

Appel à projets de recherche de l'Institut de Recherche en Santé Publique 2015 – Autisme 2

Rapport final

Pièces à envoyer pour le rapport final

- Le document scientifique (ce document) qui comporte les résultats de recherche ;
- Le document financier au format Excel.

Il est demandé au coordonnateur du projet, en cumulant les éléments des éventuelles équipes participantes, d'établir un rapport sur le modèle ci-dessous et de le communiquer à l'IRSP.

I. Renseignements administratifs

A. Identification du projet

Appel concerné	Autisme - Session 2 2015
Titre du projet	Programme d'accompagnement durant la grossesse des mères ayant déjà eu un enfant atteint de trouble du spectre de l'autisme (TSA) et soutien à la relation précoce mère-bébé.
Coordonnateur du projet (organisme - laboratoire ou entité de rattachement)	Delorme Richard. PU-PH. Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Robert Debré 48 Boulevard Sérurier, 75019 Paris
Autres équipes participantes ¹ (organisme - laboratoire ou entité de rattachement)	Jusqu'au 31/08/2018 Véronique Goussé MCF_HRD Laboratoire de Psychologie Sociale (EA 849) Université Aix-Marseille.
Référence convention/décision	2016RDB004
Période du projet (date début – date fin)	07/11/2016 jusqu'au 30/06/2021
Rédacteur de ce rapport : nom	Beggiato Anita
téléphone	01 40 03 23 00
adresse électronique	anita.beggiato@aphp.fr
Date de rédaction du rapport	07/06/2021

B. Le cas échéant, indiquer la liste des personnels recrutés dans le cadre du projet

Nom	Prénom	Niveau de recrutement / fonction	Date de recrutement	Durée du contrat (en mois)	Type de contrat
-----	--------	----------------------------------	---------------------	----------------------------	-----------------

¹ En cas de projet multi-équipes

					(CDD, vacation ...)
Goussé	Véronique	Psychologue	01/02/2017	31/08/2018	Vacations
Biasetto	Sara	Psychologue	01/05/2020	30/06/2021	Vacations
Pedoux	Amandine	Psychologue	01/01/2021	30/06/2021	CDD
Lefebvre	Aline	Médecin	01/05/2020	30/10/2020	CDD
Antoun	Stéphanie	Médecin	01/01/2021	28/02/2021	CDD

C. Donner la liste des autres personnes impliquées dans le projet

Nom	Prénom	Fonction	% de son temps consacré au projet pendant la période décrite par le rapport
Beggiato	Anita	Médecin	5%
Delorme	Richard	PU-PH	5%
Esteves	Sandra	Psychologue clinicienne	10%

D. Donner la répartition des/de la discipline mobilisé.s sur le projet

E. Donner brièvement une justification des dépenses réalisées au cours de la période décrite par le rapport

Les dépenses réalisées ont été centrées sur les vacations d'une demi-journée par semaine pour la psychologue recrutée sur le projet, Véronique Goussé du 01/02/2017 au 31/01/2018 et Sara Biasetto du 01/05/2020 au 30/06/2021 et Amandine Pedoux. Les psychologues impliquées dans le projet ont eu le rôle d'élaborer et d'animer les séances du groupe de prise en charge M.E.R. Les médecins ont supervisé le projet et réalisé les entretiens cliniques.

F. Le cas échéant, indiquer les différents types d'aides complémentaires obtenues grâce à ce projet.

(Il peut s'agir de ressources financières, ressources humaines, allocations de recherche,...)

Financement sur 36 mois, obtenu en réponse à l'appel à projets du PHRC Interrégional 2019, pour éteindre le projet pilote financé par l'IRESP. Ce nouveau projet, qui est un essai contrôlé randomisé à début différé de type stepped-wedge multicentrique français, démarrera pendant le premier trimestre 2022.

Titre du nouveau projet : "Évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique destiné à des femmes enceintes ayant un premier enfant diagnostiqué avec un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)".

II. Synthèse publiable du rapport final

Cette partie pourra être publiée sur le site de l'IRESP, et ses partenaires ou sur tout autre support de publication.

Ce résumé doit satisfaire les exigences suivantes (**Max 4 pages A4, Arial 11**) :

- Être rédigé de façon à pouvoir être publié en l'état,
- Préciser la liste de tous les partenaires,
- Rédigé en français

Le contenu du document devra décrire :

- Contexte et objectifs du projet
- Méthodologie utilisée

- Principaux résultats obtenus : apport en termes de connaissance + apport en termes d'action de Santé Publique – transférabilité (débouchés opérationnels potentiels pour des décideurs en Santé Publique)
- Impacts potentiels de ces résultats.

Personnes impliquées dans le projet :

Nom et prénom	Fonction (ex : enseignant-chercheur, chargé d'étude, etc.)	Organisme d'appartenance (ex : om du laboratoire, nom de l'association, etc.)
Beggiato Anita	Médecin, PH	Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Robert Debré, Paris
Biasetto Sara	Psychologue	Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Robert Debré, Paris
Goussé Véronique	Psychologue, MCF-HDR	Laboratoire de Psychologie Sociale (EA 849) Université Aix-Marseille.
Delorme Richard	Médecin, PU-PH	Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Robert Debré, Paris
Pedoux Amandine	Psychologue, étudiante en thèse de science	Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Robert Debré, Paris
Lefebvre Aline	Médecin, étudiante en thèse de science	Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Robert Debré, Paris
Antoun Stéphanie	Médecin	Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Robert Debré, Paris

a. Le projet :

i. Contexte

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) sont un ensemble hétérogène d'anomalies du développement du système nerveux, caractérisés par un déficit touchant les interactions sociales et la communication verbale et non-verbale, ainsi que par la présence d'intérêts restreints, de comportements répétitifs et de manifestations sensorielles atypiques (American Psychiatric Association, 2013). Les TSA affectent approximativement 1% de la population générale (Elsabbagh et al., 2012).

Les études sur les fratries des personnes atteintes montrent que les TSA sont présents dans 7 à 20% des puînés des familles où un enfant a eu un diagnostic de TSA (Sandin et al., 2014), et cette prévalence augmente si les enfants diagnostiqués sont deux ou plus. L'amélioration du diagnostic et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques forment ainsi un défi sociétal majeur. Un des enjeux en termes de Santé Publique est donc de développer et spécifier l'offre de soins afin d'améliorer la qualité de l'accompagnement des aidants naturels.

En effet, avoir un enfant ayant un TSA implique une perte de repères dans la fonction parentale ainsi que des ajustements concrets dans différents domaines de la vie quotidienne. Les parents rapportent ainsi des niveaux de stress particulièrement élevés, significativement supérieurs à ceux

de parents d'enfants du même âge, avec un développement typique ou des parents d'enfants avec d'autres troubles du développement. Aussi, les mères exprimeraient des indicateurs du niveau de stress supérieurs par rapport aux pères.

Aujourd'hui, les soins pour les familles d'enfants avec TSA se concentrent principalement sur les besoins de l'enfant atteint et les stratégies de prise en charge visent à faciliter son développement cognitif, linguistique, physique ou social ou à gérer les troubles du comportement.

De ce fait, il existe un réel enjeu à proposer des mesures d'accompagnement non seulement axées sur les enfants qui ont un diagnostic de TSA, mais en adéquation avec l'ensemble des difficultés parentales identifiées.

ii. Objectifs

Nous avons développé un programme dont l'objectif est celui d'accompagner la grossesse des mères ayant déjà un enfant avec TSA, qui ont donc un risque accru d'avoir un autre enfant atteint d'un trouble du neurodéveloppement.

Ce programme d'accompagnement structuré (nombres et contenus thématiques des séances), pilote en France et en Europe, a pour but d'améliorer les connaissances et les pratiques des mères enceintes en termes de compétences d'adaptation psychosociale (gestion du stress, soutien social et familial, communication, expression émotionnelle) dès la période anté-natale.

Ce programme exploratoire, met en jeu plusieurs dimensions :

1/Psychologique, dans la prise en compte du vécu familial au cours d'une grossesse, qui représente à la fois un événement de vie très positif mais également empreint de questionnement sur le futur, à la pensée d'un diagnostic qui pourrait se reproduire ;

2/Pédagogique et comportementale dans les informations données à ces mères sur les stratégies de stimulation du bébé ainsi que dans l'utilisation d'outils spécifiques de communication et d'interaction avec le nouveau-né, démontrées valides dans la réduction du risque de TSA.

iii. Questions de recherche

Ce programme est proposé aux mères d'enfants avec TSA lors d'une nouvelle grossesse. Il s'inscrit dans le cadre d'une étude plus globale de suivi des familles à risque d'avoir un enfant avec TSA et notre question de recherche est spécifiquement ciblée sur l'évaluation de l'impact d'un suivi structuré sur la qualité de vie maternelle et sur le stress potentiellement généré par une nouvelle grossesse.

iv. Méthodologie et terrains

Cette étude est un essai exploratoire, contrôlé, longitudinal et monocentrique, réalisé au cours d'un programme de prise en charge de groupe de 6 séances, en soin courant, des mères d'un enfant avec un TSA, suivi dans le Service de Psychiatrie de l'enfant et adolescent de l'Hôpital Robert Debré, au cours d'une autre grossesse.

L'évaluation du programme porte sur la variable anxiété liée à la grossesse des mères mesurée avant et après la participation au groupe expérimental. L'impact de variables secondaires est également mesuré : variables cliniques de santé mentale (qualité de vie, anxiété, dépression, comorbidités) ; engagement et satisfaction au sujet du groupe ; sévérité symptomatique du premier enfant atteint de TSA ; variables socio-économiques.

b. **Résultats :**

A confirmation de nos hypothèses, les résultats préliminaires étudiés sur 11 participantes qui ont complété les séances du groupe versus les 11 du groupe contrôle nous indiquent qu'un suivi des mères ayant un enfant avec TSA, réalisé pendant une nouvelle grossesse, améliore leur anxiété liée à la nouvelle grossesse et qu'une prise en charge spécifique améliore, de plus, les variables de qualité de vie *santé psychologique* et *environnement*, cette dernière -notamment- très liée à l'accès aux soins. En revanche, le fait d'avoir un enfant avec un TSA sévère représente un obstacle majeur à la participation.

Ce projet exploratoire, indépendamment de la participation effective, a fait émerger l'existence d'une réelle demande de soutien à la parentalité pour cette population particulière.

Ce modèle de prise en charge semble tout à fait pertinent et novateur compte tenu des difficultés et des besoins identifiés chez les mères d'enfant ayant un TSA pendant une nouvelle grossesse. L'ensemble des programmes de soutien aux familles montre en effet que l'information pédagogique diffusée face à un(des) trouble(s) ou maladie(s) est une stratégie efficace de faire face à un stress possiblement très aversif.

Grace à ce projet, notre équipe a obtenu le financement PHRC Interrégional pour poursuivre l'étude sur un modèle multicentrique, en collaboration avec le Centre Ressources Autisme Île de France (CRAIF), les Services de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de Versailles, Bordeaux et Strasbourg, selon une méthodologie solide, un suivi de la famille jusqu'aux 20 mois du bébé, la prise en compte du couple parental et une meilleure faisabilité en termes de capacités de recrutement (prise en charge individuelle, à domicile).

c. Retours d'expérience :

A partir de l'expérience réalisée dans le cadre de ce projet exploratoire, nous avons constaté que ces mères sont extrêmement demandeuses d'un accompagnement. Néanmoins, les difficultés logistiques liées à la garde et aux prises en charge de leur/s enfant/s avec autisme, souvent lourdes et pluri-hebdomadaires, entravent la possibilité de trouver du temps pour elles-mêmes. Une autre problématique est liée à la prise en charge de groupe qui, pendant une période transitoire et imprévisible comme celle de la grossesse, est très difficile à organiser. Afin d'élargir notre panel de recrutement, nous avons cherché de donner plus de visibilité au projet, en partenariat avec le Centre Ressources Autisme Ile de France et le Service de Maternité et Gynécologie de l'Hôpital Robert Debré.

Cependant, au vu du contexte sanitaire au combien compliqué lié à la pandémie COVID-19, un certain nombre de difficultés supplémentaires a entravé la poursuite de ce projet.

Compte tenu du caractère innovant de cette étude pilote, son évolution dans l'essai contrôlé randomisé à début différé de type stepped-wedge multicentrique français, avec des séances individuelles et à domicile permettra de produire des résultats plus solides et généralisables.

d. Perspectives pour l'action publique :

À l'heure actuelle il n'existe pas, à notre connaissance, de programme d'accompagnement reposant sur le modèle de l'éducation thérapeutique ciblant spécifiquement cette population et ces différents objectifs. La majorité des dispositifs se centre principalement sur l'amélioration du comportement de l'enfant avec un TSA en prenant peu en compte la globalité de la situation du parent et les enfants à risque. Les effets attendus de ce programme d'accompagnement concernent donc le bien-être de la mère, mais aussi, la dyade mère-nourrisson via la sensibilisation à la mise en place de meilleures stratégies d'interaction et de communication avec le nouveau-né et également le bien-être du deuxième parent, impliqué dans l'interaction. Il pourrait favoriser la mise en place du suivi précoce d'une population à haut risque pour un trouble du développement. En effet, un suivi précoce de la fratrie des enfants avec un TSA, permettrait de dépister la présence des signes d'un trouble de développement en bas âge et à les prendre en charge rapidement, avec des conséquences favorables au développement de l'enfant et au soutien de la famille.

A une plus large échelle, il pourrait permettre une amélioration de l'accompagnement des familles ayant un premier enfant avec TSA.

III. Renseignements scientifiques : description générale des travaux menés au cours du projet

Donner une description détaillée des travaux réalisés dans le cadre du projet et des résultats obtenus (**30-40 pages A4, Arial 11**). Tout livrable (rapport, thèse ou mémoire de Master...) réalisé au cours du projet devront être également transmis à l'IRESP.

Décrire les interactions entre les différentes équipes, les efforts particuliers en matière d'interdisciplinarité, l'ouverture internationale, etc.

Indiquer également ici les informations (événements positifs ou négatifs rencontrés au cours de la mise en œuvre du projet) dont vous pensez qu'elles peuvent être utiles à d'autres équipes.

Pour chaque tâche prévue initialement ou mise en place en cours de projet :

- Rappel des objectifs
- Les méthodes mises en œuvre
- Les résultats significatifs (les graphiques ou tableaux doivent avoir une légende détaillée)
- Les difficultés rencontrées et les solutions mises en œuvre
- Éventuellement, justification des écarts par rapport aux prévisions initiales

Résultats scientifiques

Expliquer dans quelle mesure les objectifs initiaux de recherche ont été atteints et souligner les principaux résultats des travaux, leur apport dans le domaine, leur positionnement par rapport à l'état de l'art.

Tableau de suivi de réalisation des tâches et d'utilisation des ressources

Pour chaque tâche initialement prévue ou décidée en cours de projet, préciser l'état d'avancement de la tâche : réalisée, retardée, révisée, abandonnée.

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

Les TSA sont un ensemble hétérogène d'anomalies graves du développement du système nerveux caractérisé par un déficit touchant les interactions sociales et la communication verbale et non-verbale, ainsi que par la présence d'intérêts restreints, de comportements répétitifs et de manifestations sensorielles atypiques (American Psychiatric Association, 2013).

Les TSA affectent approximativement 1% de la population générale (Elsabbagh et al., 2012). Dans 5 à 40 % des cas, les facteurs génétiques sont identifiés comme étant à l'origine de ces troubles, la prévalence dépendant de la technique utilisée (Exome et/ou SNPs Array) et du déficit intellectuel associé. Dans la majorité des cas, l'étiologie demeure inconnue. L'agrégation familiale des TSA et l'excès important de jumeaux monozygotes concordants par rapport aux jumeaux dizygotes démontrent la forte participation de facteurs génétiques dans l'autisme. Une meta-analyse publiée en 2016 montre que le 74-93% du risque d'avoir un TSA est héritable (Tick, Bolton, Happé, Rutter, & Rijdsdijk, 2016), même si des facteurs non-génétiques sont également importants. Aussi, une étude apparue sur JAMA Psychiatry en juillet 2019 (Bai et al., 2019), menée sur une cohorte de 2 millions individus (la plus large cohorte existante à notre connaissance), 22 156 desquels ayant un diagnostic de TSA, estime que l'hérédité des TSA est de 80%.

Les études sur les fratries des personnes atteintes montrent que les TSA sont présents dans 7 à 20% des puînés des familles où un enfant a eu un diagnostic de TSA, et cette prévalence augmente si les enfants diagnostiqués sont deux (Ozonoff et al., 2011; Sandin et al., 2014). Par ailleurs, les

fratries des enfants présentant un TSA présentent également un risque plus important de développer des signes d'un plus large spectre de troubles neurodéveloppementaux comparés à la population générale (47% vs 31%) à 36 mois (Sacrety et al., 2019).

Une décennie d'études prospectives sur les nourrissons à risque familial de développer un TSA au cours des trois premières années de vie a permis de préciser l'émergence de ces syndromes développementaux, leurs phénotypes cognitifs et comportementaux (Johnson, Gliga, Jones, & Charman, 2015; Szatmari et al., 2016). Ces avancées suggèrent, à leur tour, la possibilité d'intervention dans les prodromes des TSA en ciblant soit les premiers symptômes comportementaux du trouble émergent, soit les biomarqueurs neurocognitifs qui présentent un intérêt prédictif au début du développement (Dawson, 2008). Une intervention très précoce, grâce à la présence d'une importante plasticité cérébrale à ces stades, pourrait être particulièrement efficace dans le changement de ces trajectoires émergentes (Johnson, 2011), selon une optique d'*intervention préventive* (Insel, 2007), qui aurait pour objectifs au moins l'atténuation des risques de développement et la modification des trajectoires des symptômes prodromiques.

Au niveau médico-économique, les dépenses publiques concernant la prise en charge des patients s'élèvent à environ 4 Md€ (Cour des comptes, 2017). À cela s'ajoutent d'importants coûts sociaux supportés par les proches, « comme le coût affectif que représente la garde des membres porteurs de handicap de la famille, une qualité de vie réduite, l'exclusion sociale, la stigmatisation » (Organisation Mondiale de la Santé, 2004).

En effet, avoir un enfant ayant un TSA implique une perte de repères dans la fonction parentale ainsi que des ajustements concrets dans différents domaines de la vie quotidienne. Les parents expérimentent des niveaux de stress bien supérieurs à ceux de parents d'enfants du même âge, avec un développement typique, ainsi qu'à ce qui est relevé pour l'ensemble des autres troubles du développement et des maladies chroniques (Bouma & Schweitzer, 1990; Estes et al., 2009). Ils peuvent être fréquemment associés à des symptômes anxieux et dépressifs et à des répercussions sur la santé physique du parent, sa qualité de vie ainsi que celle de l'ensemble de la famille (E. Cappe, Wolff, Bobet, & Adrien, 2011; Cyrielle Derguy, Roux, Portex, & M'bailara, 2018 ; Flippin & Crais, 2011).

Par conséquent, comme souligné dans la *Stratégie nationale pour l'Autisme au sein des troubles du neuro-développement*, un des enjeux en termes de Santé publique est de développer des programmes d'éducation thérapeutique afin d'améliorer la qualité de l'accompagnement des aidants naturels (Secrétariat d'état chargé des personnes handicapées, 2018). Les dispositifs proposés doivent tenir compte du caractère durable du trouble et des besoins rencontrés par les parents à chaque étape de leurs parcours (Cyrielle Derguy, Michel, M'bailara, Roux, & Bouvard, 2015).

Parmi ces étapes, l'annonce d'une nouvelle grossesse chez la femme ayant déjà un enfant avec un TSA peut constituer une phase de vulnérabilité accrue. De fait, la grossesse est une période de transition majeure, pouvant être associée à une détresse émotionnelle significative chez la femme enceinte (Dayan et al., 2006; Miller, Pallant, & Negri, 2006). Paradoxalement, aucune étude à notre connaissance n'a exploré cette dimension chez la future mère ayant déjà un premier enfant avec un TSA. Ceci semble d'autant plus crucial que les études épidémiologiques montrent que le risque de récurrence est très élevé, ce dont les parents sont bien informés. L'enjeu pour ces femmes est donc de parvenir à gérer l'anxiété potentiellement associée à leur grossesse, probablement majorée par la crainte légitime d'une récurrence dans la fratrie, tout en continuant à éduquer et à s'ajuster émotionnellement à l'enfant qui présente un TSA. À la naissance de l'enfant, un autre défi sera de promouvoir le développement optimal de ses compétences sociales et éventuellement de repérer précocement des signes évoquant la présence de trouble du développement.

À l'heure actuelle il n'existe pas, à notre connaissance, de programme d'accompagnement reposant sur le modèle de l'éducation thérapeutique ciblant spécifiquement cette population et ces différents objectifs.

Il y a de plus en plus d'expérimentations ciblant les compétences parentales comme levier dans l'intervention préventive de l'autisme, chez les nourrissons à haut risque. L'exemple le plus probant est l'intervention d'iBASIS-VIPP, médiée par les parents, dont l'objectif est d'accroître la sensibilité et la synchronie dans leurs réponses de communication avec leur nourrisson. Le succès de cette stratégie est marqué par l'augmentation initiale de la *non-directivité* parentale au sein de l'interaction dyadique (Green et al., 2015). D'autres interventions précoces utilisant des techniques structurées similaires ont montré des améliorations des comportements d'interaction parentale identiques ou connexes, tant dans l'autisme (Green et al., 2010; Kasari et al., 2014; Poslawsky et al., 2015; Rahman et al., 2016) que chez les enfants avec un développement typique (Juffer, Bakermans-Kranenburg, & van IJzendoorn, 2017).

Toutefois, la majorité des dispositifs qui font actuellement l'objet d'études se centre principalement sur l'amélioration du comportement de l'enfant avec un TSA en prenant peu en compte la globalité de la situation du parent.

La Haute Autorité de Santé (Mars 2010) recommande de faciliter l'écoute et le soutien des parents d'enfant avec un TSA et « *de leur proposer différentes modalités d'appui [...] parmi lesquelles : une information [...] ; un soutien psychologique ; des occasions d'échanges entre parents* ». Concernant la « Préparation à la Naissance et à la Parentalité » (PNP; 2005) les textes soulignent quant à eux l'importance « *de repérer précocement les difficultés [...] en particulier s'il existe une situation de vulnérabilité* », ainsi que d'accompagner chaque famille par des dispositifs qui préviennent les troubles de la relation parents-enfant. Ainsi, pour être en accord avec l'ensemble de ces recommandations de bonnes pratiques et ne pas augmenter le stress parental, l'accompagnement des mères doit viser l'amélioration des connaissances et des pratiques parentales mais aussi le développement de compétences d'adaptation psychosociale (gestion du stress, soutien social et familial communication, expression émotionnelle). L'association de ces deux modalités a montré récemment son efficacité dans un programme d'éducation thérapeutique (ETP) auprès de parents d'enfants avec un TSA âgés entre 3 et 10 ans (C. Derguy, Poumeyreau, Pingault, & M'bailara, 2017). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'éducation thérapeutique a pour objectif d'aider les familles à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec le trouble de leur proche (Cyrielle Derguy, 2014) (World Health Organization, 1996). L'ETP favorise « *le développement de compétences chez les proches et privilégie une pédagogie basée sur la mobilisation des « savoirs d'expérience » et sur la prise en compte des besoins, des représentations et, de l'état physique et psychologique du parent* » (Cyrielle Derguy, 2014, p. 85). Depuis 2009, l'éducation thérapeutique est reconnue comme une prise en charge thérapeutique à part entière par la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire (Loi HPST, article 84 du titre III de la loi n° 2009-879). A ce titre des programmes adaptés aux différentes problématiques des patients et des proches doivent être développés (code de santé publique (art. L.1161-1 à L. 1161-4)).

Au vu des recommandations énoncées précédemment et de l'absence de prise en charge effective des familles ayant un enfant atteint de TSA et souhaitant une autre grossesse, nous avons développé un programme d'accompagnement et de soutien, sur le modèle de l'éducation thérapeutique, adressé spécifiquement à ces mères ayant un risque plus élevé d'avoir un autre enfant atteint de troubles. Ce programme est proposé aux mères lors de leur grossesse.

Il s'inscrit dans le cadre d'une étude plus globale de suivi des familles qui ont au moins un enfant avec TSA et est spécifiquement ciblé ici sur l'anxiété liée à la nouvelle grossesse et la qualité de vie maternelle.

Le programme que nous proposons représente donc un modèle pilote de prise en charge globale qui semble tout à fait pertinente et novatrice compte tenu des difficultés et des besoins identifiés chez les mères d'enfant ayant un TSA pendant une nouvelle grossesse. Celles-ci sont également aidées à comprendre, répondre et communiquer avec leur bébé, de sorte qu'il puisse développer de meilleures aptitudes à la communication. Elles sont de mêmes tenues informées des avancées de la littérature internationale quant à la mise en évidence des signes d'alerte précoces de TSA chez les très jeunes enfants, ce qui permet de faire décroître une possible angoisse face à des questionnements non communiqués à l'entourage. L'ensemble des programmes de soutien aux familles montre en effet que l'information pédagogique diffusée face à un(des) trouble(s) ou maladie(s) est une stratégie efficace de faire face à un stress possiblement très aversif.

Les objectifs de cette étude sont donc la mise en place et l'évaluation initiale de l'efficacité d'un programme innovant d'éducation thérapeutique sur la symptomatologie anxieuse, liée à une nouvelle grossesse, de femmes enceintes ayant un premier enfant diagnostiqué avec un TSA, ainsi que sur leur qualité de vie afin d'améliorer les interactions précoces et de renforcer les stratégies de communication avec le nouveau-né à risque de trouble du neurodéveloppement.

METHODES

Objectifs et hypothèses

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité du programme d'accompagnement à la grossesse de femmes ayant déjà un enfant diagnostiqué d'un TSA (le programme M.E.R. – Mère Écoute Ressource), l'ensemble des études ayant montré un risque accru d'avoir un autre enfant atteint dans ces familles (Ozonoff et al., 2011)

L'évaluation du programme porte sur la variable critère de mesure anxiété liée à la grossesse.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude portent sur l'évaluation d'autres variables testées durant la prise en charge et pouvant moduler l'effet du programme :

- La santé mentale des femmes incluses : qualité de vie, anxiété et dépression.
- Le profil clinique de l'enfant déjà diagnostiqué, la sévérité de ses symptômes, ses modes de garde ;
- Les variables démographiques chez les mères tel le niveau d'étude, le fait que la mère ait un emploi (ou pas) ;
- Leur engagement et leur satisfaction au sujet du groupe d'accompagnement.

Hypothèse principale et hypothèses secondaires

Nos hypothèses portent sur l'impact du programme d'accompagnement sur les mères en état de grossesse.

Hypothèse principale :

L'hypothèse de recherche principale est que les participantes au programme M.E.R ont des scores d'anxiété liée à la grossesse (PRAQ-R2) significativement diminués entre le début et la fin de l'intervention, comparées aux mères du groupe contrôle.

Hypothèses secondaires :

- Nous postulons une différence significative entre les sous-scores de qualité de vie (WHO-QOL bref) entre T0 et T1 en faveur des mères ayant participé au groupe par rapport à celles n'y ayant pas participé ;
- Les symptômes d'anxiété (HAM-A) et de dépression (HAM-D) : les mères ayant participé au groupe ont des scores significativement moins élevés entre T0 et T1 en comparaison de celles n'y ayant pas participé.

Description de l'intervention

Le programme M.E.R (Mères Écoute Ressources) est une intervention pilote en France et en Europe qui comprend un entretien (maximum 15 jours avant) suivi de six séances individuelles d'éducation thérapeutique d'1h30, à raison d'une séance tous les quinze jours. Un deuxième entretien est proposé à la fin des séances d'éducation thérapeutique (maximum 15 jours après).

La structure du programme s'appuie sur ce qui est recommandé en éducation thérapeutique (Haute Autorité de Santé, 2007a, 2007b).

Son contenu repose sur une étude menée auprès de 162 parents (78 parents d'enfant TSA et 84 témoins), qui a permis d'identifier et de spécifier les besoins et les attentes de parents d'enfant ayant un TSA, en France (Cyrielle Derguy et al., 2015). Ainsi, ce programme met en jeu trois dimensions :

-psychologique dans la prise en compte du vécu émotionnel maternel lié à la grossesse mais aussi au fait d'avoir un enfant avec un TSA ; dans la prise en compte du vécu familial au cours d'une grossesse, qui représente à la fois un événement de vie très positif mais également empreint de questionnement sur le futur, à la pensée d'un diagnostic qui pourrait se reproduire ; de même ce programme vise au soulagement du fardeau émotionnel parfois tu entre les parents.

-pédagogique et comportementale dans la transmission de stratégies de gestion du stress parental et de technique de guidance pour s'ajuster à la fois au comportement de l'enfant avec un TSA et à celui de l'enfant à naître.

Concernant ce dernier point, le programme prend appui sur l'approche de l'iBASIS-VIPP (British Autism Study of Infant Siblings - Video Interaction for Promoting Positive Parenting) qui a montré son efficacité très récemment auprès d'enfants issus de fratrie à risque de développer un TSA et de leur parent (Green, Pickles, Pasco, Bedford, Wan, Elsabbagh, Slonims, Gliga, Jones, Cheung, Charman, Johnson, & The British Autism Study of Infant Siblings (BASIS) Team, 2017). Initialement, cette approche se proposait, après la naissance, de guider le parent à l'aide d'outils spécifiques pour l'aider à interpréter les comportements de son enfant, reconnaître leurs intentions afin d'améliorer la sensibilité de la réponse et l'accordage émotionnel.

Le programme M.E.R a été développé, grâce au financement reçu, par une équipe pluridisciplinaire composée de professionnels spécialisés dans le diagnostic et la prise en charge des personnes avec autisme et l'accompagnement de leur famille au sein du Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent à l'Hôpital Universitaire Robert Debré.

Déroulé du programme d'intervention et objectifs de chaque rencontre

Tableau 1 : Résumé des séances

Entretien 1	Présentation du programme, de ses objectifs et son déroulé, recueil des données sociodémographiques et médicales, identification des besoins et attentes de la mère.
Séance 1	Identifier les représentations des mères au sujet de la grossesse et de la maternité : • Faire connaissance entre la participante et l'intervenante

	• Présentation du programme (objectifs, contenu, modalités) • Instaurer un espace de bienveillance et d'écoute
Séance 2	Identifier les connaissances et les préoccupations des mères vis-à-vis du TSA : Aborder le vécu au quotidien avec l'enfant ayant un TSA. • Reconnaître le stress: pensées, émotions, vécu corporel associés • Essayer la relaxation comme stratégie de réduction du stress • Reconnaître ses propres ressources internes
Séance 3	Identifier les sources de stress rencontrées et les ressources des mères pour y faire face : • Reconnaître le soutien social comme facteur de protection contre le stress • Prendre conscience de la différence entre soutien reçu et perçu • Exprimer ses besoins à travers une communication claire et bienveillante
Séance 4	Aider les mères à se projeter dans la relation avec leur futur bébé Transmettre des informations et techniques permettant de stimuler l'interaction mère-bébé : • Se projeter à l'arrivée du bébé et aux modifications que cela va provoquer au sein de la famille • Connaître le développement classique d'un enfant • Accompagner l'enfant dans le développement de ses compétences dès la naissance
Séance 5	Aider les mères à se projeter dans la relation avec leur futur bébé. Transmettre des informations et techniques permettant de stimuler l'interaction mère-bébé : • Connaître le développement classique d'un enfant, (suite) • Accompagner l'enfant dans le développement de ses compétences dès la naissance • Améliorer l'ajustement psychosocial en travaillant sur le développement de compétences de communication, d'interaction
Séance 6	Aider les mères à se projeter dans la relation avec leur futur bébé. Transmettre des informations et techniques permettant de stimuler l'interaction mère-bébé. • Améliorer l'ajustement psychosocial en travaillant sur le développement de compétences de communication, d'interaction. (suite) • Effectuer le bilan du parcours • Introduire les différents suivis proposés à l'enfant à naître
Entretien 2	Dresser le bilan individuel de la participation au programme. Réévaluation des besoins de la mère. Questionnaires.

Description des séances du groupe M.E.R.

Dans la partie suivante, il est décrit les objectifs et le contenu de chaque séance du groupe M.E.R.

Le programme prévoit 6 séances d'une heure et demie, tous les 15 jours. A la fin de chaque séance des fiches sont remises aux participantes où elles peuvent trouver des exercices à pratiquer entre les séances ainsi qu'un résumé des concepts travaillés pendant la séance.

Séance 1

1. Objectifs généraux de la séance

- Faire connaissance entre les participantes et les intervenantes
- Présentation du groupe (objectifs, contenu, modalités)
- Instaurer un espace de bienveillance et d'écoute

2. Activités de la séance

Nous consacrons une première partie pour la **présentation** des participantes et des intervenantes ainsi que des objectifs du groupe M.E.R. Nous évoquons clairement avec les participantes le risque que l'enfant à venir puisse développer un TSA ou TND. Nous proposons donc un espace confidentiel, bienveillant, où trouver de l'écoute, où pouvoir libérer la parole et où trouver des ressources.

En deuxième partie nous proposons une activité pour exprimer et partager les **craintes et attentes** vis-à-vis de ce parcours.

Enfin, nous concluons en présentant les **rituels de relaxation** qu'on fera en début et en fin de chaque séance. L'outil de la météo intérieure est proposé.

3. Message clé

Nous nous assurons pour cette séance de transmettre le message-clé suivant:

Le risque de développer un TSA pour la fratrie est de 5 à 20%, ce qui peut majorer le stress durant la grossesse.

Séance 2

1. Objectifs généraux de la séance

- Reconnaître le stress: pensées, émotions, vécu corporel associés
- Essayer la relaxation comme stratégie de réduction du stress
- Reconnaître ses propres ressources internes

2. Activités de la séance

Nous consacrons une première partie pour le **rituel d'entrée** "météo intérieure" afin de proposer un espace pour se recentrer, prendre conscience de son état du moment en début de séance.

En deuxième partie nous proposons une activité autour des **émotions** et du **stress**. Nous commençons par la prise de conscience des différents états émotionnels, des fonctions de chaque émotion. Ensuite nous nous entraînons à la reconnaissance des manifestations physiques, émotionnelles et pensées attachées à un événement désagréable. Nous co-construisons ensuite avec les participantes une définition du stress en partant d'une situation stressante qu'elles ont vécu. Nous partageons enfin les **stratégies** utilisées **pour réduire le stress**.

Enfin, nous concluons en présentant le **rituel de fin**: un exercice pour entraîner la pleine conscience en lien avec les émotions ainsi que pour se recentrer et prendre conscience de son état du moment en fin de séance.

3. Message clé

Nous nous assurons pour cette séance de transmettre le message clé suivant:

Le stress est une réaction naturelle utile à notre survie. Un stress ponctuel et modéré peut-être moteur mais défavorable en continu.

Séance 3

1. Objectifs généraux de la séance

- Reconnaître le soutien social comme facteur de protection contre le stress
- Prendre conscience de la différence entre soutien reçu et perçu
- Exprimer ses besoins à travers une communication claire et bienveillante

2. Activités de la séance

Nous consacrons une première partie pour le **rituel d'entrée** "météo intérieure" afin de proposer un espace pour se recentrer, prendre conscience de son état du moment en début de séance.

En deuxième partie nous proposons une activité autour du **soutien social** afin d'en connaître la définition et son impact sur le quotidien des participantes. Nous continuons avec l'expression et le partage du soutien social reçu et perçu pour que chaque participante puisse devenir consciente de l'écart éventuel.

Nous terminons cette partie avec une activité sur la communication afin de reconnaître et savoir exprimer ses besoins, ses ressentis et ses demandes de manière non violente, bienveillante. Nous proposons des stratégies inspirées de la **communication non violente**.

Enfin, nous concluons en présentant le **rituel de fin**: un exercice pour entraîner la pleine conscience (scan corporel) ainsi que pour se recentrer et prendre conscience de son état du moment en fin de séance.

3. Message clé

Nous nous assurons pour cette séance de transmettre le message clé suivant:

Le soutien social est fondamental pour mieux affronter la situation stressante avec un enfant TSA et un autre enfant à venir et éviter le risque de détresse, dépression, anxiété, etc.

Séance 4

1. Objectifs généraux de la séance

- Se projeter à l'arrivée du bébé et aux modifications que cela va provoquer au sein de la famille
- Connaître le développement classique d'un enfant
- Renforcer le sentiment de compétence parentale
- Accompagner l'enfant dans l'éveil et le développement de ses compétences

2. Activités de la séance

Nous consacrons une première partie pour le **rituel d'entrée** "météo intérieure" afin de proposer un espace pour se recentrer, prendre conscience de son état du moment en début de séance.

En deuxième partie nous proposons une activité autour du **changement lié à l'arrivée du bébé**. Cela afin de permettre aux futures mères d'exprimer leur ressenti, pensées, craintes par rapport à l'arrivée du bébé à naître. Nous échangeons ensuite afin de mettre en lumière les ressources dont elles disposent (en lien avec les séances précédentes : soutien social, compétences émotionnelles, de communication).

Nous commençons en cette séance à aborder le **développement classique** de l'enfant afin de rétablir des connaissances adaptées, qui pouvaient être altérées chez les mères ayant eu un premier enfant TSA.

Nous faisons des parallèles avec l'importance de la **stimulation précoce** (d'autant plus importante au vu du risque TSA) et apportons des guidances.

Enfin, nous concluons en présentant le **rituel de fin** : un exercice de chauffage corporel pour femmes enceintes inspiré de la sophrologie.

3. Message clé

Nous nous assurons pour cette séance de transmettre les messages-clé suivants :

-L'arrivée d'un nouveau bébé entraîne des modifications et nécessite de nouveaux ajustements pour permettre un nouvel équilibre.

-Les différentes interactions avec l'environnement physique et social ont une influence sur le cerveau de l'enfant et le développement de ses compétences.

Séance 5

1. Objectifs généraux de la séance

- Connaître le développement classique d'un enfant
- Renforcer le sentiment de compétence parentale
- Accompagner l'enfant dans l'éveil et le développement de ses compétences

2. Activités de la séance

Nous consacrons une première partie pour le **rituel d'entrée** "météo intérieure" afin de proposer un espace pour se recentrer, prendre conscience de son état du moment en début de séance.

En deuxième partie nous continuons à échanger sur le **développement classique** de l'enfant afin de rétablir des connaissances adaptées, qui pouvaient être altérées chez les mères ayant eu un premier enfant TSA. Nous réfléchissons ensemble à la façon d'accompagner le développement du bébé.

Enfin, nous concluons en présentant le **rituel de fin** : une pratique de respiration consciente avec création de la bulle de confort.

3. Message clé

Nous nous assurons pour cette séance de transmettre le message-clé suivant :

Soutenir les compétences parentales par rapport au développement classique de l'enfant et la stimulation précoce peut être bénéfique aux parents et à l'enfant.

Séance 6

1. Objectifs généraux de la séance

- Effectuer le bilan du parcours
- Introduire les différents suivis proposés

2. Activités de la séance

Nous consacrons une première partie pour le **rituel d'entrée** "météo intérieure" afin de proposer un espace pour se recentrer, prendre conscience de son état du moment en début de séance.

En deuxième partie nous proposons une conclusion et un bilan des séances. Nous demandons un partage des ressentis, émotions vécues lors des séances ; des retours par rapport au groupe ainsi que par rapport aux premières craintes et attentes. Le but est de prendre conscience d'une éventuelle évolution ainsi que des ressources/compétences partagées.

Nous les informons ensuite des différents **suivis** proposés afin de continuer l'accompagnement après la fin du groupe.

Enfin, nous concluons en présentant le **rituel de fin**. Nous laissons choisir les participantes parmi l'un des exercices proposés.

Le cadre

Le programme a été proposé aux mères des enfants suivis pour un TSA au sein du Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de l'Hôpital Robert Debré, enceintes d'un autre enfant, dans un espace aménagé pour l'occasion. Cette salle est un lieu accueillant permettant de garantir le bien-être individuel et de groupe.

Ce dispositif a été encadré par un pédopsychiatre du Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de l'Hôpital Universitaire Robert Debré, spécialisé dans les TSA. Les séances ont été co-animées par 2 psychologues cliniciennes. La co-animation présente plusieurs avantages tels qu'une meilleure gestion de la dynamique de groupe, une aide pour structurer l'expérience du groupe, une source de soutien (gestion des activités, informations délivrées, etc.) et de feedback direct pour l'animateur principal.

Étapes du projet

Cette étude est un essai exploratoire, longitudinal, contrôlé et monocentrique réalisé au cours d'un programme en soin courant sur des femmes enceintes ayant déjà un enfant diagnostiqué avec un TSA. Elle s'inscrit dans le cadre d'une étude plus globale de suivi des familles à risque d'avoir un enfant avec TSA² et est spécifiquement ciblé ici sur la symptomatologie anxieuse potentiellement associée à la grossesse, ainsi que sur la qualité de vie des mères.

Une randomisation sera effectuée dans une deuxième phase, multicentrique, de l'essai (randomisation par centre, 5 centres français), financée par un PHRC interrégional.

- **Population**

Les participantes sont des femmes en état de grossesse (indépendamment de la semaine de gestation³) ayant déjà un enfant présentant un TSA, suivi dans le Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de l'Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris (Chef de Service Professeur Richard Delorme).

Le diagnostic de TSA de l'enfant a été posé selon les critères du DSM IV-TR ou du DSM-5, formalisé pendant une évaluation diagnostique comprenant l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS; Lord et al., 2000; Lord, Rutter, DiLavore, & Risi, 1999; Rogé, Fombonne, Fremolle, & Arti, 2008) et une évaluation développementale.

La présence d'un trouble psychiatrique identifié chez la mère et/ou son engagement dans une autre forme d'intervention thérapeutique et/ou psychoéducative constituent des critères d'exclusion.

- **Procédure**

Le groupe expérimental est composé de femmes qui ont participé à l'ensemble des sessions du programme d'accompagnement. Les femmes n'étant pas disponibles sur le créneau horaire du programme ont bénéficié en tout cas du protocole de suivi des familles à risque proposé par l'hôpital.

Ce suivi comprend des évaluations pluridisciplinaires standardisées des fratries à risque de TSA à 5, 10, 18, 24 et 36 mois de vie. Le but est celui d'identifier et de prendre en charge le plus précocement possible les éventuels signes autistiques chez les enfants à risque.

De plus, elles ont eu la possibilité, si elles le souhaitent, d'intégrer le groupe contrôle.

² **Projet C16-96 Exploration des facteurs génétiques et des caractéristiques phénotypiques des bébés à risque de TSA.**

³ Nous aurions voulu pouvoir inclure des mères ayant toutes le même terme gestationnel ; mais, dans la pratique, il est extrêmement difficile de pouvoir réunir un échantillon suffisamment important de femmes, toutes enceintes au même terme.

Les temps de mesure pour les deux groupes sont les suivants : 15 jours avant le début des séances au cours de l'Entretien 1 (T0) ; 15 jours après la Séance 6 lors de l'Entretien 2 (T1).

- **Mesures**

Tableau 1 : Résumé des variables mesurées au cours de l'étude

Variables	Outil d'évaluation
Anxiété reliée à la grossesse	- Pregnancy Related Anxiety Questionnaire (PRAQ-R2) (Huizink et al., 2016)
Qualité de vie	- WhoQol-Bref (Baumann, Erpelding, Régat, Collin, & Briançon, 2010; Leplege, Reveillere, Ecosse, Caria, & Riviere, 2000)
Quantification symptômes anxieux	- HAM-Anxiety (M. Hamilton, 1959)
Quantification symptômes dépressifs	- HAM-Depression (Max Hamilton, 1960)
Validité sociale	- Taux de participation (% de présence)
Profil clinique de l'enfant déjà diagnostiqué avec un TSA (sur dossier)	- Sévérité des TSA (ADOS) - Niveau de développement (Mullen Scale of Early Learning (MSEL) ou Échelles de Wechsler)
Variables sociodémographiques et comorbidités psychiatriques	- Questionnaire créé pour les besoins de l'étude - Diagnostic Interview for Genetics Studies (DIGS) (Nurnberger et al., 1994)

- **Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité**

- **Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire-Revised2 (PRAQ-R2)** (Huizink et al., 2016b) :

Hétéro-questionnaire de 10 items largement utilisé pour évaluer et identifier l'anxiété spécifique à la grossesse chez les femmes, indépendamment de la parité. Les énoncés sont cotés sur une échelle de Likert à cinq points. Il a de bonnes valeurs psychométriques et une validité prédictive pour la présence de symptômes anxieux des femmes à la naissance et pendant les premiers mois de vie du leur enfant.

- **World Health Organization Quality of Life-Bref (WhoQol-Bref)** (Baumann, Erpelding, Régat, Collin, & Briançon, 2010b; Leplege et al., 2000):

L'instrument WHOQOL-BREF comprend 26 items qui mesurent les grands domaines suivants : santé physique, santé psychologique, relations sociales et environnement. WHOQOL-BREF est une version plus courte de l'instrument original qui peut être plus pratique à utiliser dans de grandes études ou des essais cliniques.

Le projet « Qualité de vie » de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHOQOL) a été lancé en 1991. L'objectif était de mettre au point un instrument international d'évaluation de la qualité de vie comparable sur le plan interculturel. Il évalue les perceptions de l'individu dans le contexte de sa culture et de ses systèmes de valeurs, ainsi que de ses objectifs, normes et préoccupations personnels. Les instruments de WHOQOL ont été développés en

collaboration dans un certain nombre de centres dans le monde entier et ont été largement testés sur le terrain.

- **HAM-Anxiété** (M. Hamilton, 1959)

Échelle utilisée, tant en clinique comme en recherche, pour évaluer la sévérité des symptômes anxieux d'un patient. Il s'agit d'un hétéro-questionnaire comprenant 14 items, qui mesurent à la fois l'expression au niveau psychique (agitation mentale et détresse psychologique) et somatique (plaintes physiques liées à l'anxiété) de l'anxiété. Chaque item est coté sur un échelle de Likert de 0 à 4 (range total de 0 à 56, où <17=anxiété légère ; 18-24= de légère à modérée; 25-30 de modérée à sévère).

- **HAM-Dépression** (Max Hamilton, 1960)

Échelle utilisée pour évaluer la sévérité et l'évolution de l'état dépressif d'un patient, au cours d'un entretien. Il s'agit d'un hétéro-questionnaire comprenant 17 items, chacun coté sur un échelle de Likert. Un score total qui va de 0 à 7 est considéré comme normal. Les items dérivent de symptômes somatiques fréquemment observés et bien répond aux changements d'intensité des symptômes. Sensibilité 86,4%, spécificité 92,2%.

- **Calendrier**

Tableau 2 : *Calendrier d'une session complète du groupe participant à l'accompagnement M.E.R.*

Pour le groupe control, les entretiens à T0 et T1 ont eu lieu à 3 mois de distance.

	T0	Programme M.E.R.						T1
	-15j	Durée : 3 mois						+ 15 j
	Entretien	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Entretien
PRAQ-R2	x							x
WHOQol-Bref	x							x
HAM-a	x							x
HAM-d	x							x

ANALYSES STATISTIQUES

Les fréquences des données catégorielles, les moyennes ainsi que les écarts-types de toutes les variables continues disponibles étaient calculées.

Le degré de sévérité du TSA de l'enfant aîné a été établi sur la base des critères standardisés de l'ADOS-2. La présence de trouble du développement intellectuel ou de retard de développement a été établie sur la base des résultats des échelles Weschler ou de la Mullen Scale of early learning, réalisées pendant le bilan diagnostique de l'enfant (quotient intellectuel ou de développement verbal ou non verbal <70).

Les comparaisons des variables continues entre groupes ont été réalisées en utilisant un test *t* de Student, après étude de la distribution des variables, qui est de type gaussien.

L'effet de l'intervention sur les scores totaux et sur les sous-scores des différentes échelles ont été étudiés en utilisant des modèles de régression linéaire.

L'intervalle de confiance était à 95%. Le niveau de significativité statistique considéré était $p < 0,05$.

L'étude statistique a été faite en se basant sur les outils du logiciel JMP Pro16®.

RESULTATS

11 femmes ont complété les séances du groupe M.E.R. et 11 faisaient partie du groupe control.

4 femmes ont commencé le groupe mais elles n'ont pas complété les séances à cause de problèmes de santé liés à la grossesse les empêchant de se déplacer (2 sur 4) ou à des problèmes logistiques (2 sur 4).

Nous avons proposé la participation à 15 femmes supplémentaires, qui, bien qu'intéressées, n'ont pas pu participer à cause du terme de grossesse trop avancé ou de difficultés logistiques («pas de possibilité de prendre du temps pour soi», impossibilité de garde de l'aîné avec TSA, accompagnement aux prises en charge de l'aîné avec TSA, difficultés d'organisation et de déplacement).

Toutes ces femmes étaient demandeuses du suivi longitudinal de leur nouveau-né (à 5, 12, 18, 24, 36 mois).

Les caractéristiques phénotypiques ou sociales des enfants avec TSA et des mères sont résumées dans le **Tableau 4**.

A T0, il n'y a pas de différences statistiquement significatives aux différentes échelles entre les deux groupes. En revanche, à T1, il y a une réduction significative du score de la PRAQ-R2 et une augmentation significative des sous-scores *santé psychologique* et *environnement* de la WHO-QoL dans le groupe où il y a eu l'intervention (**Tableau 5**).

En effet, il y a un effet statistiquement significatif de l'intervention sur ces mêmes scores à T1 (PRAQ-R2 : $t_{20}=-2,2$ $p<0,04$ F ratio=5 $p<0,04$; WHO-QoL sous-score *santé psychologique* : $t_{20}=-2,4$ $p<0,02$ F ratio=5,9 $p<0,03$; WHO-QoL sous-score *environnement* : $t_{20}=4$ $p<0,0008$ F ratio=15,8 $p<0,0008$), alors qu'il n'y a pas de significativité pour les autres scores (WHO-QoL sous-score *santé physique*: $t_{20}=0,1$ $p<0,9$ F ratio=0,01 $p<0,9$; WHO-QoL sous-score *relations sociales*: $t_{20}=0,48$ $p<0,6$ F ratio=0,23 $p<0,63$; HAM-a: $t_{20}=-0,43$ $p<0,7$ F ratio=0,18 $p<0,7$; HAM-d: $t_{20}=-0,4$ $p<0,7$ F ratio=1,16 $p<0,7$).

Ces résultats sont illustrés dans les **Figures de 1 à 4**.

Tableau 4 : Caractéristiques phénotypiques des deux groupes

	Groupe MER N=11	Groupe Control N=11
Enfant aîné		
*Sévérité TSA		
Leger	6	2
Modéré	2	3
Sévère	3	6
*Niveau développemental ou cognitif		
Absence de retard	7	2
Retard (de modéré à sévère)	4	9
*Retard de langage	5	10
*Prise en charge	11	10
*Prise en charge intensive	9	4
Mère		
*Activité professionnelle	3	7
*Niveau études		
BAC	4	9
BAC+	7	2

Tableau 5 : Distribution et comparaison entre groupes des variables continues à T0 et T1

	GROUPE MER (M ± ET)		GROUPE CONTROL (M ± ET)		t-TEST t(P)	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1
PRAQ-R2	28,9±2,3	27,3±1,8	28,6±2,9	29,3±2,4	-0,3 (0,8)	-2,2(0,04)*
SOUS DOMAINES DE LA WHO-QOL						
1.Santé physique	76,4±13,3	75,8±13,2	76,9±11,8	75,3±11,8	0,10 (0,9)	0,1 (0,9)
2. Santé psychologique	70±9	76,47±7,3	66,6±11,2	66,6±11,2	-0,8 (0,4)	2,4 (0,03)*
3. Relations sociales	50,5±12,4	51±12,2	47,2±14	48,3±14,2	-0,6 (0,6)	0,5 (0,6)
4. Environnement	49,6±10,2	62,6±12	40,5±12,5	43,3±10,5	-1,9 (0,1)	4(0,0008)**
HAM-A	11,8±7,6	10,7±7,1	11,9±5,9	11,9±5,9	0,03 (0,9)	-0,4 (0,7)
HAM-D	7,3±3,2	6,7±3,4	7,3±3,1	7,3±3,1	0 (0,5)	-0,4 (0,7)

*=p<0,05; **=p<0,005

Figure 1. Effet de l'intervention sur les scores de la PRAQ-R2

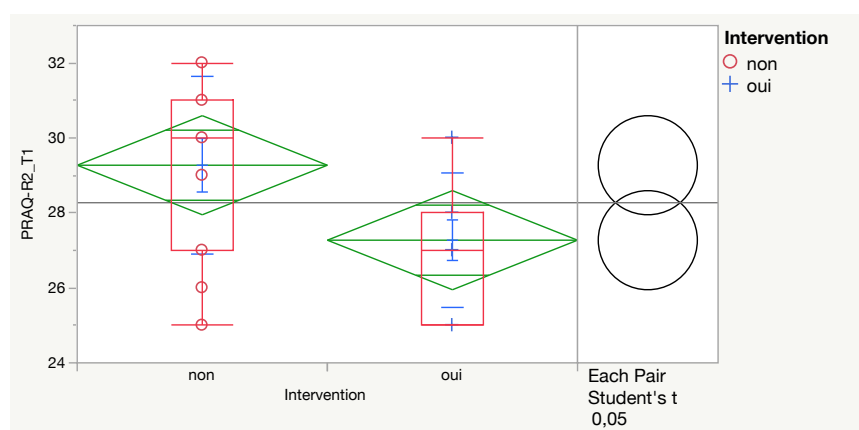
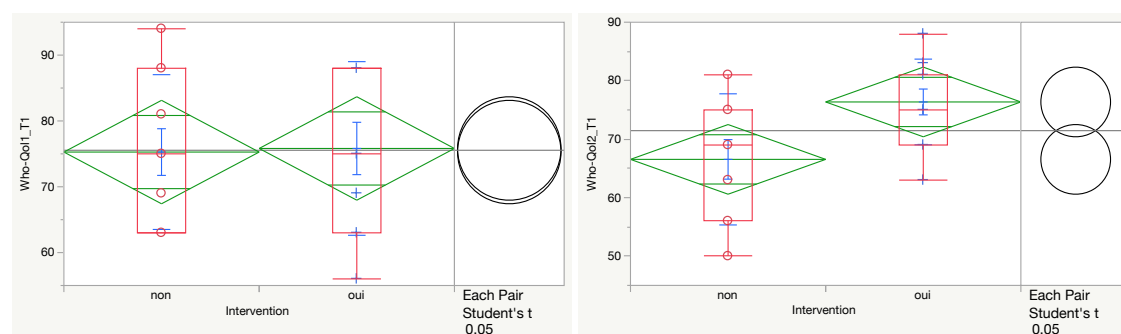
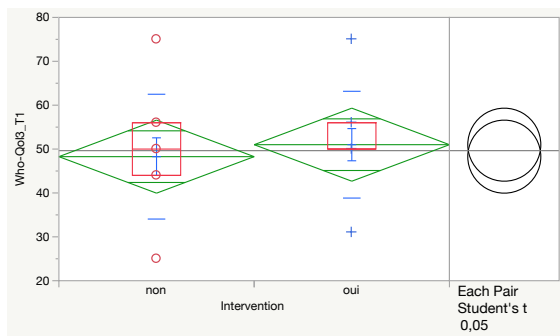


Figure 2. Effet de l'intervention sur les scores de la WHO-QoL

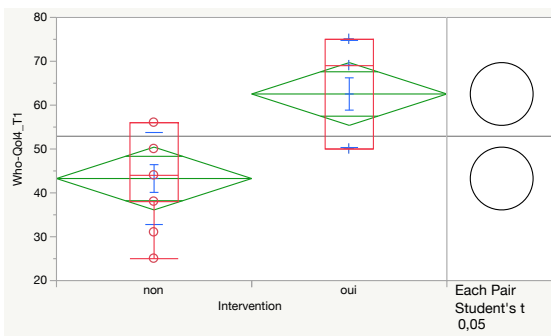


a. Santé physique

b. Santé psychologique



c. Relations sociales



d. Environnement

Figure 3. Effet de l'intervention sur les scores de la HAM-anxiété

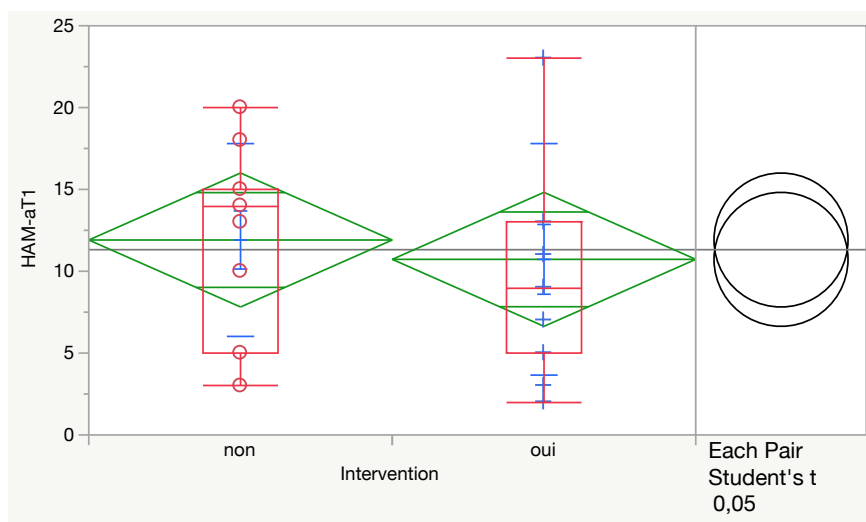
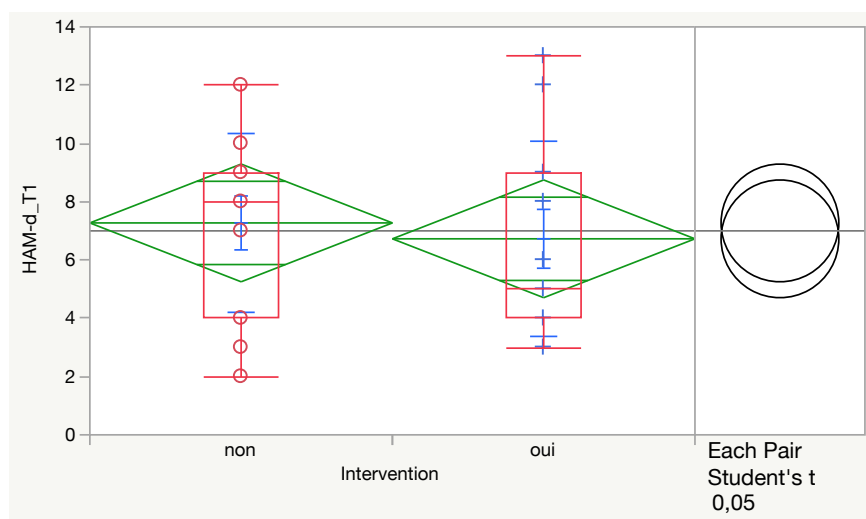


Figure 4. Effet de l'intervention sur les scores de la HAM-depression



CONCLUSIONS

Le programme d'accompagnement M.E.R. (Mères-Écoute-Ressources) a pour objectif d'accompagner les nouvelles grossesses et d'améliorer l'ajustement psychologique des mères d'enfants ayant un TSA (mesuré par l'anxiété relative à la grossesse, la qualité de vie et le stress parental). C'est un programme d'accompagnement structuré (nombres et contenus thématiques des séances) qui vise à améliorer, dès les périodes anté-natal, l'expression émotionnelle et l'ajustement psychosocial des mères en travaillant sur le développement de compétences de communication, d'interaction et de gestion de l'anxiété et du stress. De plus, il a pour but d'améliorer les stratégies d'interaction mère-bébé et ainsi favoriser la modification positive de la trajectoire développementale du nourrisson à risque d'autisme (Green et al., 2015; Wan et al., 2013). Enfin, il pourrait permettre indirectement d'améliorer l'ajustement psychologique du deuxième parent, si présent.

Cette étude exploratoire a permis de valider notre hypothèse, c'est-à-dire de montrer que la mise en place du programme M.E.R. est efficace sur la diminution de l'anxiété liée à une nouvelle grossesse de ces mères qui expriment de façon unanime une forte préoccupation liée au risque de récurrence du TSA, en leur donnant des outils concrets pour faire face à cette problématique.

Il présente un caractère innovant double au regard de la littérature internationale existante : d'une part, en ciblant l'effet de l'intervention à la fois sur les mères principalement, et indirectement sur l'enfant et le deuxième parent ; d'autre part, en s'intéressant à tous les enfants à risque de TSA avant leur naissance, et donc avant l'apparition de troubles constitués, et non seulement lorsque la symptomatologie autistique est déjà installée.

En effet, le fait d'accompagner les mères pendant la période de leur nouvelle grossesse, ainsi que la présence d'un suivi post-natal des enfants à naître, améliorent les facteurs psychologiques et environnementaux (comprenant l'accès aux soins) qui composent leur qualité de vie. En revanche, ce programme ne semble modifier ni les facteurs qui expriment la santé physique ou les relations avec l'entourage, ni la symptomatologie anxieuse ou dépressive globale.

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, compte tenu de la faible puissance statistique de l'échantillon considéré et l'absence de randomisation.

Pour ces raisons, cet essai reste exploratoire et il est indispensable de le répliquer selon des méthodes plus robustes et une stratégie de recrutement qui puisse garantir une meilleure faisabilité.

Pour se faire, grâce à l'expérience acquise, au niveau des objectifs et aussi des problématiques méthodologiques relevées, nous avons revu le protocole dans les détails et nous avons conçu une nouvelle étude qui prendra en compte tous ces éléments.

1/ Concernant la méthodologie du projet

Nous ferons évoluer l'actuel projet en une étude pragmatique multicentrique randomisée en cluster à début différé de type stepped-wedge.

Afin de ne pas pénaliser les familles, l'unité de randomisation sera le centre ; la date de début de l'intervention au sein de chaque centre s'effectuera par randomisation, de telle sorte que chaque centre appartiendra successivement au bras contrôle puis au bras intervention de l'essai, agissant ainsi comme son propre témoin.

Une étude en cluster est ici préconisée afin de limiter le risque de biais de contamination du groupe contrôle par le groupe interventionnel, soit par la modification du point de vue des soignants, soit par les discussions entre les parents des enfants suivis pour autisme au sein d'un même centre.

Au sein des designs en cluster, le choix du stepped-wedge convient particulièrement aux études pragmatiques d'évaluation de mise en place d'une intervention complexe (Moore et al., 2015). Il

permet de faire bénéficier tous les centres participants de l'intervention. Il a par ailleurs pour avantage de permettre à l'équipe investigatrice de former les centres à tour de rôle avant leur entrée successive dans la période intervention, ainsi que de disposer d'un groupe contrôle avec un suivi structuré mais non spécifique. Par ailleurs, la prise en compte du temps dans le calcul du nombre de sujets nécessaires permet d'augmenter la puissance de l'analyse statistique.

Le fait de rendre l'étude multicentrique permettra de recruter un échantillon adéquat à la réalisation d'analyses statistiques solides.

2/ Concernant la faisabilité du projet et l'acceptation des participantes

La question de la faisabilité a effectivement été l'une de nos préoccupations principales pour la construction de la suite du projet.

En ce qui concerne la faisabilité du recrutement : si dans notre étude pilote, nous avons relevé un taux d'acceptation à 36% pour les séances de groupe, il est notable que le frein à la participation était de manière très majoritaire (90% des refus) de type logistique, en lien avec un problème de garde l'enfant aîné alors que les mères se disaient très intéressées. Le contexte pandémique liée à la COVID-19 a surajouté un frein à la participation.

Ainsi, afin d'augmenter au maximum l'adhésion des mères au programme et de pallier à ce frein, nous leur proposerons des **séances individuelles, soit sur le centre hospitalier, soit à domicile**, à leur convenance. Nous avons modifié le protocole en ce sens. En théorie, cette structuration en individuel de l'intervention devrait permettre 86% d'acceptation.

Concernant l'acceptabilité et le vécu de la participation au projet pour la mère (et le second parent) : outre notre expérience clinique, très favorable, plusieurs arguments étayent le fait que les parents sont très demandeurs d'un soutien et du dépistage des enfants de la fratrie :

- Une étude apparue sur JAMA Psychiatry en juillet 2019 (Bai et al.), menée sur une cohorte de 2 millions individus (la plus large cohorte existante à notre connaissance), 22 156 desquels ayant un diagnostic de TSA, estime que l'héritabilité des TSA est de 80%. Au moment du diagnostic de l'enfant aîné, ce risque génétique ainsi que l'incertitude liée à la contribution des interactions gènes-environnement sont systématiquement évoqués en entretien avec les parents.
- Par ailleurs, les fratries des enfants présentant un TSA présentent un risque plus important de développer un TSA comparé à la population générale (15-20% vs 1%), mais aussi des signes d'un plus large spectre de troubles neurodéveloppementaux (47% vs 31%) à 36 mois (Sacrey et al., J Abnorm Child Psychol. 2019). Les parents concernés par un premier enfant autiste sont très informés de cela également.
- Ces éléments impliquent que les familles demandent de plus en plus, spontanément, une guidance qui leur permette de mieux accompagner leurs enfants ainsi qu'un suivi de leur développement, afin de détecter le plus précocement possible les signes d'un éventuel trouble du neurodéveloppement (TND) et d'agir tôt avec la mise en place de stratégies non médicamenteuses qui puissent au maximum changer la trajectoire développementale de ces enfants à risque.
- En outre, comme déjà vu, avoir un enfant ayant un TSA implique une perte de repères dans la fonction parentale ainsi que des ajustements concrets dans différents domaines de la vie quotidienne. Ces parents expérimentent des niveaux de stress bien supérieurs à ce qui est relevé pour l'ensemble des autres troubles du développement et des maladies chroniques (Bouma & Schweitzer, 1990; Estes et al., 2009). Ils peuvent être fréquemment associés à des symptômes anxieux et dépressifs et à des répercussions sur la santé physique du

parent, sa qualité de vie ainsi que celle de l'ensemble de la famille (E. Cappe, Wolff, Bobet, & Adrien, 2011; Cyrielle Derguy, Roux, Portex, & M'bailara, 2018 ; Flippin & Crais, 2011).

- Or, comme souligné dans la « Stratégie nationale pour l'Autisme au sein des troubles du neuro-développement », un des enjeux en termes de Santé publique est de développer des programmes d'éducation thérapeutique afin d'améliorer la qualité de l'accompagnement des aidants naturels (Secrétariat d'état chargé des personnes handicapées, 2018). Les dispositifs proposés doivent tenir compte du caractère durable du trouble et des besoins rencontrés par les parents à chaque étape de leurs parcours (Cyrielle Derguy, Michel, M'bailara, Roux, & Bouvard, 2015). Parmi ces étapes, l'annonce d'une nouvelle grossesse chez la femme ayant déjà un enfant avec un TSA peut constituer une phase de vulnérabilité accrue. De fait, la grossesse est une période de transition majeure, pouvant être associée à une détresse émotionnelle significative chez la femme enceinte (Dayan et al., 2006; Miller, Pallant, & Negri, 2006). Ainsi, l'enjeu pour ces femmes est donc de parvenir à gérer l'anxiété potentiellement associée à leur grossesse tout en continuant à éduquer et à s'ajuster émotionnellement à l'enfant qui présente un TSA. À la naissance de l'enfant, un autre défi sera de promouvoir le développement optimal de ses compétences sociales et éventuellement de repérer précocement des signes évoquant la présence de trouble du développement.

Ainsi, sur la base de ces données de la littérature et de nos actuelles observations, nous pensons que la présentation de ce protocole par des cliniciens expérimentés aux échanges sur ces thèmes sensibles avec les parents, peut être faite sans vécu culpabilisant pour les parents.

A l'inverse, l'évolution de cette forme d'accompagnement ultra-précoce permettrait de répondre à un besoin de soutien pour lutter contre un éventuel sentiment de culpabilité des parents en leur fournissant des outils concrets pour accompagner leurs enfants et pour mieux gérer leur stress lié à l'incertitude de l'évolution développementale de leur enfant à naître.

3/ Concernant les objectifs

Nous avons modifié les objectifs et hypothèses principaux et secondaires afin d'évaluer l'effet de l'intervention sur la dyade mère-enfant et sur la trajectoire du nouveau-né. Nous avons donc rajouté un temps d'évaluation à 10 et à 20 mois du nouveau-né.

Notre nouvelle hypothèse principale est que ce programme d'accompagnement spécifique au cours de la grossesse pourrait améliorer le bien-être de la mère, accroître les compétences parentales de communication et par là-même améliorer l'interaction avec le nouveau-né à haut risque de TSA. Chez les enfants qui présenteront un TSA, il pourrait également réduire les symptômes du trouble, qui seront évalués à 20 mois. Indirectement, il pourrait également améliorer le bien-être de l'autre parent, impliqué dans l'interaction et cela sera évalué à toutes les étapes.

L'objectif principal de cette étude sera d'évaluer **l'efficacité d'un programme innovant** d'éducation thérapeutique (le programme M.E.R. – Mère Écoute Ressource) **versus contrôle** chez des femmes enceintes ayant un premier enfant suivi pour Trouble du Spectre Autistique **sur la qualité des stratégies d'interaction de la dyade mère-bébé à 10 mois** de l'accouchement.

Le **premier objectif secondaire** concernera **l'efficacité du programme M.E.R. versus contrôle** sur :

- l'anxiété parentale liée à la grossesse (score PRAQ-R2) ;
- la symptomatologie anxieuse et dépressive et la qualité de vie parentale (score WhoQoL-Bref) chez la mère et le deuxième parent pendant la grossesse (score EPDS) et jusque 20 mois du nouveau-né (score HAM-Anxiety et HAM-Depression) ;
- le stress parental perçu lié à la grossesse (score ALES)
- l'interaction mère-enfant à 20 mois (autres sous-score MACI) ;

- les signes autistiques chez les nourrissons à risque à 20 mois (score ADOS Toddler) ;

Le **deuxième objectif secondaire** sera **l'étude des variables pouvant impacter l'effet de l'intervention** parmi lesquelles :

- adhésion : observance aux sessions, satisfaction des participantes (score PEI-Parent);
- autres variables pouvant moduler l'effet de l'intervention : variables sociodémographiques (niveau socioéconomique, configuration familiale, nombre d'enfants); profil clinique de la mère (efficacité intellectuelle : score Raven's PM, comorbidités psychiatriques : DIGS, score SRS) ; profil clinique de l'enfant déjà diagnostiqué (score ADI-R et ADOS ; niveau de développement) ; profil clinique du nourrisson à risque (âge gestationnel, score MSEL, IBQ-R et ECBQ).

Le **troisième objectif secondaire** sera **la description des freins et leviers à la mise en œuvre de l'intervention**. Les caractéristiques liées à la mise en place de l'intervention (recrutement, adoption, fidélité et implémentation) seront recueillies, ainsi que le profil des mères n'ayant pas participé au projet.

4/ Concernant la prise en compte du deuxième parent

Comme la présence de la mère, celle du père ou deuxième parent, si présent, est essentielle dans la relation précoce avec le nouveau-né.

C'est pour cette raison qu'une intervention ciblée sur le deuxième parent et le couple est en cours de conception, pour répondre à des besoins différents. Cependant, celle-ci n'est pas encore suffisamment finalisée pour être évaluée.

Le projet revu cible spécifiquement les besoins exprimés par les mères.

Intégrer dès à présent une intervention auprès du deuxième parent n'a pas été évoquée pour 3 raisons :

- a. Risque d'hétérogénéité au sein de la population selon les compositions familiales (mères célibataires, séparations, familles recomposées...) ;
- b. Assurer la faisabilité de l'étude : la disponibilité du deuxième parent est souvent rendue complexe par le rythme de vie des familles ; en effet, les prises en charge de l'enfant avec TSA sont souvent coûteuses et non entièrement couvertes par l'assurance maladie ou la MDPH, entraînant fréquemment l'arrêt de l'activité professionnelle de la mère pour l'accompagnement de l'enfant et l'augmentation du temps de travail deuxième parent pour assurer le soutien économique ;
- c. L'importance d'une phase pilote préalable à l'émergence de besoins spécifiques au deuxième parent pour finaliser la construction du programme spécifique amorcé.

Ainsi, nous proposons que la suite du projet intègre, dans toutes les étapes, l'évaluation du deuxième parent pour conforter les hypothèses de l'étude d'évaluation à venir ; par ailleurs, les freins à la participation à une intervention chez les pères seront également relevés ; enfin, la composition familiale (situation de couple) sera prise en compte dans l'analyse.

La nouvelle étude multicentrique et randomisée, résumée dans les détails à la fin de ce chapitre, a obtenu le financement du PHRC interrégional 2019 de 366K euros et démarrera à partir des premiers mois du 2022.

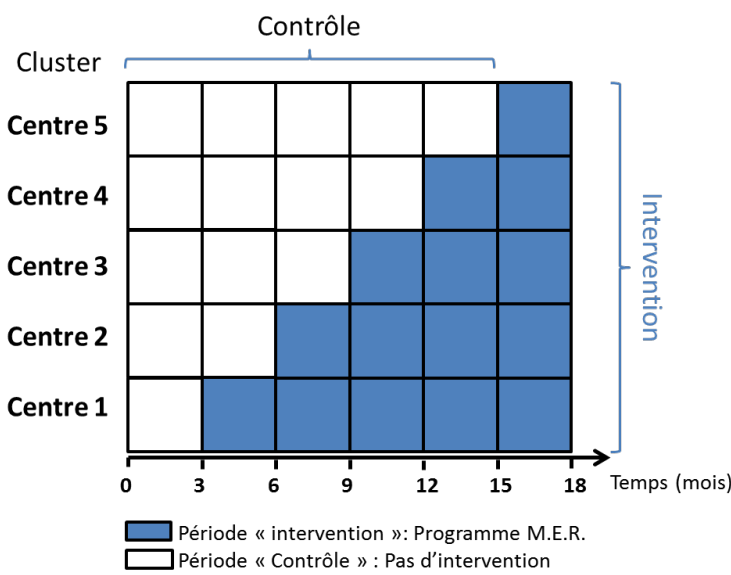
RÉSUMÉ SYNOPTIQUE DU PROJET MULTICENTRIQUE FINANCÉ PAR LE PHRC INTERREGIONAL, ISSU DU PROJET FINANCÉ PAR L'IRESP

Titre complet	Évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique destiné à des femmes enceintes ayant un premier enfant diagnostiqué avec un Trouble du Spectre de l'Autisme
Acronyme	AUTMER
Investigateur coordonnateur	Anita Beggiato Service Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent CHU Robert Debré Tel. 01 40 03 23 00 ; anita.beggiato@aphp.fr
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) sont un ensemble hétérogène d'anomalies graves du développement du système nerveux caractérisé par un déficit touchant les interactions sociales et la communication verbale et non-verbale, ainsi que par la présence d'intérêts restreints, de comportements répétitifs et de manifestations sensorielles atypiques (American Psychiatric Association, 2013). Les TSA affectent approximativement 1% de la population générale (Elsabbagh et al., 2012). Les études sur les fratries des personnes atteintes montrent que les TSA sont présents dans 7 à 20% des puînés des familles où un enfant a eu un diagnostic de TSA (Ozonoff et al., 2011; Sandin et al., 2014), et cette prévalence augmente si les enfants diagnostiqués sont deux. Plusieurs études montrent les bénéfices d'interventions ciblant les stratégies d'interaction des parents dans les phases précoces du développement des nourrissons à haut risque de TSA, dans la réduction du risque même ou de sa sévérité (Green et al., 2015; Green, Pickles, Pasco, Bedford, Wan, Elsabbagh, Slonims, Gliga, Jones, Cheung, Charman, Johnson, & British Autism Study of Infant Siblings (BASIS) Team, 2017). Une intervention très précoce, grâce à la présence d'une importante plasticité cérébrale à ces stades, pourrait être particulièrement efficace dans le changement de ces trajectoires émergentes (Johnson, 2011), selon une optique d'«intervention préventive» (Insel, 2007) qui aurait pour objectifs l'atténuation des risques de développement et la modification des trajectoires des symptômes prodromiques, plutôt que l'élimination d'une condition. Notre hypothèse est que la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique spécifique au cours d'une nouvelle grossesse chez la mère d'un enfant présentant un diagnostic de TSA (Programme MER) pourrait améliorer le bien-être de la mère, accroître les compétences parentales de communication et par là-même améliorer l'interaction avec le nouveau-né à haut risque de TSA. En cas d'atteinte de l'enfant puîné, il pourrait par ailleurs réduire les symptômes du trouble. Indirectement, il pourrait également améliorer le bien-être de l'autre parent, impliqué dans l'interaction.

Objectif et critère d'évaluation principal	L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'effet d'un programme innovant d'éducation thérapeutique (le programme MER) versus contrôle chez des femmes enceintes ayant un premier enfant suivi pour TSA, sur la qualité des stratégies d'interaction de la dyade mère-bébé à 10 mois de l'accouchement. Le critère d'évaluation principal est le sous-score « caregiver non-directiveness » de l'échelle <i>Manchester Assessment of Caregiver-infant Interaction</i> (MACI) (Wan et al. 2016) à 10 mois après l'accouchement. Ce sous-score est à la fois le plus sensible à l'intervention et prédictif du diagnostic de TSA (Wan et al. 2013).
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	Le premier objectif secondaire est l'évaluation de l'effet du programme MER versus contrôle sur : • l'anxiété maternelle liée à la grossesse (score PRAQ-R2) ; • la symptomatologie anxieuse et dépressive et la qualité de vie (score WhoQoL-Bref) chez la mère et le deuxième parent pendant la grossesse (score EPDS) et jusqu'à 20 mois du nouveau-né (score HAM-Anxiety et HAM-Depression) ; • le stress perçu lié à la grossesse (score ALES) • l'interaction mère-enfant à 10 et 20 mois (score et sous-score MACI) ; • les signes autistiques chez les nourrissons à risque à 20 mois (score ADOS Toddler) ; Le deuxième objectif secondaire est l'étude des variables pouvant impacter l'effet de l'intervention parmi lesquelles : • adhésion : observance aux sessions, satisfaction des participantes (score PEI-Parent) ; • autres variables pouvant moduler l'effet de l'intervention : variables sociodémographiques (niveau socioéconomique, configuration familiale, nombre d'enfants); profil clinique de la mère (efficacité intellectuelle (score Raven's PM), comorbidités psychiatriques (DIGS, score SRS)) ; profil clinique de l'enfant déjà diagnostiqué (score ADI-R et ADOS ; niveau de développement) ; profil clinique du nourrisson à risque (âge gestationnel, score MSEL, IBQ-R et ECBQ). Le troisième objectif secondaire est la description des freins et leviers à la mise en œuvre de l'intervention. Les caractéristiques liées à la mise en place de l'intervention (recrutement, adoption, fidélité et implémentation) seront recueillies, ainsi que le profil des mères n'ayant pas participé au projet.

Schéma expérimental	Essai contrôlé randomisé à début différé de type stepped-wedge multicentrique français. La date du début de l'intervention au sein de chaque centre s'effectuera par randomisation, définissant 2 périodes : une période contrôle située avant le début de l'intervention, et une période expérimentale située après le début de l'intervention. Ce design permet à l'équipe investigatrice principale de former les centres associés à tour de rôle à l'intervention, et de disposer d'un groupe contrôle avec un suivi structuré mais sans intervention. Tous les sujets seront inclus avant 26 SA et attribués au groupe contrôle ou expérimental, en fonction du moment de l'inclusion et de la randomisation du centre d'appartenance. Le suivi se déroulera en 2 temps : 1. Au cours de la grossesse et 2. Après la naissance de l'enfant. 1/ Au cours de la grossesse : a. Groupe contrôle (= sujet inclus durant une période où le centre est randomisé en période contrôle) - Première évaluation à T1 : avant 26 SA. - Évaluation à T2 : 3 mois après T1, avant la date d'accouchement théorique. b. Groupe expérimental : (= sujet inclus durant une période où le centre est randomisé en période expérimentale) - Première évaluation à T1 : 15 jours avant le début des séances. - Programme MER : 6 séances individuelles d'1h30 tous les 15 jours menées par 1 psychologue formée, associant un accompagnement psychologique spécifique et un entraînement ciblé sur les stratégies de communication renforcée avec leur enfant à naître. - Évaluation à T2 : dans les 15 jours suivant la fin du programme, avant la date d'accouchement théorique. 2/ Après la naissance de l'enfant : le suivi sera le même dans les 2 groupes : - Évaluation à T3 (10 mois après la naissance) et à T4 (20 mois après la naissance) : profil développemental de l'enfant, l'interaction mère enfant, qualité de vie et profil des 2 parents.
Population concernée	Les sujets inclus sont des femmes en état de grossesse ayant déjà un enfant présentant un diagnostic de TSA, le deuxième parent si présent, et le nouveau-né à risque d'avoir un diagnostic de TSA.
Critères d'inclusion	-Mères d'enfants ayant un diagnostic de TSA, en état de grossesse (avant 26 SA), et leur conjoint ; -Le diagnostic de TSA de l'enfant aîné a été posé selon les critères du DSM IV-TR ou du DSM 5, formalisé par une évaluation diagnostique comprenant : l'Autism Diagnostic Observation Schedule ADOS, ADI et accompagné par une évaluation cognitive de l'enfant (Échelles Weschler /Mullen Scales of Early Learning/Raven's Progressive Matrices) ;

	-Consentement éclairé de la mère et du père. - Patient affilié à un régime de sécurité sociale ou CMU
Critères de non inclusion	-La présence d'un trouble psychiatrique sévère clairement identifié et non stabilisé chez la mère ; -L'engagement dans une autre forme d'intervention thérapeutique individuelle. - Refus de l'un des deux parents - Parents ne maîtrisant pas la langue française -Les personnes sous protection juridique sous tutelle ou sous curatelle, personnes privées de liberté, sous sauvegarde de justice, faisant l'objet de soins psychiatriques, sous la contrainte, admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celles de la recherche. -Les personnes avec des troubles cognitives ou déficience intellectuelle
Actes ou Produit faisant l'objet de la recherche	Le programme M.E.R (Mères Ecoute Ressources) est une intervention d'éducation thérapeutique destinée aux mères d'enfants avec un TSA, pendant une nouvelle grossesse. Ce programme, pilote en France et en Europe, met en jeu plusieurs dimensions, tant pédagogiques et comportementales (stratégies de stimulation du bébé, utilisation d'outils spécifiques de communication et d'interaction) que psychologiques (réduction du stress, de l'anxiété, etc. chez la mère). Il comprend 8 <u>entretiens individuels</u> d'1h30 tous les 15 jours. Le premier et le dernier sont à visée d'évaluation, les 6 séances intermédiaires constituant l'accompagnement. La structure du programme et des séances s'appuie sur ce qui est recommandé en éducation thérapeutique (Haute Autorité de Santé, 2007a, 2007b). <u>Les séances peuvent avoir lieu sur le site hospitalier ou à domicile.</u>
Groupe comparateur	<u>Groupe expérimental</u> : n = 80. Femmes enceintes suivies par le centre au cours de la période après la mise en place de l'intervention (dont le début est déterminé par la randomisation). <u>Groupe contrôle</u> : n = 80. Femmes enceintes suivies par le centre au cours de la période avant la mise en place de l'intervention (dont le début est déterminé par la randomisation).
Autres actes ou procédures ajoutés par la recherche	En dehors de l'intervention à l'essai, les actes ajoutés par la recherche sont les évaluations aux différents temps de l'étude, par auto-questionnaire, hétéro-questionnaire, ou évaluation sur enregistrement vidéo de l'interaction parent-enfant.
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	Les effets attendus individuels de la participation au programme d'éducation thérapeutique MER concernent : ❖ la dyade mère-nourrisson à risque ❖ la mère ❖ le nourrisson à risque ❖ le deuxième parent. A une plus large échelle, il pourrait permettre une amélioration de l'accompagnement des familles ayant un premier enfant avec TSA.

Risques et contraintes ajoutés par la recherche	Les seules contraintes ajoutées par la recherche sont liées au nombre de visite pour l'intervention ou pour les évaluations par auto et hétéro-questionnaires.
Déroulement pratique	Le tirage au sort désignera pour chaque centre la date de début de l'intervention. Avant cette date, toutes les mères d'enfant avec un diagnostic d'autisme, enceinte d'un puîné en-deçà de 26 semaines d'aménorrhée, seront éligibles à l'inclusion au sein du groupe « contrôle » ; après cette date, elles seront éligibles pour l'inclusion au sein du groupe « intervention ». Un centre sera tiré au sort pour débuter l'intervention chaque 3 mois.  La présentation de l'étude est réalisée aux mères ayant un enfant suivi pour la présence d'un TSA au sein des centres recruteurs au moment où l'équipe apprend la grossesse. L'inclusion des mères sera confirmée dans les 15 jours précédant le début de l'intervention. Le suivi se déroule en 2 temps : 1. Au cours de la grossesse (T1, T2) : au début (inclusion, T1) et la fin de l'intervention (T2); 2. Après la naissance de l'enfant à 10 mois (T3) et 20 mois (T4). La visite T4 constitue la dernière visite de la recherche. Les enfants à risque seront ensuite suivis par les centres selon les modalités habituelles, dans le cas de la présence d'une symptomatologie évoquant un TSA au cours des 2 premières années de vie. Pour assurer l'aveugle, le critère d'évaluation principal, évalué sur vidéo, sera mesuré en fin d'étude par un investigateur en aveugle du groupe de randomisation et d'un centre différent du centre d'inclusion.
Nombre de sujets	160
Nombre de centres	5 centres (3 en Ile de France et 2 en Province) : Centre Ressources Autisme Ile de France, Services de Psychiatrie de l'enfant et de

	l'adolescent de Versailles, Bordeaux, Strasbourg et de l'Hôpital Robert Debré (Paris)
Durée de la recherche	- durée d'inclusion : 18 mois - durée de participation (traitement + suivi) : 24 mois durée totale : 42 mois
Nombre sujets / centre / mois	1.8
Analyse statistique	L'analyse principale se fera en intention de traiter, prenant en compte l'ensemble des sujets inclus. Une analyse per protocole pourra être réalisée, afin d'évaluer l'évolution des enfants issus de mère ayant participé à plus de 5 séances. Les profils des mères n'ayant pas pu participer à l'intervention seront également analysés et comparés à celui des mères ayant participé.
Source de financement	Ministère de la Santé (PHRC interrégional 2019) ; 366K euros

BIBLIOGRAPHIE

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association. Retrieved from <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Bai, D., Yip, D.K., Windham, G.C., Sourander, A., Francis, R., Yoffe, R., ..., Sandin, S. (2019). Association of Genetic and Environmental Factors With Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1411>. [Epub ahead of print]
- Baumann, C., Erpelding, M.-L., Régat, S., Collin, J.-F., & Briançon, S. (2010a). The WHOQOL-BREF questionnaire: French adult population norms for the physical health, psychological health and social relationship dimensions. */data/revues/03987620/v58i1/S0398762009005227/*. Retrieved from <http://www.em-consulte.com/en/article/243862>
- Baumann, C., Erpelding, M.-L., Régat, S., Collin, J.-F., & Briançon, S. (2010b). The WHOQOL-BREF questionnaire: French adult population norms for the physical health, psychological health and social relationship dimensions. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 58(1), 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2009.10.009>
- Bouma, R., & Schweitzer, R. (1990). The impact of chronic childhood illness on family stress: a comparison between autism and cystic fibrosis. *Journal of Clinical Psychology*, 46(6), 722–730.
- Cappe, É., Poirier, N., Boujut, É., Nader-Grosbois, N., Dionne, C., & Boulard, A. (2016). Trouble du spectre de l'autisme et évaluation du stress perçu des parents et des professionnels : étude des propriétés psychométriques d'une adaptation francophone de l'Appraisal of Life Event Scale (ALES-vf). */data/revues/00137006/unassign/S0013700616301750/*. Retrieved from <http://www.em-consulte.com/en/article/1079347>
- Cappe, E., Wolff, M., Bobet, R., & Adrien, J.-L. (2011). Quality of life: a key variable to consider in the evaluation of adjustment in parents of children with autism spectrum disorders and in the development of relevant support and assistance programmes. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 20(8), 1279–1294. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9861-3>
- Chawarska, K., Shic, F., Macari, S., Campbell, D. J., Brian, J., Landa, R., ... Bryson, S. (2014). 18-month predictors of later outcomes in younger siblings of children with autism spectrum disorder: a baby siblings research consortium study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(12), 1317–1327.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.09.015>
- Constantino, J. N., Przybeck, T., Friesen, D., & Todd, R. D. (2000). Reciprocal social behavior in children with and without pervasive developmental disorders. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 21(1), 2–11.
- Cox, J. L., Holden, J. M., & Sagovsky, R. (1987). Detection of Postnatal Depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *The British Journal of Psychiatry*, 150(6), 782–786. <https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.782>
- Cours des comptes. (2017). *Politique en direction des personnes présentant des Troubles du Spectre de l'Autisme*.

- Dawson, G. (2008). Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology*, 20(3), 775–803. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000370>
- Dayan, J., Creveuil, C., Marks, M. N., Conroy, S., Herlicoviez, M., Dreyfus, M., & Tordjman, S. (2006). Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: a prospective cohort study among women with early and regular care. *Psychosomatic Medicine*, 68(6), 938–946. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000244025.20549.bd>
- Derguy, C. (2014). *L'ajustement parental dans les troubles du spectre de l'autisme. Etude des facteurs de protection et de vulnérabilité et développement d'un programme d'éducation thérapeutique*. Bordeaux. Retrieved from <http://www.theses.fr/2014BORD0374>
- Derguy, C. (2014). *L'ajustement parental dans les Troubles du Spectre de l'Autisme. Etude des facteurs de protection et de vulnérabilité et développement d'un programme d'éducation thérapeutique*. Université de Bordeaux. Retrieved from <http://www.theses.fr/2014BORD0374>
- Derguy, C., Michel, G., M'bailara, K., Roux, S., & Bouvard, M. (2015). Assessing needs in parents of children with autism spectrum disorder: A crucial preliminary step to target relevant issues for support programs. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 40(2), 156–166. <https://doi.org/10.3109/13668250.2015.1023707>
- Derguy, C., Poumeyreau, M., Pingault, S., & M'bailara, K. (2017). [A therapeutic education program for parents of children with ASD: Preliminary results about the effectiveness of the ETAP program]. *L'Encephale*. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.07.004>
- Derguy, C., Roux, S., Portex, M., & M'bailara, K. (2018). An ecological exploration of individual, family, and environmental contributions to parental quality of life in autism. *Psychiatry Research*, 268, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.006>
- DICOM_Marie.M. (2018, June 26). Zoom sur les 5 engagements phares de la stratégie nationale pour l'autisme. Retrieved September 9, 2018, from <https://handicap.gouv.fr/focus/l-autisme/strategie-nationale-pour-l-autisme-2018-2022/article/zoom-sur-les-5-engagements-phares-de-la-strategie-nationale-pour-l-autisme>
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., ... Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 5(3), 160–179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- Estes, A., Munson, J., Dawson, G., Koehler, E., Zhou, X.-H., & Abbott, R. (2009). Parenting stress and psychological functioning among mothers of preschool children with autism and developmental delay. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 13(4), 375–387. <https://doi.org/10.1177/1362361309105658>
- Ferguson, E., Matthews, G., & Cox, T. (1999). The Appraisal of Life Events (ALE) scale: Reliability and validity. *British Journal of Health Psychology*, 4(2), 97–116. <https://doi.org/10.1348/135910799168506>
- Flippin M, Crais ER – the need for more effective father involvement in early autism intervention : a systematic review and recommendations. *Journal of Early Intervention*, 2011 – journals.sagepub.com
- Gartstein, M. A., & Rothbart, M. K. (2003). Studying infant temperament via the revised infant behavior questionnaire. *Infant Behavior & Development*, 26(1), 64–86. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(02\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(02)00169-8)
- Green, J., Charman, T., McConachie, H., Aldred, C., Slonims, V., Howlin, P., ... PACT Consortium. (2010). Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 375(9732), 2152–2160. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60587-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60587-9)
- Green, J., Charman, T., Pickles, A., Wan, M. W., Elsabbagh, M., Slonims, V., ... Johnson, M. H. (2015). Parent-mediated intervention versus no intervention for infants at high risk of autism: a parallel, single-blind, randomised trial. *The Lancet Psychiatry*, 2(2), 133–140. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00091-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00091-1)
- Green, J., Pickles, A., Pasco, G., Bedford, R., Wan, M. W., Elsabbagh, M., ... British Autism Study of Infant Siblings (BASIS) Team. (2017). Randomised trial of a parent-mediated intervention for infants at high risk for autism: longitudinal outcomes to age 3 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 58(12), 1330–1340. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12728>
- Green, J., Pickles, A., Pasco, G., Bedford, R., Wan, M. W., Elsabbagh, M., ... The British Autism Study of Infant Siblings (BASIS) Team. (2017). Randomised trial of a parent-mediated intervention for infants at high risk for autism: longitudinal outcomes to age 3 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(12), 1330–1340. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12728>
- Guedeney, N., & Fermanian, J. (1998). Validation study of the French version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS): new results about use and psychometric properties. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 13(2), 83–89. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(98\)80023-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(98)80023-0)
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *The British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50–55.
- Hamilton, M. (1960). A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Haute Autorité de Santé. (2005). *Préparation à la naissance et la parentalité (PNP)* (Recommandations professionnelles). Saint-Denis La Plaine.

- Haute Autorité de Santé. (2007a, Juin). Education thérapeutique du patient. Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique.
- Haute Autorité de Santé. (2007b). *Education thérapeutique du patient: définition, finalités et organisation*.
- Haute Autorité de Santé. (2010). *Autisme et autres troubles envahissants du développement. Etat des connaissances hors mécanismes physiopathologiques, psychopathologiques et recherche fondamentale*
- Hemming, K., Haines, T. P., Chilton, P. J., Girling, A. J., & Lilford, R. J. (2015). The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis, and reporting. *BMJ*, 350, h391. <https://doi.org/10.1136/bmj.h391>
- Hooper, R., & Bourke, L. (2015). Cluster randomised trials with repeated cross sections: alternatives to parallel group designs. *BMJ*, 350, h2925. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2925>
- Hooper, R., Teerenstra, S., de Hoop, E., & Eldridge, S. (2016). Sample size calculation for stepped wedge and other longitudinal cluster randomised trials. *Statistics in Medicine*, 35(26), 4718–4728. <https://doi.org/10.1002/sim.7028>
- Huizink, A. C., Delforterie, M. J., Scheinin, N. M., Tolvanen, M., Karlsson, L., & Karlsson, H. (2016a). Adaption of pregnancy anxiety questionnaire—revised for all pregnant women regardless of parity: PRAQ-R2. *Archives of Women's Mental Health*, 19, 125–132. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0531-2>
- Huizink, A. C., Delforterie, M. J., Scheinin, N. M., Tolvanen, M., Karlsson, L., & Karlsson, H. (2016b). Adaption of pregnancy anxiety questionnaire—revised for all pregnant women regardless of parity: PRAQ-R2. *Archives of Women's Mental Health*, 19, 125–132. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0531-2>
- Insel, T. R. (2007). The arrival of preemptive psychiatry. *Early Intervention in Psychiatry*, 1(1), 5–6. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2007.00017.x>
- Johnson, M. H. (2011). Interactive Specialization: A domain-general framework for human functional brain development? *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(1), 7–21. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.07.003>
- Johnson, M. H., Gliga, T., Jones, E., & Charman, T. (2015). Annual research review: Infant development, autism, and ADHD—early pathways to emerging disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 56(3), 228–247. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12328>
- Juffer, F., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2017). Pairing attachment theory and social learning theory in video-feedback intervention to promote positive parenting. *Current Opinion in Psychology*, 15, 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.03.012>
- Kasari, C., Kaiser, A., Goods, K., Nietfeld, J., Mathy, P., Landa, R., ... Almirall, D. (2014). Communication interventions for minimally verbal children with autism: a sequential multiple assignment randomized trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(6), 635–646. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.01.019>
- Kazdin, A. E., Siegel, T. C., & Bass, D. (1992a). Cognitive problem-solving skills training and parent management training in the treatment of antisocial behavior in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60(5), 733–747.
- Kazdin, A. E., Siegel, T. C., & Bass, D. (1992b). Cognitive problem-solving skills training and parent management training in the treatment of antisocial behavior in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60(5), 733–747.
- Le Couteur, A., Rutter, M., Lord, C., Rios, P., Robertson, S., Holdgrafer, M., & McLennan, J. (1989). Autism diagnostic interview: a standardized investigator-based instrument. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19(3), 363–387.
- Leplege, A., Reveillere, C., Ecosse, E., Caria, A., & Riviere, H. (2000). Propriétés psychométriques d'un nouvel instrument d'évaluation de la qualité de vie, le WHOQOL-26, à partir d'une population de malades neuro-musculaires. *L'Encéphale*, 26(5), 13–22.
- Leplège, A., Réveillère, C., Ecosse, E., Caria, A., & Rivière, H. (2000). [Psychometric properties of a new instrument for evaluating quality of life, the WHOQOL-26, in a population of patients with neuromuscular diseases]. *L'Encephale*, 26(5), 13–22.
- Le rapport public annuel 2017. (n.d.). Retrieved September 9, 2018, from <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/le-rapport-public-annuel-2017>
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 205–223.
- Lord, C., Rutter, M., & Couteur, A. L. (1994). 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*, 24(5), 659–685. <https://doi.org/10.1007/BF02172145>
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P. C., & Risi, S. (1999). *Autism Diagnostic Observation Schedule-WPS (ADOS-WPS)*, (CA: Western Psychological Services). Los Angeles.
- Lord, C.; Rutter, M.; DiLavore, P.C.; Risi, S.; Gotham, K.; Bishop, S. Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part I): Modules 1–4. Torrance, CA: Western Psychological Services; 2012.

- Luyster, R., Gotham, K., Guthrie, W., Coffing, M., Petrak, R., Pierce, K., ... Lord, C. (2009). The Autism Diagnostic Observation Schedule-toddler module: a new module of a standardized diagnostic measure for autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(9), 1305–1320. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0746-z>
- Miller, R. L., Pallant, J. F., & Negri, L. M. (2006). Anxiety and stress in the postpartum: is there more to postnatal distress than depression? *BMC Psychiatry*, 6, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-12>
- Moore, G. F., Audrey, S., Barker, M., Bond, L., Bonell, C., Hardeman, W., ... Baird, J. (2015). Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *BMJ*, 350, h1258. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1258>
- Mullen, E. M. (1995). *Mullen Scales of Early Learning* (AGS ed.). Circle Pines, MN: American Guidance Service Inc.
- Nurnberger, J. I., Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., ... Reich, T. (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 51(11), 849–859; discussion 863–864.
- Ozonoff, S., Iosif, A.-M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., ... Young, G. S. (2010). A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(3), 256–266.e1–e2.
- Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., ... Stone, W. L. (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*, 128(3), e488–e495. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2825>
- Ozonoff, S., Young, G. S., Landa, R. J., Brian, J., Bryson, S., Charman, T., ... Iosif, A.-M. (2015). Diagnostic stability in young children at risk for autism spectrum disorder: a baby siblings research consortium study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12421>
- Poslawsky, I. E., Naber, F. B., Bakermans-Kranenburg, M. J., van Daalen, E., van Engeland, H., & van IJzendoorn, M. H. (2015). Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism (VIPP-AUTI): A randomized controlled trial. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 19(5), 588–603. <https://doi.org/10.1177/1362361314537124>
- Putnam, S. P., Gartstein, M. A., & Rothbart, M. K. (2006). Measurement of fine-grained aspects of toddler temperament: the early childhood behavior questionnaire. *Infant Behavior & Development*, 29(3), 386–401. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2006.01.004>
- Rahman, A., Divan, G., Hamdani, S. U., Vajaratkar, V., Taylor, C., Leadbitter, K., ... Green, J. (2016). Effectiveness of the parent-mediated intervention for children with autism spectrum disorder in south Asia in India and Pakistan (PASS): a randomised controlled trial. *The Lancet. Psychiatry*, 3(2), 128–136. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00388-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00388-0)
- Rogé, B., Fombonne, E., Fremolle, J., & Arti, E. (2008). *Adaptation française de l'ADOS: Echelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme* (Hogrefe).
- Rogé, B., Fombonne, E., Fremolle, J., & Arti, E. (2011). *Adaptation française de l'ADI-R: Entretien pour le diagnostic de l'autisme-Forme révisée* (Hogrefe).
- Raven JC (1936) Mental tests used in genetic studies: The performance of related individuals on tests mainly educative and mainly reproductive. MSc Thesis of University of London.
- Sacrey, L.R., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Brian J., Smith, I.M., Raza, S., ...Garon, N. (2019). Developmental trajectories of adaptive behavior in autism spectrum disorder: a high-risk sibling cohort. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 60(6):697-706. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12985>.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 311(17), 1770–1777. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
- Secrétariat d'état chargé des personnes handicapées. (2018). Stratégie nationale pour l'Autisme au sein des troubles du neurodéveloppement. http://handicap.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_autisme_2018.pdf
- Szatmari, P., Chawarska, K., Dawson, G., Georgiades, S., Landa, R., Lord, C., ... Halladay, A. (2016). Prospective Longitudinal Studies of Infant Siblings of Children With Autism: Lessons Learned and Future Directions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(3), 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.12.014>
- Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 57(5), 585–595. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>
- Wan, M. W., Brooks, A., Green, J., Abel, K., & Elmadih, A. (2016). Psychometrics and validation of a brief rating measure of parent-infant interaction: Manchester Assessment of Caregiver-Infant Interaction. *International Journal of Behavioral Development/I J B D*. <https://doi.org/10.1177/0165025416631835>
- Wan, M. W., Green, J., Elsabbagh, M., Johnson, M., Charman, T., Plummer, F., & BASIS Team. (2013). Quality of interaction between at-risk infants and caregiver at 12-15 months is associated with 3-year autism outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 54(7), 763–771. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12032>

World Health Organization. (1996). *Therapeutic Patient Education: Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease*.

IV. Valorisation

Cette partie pourra être publiée sur le site de l'IReSP et ses partenaires ou sur tout autre support de publication.

La rédaction doit satisfaire aux exigences suivantes :

- Mentionner les informations confidentielles, qui ne feront pas l'objet d'une divulgation
- Indiquer les publications issues du projet financé et les occasions que vous avez eues de valoriser les résultats de la recherche.

A. Liste des livrables externes réalisés

Pour les articles et communications écrites, préciser s'il s'agit d'articles dans des revues à comité de lecture / d'ouvrages ou chapitres d'ouvrage / d'articles dans d'autres revues / de communications dans des manifestations scientifiques / titres de propriété intellectuelle déposés ou en cours de dépôt...

Référencer selon les normes habituelles. Indiquer également les publications prévues.

Mentionner si ces livrables peuvent ou non faire l'objet de communications externes par l'IReSP.

Indiquer, le cas échéant, les thèses démarrées, en cours et/ou soutenues en relation directe avec le projet : préciser le titre, date de soutenance (prévue ou réelle), soutien financier, devenir des étudiants pour les thèses soutenues.

Article publié sur une revue avec comité de lecture : Goussé V., Amsellem F. & Delorme R. Dépistage précoce des troubles du spectre autistique : symptômes émergents et bio-marqueurs. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2016, 200(3), 415-422.

Thèse de médecine/Mémoires scientifiques :

- Mémoire pour l'obtention du Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires en Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (Session octobre 2019): *Stabilité du diagnostic précoce des troubles du spectre de l'autisme : étude à partir d'une cohorte française d'enfants.* (Docteur É. Humeau)
- Mémoire pour le diplôme de formation médicale spécialisée de Pédiatrie (Session septembre 2019) : *Diagnostic précoce des Troubles du Spectre Autistique chez la fratrie à risque d'âge préscolaire : étude rétrospective de cohorte.* (Docteur S. Antoun)
- Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Médecine (Session octobre 2017) : *Diagnostic précoce des troubles du spectre autistique chez l'enfant d'âge préscolaire : étude rétrospective de cohorte.* (Docteur L. Huard)

B. Liste des séminaires ou colloques en rapport avec le projet financé que vous avez organisé durant la période du projet

Préciser la date, le lieu, l'objet, le nombre des participants

-1^{er} Colloque Anniversaire du Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) Autisme et Troubles du neurodéveloppement : bilan et perspectives (2 novembre 2020. Évènement en ligne)

-11^{ème} Congrès Français de Psychiatrie (Palais des Congrès. Nice. 4-7 décembre 2019): *Les troubles de la communication sociale chez les enfants de moins de 2 ans : nouveaux outils diagnostiques, nouvelles stratégies thérapeutiques, prévention.*

-ANDREW 1 (Autism and NeuroDevelopment Research Workshop 1) organisé par le GIS Autisme et TND (CHU Robert Debré, Paris. 15 octobre 2019): *Evaluation of a therapeutic education program for pregnant women having a first child diagnosed with Autism Spectrum Disorder.*

-15^{ème} semaine du Réseau Mères-Enfants de la Francophonie (CHU Sainte JUSTINE, Montréal, Québec. 19- 23 JUIN 2017) : *Troubles du neurodéveloppement et dépistage précoce.*

C. Liste des éventuelles missions à l'étranger effectuées dans le cadre du projet

D. Liste des communications au grand public

Publications, site internet, interview, questionnaire, forum, plaquette de présentation...

Déploiement d'un site internet dédiées à l'accompagnement de la parentalité :

<https://www.clepsy.fr>

E. Faits marquants

Compte tenu du caractère innovant de cette étude pilote, son évolution dans l'essai contrôlé randomisé à début différé de type stepped-wedge multicentrique français, "Évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique destiné à des femmes enceintes ayant un premier enfant diagnostiqué avec un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)" a été sélectionné pour un financement sur 36 mois, obtenu en réponse à l'appel à projets du PHRC Interrégional 2019. Financement de 366K euros.

Glossaire

Livrable : tout composant matérialisant le résultat de la prestation de réalisation. Toute production émise par le titulaire au cours du projet : document, courrier revêtant un caractère officiel, module de code logiciel, dossiers de tests, application intégrée, objet, dispositif...

Fait marquant : élément non nécessairement quantifiable mais significatif pour le projet.