



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **26 septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GEOFFRAY Marie-Maude**

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



Résumé

Intervenir précocement pour diminuer la sévérité du Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) est à ce jour une évidence. En revanche, le type d'intervention précoce à appliquer ne fait pas consensus comme nous le rapportons dans notre synthèse de la littérature. Certaines interventions montrent une efficacité d'intensité faible à modérée dans des essais randomisés contrôlés. Mais ces derniers comportent de nombreux biais méthodologiques qui remettent en question la validité du résultat.

Nous avons fait hypothèse qu'une intervention précoce avec le modèle de Denver (Early Start Denver Model-ESDM) permettrait de diminuer la sévérité de la symptomatologie d'enfants avec TSA âgés de moins de 3 ans.

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

Pour confirmer ou infirmer notre hypothèse, un essai randomisé contrôlé multicentrique comparant 2 bras en parallèle a été mis en place. Le groupe expérimental recevait une intervention ESDM, conduite majoritairement par une équipe pluridisciplinaire, 12 heures par semaine, pendant 2 ans. Le groupe contrôle recevait les interventions habituellement proposées dans la communauté. L'essai a été conçu pour avoir une puissance élevée et être à haut niveau de preuve selon les recommandations Cochrane. Nous avons pour cela mesuré le nombre nécessaire de sujet de notre population à partir d'une différence de 15 points à l'échelle de Mullen entre nos deux groupes, un risque alpha de 0,5 et un risque bêta à 90%. Etant limités par le nombre de places disponibles en intervention ESDM, nous avons mis en place une randomisation 1 : 2. La phase d'inclusion s'est terminée en mars 2019. 61 enfants ont été inclus dans le groupe ESDM et 119 enfants dans le groupe contrôle. Nous discutons la validité interne et externe ainsi que la pertinence clinique selon les différents résultats possibles. Si nous montrons une efficacité, une étude coût-conséquence permettra une mesure de l'efficacité de ce traitement. Une étude de suivi a par ailleurs débuté et mesurera l'effet à 5 ans, d'une intervention ESDM précocement reçue, sur la symptomatologie TSA et le niveau scolaire des enfants. Il est bien évidemment essentiel de mesurer l'efficacité clinique et l'efficacité à long terme des interventions mais la recherche interventionnelle implique également d'autres mesures et observations. Ainsi, la connaissance des facteurs médiateurs de l'effet de l'intervention, comme celle des facteurs modérateurs permettra d'aller vers des

interventions personnalisées, qui agissent précisément sur les processus physiopathologiques impliqués dans le TSA. Une meilleure connaissance de ces facteurs mais aussi de tous les potentiels obstacles ou facilitateurs au transfert dans d'autres contextes de l'intervention permettra de plus de développer des interventions transférables et durables.

Nous concluons sur l'importance de prévoir des temps de phase pilote suffisants pour estimer les différents facteurs impliqués et modifier l'intervention initialement prévue si nécessaire, avant de réaliser des essais d'efficacité ou d'efficacité coûteux.