponibles dans seulement deux départements en France [78].

Conclusion

Le but de cette étude était d'examiner la validité de la grille PREAUT comme outil de dépistage des bébés à risque de TSA en population générale. La VPP observée, ainsi que la sensibilité et la spécificité estimées permettent d'envisager l'utilisation de la grille PREAUT pour le dépistage très précoce des TSA et d'autres troubles du développement en population générale, rendant possible l'identification des nourrissons et familles requérant un soutien précoce, afin de réduire l'impact de l'installation d'un TSA ou d'une DI. La répétition du dépistage avec des outils d'approches différentes, a permis une augmentation significative de la sensibilité du dépistage tout en maintenant les VPP, VPN, et spécificité. Nos résultats indiquent également que l'évaluation interactive (synchronie et émotion) peut aider à détecter le risque de TSA à un stade très précoce du développement de l'enfant. Les acteurs de santé sont essentiels pour détecter des problèmes développementaux au plus tôt, y compris les TSA, au cours d'un suivi régulier du développement, de façon à permettre aux enfants d'accéder plus tôt à des interventions précoces et adaptées.

Informations fournies

[Tableau S1](#) : La grille PREAUT (DOCX)

[Tableau S2](#) :

Tableau A. Devenir clinique des enfants positifs à un ou plusieurs examens de dépistage

Tableau B. Caractéristiques des cas de TSA et DI détectés (17 Vrais Positifs) ou perdus dans le suivi (1 Faux Négatif)

TSA: Troubles du Spectre Autistique ;

TED : Troubles Envahissants du développement ;

DI : Déficience Intellectuelle ;

TDAH: Trouble de déficit attentionnel avec hyperactivité ;

WISC: Echelle d'Intelligence de Wechsler pour les enfants ;

WIPPSI: Echelle d'intelligence préscolaire et primaire de Wechsler ;

EEG : Electroencéphalogramme ;

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique ;

CARS: Children Autism Rating Scale ;

ADOS: Autism Observation Schedule ;

ADI: Autism Diagnostic Interview ;

VABS: Vineland Adaptative Behavior Scale ;

ECA-R: *Echelle des Comportements autistiques révisée* (DOCX)

Tableau S3 : Diagnostic de TSA estimé pour : (1) Les enfants positifs à un dépistage, mais perdus de vue pour le suivi ; (2) Les enfants négatifs à tous les examens dont le diagnostic a été estimé à partir de l'échantillon randomisé.

*Certains enfants ont été positifs à plusieurs outils. Le nombre d'enfants a été arrondi à l'entier le plus proche. (DOCX)

Tableau S4 : Diagnostic TD (troubles neurodéveloppementaux) (TSA ou DI) pour : (1) Enfants positifs à un examen de dépistage, mais perdus de vue pour le suivi ; (2) Les enfants négatifs à tous les examens dont le diagnostic a été estimé à partir de l'échantillon randomisé.

*Certains enfants ont été positifs à plusieurs outils. Le nombre d'enfants a été arrondi à l'entier le plus proche. (DOCX)

Remerciements

Les auteurs remercient vivement les enfants et leurs familles ayant accepté de participer à l'étude.

Contributions d'auteur

Conceptualisation : Marie-Christine Laznik, Claude Bursztejn, David Cohen

Collecte de données : Graciela Crespín, Jean-Louis Sarradet, Colette Bauby, Anne-Marie Dandres, Jean Xavier, Nicolas Bodeau

Analyse formelle : Bertrand Olliac, Nicolas Bodeau

Obtention de fonds : Graciela Crespín, Jean-Louis Sarradet, Claude Bursztejn

Enquête : Graciela Crespín, Colette Bauby, Anne-Marie Dandres, Emeline Ruiz, Jean Xavier, Catherine Saint-Georges

Méthodologie: Claude Bursztejn, David Cohen, Catherine Saint-Georges

Administration du projet : Graciela Crespín, Jean-Louis Sarradet, David Cohen, Catherine Saint-Georges

Ressources : Graciela Crespín, Jean Xavier

Logiciel : Oussama Cherif El Idrissi Ganouni

Supervision : Graciela Crespín, Bruno Falissard, David Cohen

Rédaction - projet original : Bertrand Olliac, Catherine Saint-Georges

Rédaction - Révision et édition : David Cohen, Catherine Saint-Georges.

Références

1. Jeste SS, Geschwind DH. Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. *Nat Rev Neurol*. 2013; 10(2):74–81. Epub 2014/01/29. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.278> PMID: 24468882.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013 2013.
3. Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011–2012. *National Health Statistics Reports*. 2013; 20(65):1–11, 1 p following Epub 2013/03/20. PMID: 24988818.
4. Schieve LA, Rice C, Devine O, Maenner MJ, Lee LC, Fitzgerald R, et al. Have secular changes in perinatal risk factors contributed to the recent autism prevalence increase? Development and application of a mathematical assessment model. *Annals of Epidemiology*. 2011; 21(12):930–45. Epub 2011/10/18. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.08.009> PMID: 22000328.
5. Matson JL, Kozlowski AM. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011; 5(1):418–25.
6. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(1):56–62. Epub 2014/11/05. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1893> PMID: 25365033.
7. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016; 65 (3):1–23. Epub 2016/04/01. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6503a1> PMID: 27031587.
8. Van Bakel MM, Delobel-Ayoub M, Cans C, Assouline B, Jouk PS, Raynaud JP, et al. Low but increasing prevalence of autism spectrum disorders in a French area from register-based data. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2015; 45(10):3255–61. Epub 2015/06/07. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2486-6> PMID: 26048041.
9. Dawson G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology*. 2008; 20(3):775–803. Epub 2008/07/09. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000370> PMID: 18606031.
10. Zwaigenbaum L, 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; 136 Suppl 1:S60–81. Epub 2015/10/03. <https://doi.org/10.1542/peds.20143667E> PMID: 26430170.

11. Salomone E, Beranova S, 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*. 2015; 20(2):233–49. Epub 2015/04/29. <https://doi.org/10.1177/1362361315577218> PMID: 25916866.
12. Salomone E, Charman T, McConachie H, Warreyn P. Prevalence and correlates of use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorder in Europe. *European Journal of Pediatrics*. 2015; 174(10):1277–85. Epub 2015/04/10. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2531-7> PMID: 25855095.
13. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2008; 37(1):8–38. Epub 2008/04/30. <https://doi.org/10.1080/15374410701817808> PMID: 18444052.
14. Prior M, Roberts JMA, Rodger S, Williams K, Sutherland R. A review of the research to identify the most effective models of practice in early intervention of children with autism spectrum disorders. Greenway, Canberra, Australia: Australian Government Department of Families, Housing, Community Services and Indigenous Affairs, 2011.
15. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet*. 2009; 374(9701):1627–38. Epub 2009/10/13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61376-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61376-3) PMID: 19819542.
16. Mottron L. Should we change targets and methods of early intervention in autism, in favor of a strengths-based education? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017. Epub 2017/02/10. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0955-5> PMID: 28181042.
17. Rogers SJ, Vismara L, Wagner AL, McCormick C, Young G, Ozonoff S. Autism treatment in the first year of life: A pilot study of infant start, a parent-implemented intervention for symptomatic infants. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014; 44(12):2981–95. Epub 2014/09/13. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2202-y> PMID: 25212413.
18. 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):133–40. Epub 2015/09/12. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00091-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00091-1) PMID: 26359749.
19. Bradshaw J, Steiner AM, Gengoux G, Koegel LK. Feasibility and effectiveness of very early intervention for infants at-risk for autism spectrum disorder: a systematic review. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45 (3):778–94. Epub 2014/09/15. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2235-2> PMID: 25218848.
20. Jones EJH, Dawson G, Kelly J, Estes A, Jane Webb S. Parent-delivered early intervention in infants at risk for ASD: Effects on electrophysiological and habituation measures of social attention. *Autism Res*. 2017; 10(5):961–72. Epub 2017/03/01. <https://doi.org/10.1002/aur.1754> PMID: 28244271.

21. Narzisi A, Costanza C, Umberto B, Filippo M. Non-pharmacological treatments in autism spectrum disorders: An overview on early interventions for pre-schoolers. *Current Clinical Pharmacology*. 2013; 9 (1):17–26. Epub 2013/09/21. PMID: 24050743.
22. Baghdadli A, Picot MC, Pascal C, Pry R, Aussilloux C. Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2003; 12(3):122–7. Epub 2003/05/28. <https://doi.org/10.1007/s00787-003-0314-6> PMID: 12768459.
23. Guinchat V, Chamak B, Bonniau B, Bodeau N, Perisse D, Cohen D, et al. Very early signs of autism reported by parents include many concerns not specific to autism criteria. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2012; 6(2):589–601.
24. Goin-Kochel RP, Mackintosh VH, Myers BJ. How many doctors does it take to make an autism spectrum diagnosis? *Autism*. 2006; 10(5):439–51. Epub 2006/08/31. <https://doi.org/10.1177/1362361306066601> PMID: 16940311.
25. Saint-Georges C, Cassel RS, Cohen D, Chetouani M, Laznik M-C, Maestro S, et al. What studies of family home movies can teach us about autistic infants: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2010; 4(3):355–66.
26. Mandell DS, Novak MM, Zubritsky CD. Factors associated with age of diagnosis among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2005; 116(6):1480–6. Epub 2005/12/03. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0185> PMID: 16322174.
27. Latif AH, Williams WR. Diagnostic trends in autistic spectrum disorders in the South Wales valleys. *Autism*. 2007; 11(6):479–87. Epub 2007/10/20. <https://doi.org/10.1177/1362361307083256> PMID: 17947285.
28. Klin A, Klaiman C, Jones W. Reducing age of autism diagnosis: Developmental social neuroscience meets public health challenge. *Revista de Neurologia*. 2015; 60 Suppl 1:S3–11. Epub 2015/03/03. PMID: 25726820.
29. Glascoe FP, MacLean WE, Stone WL. The importance of parents' concerns about their child's behavior. *Clinical Pediatrics*. 1991; 30(1):8–11; discussion 2–4. Epub 1991/01/01. <https://doi.org/10.1177/000992289103000101> PMID: 1995206.
30. De Giacomo A, Fombonne E. Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 1998; 7(3):131–6. Epub 1998/11/24. PMID: 9826299.
31. Ozonoff S, Young GS, Steinfeld MB, Hill MM, Cook I, Hutman T, et al. How early do parent concerns predict later autism diagnosis? *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2009; 30(5):367–75. Epub 2009/10/16. PMID: 19827218.
32. Maestro S, Casella C, Milone A, Muratori F, Palacio-Espasa F. Study of the onset of autism through home movies. *Psychopathology*. 1999; 32(6):292–300. Epub 1999/11/27. <https://doi.org/10.1159/000029102> PMID: 10575327.

33. Maestro S, Muratori F, Cesari A, Pecini C, Apicella F, Stern D. A view to regressive autism through home movies. Is early development really normal? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006; 113(1):68–72. Epub 2006/01/05. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00695.x> PMID: 16390373.
34. Ozonoff S, Young GS, Landa RJ, Brian J, Bryson S, Charman T, et al. Diagnostic stability in young children at risk for autism spectrum disorder: A baby siblings research consortium study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2015; 56(9):988–98. Epub 2015/04/30. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12421> PMID: 25921776.
35. Xavier J, Vignaud V, Ruggiero R, Bodeau N, Cohen D, Chaby L. A multidimensional approach to the study of emotion recognition in autism spectrum disorders. *Frontiers in Psychology*. 2015; 6:1954. Epub 2016/01/07. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01954> PMID: 26733928.
36. Daniels AM, Rosenberg RE, Law JK, Lord C, Kaufmann WE, Law PA. Stability of initial autism spectrum disorder diagnoses in community settings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010; 41 (1):110–21. Epub 2010/05/18. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1031-x> PMID: 20473589.
37. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Cox A, Baird G, Charman T, Swettenham J, et al. Early identification of autism by the CHECKlist for Autism in Toddlers (CHAT). *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2000; 93(10):521–5. Epub 2000/11/07. <https://doi.org/10.1177/014107680009301007> PMID: 11064690.
38. Saint-Georges C, Guinchat V, Chamak B, Apicella F, Muratori F, Cohen D. Early signs of autism: Where have we been? Where are we going? 2013. p. 400–8.
39. Clark A, Harrington R. On diagnosing rare disorders rarely: appropriate use of screening instruments. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999; 40(2):287–90. Epub 1999/04/03. PMID: 10188711.
40. Rondeau E, Klein LS, Masse A, Bodeau N, Cohen D, Guile JM. Is pervasive developmental disorder not otherwise specified less stable than. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011; 41 (9):1267–76. Epub 2010/12/15. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1155-z> PMID: 21153874.
41. Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *British Journal of Psychiatry*. 1992; 161:839–43. Epub 1992/12/01. PMID: 1483172.
42. Sunita, Bilszta JL. Early identification of autism: A comparison of the Checklist for Autism in Toddlers and the Modified Checklist for Autism in Toddlers. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013; 49 (6):438–44. Epub 2012/09/14. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02558.x> PMID: 22971004.

43. Kleinman JM, Robins DL, Ventola PE, Pandey J, Boorstein HC, Esser EL, et al. The modified checklist for autism in toddlers: A follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008; 38(5):827–39. Epub 2007/09/21. [https://doi.org/ 10.1007/s10803-007-0450-9](https://doi.org/10.1007/s10803-007-0450-9) PMID: 17882539.
44. Robins DL, Casagrande K, Barton M, Chen CM, Dumont-Mathieu T, Fein D. Validation of the modified checklist for Autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*. 2014; 133(1):37–45. Epub 2013/12/25. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1813> PMID: 24366990.
45. Allison C, Auyeung B, Baron-Cohen S. Toward brief "Red Flags" for autism screening: The Short Autism Spectrum Quotient and the Short Quantitative Checklist for Autism in toddlers in 1,000 cases and 3,000 controls [corrected]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012; 51(2):202–12.e7. Epub 2012/01/24. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.11.003> PMID: 22265366.
46. Dereu M, Roeyers H, Raymaekers R, MeirsschautM, Warreyn P. How useful are screening instruments for toddlers to predict outcome at age 4? General development, language skills, and symptom severity in children with a false positive screen for autism spectrum disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2012; 21(10):541–51. Epub 2012/05/15. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0280-y> PMID: 22580987
47. Wendland J, Danet M, Gacoin E, Didane N, Bodeau N, Saias T, et al. French version of the Brief Infant Toddler Social and Emotional Assessment questionnaire-BITSEA. *Journal of Pediatric Psychology*. 2014; 39(5):562–75. Epub 2014/04/11. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsu016> PMID: 24719240.
48. Honda H, Shimizu Y, Nitto Y, Imai M, Ozawa T, Iwasa M, et al. Extraction and Refinement Strategy for detection of autism in 18-month-olds: A guarantee of higher sensitivity and specificity in the process of mass screening. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009; 50(8):972–81. Epub 2009/03/21. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02055.x> PMID: 19298465.
49. Barbaro J, Dissanayake C. Prospective identification of autism spectrum disorders in infancy and toddlerhood using developmental surveillance: The social attention and communication study. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2010; 31(5):376–85. Epub 2010/05/25. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181df7f3c> PMID: 20495475.
50. Dietz C, Swinkels S, van Daalen E, van Engeland H, Buitelaar JK. Screening for autistic spectrum disorder in children aged 14–15 months. II: Population screening with the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). Design and general findings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2006; 36(6):713–22. Epub 2006/04/25. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0114-1> PMID: 16633887.
51. Oosterling IJ, Swinkels SH, van der Gaag RJ, Visser JC, Dietz C, Buitelaar JK. Comparative analysis of three screening instruments for autism spectrum disorder in toddlers

- at high risk. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2009; 39(6):897–909. Epub 2009/02/12. <https://doi.org/10.1007/s10803009-0692-9> PMID: 19205862.
52. Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, et al. A screening instrument for autism at 18 months of age: A 6-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000; 39(6):694–702.
53. Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005; 23(2–3):143– 52. Epub 2005/03/08. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.05.001> PMID: 15749241.
54. Gammer I, Bedford R, Elsabbagh M, Garwood H, Pasco G, Tucker L, et al. Behavioural markers for autism in infancy: Scores on the Autism Observational Scale for Infants in a prospective study of at-risk siblings. *Infant Behavior & Development*. 2015; 38:107–15. Epub 2015/02/07. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2014.12.017> PMID: 25656952.
55. Rowberry J, Macari S, Chen G, Campbell D, Leventhal JM, Weitzman C, et al. Screening for autism spectrum disorders in 12-month-old high-risk siblings by parental report. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2015; 45(1):221–9. Epub 2014/08/26. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2211-x> PMID: 25149178.
56. Turner-Brown LM, Baranek GT, Reznick JS, Watson LR, Crais ER. The First Year Inventory: A longitudinal follow-up of 12-month-old to 3-year-old children. *Autism*. 2013; 17(5):527–40. Epub 2012/07/12. <https://doi.org/10.1177/1362361312439633> PMID: 22781058.
57. Ben-Sasson A, Habib S, Tirosh E. Feasibility and validity of early screening for identifying infants with poor social-communication development in a well-baby clinic system. *Journal of Pediatric Nursing*. 2014; 29(3):238–47. Epub 2013/12/18. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2013.11.001> PMID: 24333238.
58. Pierce K, Carter C, Weinfeld M, Desmond J, Hazin R, Bjork R, et al. Detecting, studying, and treating autism early: The one-year well-baby check-up approach. *Journal of Pediatrics*. 2011; 159(3):458–65 e1-6. Epub 2011/04/29. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.036> PMID: 21524759.
59. Swain NR, Eadie PA, Prior MR, Reilly S. Assessing early communication skills at 12 months: A retrospective study of Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Language & Communication Disorders*. 2015; 50(4):488–98. Epub 2015/01/30. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12150> PMID: 25630989.
60. Wetherby AM, Brosnan-Maddox S, Peace V, Newton L. Validation of the Infant-Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age. *Autism*. 2008; 12 (5):487–511. Epub 2008/09/23. <https://doi.org/10.1177/1362361308094501> PMID: 18805944.

61. Lung F-W, Chiang T-L, Lin S-J, Shu B-C. Autism-risk screening in the first 3 years of life in Taiwan Birth Cohort Pilot Study. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011; 5(4):1385–9.
62. Masten AS, Cicchetti D. Developmental cascades. *Dev Psychopathol*. 2010; 22(3):491–5. Epub 2010/ 06/26. <https://doi.org/10.1017/S0954579410000222> PMID: 20576173.
63. Costanzo V, Chericoni N, Amendola FA, Casula L, Muratori F, Scattoni ML, et al. Early detection of autism spectrum disorders: From retrospective home video studies to prospective ‘high risk’ sibling studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2015; 55:627–35. Epub 2015/06/21. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.06.006> PMID: 26092266
64. Cohen D, Cassel RS, Saint-Georges C, Mahdhaoui A, Laznik MC, Apicella F, et al. Do parentese prosody and fathers’ involvement in interacting facilitate social interaction in infants who later develop autism? *PLoS One*. 2013; 8(5):e61402. Epub 2013/05/08. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061402> PMID: 23650498.
65. Saint-Georges C, Mahdhaoui A, Chetouani M, Cassel RS, Laznik MC, Apicella F, et al. Do parents recognize autistic deviant behavior long before diagnosis? Taking into account interaction using computational methods. *PLoS One*. 2011; 6(7):e22393. Epub 2011/08/06. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022393> PMID: 21818320.
66. Rogers SJ. What are infant siblings teaching us about autism in infancy. *Autism Research*. 2009; 2 (3):125–37. <https://doi.org/10.1002/aur.81> PMID: 19582867
67. Wan MW, Green J, Elsabbagh M, Johnson M, Charman T, Plummer F. Parent-infant interaction in infant siblings at risk of autism. *Research in Developmental Disabilities*. 2012; 33(3):924–32. Epub 2012/01/20. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.12.011> PMID: 22257674.
68. Quigley J, McNally Sa, Lawson S. Prosodic Patterns in Interaction of Low-Risk and at-Risk-of-Autism Spectrum Disorders Infants and Their Mothers at 12 and 18 Months. *Language Learning and Development: Routledge*; 2016. p. 295–310.
69. Harker CM, Ibanez LV, Nguyen TP, Messinger DS, Stone WL. The effect of parenting style on social smiling in infants at high and low risk for ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2016; 46(7):2399–407. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2772-y> PMID: 27007726
70. Trevarthen C. Sharing joyful friendship and imagination for meaning with infants, and their application in early intervention. In: Acquarone S, editor. *Surviving the early years: The importance of early intervention with babies at risk*. London, UK: Karnak; 2016. p. 19–26.
71. Green J, Wan MW, Guiraud J, Holsgrove S, McNally J, Slonims V, et al. Intervention for infants at risk of developing autism: a case series. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43(11):2502–14. Epub 2013/03/28. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1797-8> PMID: 23532347.
72. Ouss L, Saint-Georges C, Robel L, Bodeau N, Laznik MC, Crespín GC, et al. Infant’s engagement and emotion as predictors of autism or intellectual disability in West syndrome.

European Child & Adolescent Psychiatry. 2014; 23(3):143–9. Epub 2013/06/04.
<https://doi.org/10.1007/s00787-013-0430-x> PMID: 23728914.

73. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Fein D, Pierce K, Buie T, Davis PA, et al. Early screening of autism spectrum disorder: Recommendations for practice and research. *Pediatrics*. 2015; 136 Suppl 1:S41–59. Epub 2015/10/03. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3667D> PMID: 26430169.

74. Laznik MC. Le bébé et la pulsion. *La psychiatrie française*. 2003; 34:14–28.

75. Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Swettenham J, Nightingale N, Morgan K, et al. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. *British Journal of Psychiatry*. 1996; 168 (2):158–63. Epub 1996/02/01. PMID: 8837904.

76. Haute Autorité de Santé. Autisme et autres troubles envahissants du développement. Etat des connaissances hors mécanismes physiopathologiques, psychopathologiques et recherche fondamentale. *Argumentaire 2010* [cited 2016 21-06-2016]. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_935625/fr/autismeetat-des-connaissances-argumentaire.

77. Bedford R, Jones EJ, Johnson MH, Pickles A, Charman T, Gliga T. Sex differences in the association between infant markers and later autistic traits. *Mol Autism*. 2016; 7:21. Epub 2016/04/02. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0081-0> PMID: 27034768.

78. Delobel M, Van Bakel ME, Klapouszczak D, Vignes C, Maffre T, Raynaud JP, et al. [Prevalence of autism and other pervasive developmental disorders: Data from two French childhood disabilities registries for children born between 1995 and 2002]. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2013; 61(1):23–30.

79. Jones E, Johnson M. A revolution for the at-risk. *The Psychologist*. 2016.

80. Oosterling IJ, Wensing M, Swinkels SH, van der Gaag RJ, Visser JC, Woudenberg T, et al. Advancing early detection of autism spectrum disorder by applying an integrated two-stage screening approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010; 51(3):250–8. Epub 2009/10/22. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02150.x> PMID: 19843319.

81. Feldman R. Parent-infant synchrony and the construction of shared timing; Physiological precursors, developmental outcomes, and risk conditions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007; 48(3–4):329–54. Epub 2007/03/16. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01701.x> PMID: 17355401.

82. Leclere C, Viaux S, Avril M, Achard C, Chetouani M, Missonnier S, et al. Why synchrony matters during mother-child interactions: A systematic review. *PLoS One*. 2014; 9(12):e113571. Epub 2014/12/04. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113571> PMID: 25469637.

83. Chamak B, Bonniau B, Oudaya L, Ehrenberg A. The autism diagnostic experiences of French parents. *Autism*. 2011; 15(1):83–97. Epub 2010/09/30. <https://doi.org/10.1177/1362361309354756> PMID: 20876167.

84. 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1994; 24(5):659–85. PMID: 7814313
85. Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S. Autism diagnostic observation schedule: ADOS manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 2008.
86. Dereu M, Warreyn P, Raymaekers R, Meirsschaut M, Pattyn G, Schietecatte I, et al. Screening for autism spectrum disorders in Flemish day-care centres with the checklist for early signs of developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010; 40(10):1247–58. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-0984-0> PMID: 20198413
87. VanDenHeuvel A, Fitzgerald M, Greiner B, Perry I. Screening for autistic spectrum disorder at the 18month developmental assessment: a population-based study. *Irish medical journal*. 2007; 100(8):565. PMID: 17955715
88. Robins DL. Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. *Autism*. 2008; 12(5):537– 56. Epub 2008/09/23. <https://doi.org/10.1177/1362361308094502> PMID: 18805946.
89. Pandey J, Verbalis A, Robins DL, Boorstein H, Klin AM, Babitz T, et al. Screening for autism in older and younger toddlers with the Modified Checklist for Autism in Toddlers. *Autism*. 2008; 12(5):513–35. Epub 2008/09/23. <https://doi.org/10.1177/1362361308094503> PMID: 18805945.
90. Chlebowski C, Robins DL, Barton ML, Fein D. Large-scale use of the modified checklist for autism in low-risk toddlers. *Pediatrics*. 2013; 131(4):e1121–e7. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1525> PMID: 23530174
91. Windham GC, Smith KS, Rosen N, Anderson MC, Grether JK, Coolman RB, et al. Autism and developmental screening in a public, primary care setting primarily serving Hispanics: challenges and results. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(7):1621–32. Epub 2014/01/11. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2032y> PMID: 24408091.
92. Kamio Y, Inada N, Koyama T, Inokuchi E, Tsuchiya K, Kuroda M. Effectiveness of using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in two-stage screening of autism spectrum disorder at the 18-month health check-up in Japan. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014; 44(1):194–203. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1864-1> PMID: 23740200
93. Stenberg N, Bresnahan M, Gunnes N, Hirtz D, Hornig M, Lie KK, et al. Identifying Children with Autism Spectrum Disorder at 18 Months in a General Population Sample. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2014; 28(3):255–62. <https://doi.org/10.1111/ppe.12114> PMID: 24547686