

Université de Montréal

Développement du langage communicatif chez les autistes qui
ont expérimenté une régression langagière en bas âge

Par
David Gagnon

Programme de Sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales – option sciences psychiatriques

Le 20 août 2020

© David Gagnon, 2020

Université de Montréal

Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

**Développement du langage communicatif chez les autistes qui
ont expérimenté une régression langagière en bas âge**

Présenté par :

David Gagnon

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr Roger Godbout, Ph.D.,

président rapporteur

Dr Laurent Mottron, M.D., Ph.D.,

directeur de recherche

Dr Ridha Joobar, M.D., Ph.D.,

membre du jury

RÉSUMÉ

Une régression du langage en bas âge (ELR) est observée par 10 à 50% des parents d'enfants autistes, mais l'importance de cet événement sur le développement des habiletés langagières et sociocommunicatives est incertaine.

Ce mémoire de maîtrise vise à établir l'effet de l'ELR sur la progression du développement du langage et les performances sociocommunicatives. Il vise également à mettre en évidence les caractéristiques communicatives atypiques qui accompagnent le développement du langage des enfants autistes avec un ELR.

Les données rétrospectives de 2 047 enfants autistes âgés de 4 à 18 ans ont été extraites de la Simons Simplex Collection. La progression du langage après un ELR a été quantifiée et la probabilité d'atteindre un niveau fluide a été modélisée par régression logistique. Les atypies de la communication associées à un antécédent d'ELR ont été identifiées et regroupées. Des modèles linéaires ont été utilisés pour évaluer la relation de l'ELR, le QI non verbal et de la combinaison d'atypies de la communication avec les niveaux d'habiletés langagières et sociocommunicatives.

L'ELR est associée à une émergence plus rapide du langage, mais à une maîtrise tardive du langage fluide. La probabilité d'atteindre un langage fluide est principalement influencée par le QI non verbal, dont l'effet n'est pas modulé par ELR. Les enfants autistes avec ELR présentent un développement du langage qui commence tôt, suivi d'un plateau et d'une phase de rattrapage. Cette dernière est associée à un groupe d'atypies de la communication pouvant représenter un profil central du développement du langage en autisme.

Mots clés : Autisme, Régression, Langage, Communication, Hétérogénéité

ABSTRACT

Early language regression (ELR) is observed by 10 to 50% of autistic children parents but its relevance on the development of language and socio-communicative skills is uncertain.

This master's thesis aims to establish the effect of ELR on the progression of language development and socio-communicative outcomes. It also aims to highlight the atypical communicative features that accompany the language development of autistic children with ELR.

Retrospective data from 2 047 unrelated autistic children aged from 4 to 18 years were extracted from the Simons Simplex Collection. Language progression following ELR was quantified and the probability of achieving fluent speech modelled by logistic regression. Atypical communicative features associated with a history of ELR were identified and grouped. Linear models were used to evaluate the relationship of ELR, non-verbal IQ and the combination of atypical communicative features with language and socio-communicative levels.

ELR is associated with faster language onset but later attainment of speech fluency. The probability of reaching fluent speech is mostly influenced by non-verbal IQ, the effect of which is not modulated by ELR. Autistic children with ELR present a speech development, which starts early, followed by a plateau and a final phase of catch up. The latter is associated with a group of atypical communicative features that may represent a core language development profile in autism.

Keywords: Autism, Regression, Speech, Language, Communication, Heterogeneity

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	3
ABSTRACT	4
TABLE DES MATIÈRES	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
REMERCIEMENTS	10
CHAPITRE 1. INTRODUCTION	11
CHAPITRE 2. MISE EN CONTEXTE	14
HISTORIQUE DU DIAGNOSTIC ET DE L'USAGE SÉMIOLOGIQUE DU LANGAGE ORAL.....	15
<i>Reconnaissance formelle de l'autisme et distinction de la schizophrénie</i>	15
<i>Formulation de critères diagnostiques et importance du langage</i>	16
PREMIERS SIGNES AUTISTIQUES.....	21
PHÉNOMÈNE RÉGRESSIF EN AUTISME.....	22
<i>Histoire et définition du phénomène régressif en autisme</i>	22
<i>Types de régression et conceptualisation du phénomène</i>	23
<i>Objectivation du phénomène de régression du langage rapporté par les parents</i>	26
<i>Validité des outils rétrospectifs pour identifier une régression</i>	27
<i>Causes de la régression autistique</i>	28
<i>Diagnostics différentiels de l'autisme régressif</i>	31
<i>Particularité du phénotype des autistes qui ont présenté une régression</i>	34
DÉVELOPPEMENT DU LANGAGE.....	36
<i>Développement typique</i>	36
<i>Développement du langage en autisme</i>	38
<i>Prédiction de l'évolution des compétences langagières</i>	39
<i>Développement du langage des autistes ayant eu une régression du langage</i>	40
<i>Atypies du langage</i>	41
RAISONNEMENT ET OBJECTIFS.....	42
ÉCHANTILLON DE L'ÉTUDE.....	44
CHAPITRE 3. PRÉSENTATION DE L'ARTICLE	45
RÔLES DES COAUTEURS DE L'ARTICLE.....	46
AUTHOR'S FULL NAMES, DEGREES, EMAIL ADDRESSES, AND AFFILIATIONS:.....	47
CORRESPONDING AUTHOR.....	49
ABSTRACT.....	50
INTRODUCTION.....	51
METHODS.....	53
<i>Participants</i>	53
<i>Measures:</i>	54
<i>Analyses</i>	55
RESULTS.....	56
<i>IQ characteristics of ELR vs No-ELR autistic children</i>	57
<i>Faster speech onset for children with ELR</i>	58
<i>Non-verbal or minimally verbal latency following ELR</i>	60
<i>ELR does not worsen the speech prognosis</i>	62
<i>NVIQ is associated with socio-communicative and language levels</i>	64

DISCUSSION	66
LIMITATIONS.....	68
CONCLUSIONS.....	68
ABBREVIATIONS.....	70
REFERENCES	71
SUPPLEMENT 1	77
CHAPITRE 4. DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES.....	78
MÉTHODE.....	79
<i>Atypies de la communication.....</i>	79
<i>Analyses.....</i>	80
RÉSULTATS	82
<i>Atypies associées à une régression du langage chez les orateurs fluides.....</i>	82
<i>Combinaison des atypies associées à une régression du langage chez les orateurs fluides.....</i>	82
<i>Association entre la combinaison des atypies du langage et le phénotype autistique.....</i>	84
CHAPITRE 5. DISCUSSION	86
IMPORTANTANCE SÉMIOLOGIQUE DE LA RÉGRESSION ET DU PROFIL DE DÉVELOPPEMENT DU LANGAGE QUI LUI EST ASSOCIÉ	87
ÉTILOGIE DE LA RÉGRESSION	90
PERTINENCE CLINIQUE	91
IMPLICATION THÉORIQUE.....	92
LIMITES DE L'ÉTUDE	95
CONCLUSION.....	98
BIBLIOGRAPHIE.....	99

LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Socio-demographic data of participants with or without regression.....	59
Table 2. Effect of intellectual disability and age on the probability of being a fluent speaker	62
Table 3. Effects of ELR, NVIQ, age, and sex on standardized communicative levels in fluent speakers	64
Tableau 4. Analyse Bootstrap de 1000 itérations de la procédure de sélection de variables pas-à-pas	84

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Frequency and relative frequency of early language regression (ELR) in the original sample	57
Figure 2. Effect of early language regression (ELR) on language milestones	60
Figure 3. “Bayonet-shaped” speech progression of autistic children who experienced an early language regression (ELR).....	61
Figure 4. Estimated probabilities of having achieved fluent speech by age	63
Figure 5. Effects of early language regression and non-verbal intelligence quotient on socio-communicative measures in fluent speakers	65
Figure 6. Atypies de la communication qui succèdent une régression du langage.....	83
Figure 7. Effets estimés de la combinaison des atypies de la communication sélectionnées sur le phénotype autistique.....	85

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-revised

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule

CRR : Comportements répétitifs et restreints

CI : Confidence interval

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ELR : Early language regression / régression du langage en bas âge

ELR-W : Early language regression after first words / régression du langage après la production des premiers mots

ELR-P : Early language regression after first phrases / régression du langage après la production des premières phrases

ID : Intellectual disability / déficience intellectuelle

IQ : Intelligence quotient / quotient intellectuel

NVIQ : Non-verbal intelligence quotient / quotient intellectuel non verbal

NWR : Non-word repetition task / tâche de répétition des non-mots

OR : Odds ratio

PDD: Pervasive developmental disorder

PDD-NOS: Pervasive developmental disorder-not otherwise specified

PPVT : Peabody Picture Vocabulary Test

RRO : Rougeole, rubéole, oreillons

SSC : Simons Simplex Collection

TED : Trouble envahissant du développement

TED-NS : Trouble envahissant du développement non spécifié

VABS : Vineland Adaptive Behavior Scales

VIQ : Verbal intelligence quotient / quotient intellectuel verbal

REMERCIEMENTS

Je voudrais offrir mes plus sincères remerciements à mes parents qui m'ont toujours accompagné et respecté dans la réalisation et la poursuite de mes rêves. Je tiens également à remercier ma conjointe qui m'apporte un support quotidien incommensurable et qui me permet de revenir sur terre quand le travail est trop envahissant.

Je voudrais aussi apporter une mention particulière à Laurent Mottron, mon superviseur et mentor, pour l'encadrement et sa patience tout au long des deux années qui ont permis l'aboutissement de ce travail. Sa curiosité intellectuelle, son imagination et sa détermination ont été particulièrement inspirantes pour le chercheur que j'aspire devenir.

Je tiens également à remercier l'équipe du Dr Jacquemont, avec qui j'ai beaucoup appris et avec qui il a été très agréable de collaborer.

Chapitre 1. Introduction

L'autisme a actuellement plus de 75 ans d'histoire en psychiatrie. Cette condition qui touchait environ 4 personnes sur 10 000 en 1980 (Gillberg et al., 1991; Wing & Potter, 2002) affiche maintenant un ratio de 1 enfant sur 68 au Canada (Ofner & Agence de santé publique du Canada, 2018) et approximativement de 1% dans la population mondiale (American Psychiatric Association, 2013).

Au fil des années, la définition de l'autisme s'est développée et élargie, devenant de plus en plus inclusive (Masi, DeMayo, Glozier, & Guastella, 2017). La définition nord-américaine actuelle du trouble du spectre de l'autisme, donnée par le DSM-5, comprend deux dimensions : un déficit de la communication et de l'interaction sociale ; et la présence de comportements, de champs d'intérêts ou d'activités répétitifs ou restreints (American Psychiatric Association, 2013). Malgré une grande variabilité phénotypique, notamment des mesures de quotient intellectuelle et des niveaux de langages (Lord & Bishop, 2015), la condition reste qualitativement reconnaissable (de Marchena & Miller, 2017). Par ailleurs, la forte hétérogénéité phénotypique justifie le besoin de pouvoir caractériser les profils autistiques en bas âge afin de mieux prédire le développement subséquent et orienter la prise en charge (Lombardo, Lai, & Baron-Cohen, 2019).

Le développement précoce du langage oral est généralement atypique chez les enfants autistes et les difficultés de langage constituent la principale préoccupation des parents au moment du diagnostic (De Giacomo & Fombonne, 1998; Parmeggiani, Corinaldesi, & Posar, 2019). Une majorité des enfants autistes présentent initialement une forme de retard de langage, indépendamment du niveau qu'ils atteindront éventuellement (Charman, Baron-Cohen, et al., 2003; Luyster, Lopez, & Lord, 2007; Pickles, Anderson, & Lord, 2014). Certains parleront couramment après l'âge de 5 ans tandis que d'autres resteront non-verbaux toute leur vie (Pickles et al., 2014; Wodka, Mathy, & Kalb, 2013). Parmi les diverses atteintes précoces du langage oral chez les autistes, une régression, une perte du langage précédemment acquis lors de la deuxième année de vie, est rapportée chez environ un quart d'entre eux (Barger, Campbell, & McDonough, 2013). Une régression a longtemps été considérée comme un prédicteur de mauvais pronostic langagier (Stefanatos, 2008). Or, ces affirmations sont spéculatives dans la mesure où l'importance de la régression dans l'estimation du pronostic langagier à long terme n'est pas connue (Boterberg, Charman, Marschik, Bölte, & Roeyers, 2019). Les cliniciens sont donc limités

dans leur capacité à pouvoir bien se positionner quant à l'importance de ce phénomène sur le développement subséquent.

Ce mémoire a pour objet de clarifier l'impact que pourrait avoir une régression du langage sur le développement des habiletés communicatives orales des enfants autistes. Il est rédigé sous un format mixte, dont les volets « méthode », « résultats » et « discussion » sont en partie présentés dans un article. Un volet supplémentaire comprend une extension de la méthode et des résultats qui ne font pas partie de l'article.

Le prochain chapitre fait une revue de la littérature, en faisant d'abord une présentation de l'évolution du diagnostic et de l'usage sémiologique du langage dans la reconnaissance de la condition autistique. Il couvre ensuite la théorie nécessaire à la compréhension de ce mémoire, afin de saisir le contexte, les limites des connaissances actuelles sur le sujet et la pertinence de cette recherche. Vient ensuite, la présentation des objectifs spécifiques de ce mémoire. Le chapitre suivant est la présentation de l'article, composé d'un contexte ciblé, de la méthode, des résultats et d'une discussion. Puis, un chapitre est consacré à des analyses supplémentaires, accompagnées de leur méthode. Enfin, une discussion intégrative, une présentation des limites et une conclusion constituent les derniers chapitres.

Chapitre 2. Mise en contexte

Historique du diagnostic et de l'usage sémiologique du langage oral

Reconnaissance formelle de l'autisme et distinction de la schizophrénie

C'est dans l'ouvrage *Dementia Praecox*, paru en 1911, que le psychiatre Bleuler a utilisé le terme « autisme » pour la première fois en psychiatrie. L'autisme était utilisé afin de faire référence au monde intérieur, symbolique et inaccessible à l'observateur, des schizophrènes jugés les plus « sévères » (Bleuler, 1950: 63; McGlashan, 2011). La psyché autistique se définissait comme une pensée envahie par les rêveries et les désirs (McGlashan, 2011).

La condition qu'est l'autisme¹, telle que nous la définissons aujourd'hui, était dans la première moitié du 20^e siècle perçue sous la bannière de la schizophrénie infantile. La première définition catégorielle de l'« autisme infantile » a été proposée en 1943 par Léo Kanner, un psychiatre américain de l'hôpital universitaire John Hopkins (Kanner, 1943; Kanner, 1944). À l'époque, Kanner a innové par sa méthode pour définir une psychopathologie, par le regroupement de signes et symptômes, plutôt que par une interprétation de mécanismes de l'inconscient (Evans, 2013). C'est par l'observation et la description du comportement de 11 enfants qu'il a caractérisé cette condition (Kanner, 1943). Il décrivait ces enfants comme ayant « une insistance sur la similitude », une incapacité à se rapporter aux autres personnes, une solitude intérieure extrême et un langage particulier acquis tardivement dont le développement avait été marqué par l'utilisation d'écholalies et d'inversions pronominales (Kanner, 1943).

La distinction supposée par Kanner entre la psychose et l'autisme était sujette à débat dans la communauté médicale (Rutter, 1968). Le psychiatre britannique Mildred Creak, avait, par exemple, en 1961, suggéré 9 critères diagnostiques pour la psychose infantile, dont de nombreuses caractéristiques seront reprises dans les outils de diagnostic de l'autisme dans les années qui suivirent (Matson & Minshawi, 2006). Parmi les caractéristiques propres à l'autisme qui étaient soulevées pour argumenter en faveur d'une distinction avec la schizophrénie, et qui sont toujours d'actualité, on notait : un sexe-ratio en faveur des hommes d'environ 4 pour 1 (quasi de 1 :1 en schizophrénie); une asymétrie

¹ Le terme « autisme » plutôt que « trouble du spectre de l'autisme » est utilisé dans ce mémoire afin d'alléger le texte et d'être plus souple en regard des diverses appellations.

dans la mesure du quotient intellectuel avec un pic d'habileté dans les tâches visuospatiales et une faiblesse dans les tâches verbales; peu d'histoire familiale de schizophrénie; et l'absence d'hallucination (Rutter, 1968; Rutter & Lockyer, 1967). Une distinction bimodale selon l'âge de reconnaissance des symptômes était également caractéristique dans la « psychose infantile » (Kolvin, 1971). La première vague, perceptible avant l'âge de 3 ans s'accordait avec la définition de l'autisme alors que la seconde, arrivant vers l'âge de la puberté, s'accordait avec la définition de la psychose chez l'adulte (Kolvin, 1971). Les enfants jugés « psychotiques » avant l'âge de 3 ans présentaient généralement des caractéristiques cohérentes avec la définition de l'autisme du moment (Rutter, 1968) soit, un retard et de nombreuses atypies de langage, des mouvements stéréotypés et de pauvres comportements pro-sociaux (Kolvin, 1971). Pour Kolvin, il y avait une limite phénoménologique à considérer des enfants sans langage comme psychotiques, dans la mesure où il était impossible d'objectiver des hallucinations. Il jugeait insuffisant le fait d'avoir un regard distrait, comme si l'enfant entendait des voix, pour conclure à la présence d'hallucinations (Kolvin, 1971). De façon cohérente, les enfants diagnostiqués en bas âge ne développaient pas d'hallucinations en vieillissant, alors que la majorité des enfants diagnostiqués à la puberté en présentaient (Kolvin, 1971; Rutter, 1968). Il y avait ainsi une perspective selon laquelle l'autisme, en opposition à la psychose, était identifiable pendant les deux premières années de vie de l'enfant. Les premiers signes perceptibles étaient notamment un retard de langage et un manque de réactivité aux sons (Rutter & Bartak, 1971).

Formulation de critères diagnostiques et importance du langage

Dans un objectif de définir des critères spécifiques de l'autisme, Kanner et Eisenberg ont suggéré une première définition clinique s'appuyant sur deux caractéristiques qu'ils jugeaient centrales : la solitude extrême et la préoccupation par la persistance de la similitude (Eisenberg & Kanner, 1956). Ils faisaient également mention que ces enfants avaient une fascination pour les objets et un bon potentiel cognitif. Kanner rapportait que les atypies du langage étaient le phénomène le plus frappant de la condition, mais il ne les jugeait pas comme un critère central (Eisenberg & Kanner, 1956). Il attribuait

le retard de langage comme étant, en partie, conséquent à l'isolement social de ces enfants (Eisenberg & Kanner, 1956). Cette première définition a été adaptée par Rutter qui proposa en 1978 une série de 4 critères diagnostiques, appuyés par la littérature scientifique de l'époque : 1. Une émergence des symptômes avant 30 mois; 2. Une altération du développement social; 3. Un développement tardif du langage, accompagné d'atypies; 4. Une insistance sur la similitude (Rutter, 1978). Rutter par ailleurs, critiquait particulièrement l'absence des atypies du langage des critères diagnostiques de Kanner et mettait l'accent non seulement sur le retard évident des capacités langagières des autistes, mais également sur la qualité du développement de celui-ci (Rutter, 1978). Fait intéressant, Rutter excluait l'intelligence de ses critères diagnostiques, considérant que, comme chez les enfants typiques, plusieurs niveaux d'intelligence se retrouvaient au sein de la condition autistique (Rutter, 1978).

L'apport sémiologique du langage dans la reconnaissance de l'autisme avait une ampleur si importante à l'époque, que diverses théories ont tenté d'organiser son étiologie en rapport au langage ou la communication (Boucher, 1976). Certains considéraient l'autisme comme une forme sévère de la « dysphasie développementale » (Churchill, 1972) et d'autres, comme une forme de dysphasie combinée à des atteintes visuelles (DeMyer, 1975). Malgré certaines similarités avec les enfants dysphasiques, les enfants autistes se distinguaient tout de même par l'absence de difficultés d'articulation, une plus grande fréquence d'inversion pronominale, une plus grande production d'écholalies et la présence de langage métaphorique (Bartak, Rutter, & Cox, 1975).

C'est donc sans surprise qu'une grande importance a été portée au langage dans les critères diagnostiques de « l'autisme infantile » lors de son intégration dans la nomenclature diagnostique officielle, dans la troisième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-III) en 1980 (American Psychiatric Association, 1986). Influencée par les travaux de Kanner et Rutter (Wing & Potter, 2002), la condition a été intégrée dans la catégorie des troubles envahissant du développement (TED) qui comprenait trois diagnostics catégoriels : 1. Autisme infantile (avant 30 mois); 2. Trouble envahissant du développement apparaissant dans l'enfance; 3. Autisme atypique. Afin de recevoir un diagnostic formel d'autisme infantile, les enfants devaient remplir l'ensemble des critères, soit : l'apparition des symptômes avant l'âge de 30 mois; un déficit important

du développement du langage; s'ils étaient verbaux, une présence d'anomalies particulières de la parole (ex. : écholalies différées, inversions pronominales et langage métaphorique); un manque de réactivité sociale; une réponse bizarre aux variations de l'environnement (ex. : résistance au changement et attachement à des objets inanimés); et une absence de délire et d'hallucinations schizophréniques. Le critère d'apparition des symptômes avant l'âge de 30 mois s'appuyait sur la « bimodalité » proposée par Kolvin (1971), dans un contexte où l'objectif était de distinguer l'autisme de la psychose. Or, les enfants ayant une symptomatologie correspondant aux critères de « trouble envahissant du développement apparaissant dans l'enfance » ne se distinguaient pas sur le plan du comportement à ceux ayant un diagnostic « d'autisme infantile » (Volkmar et al., 1985). Les critères du DSM-III étaient jugés trop restrictifs et peu orientés sur le développement (Volkmar et al., 1986). C'est ainsi qu'une conférence consensus menée par le NIMH (Denckla, 1986), a conclu en faveur d'un élargissement des critères, notamment pour la recherche, et a mené à une révision des critères de diagnostic en 1987. Le critère d'âge d'apparition des premiers signes autistiques a été retiré du DSM, laissant maintenant deux diagnostics appartenant aux TED : le trouble autistique et le trouble autistique non spécifié (atypique) (American Psychiatric Association, 1987). De plus, la façon d'établir un diagnostic de trouble autistique a été modifiée. Elle reposait maintenant sur un système de cotation de 16 sous-critères distribués sous 3 critères majeurs jugés centraux (Denckla, 1986). Les 3 critères majeurs étaient : l'atteinte de la réciprocité sociale, l'atteinte de la communication et la présence de comportements restreints ou répétitifs. Un score variable d'au moins 8 sous-critères parmi les 3 critères majeurs devait être atteint pour remplir les exigences diagnostiques. Davantage d'importance était accordée à l'hétérogénéité des sous-critères, plutôt qu'à une présentation immuable de critères majeurs. Cette tentative d'adaptation à l'hétérogénéité clinique de la condition (Denckla, 1986) mena invariablement à une perte de spécificité du diagnostic (Szatmari, 1992). Les atypies du langage oral, comme les inversions pronominales et les écholalies ont été regroupées au sein d'un des sous-critères relatifs à la communication, conjointement à la présence d'un langage idiosyncrasique, précédemment « langage métaphorique ». Le retard de langage ne figurait plus parmi les critères diagnostiques.

Dans la version subséquente du DSM, en 1994, le syndrome d'Asperger a été ajouté aux conditions appartenant aux TED (American Psychiatric Association, 1998). Un ajout attribuable à l'influence dans la communauté scientifique anglo-saxonne des travaux de Hans Asperger. En effet, en 1944, à une époque où l'Allemagne nazie limitait son partage scientifique, ce psychiatre autrichien a décrit une condition qu'il appelait « psychopathie autistique » (Asperger, 1944). Cette condition, qui était déjà discutée dans la littérature spécialisée (Rutter, 1978) s'est fait connaître sous la dénomination de Syndrome d'Asperger lorsqu'elle a été popularisée par la publication des résumés des observations de ce psychiatre par la psychiatre britannique Lorna Wing en 1981 (Wing, 1981). C'est par l'observation de 34 personnes âgées de 5 à 35 ans qu'Asperger a décrit un regroupement de signes chez ces individus, soit : une bonne mémoire, peu de réciprocité sociale, de la difficulté dans les relations sociales et des activités/comportements répétitifs et restreints (Wing, 1981). Ces personnes ne présentaient cependant pas de retard d'acquisition du langage, malgré des difficultés dans la pragmatique, la production d'inversions pronominales, du langage stéréotypé et, parfois, un accent jugé pédant (Wing, 1981). Les similarités entre l'autisme et le syndrome d'Asperger se recoupaient ainsi sur les trois critères diagnostiques majeurs du trouble autistique. La principale distinction entre les deux conditions résidait, par ailleurs, dans le profil d'acquisition du langage qui était retardé dans la définition de l'autisme de Rutter et Kanner, mais qui suivait un développement attendu chez les enfants avec un Syndrome d'Asperger. C'est d'ailleurs cette différence qui figurait comme l'élément distinctif des deux conditions dans le DSM-IV, le retard de langage étant un critère d'exclusion du syndrome d'Asperger. De façon conséquente, le retard de langage est réapparu parmi les critères diagnostiques du trouble autistique, comme sous-critère des atteintes de la communication (American Psychiatric Association, 1998).

C'est en embrassant le paradigme de l'hétérogénéité que la plus récente édition du DSM a regroupé trois diagnostics du TED (trouble autistique, syndrome d'Asperger et TED non-spécifié) sous la bannière du spectre de l'autisme (American Psychiatric Association, 2013). L'une des principales critiques du DSM-IV était le manque de fiabilité des diagnostics catégoriels attribués par les cliniciens (Lord et al., 2012). Le changement de classification a été drastique, dans la mesure où il y a eu un assouplissement évident des

frontières définissant ce qui appartient à l'autisme plutôt qu'à une famille diagnostique plus large (ex. : TED). Les gens qui auraient reçu un diagnostic de TED non spécifié, selon le DSM-IV, se retrouvent ainsi, en très grande majorité, à remplir les critères diagnostiques de trouble du spectre de l'autisme (Huerta, Bishop, Duncan, Hus, & Lord, 2012) et ce de façon équivalente pour le Syndrome d'Asperger, qui était notamment critiqué pour son manque de spécificité en regard du trouble autistique (Kamp-Becker et al., 2010). Le choix a été d'être inclusif dans le diagnostic plutôt que de tenter d'augmenter la spécificité des sous-diagnostic. En s'appuyant notamment sur des études d'analyse factorielle (Lord & Bishop, 2015), le DSM-5 a organisé le trouble du spectre de l'autisme sur deux dimensions : la communication/interaction sociale et les comportements/intérêts répétitifs ou restreints. Les écholalies et le langage idiosyncrasique se retrouvent ainsi considérés comme un comportement répétitif ou restreint, sans distinction particulière pour tenir compte du fait qu'ils appartiennent au registre du langage. Une atteinte du langage ou un retard dans le développement du langage est devenu un spécificateur du diagnostic, mais n'affecte plus l'habileté à reconnaître le diagnostic. La reconnaissance d'une atteinte du langage comme un spécificateur, au côté de la déficience intellectuelle, apporte deux considérations importantes. La première, que le langage est reconnu comme facteur affectant le pronostic adaptatif (Lord & Bishop, 2015) et la seconde, qu'une atteinte du développement langagier est maintenant, implicitement, considéré comme une comorbidité.

Il est intéressant de noter que, lors de la conférence consensus ayant précédé le DSM-III-R, il y avait un accord sur le fait qu'un retard de langage n'était pas spécifique à l'autisme et que ce n'était pas tous les autistes qui avaient une atteinte de leurs capacités linguistiques. Or, ce qui était soulevé, à propos du langage, était que le caractère atypique/déviant de son développement distinguait la condition (Denckla, 1986).

Le diagnostic de l'autisme a progressé ainsi, en passant d'abord par la reconnaissance d'une condition distincte de la psychose, à une condition rare appartenant à une famille étroite (TED), puis à une condition appartenant à une famille élargie et enfin à un spectre hétérogène de signes et de symptômes se rapportant à une condition jugée unique. Malgré son rôle évident dans la reconnaissance initiale de l'autisme comme une

condition distincte, les particularités du langage ont perdu leur rôle de critères diagnostiques essentiels.

Premiers signes autistiques

Des atypies du comportement, relatives à l'autisme, peuvent être observées avant l'âge de 1 an (Turner-Brown, Baranek, Reznick, Watson, & Crais, 2013; Zwaigenbaum et al., 2005), mais leurs particularités sont généralement subtiles et peu spécifiques (Werner, Dawson, Munson, & Osterling, 2005). À l'époque du DSM-III, quand le diagnostic d'autisme était restreint aux enfants présentant une symptomatologie autistique avant l'âge de 3 ans, on estimait qu'entre 36% à 53% des cas d'autismes émergeaient dans la première année de vie et 76% à 83% au cours des deux premières années (Short & Schopler, 1988; Volkmar et al., 1985). Lorsqu'évalué de façon prospective, on remarque que les premiers signes pouvant être objectivés sont une diminution du regard des visages et peu de vocalisations dirigées (Ozonoff et al., 2010). Pendant la deuxième année de vie on observe aussi des atypies des comportements sociaux tels qu'une diminution de la fréquence des sourires sociaux et de l'engagement/attention social (Adrien et al., 1992; Baron-Cohen, Allen, & Gillberg, 1992; Ozonoff et al., 2010). Il s'agit cependant de signes négatifs, difficilement perceptibles. Les parents sont généralement plus sensibles aux atteintes relatives au langage (De Giacomo & Fombonne, 1998; Rogers & DiLalla, 1990). Concrètement, le premier signe rapporté par les parents est généralement un retard ou une perte de langage (De Giacomo & Fombonne, 1998; Parmeggiani et al., 2019), bien qu'ils aient souvent observés des particularités comportementales avant l'objectivation des difficultés langagières (Lord, 1995).

Le manque de spécificités des signes initiaux (Rogers, 2004) rendent difficile le diagnostic différentiel avant l'âge de 3 ans (particulièrement avant l'âge de 2ans) (Charman et al., 2005; Pierce et al., 2019; Woolfenden, Sarkozy, Ridley, & Williams, 2012) et ce malgré l'usage d'outils de diagnostic prévus à cet effet (Bacon et al., 2018; Stenberg et al., 2014). Un diagnostic d'autisme est conséquemment rarement posé avant l'âge de 3 ans (Christensen et al., 2018; Filipek et al., 1999). Lors d'inquiétudes précoces à propos d'un

possible diagnostic d'autisme, une stratégie de surveillance du développement est généralement suggérée (Smith-Young, Chafe, & Audas, 2020; Zuckerman, Lindly, & Sinche, 2015). L'objectif est ainsi d'attendre une stabilisation des symptômes, plutôt que de faussement conclure à un diagnostic d'autisme.

Par ailleurs, ce ne sont pas tous les enfants qui auront présenté des signes cardinaux avant l'âge de 3 ans. De façon prospective, parmi les familles à haut risque, plus de 40% des enfants ayant reçu un diagnostic d'autisme à 3 ans étaient jugées comme non-autistes avant cet âge (Ozonoff et al., 2015). De façon équivalente, des enfants chez qui le phénotype n'est pas évident en bas âge peuvent recevoir d'autres diagnostics comme un trouble de langage, un trouble moteur ou une déficience intellectuelle, avant de recevoir un diagnostic formel d'autisme (Davidovitch et al., 2015; Jónsdóttir et al., 2011).

Ainsi, bien qu'il y ait consensus que l'autisme est une condition innée, avec une héritabilité estimée jusqu'à 90% (Tick, Bolton, Happé, Rutter, & Rijdsdijk, 2016), il y aurait une grande variabilité dans l'intensité des phénotypes en bas âge.

Phénomène régressif en autisme

Histoire et définition du phénomène régressif en autisme

La « régression », soit la perte d'habiletés précédemment acquises, est un indicateur important du diagnostic (Lord et al., 2004; Luyster et al., 2005) et l'un des facteurs associés à un diagnostic précoce d'autisme (Shattuck et al., 2009). Certains autistes auraient ainsi un développement en apparence typique, mais l'émergence de signes autistiques se ferait de façon conjointe avec une régression.

Des exemples de régression, chez des enfants potentiellement autistes, sont connus dans la littérature médicale depuis le début du 20^e siècle. Theodor Heller avait décrit 6 cas d'enfants ayant présenté un développement plus ou moins normal avant une perte d'habiletés langagières, sociales et/ou adaptatives (ex. : manger, propreté) (Westphal, Schelinski, Volkmar, & Pelphrey, 2013). Certaines caractéristiques phénotypiques de ces enfants incluait la présence de comportements stéréotypés, des difficultés d'interaction

sociale et communicationnelle, laissant croire qu'ils auraient potentiellement reçu un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme sous la bannière du DSM-5 (ou de trouble désintégratif de l'enfance sous le DSM-IV-R) (Westphal et al., 2013). Les cas n'étaient cependant pas décrits sous la perspective du trouble autistique et ne permettent pas d'exclure la possibilité de maladies neurologiques sous-jacentes ou de trauma psychologique; notons par exemple la mention de sialorrhée, catatonie, goitre, hyperréflexie, évènements traumatiques. L'existence d'un phénomène régressif en autisme a, par ailleurs, été formellement rapportée dès les premières descriptions de la condition. Kanner et Eisenberg (1954) mentionnaient que certains enfants autistes semblaient avoir eu un développement typique jusqu'à l'âge d'environ 18-20 mois, âge auquel ils ont perdu l'usage du langage oral. Cet évènement était accompagné de difficultés sociales et d'une restriction de leurs champs d'intérêt. Fait intéressant à noter, la régression faisait notamment partie des critères diagnostiques de la psychose infantile de Creak en 1961 (Matson & Minshawi, 2006). Dès 1966, certains chercheurs ont même tenté prématurément de distinguer des profils autistiques en se basant sur la présence ou non d'une régression (Lotter, 1966). Malgré une reconnaissance de cette particularité au cours des années 1970 (Rutter & Bartak, 1971), peu d'intérêt a été porté à la régression autistique avant la fin des années 1980 (Hoshino et al., 1987; Kurita, 1985). Plus d'importance a été accordée à ce phénomène à partir du moment où il a été intégré au questionnaire diagnostique *Autism Diagnostic Interview-Revised* (Lord et al., 1994) pendant les années 1990, ce qui a mené à une définition systématique, mais non consensuelle, du phénomène (Boterberg et al., 2019; Pearson, Charman, Happé, Bolton, & McEwen, 2018).

Types de régression et conceptualisation du phénomène

Une perte de langage est souvent considérée comme l'élément central de la régression autistique, probablement parce qu'il s'agit de la présentation la plus évidente (Jones & Campbell, 2010) et la plus rapportée par les parents (Lord, et al., 2004). Il s'agit également de la première forme de régression rapportée dans l'autisme (Kanner & Eisenberg, 1954) et formellement étudiée (Hoshino et al., 1987; Kurita, 1985).

Les parents rapporteraient une perte d'habileté linguistique conjointement avec l'apparition de signes autistiques. Ce phénomène surviendrait de façon drastique pour environ le tiers des individus et sur une période de quelques mois pour les autres (ex. : 3 mois) (Matson, Wilkins, & Fodstad, 2010; Ozonoff, Williams, & Landa, 2005). Certains enfants arrêteraient totalement de parler, d'autres ne perdraient que quelques mots (Kurita, 1985; Tager-Flusberg et al., 2005) et tous auraient potentiellement une perte d'habiletés syntactiques lorsque leur niveau de langage en permet l'usage (Meilleur & Fombonne, 2009). Une perte de langage est rapportée chez 10 à 50 % des enfants autistes (Barger et al., 2013; Boterberg et al., 2019) et un phénomène régressif subtil serait présent chez un maximum de 88% des autistes (Ozonoff et al., 2018). La perte linguistique surviendrait généralement vers l'âge de 20 mois (Barger et al., 2013; Lord et al., 2004), à une période critique du développement lexical (Boudreault, Cabirol, Trudeau, Poulin-Dubois, & Sutton, 2007). En effet, malgré un développement linguistique initial respectant généralement les normes attendues, ces enfants ne parviendraient pas à accomplir leur flambée lexicale et auraient une perte ou une stagnation de leurs compétences langagières (Baird et al., 2008; Lord et al., 2004; Werner & Dawson, 2005).

Bien qu'une perte du langage soit le type de régression autistique le plus rapporté spontanément par les parents (Kurita, 1985; Lord et al., 2004; Rogers & DiLalla, 1990), elle s'accompagne souvent d'une perte d'intérêt social et de comportements prosociaux, comme le contact visuel, les sourires réciproques, l'imitation spontanée et la réponse à son nom (Davidovitch et al., 2000; Goldberg et al., 2003; Lord et al., 2004; Ozonoff et al., 2005; Werner & Dawson, 2005, Bernabei, Cerquiglini, Cortesi, & D'Ardua, 2007). Certains enfants autistes ne présenteraient, par ailleurs, qu'une perte de compétences sociales, sans atteintes langagières (Luyster et al., 2005). La perte de compétences motrices est anecdotique dans les régressions exclusivement autistiques (Bernabei et al., 2007; Meilleur & Fombonne, 2009; Stefanatos, 2008; Tuchman & Rapin, 1997). La prévalence du phénomène de régression est rehaussée de 3 à 25% lorsque la définition n'est pas exclusive au langage et comprend les pertes préverbaux ou non linguistiques (Barger et al., 2013; Goin-Kochel, Esler, Kanne, & Hus, 2014; Goldberg et al., 2003). Or, en éliminant le critère de « perte de mots » pour considérer une régression autistique, il y a conséquemment une réduction de l'âge auquel peut survenir une régression. Il devient ainsi possible de chercher

un phénomène régressif chez des enfants de moins de 1 an soit, bien avant que la constellation de signes autistiques soit perceptible.

C'est avec ce cadre de travail que certains ont étudié la « régression autistique » comme un profil développemental, plutôt que comme un évènement isolé. Ozonoff et al. (2018) ont montré de façon prospective que 88% des enfants à haut risque qui recevront un diagnostic d'autisme auraient un déclin de leur habileté sociocommunicative entre l'âge de 6 mois et 3 ans. Miller et al. (2017) ont montré que 54% des autistes se retournaient en entendant leur nom à l'âge de 12 mois, mais avaient de la difficulté à reproduire cette action au cours de l'année suivante (Miller et al., 2017). Une caractéristique néanmoins peu spécifique à l'autisme lorsque l'on sait que le taux de faux positif pour un diagnostic d'autisme est évalué à 34% (Miller et al., 2017). Lors d'une tâche d'orientation visuelle, (Zwaigenbaum et al., 2005) ont montré une augmentation du temps de latence, c'est-à-dire une perte de l'habileté à diriger son attention vers de nouveaux stimuli, entre l'âge de 6 et 12 mois, chez 5 enfants ultérieurement diagnostiqués comme autistes.

Il faut cependant être prudent lorsque l'on spécule qu'une régression d'habiletés sociales ou préverbales appartiennent au même phénomène qu'une régression du langage. Lorsque les parents rapportent une régression, ils ne font pas référence à une perte globale d'habiletés, mais bien à des pertes isolées, limitées à certaines compétences. Si les différentes définitions de régression sont jumelées, il est implicitement supposé : que le langage et les habiletés sociales sont du même registre, que le mécanisme sous-jacent aux différents types de régressions est le même, qu'une perte préverbale aurait résulté en une perte de langage si l'enfant avait été verbal et, conséquemment qu'une perte d'habileté sociale doit précéder une perte linguistique. Or, une perte de langage n'est pas synonyme d'une perte de communication. Le langage peut être utilisé comme un outil social, mais il en est fondamentalement indépendant. Les types de pertes d'habiletés pro-sociales sont hétérogènes, y compris parmi celles accompagnant une régression de langage, alors que la perte de langage est plus systématique (Ozonoff et al., 2005). Ce ne sont par ailleurs pas toutes les régressions du langage qui sont accompagnées d'une régression d'habiletés pro-sociales (Goin-Kochel et al., 2014; Goldberg et al., 2003; Siperstein & Volkmar, 2004). Bien qu'une régression d'habiletés sociales semble généralement précéder une régression du langage, le contraire est également rapporté (Goldberg et al., 2003). De plus, le

mécanisme biologique expliquant ce phénomène est toujours inconnu (Boterberg et al., 2019; Pearson et al., 2018; Tammimies, 2019) et ne permet pas de statuer en faveur ou défaveur d'un jumelage des définitions de régression autistique.

Objectivation du phénomène de régression du langage rapporté par les parents

Une régression du langage est le phénomène régressif le plus formellement reconnu. Or, la validité du phénomène repose en majeure partie sur des données rétrospectives obtenues au moment du diagnostic. C'est en effet la régression qui mène les parents à aller consulter (De Giacomo & Fombonne, 1998; Parmeggiani et al., 2019). Les cliniciens ne peuvent donc pas objectiver le niveau de vocabulaire de l'enfant avant que le phénomène régressif soit rapporté.

L'existence d'un phénomène régressif en autisme a tout de même été démontrée par plusieurs méthodologies différentes. L'une des stratégies ayant été utilisées pour confirmer une régression a été l'analyse de vidéos des enfants, à des périodes ayant précédé le phénomène régressif. Cette démarche a notamment permis de confirmer le phénomène tel qu'il est généralement rapporté par les parents, soit une perte de mots (Goldberg et al., 2003; Goldberg, Thorsen, Osann, & Spence, 2008). Elle a également pu confirmer que les enfants pouvaient avoir une période de développement jugée typique avant le phénomène régressif (Werner & Dawson, 2005), voire même supérieur aux enfants typiques sur le plan sociocommunicatif (Ozonoff et al., 2011).

Des études prospectives, chez des familles à haut risque, ont également permis de quantifier l'évolution du phénomène. Bryson et al. (2007) ont montré, par exemple, qu'un enfant autiste a perdu l'usage de 10 mots (ex. : dog, car, open, more, and mine) qu'il utilisait avant l'âge de 1 an. L'étude de cas de (Klin et al., 2004) rapporte également qu'un enfant avait un développement normal de son langage selon les notes de son pédiatre, mais qu'il aurait arrêté d'utiliser certains mots vers l'âge de 13 mois, comme : « hi, baby, mommy, daddy », avant de recevoir un diagnostic d'autisme. De façon indirecte, des cohortes prospectives ont montré qu'une proportion d'environ 24% des autistes expérimenterait une perte de compétence linguistique expressive et réceptive avant l'âge

de 3 ans, lorsque mesuré avec l'échelle du *Mullen scales of early learning* (Landa et al., 2013).

Bien qu'un phénomène de stagnation ou une perte de compétences d'habiletés sociocommunicatives puisse être une caractéristique quasi universelle en autisme, le phénomène de régression comme rapporté par les parents, est probablement représentatif d'un groupe d'autiste chez qui le phénomène est plus marquant (Ozonoff et al., 2018).

Validité des outils rétrospectifs pour identifier une régression

C'est avec les données provenant du questionnaire diagnostique rétrospectif de l'ADI-R que le phénomène de régression en autisme a principalement été étudié (Barger et al., 2013; Boterberg et al., 2019). Dans ce questionnaire, 18 questions sont relatives au phénomène de régression. Ces questions clarifient le type de régression, l'âge de son apparition et sa durée. Une régression de langage est considérée comme une perte de l'usage communicatif d'au moins 5 mots (autre que « mama » et « dada ») pour une période d'un minimum de 3 mois (Lord et al., 1994). Cette définition arbitraire quant à la durée requise et le seuil de perte de vocabulaire nécessaire (Barger et al., 2013; Boterberg et al., 2019) est parfois jugée trop restrictive (Goin-Kochel et al., 2014), mais permet de s'assurer que l'enfant a bien développé le langage oral avant la perte. Bien que les critères de l'ADI-R sont les plus utilisés dans la littérature (Barger et al., 2013), il n'y a pas de définition formelle de la régression du langage quant à l'inclusion ni à l'exclusion de perte de compétences préverbaux (ex. : babillage), (ex : Goin-Kochel et al., 2014; Kurita, 1985; Thurm et al., 2014). Certains ont ajouté davantage de questions au questionnaire de l'ADI-R afin : d'étayer l'information relative à la régression (Goldberg et al., 2003; Luyster et al., 2005; Thurm et al., 2014), d'obtenir davantage d'éléments à propos de la période suivant la régression (Goldberg et al., 2008), d'obtenir des informations sur ceux ayant eu des pertes préverbaux (Goin-Kochel et al., 2014; Lord et al., 2004; Ozonoff et al., 2005) et de questionner davantage les étapes développementales entourant la régression (Lord et al., 2004). Ces outils sont néanmoins tous sujets à un biais de mémoire et au fait qu'ils ne sont pas objectivés par un clinicien. Un « forward telescoping effect » est d'ailleurs souvent rapporté, c'est-à-dire que plus les enfants sont vieux au moment du diagnostic, plus les

parents tendent à retarder l'âge rapporté de la régression (Barger et al., 2013; Hus et al., 2011; Lord et al., 2004). Dans le même ordre d'idée, plus les enfants sont jeunes, plus les parents sont portés à rapporter une régression (Barger et al., 2013; Ozonoff, Li, et al., 2018; Tuchman & Rapin, 1997). La connaissance du diagnostic (Zwaigenbaum et al., 2007), le fait d'avoir déjà un autre enfant autiste (Dawson, 2011), de même que les croyances de parents quant aux causes de l'autisme (Goin-Kochel, Mire, & Dempsey, 2015) peuvent également affecter la validité du souvenir de cet événement. En contrepartie, le phénomène serait tout de même sous-rapporté, d'une part en raison des critères restrictifs de l'ADI-R (Goin-Kochel et al., 2014), d'autre part parce que la régression passerait inaperçue auprès des parents (Ozonoff et al., 2018), mais également parce que les parents n'auraient pas une bonne interprétation du phénomène et pourrait le confondre, par exemple, avec le « terrible two » (Stefanatos, 2008). Cependant, comme mentionné précédemment, les parents sont généralement plus sensibles aux atteintes du langage qu'aux variations comportementales. De ce fait, lors de multiple questionnement des parents au fil du temps, la régression du langage est le type de régression rapporté de façon la plus consistante. Entre 78% et 87% des parents rapportent de façon consistante une régression du langage, et ce plusieurs années après le premier interrogatoire (Ozonoff, Li, et al., 2018; Richler et al., 2006), contre 56% chez les régressions d'habiletés sociales (Ozonoff, Li, et al., 2018). De plus, Goldberg et al. (2008) ont montré, par exemple, que 85% des régressions de langage rapportées par les parents avaient été confirmées par vidéo, contre seulement 49% pour les autres types de régression. L'usage d'outils rétrospectifs pour étudier la régression semble donc plus valide lorsqu'il s'agit d'étudier la régression du langage plutôt que les autres phénomènes régressifs.

Causes de la régression autistique

L'importance sémiologique du phénomène régressif en autisme est sujette à débat. Certains argumentent que le phénomène perceptible de la régression peut représenter l'extrême d'un continuum de perte, mais que le phénomène serait présent chez la majorité des autistes (Ozonoff, Heung, Byrd, Hansen, & Hertz-Picciotto, 2008; Ozonoff, Li, et al., 2018). Il s'agit d'une extrapolation de la croyance la plus commune, soit que ce phénomène

serait une caractéristique clinique parmi l'ensemble de la constellation de signes autistiques (Lord et al., 1994). D'autres soulèvent qu'il pourrait s'agir d'une sous-catégorie d'autisme dont les propriétés ne peuvent être étendues à l'ensemble du spectre (Pickles et al., 2009) ou même une condition psychiatrique distincte (Grzadzinski, Huerta et Lord, 2013; Rogers, 2004).

Bien qu'à ce jour aucun facteur génétique n'a formellement été associé à la régression (Tammimies, 2019), la nature plus ou moins spontanée du phénomène permet de supposer la présence d'une étiologie distincte à la condition autistique. Il va sans dire que l'absence de consensus à propos de la définition de la régression autistique rend difficile le processus d'isolation des caractéristiques étiologiques. Parmi les pistes étiologiques ayant suscité le plus d'intérêt scientifique on note : une relation possible avec la vaccination, qu'il pourrait s'agir d'un phénomène épileptique, être la conséquence d'un mécanisme d'élague cellulaire ou la conséquence d'un mécanisme inflammatoire.

L'une des hypothèses ayant soulevé beaucoup de discussions dans l'univers public a été l'association entre le phénomène régressif et la vaccination (Hoffman, 2019). Le vaccin contre la rougeole, rubéole et les oreillons (RRO) est habituellement donné entre l'âge d'un et deux ans, soit au moment où les parents observent généralement l'émergence des premiers signes autistiques chez leur enfant ou, de façon plus importante, au moment où la régression survient. L'association entre la vaccination et l'autisme régressif a d'ailleurs été la conséquence d'une fraude scientifique importante en 1998, lorsque le Dr Wakefield avait faussement et volontairement conclu à un lien entre cette condition et le vaccin RRO (Flaherty, 2011). Cette publication avait eu énormément de visibilité et c'est donc sans surprise que de nombreux parents ont été portés à croire à cette association entre la vaccination de leur enfant et la survenue subséquente du phénomène régressif. Malgré le retrait de l'article scientifique (The Editors of The Lancet, 2010) et la démonstration épidémiologique de l'absence de relation entre la vaccination et l'autisme (Fombonne et al., 2006; Madsen et al., 2002), et avec le phénomène de régression (Fombonne & Chakrabarti, 2001), les croyances d'un lien entre l'autisme et la vaccination persistent. Il a d'ailleurs été montré que les parents d'enfants autistes qui ont expérimentés une régression étaient plus enclins à croire à une relation entre la vaccination et l'autisme que les parents d'autistes non régressifs (Goin-Kochel et al., 2015).

Une autre hypothèse soulève la possibilité que la régression autistique soit le résultat d'un phénomène épileptique. L'hypothèse semble plausible en apparence, dans la mesure où l'on sait que des phénomènes épileptiques peuvent provoquer des régressions, comme des pertes de langage dans le syndrome de Landau-Kleffner (Pearl, Carrazana, & Holmes, 2001). Une récente méta-analyse s'est notamment penchée sur la question et a conclu que la relation entre l'épilepsie et l'autisme régressif, bien qu'elle puisse exister, ne permet pas de conclure à une relation causale (Barger, Campbell, & Simmons, 2017). Les tailles d'effets des associations entre les électroencéphalographies épileptiformes ou l'évidence de convulsions avec l'autisme régressif sont trop faibles (Barger et al., 2017). L'hypothèse d'une relation entre l'épilepsie et la régression (Gadow, Perlman, & Weber, 2017) ou plus généralement l'autisme (Weber & Gadow, 2017) reste sujet à débat dans le milieu scientifique.

L'association entre la macrocéphalie et l'autisme est relativement robuste (Rødgaard, Jensen, Vergnes, Soulières, & Mottron, 2019) et connue de longue date (Kanner, 1943). Malgré un plus petit volume cérébral initial, ces enfants tendent à avoir une croissance cérébrale accélérée lors de leurs premières années de vie (Courchesne et al., 2003). Le volume cérébral tend néanmoins à se normaliser à l'âge adulte (Redcay & Courchesne, 2005). Cette trajectoire atypique de la croissance cérébrale est supportée par l'hypothèse d'une anomalie de l'élagage cellulaire cérébral chez les autistes (Thomas, Davis, Karmiloff-Smith, Knowland, & Charman, 2016). En effet, il a été proposé qu'un gros volume cérébral agirait comme facteur de risque à un élagage cérébral agressif et mettrait conséquemment à risque ces individus à une régression (Thomas, Knowland, & Karmiloff-Smith, 2011). Nordahl et al. (2011) ont d'ailleurs observé un taux de macrocéphalie environ quatre fois plus fréquent chez les autistes avec une régression à l'âge de 3 ans. Cette différence n'a cependant pas été observée par Webb et al. (2007).

Une autre hypothèse explorée soutient que le phénomène régressif puisse être relatif à un processus auto-immun. Scott et al. (2017) ont par exemple montré qu'une histoire familiale de maladie auto-immune augmente de plus de trois fois la probabilité d'avoir eu un événement régressif. D'autres ont montré des niveaux altérés d'immunoglobulines IgA, IgE et IgG chez des autistes avec une régression versus des enfants non autistes (Wasilewska, Kaczmarek, Stasiak-Barmuta, Tobolczyk, & Kowalewska, 2012). Certains

ont tenté d'instaurer un « traitement » à base d'anti-inflammatoires, mais ils s'agissait de cas isolés dont les patients avaient une indication à un traitement anti-inflammatoire et dont l'étiologie de la régression était probablement différente d'une régression dite classique en autisme (Matarazzo, 2002; Mordekar et al., 2009; Shenoy et al., 2000; Stefanatos et al., 1995). Leurs résultats fournissent donc peu d'information sur le phénomène autistique. Duffy et al. (2014) ont tout de même observé une amélioration significative des compétences linguistiques et de l'intensité de la symptomatologie autistique après une corticothérapie. Leur échantillon était toutefois composé de seulement 20 autistes et il n'y avait qu'un groupe contrôle de non autistes et pas de groupe contrôle d'autistes sans régression. La spécificité du traitement au phénomène régressif était ainsi impossible à établir. Malek et al. (2020) ont montré une potentialisation de la Risperidone lorsque combinée à la Prednisolone dans le traitement d'autistes ayant expérimenté une régression, mais leur thérapie s'est montrée efficace sur des éléments non spécifiques à l'autisme, soit l'hyperactivité et la léthargie. En somme, les évidences sont peu spécifiques et peu explicatives et ne sont supportées que de façon exceptionnelle par la littérature.

Diagnostiques différentiels de l'autisme régressif

Le phénomène de régression n'est pas unique à l'autisme. D'autres conditions neuropsychiatriques peuvent présenter un phénomène régressif, mais la qualité de la présentation est généralement distincte de la régression autistique.

L'une de ces conditions est le syndrome de Rett, dont les caractéristiques cliniques sont nombreuses et rendent la condition relativement facile à distinguer de l'autisme. Parmi les critères diagnostiques on note, par exemple, une perte partielle ou complète des compétences manuelles intentionnelles précédemment acquises, une perte partielle ou complète de la communication expressive et réceptive, une dyspraxie de la démarche et des mouvements stéréotypés des mains, par exemple un « savonnage » caractéristique (Neul et al., 2010). D'autres caractéristiques physiologiques peuvent également y être associées, notons par exemple une décélération de la croissance crânienne, une scoliose, un retard de croissance et des troubles respiratoires (Neul et al., 2010). À l'opposé de l'autisme, le syndrome de Rett n'est que très rarement diagnostiqué chez les garçons

puisque'il s'agit d'un syndrome génétique lié au chromosome X dont la mutation sur le gène MECP2 est généralement non viable (Smeets, Pelc, & Dan, 2012). Les régressions dans le syndrome de Rett surviennent généralement entre l'âge de 1 et 4 ans (Lavås, Slotte, Jochym-Nygren, Doorn, & Engerström, 2006; Uchino, Suzuki, Hoshino, Nomura, & Segawa, 2001). Une reprise complète ou partielle de la communication et du mouvement intentionnel des mains peut être attendue, mais les difficultés sont généralement persistantes (Ghidoni, 2007). En autisme la récupération du langage perdu peut être attendue, mais l'étendue de son développement subséquent n'est pas connue (Boterberg et al., 2019). Par ailleurs, les habiletés sociales et le regard visuel sont généralement largement améliorés après la période régressive dans le syndrome de Rett (bien que des difficultés puissent être persistantes) (Kaufmann et al., 2012), ce qui semble distinct de la condition autistique où ces difficultés définissent le trouble en soi. Dans le syndrome de Rett, ce qui rend la régression si unique est la consistance de la perte de l'usage intentionnel des mains, une caractéristique régressive qui n'est pas observée en autisme. Il ne faut cependant pas oublier que selon la catégorisation du DSM-5, ces deux troubles ne sont pas mutuellement exclusifs, un enfant peut ainsi recevoir un double diagnostic de Syndrome de Rett et de trouble du spectre de l'autisme (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association, 2013).

Une autre condition où la régression se manifeste est le Trouble désintégréatif de l'enfance. Cette condition extrêmement rare, dont la prévalence est estimée à 1.7/100 000 (Fombonne, 2002) est parfois appelée syndrome de Heller, en référence aux descriptions de Theodor Heller, comme décrit précédemment (voir : *Histoire et définition du phénomène régressif en autisme*). Cette condition se caractérise par un développement normal au cours d'un minimum des deux premières années de vie de l'enfant, suivi d'une régression du langage, des habiletés sociales, mais aussi, du contrôle sphinctérien, d'habiletés motrices et de certaines compétences comme la capacité à s'alimenter et à s'habiller (American Psychiatric Association, 1998; Rogers, 2004). Des difficultés sociocommunicative et la présence de comportements stéréotypés accompagnent les symptômes régressifs, ce qui explique le débat relatif à l'inclusion de cette condition dans la sphère des troubles du spectre autistique (Hendry, 2000). Cependant, contrairement à l'autisme où les régressions peuvent être subtiles et isolées, dans le trouble désintégréatif de

l'enfance les pertes sont habituellement généralisées et ne seront pas récupérées (Matson & Mahan, 2009). Il est également important de souligner que de l'anxiété, de l'irritabilité et de l'ataxie accompagnent ce syndrome, des symptômes qui, avec les pertes des contrôles sphinctériens et moteurs, sont atypiques ou non spécifiques à l'autisme (Stefanatos, 2008). Cette condition est d'ailleurs généralement comorbide avec une déficience intellectuelle et l'épilepsie (American Psychiatric Association, 1998; Kurita et al., 2004; Mehra et al., 2019).

Un autre syndrome caractérisé par la présence de régression est le syndrome de Landau Kleffner, connu aussi comme le syndrome d'aphasie acquise de l'enfant avec épilepsie. Ce syndrome décrit depuis 1957 (Landau & Kleffner, 1957) est une encéphalopathie épileptique qui se caractérise principalement par une régression du langage et des anomalies à l'EEG dans l'aire temporale (Caraballo et al., 2014). Il s'agit d'une condition rare, dont la prévalence se situerait dans les environs de 1/1 000 000 (Kaga, Inagaki, & Ohta, 2014) et dont les symptômes émergeraient, la plupart du temps, entre l'âge de 5 et 7 ans (Caraballo et al., 2014), soit plus tardivement que la régression autistique. Ce qui rend ce syndrome distinct de l'autisme est d'une part son association avec une étiologie épileptique, mais également la spécificité des régressions qui se limitent à la sphère du langage, outre les difficultés cognitives (Hughes, 2011). De plus, leur pronostic langagier est pauvre, généralement sans récupération subséquente à la régression (Hughes, 2011).

En autisme, les études génétiques qui s'intéressent aux mutations deNovo ont permis d'identifier le syndrome d'Helsmoortel-van der Aa, caractérisé par une mutation du facteur de transcription ADNP et dont les symptômes peuvent comprendre une régression du langage et la présence de comportements autistiques (Van Dijck et al., 2019). Selon les quelques cas décrits, ce syndrome s'accompagnerait d'une déficience intellectuelle, de dysmorphies craniofaciales et d'un retard développemental (Helsmoortel et al., 2014).

La majorité des conditions décrites précédemment sont attribuables en partie à une condition génétique identifiable. La présentation phénotypique de ces syndromes est distincte de l'autisme régressif « classique », ce qui rend l'étude de ces syndromes, à ce jour, peu informative sur le phénomène régressif typique en autisme (Tammimies, 2019).

Il est également important de souligner qu'une régression du langage est rapportée de façon anecdotique chez des enfants typiques (Brignell et al., 2017) et chez environ 11% des enfants avec une altération sévère de la vision (Cass, Sonksen, & McConachie, 1994). La régression surviendrait entre l'âge de 16 et 27 mois chez ces enfants aveugles, une période qui concorde avec la régression autistique (Vervloed, Broek, & Eijden, 2020). La symptomatologie que ces enfants présentent au moment de la régression se rapprocherait également du phénotype autistique (Dale & Salt, 2008). Cette relation nous pousse à nous interroger sur l'impact visuoperceptuel et sur le traitement conséquent de l'information auditive sur le mécanisme d'acquisition du langage et/ou le mécanisme relatif à une régression du langage (Mottron et al., 1999; Mottron et al., 2013).

Particularité du phénotype des autistes qui ont présenté une régression

Comme discuté précédemment, certains ont argumenté que l'autisme régressif pourrait représenter un endophénotype de la condition autistique ou même une condition distincte (ex: Pickles et al., 2009; Zachor & Ben-Itzhak, 2016). Dans le même ordre d'idée, de nombreux chercheurs ont tenté de distinguer l'autisme régressif du non régressif sur le plan développemental et phénotypique.

D'un point de vue épidémiologique il a été montré que, selon les diagnostics des troubles envahissant du développement du DSM-IV, les enfants ayant expérimentés une régression avaient tendance à recevoir un diagnostic de trouble autistique plutôt que celui de trouble envahissant du développement non spécifié et que très rarement celui de trouble d'Asperger (Kalb et al., 2010; Lance et al., 2014; Lord et al., 2004; Meilleur & Fombonne, 2009). Ceci laisse croire que les autistes avec une régression présenteraient un phénotype davantage « classique » que les non-régressifs. En ce qui a trait à l'évolution de la symptomatologie autistique qui succède la régression, les études faites sur de gros échantillons (n>800) soutiennent que les autistes avec régression pourraient présenter un phénotype autistique plus intense (Goin-Kochel et al., 2014; Kalb et al., 2010; Zachor & Ben-Itzhak, 2016). De façon plus spécifique, Richler et al. (2006) ont montré que les parents tendent à rapporter une plus grande atteinte des compétences sociales chez les enfants régressifs, à quotient intellectuel équivalent. Une plus grande intensité de

comportements stéréotypés a également été associée au phénomène régressif (Lam, Bodfish, & Piven, 2008). Bradley et al., (2016) ont d'ailleurs mis en évidence que les autistes ayant expérimenté une régression montraient davantage de langage stéréotypé, de même qu'une préoccupation atypique pour les parties des objets. La distinction entre régressif et non-régressif sur la symptomatologie autistique ne fait cependant pas consensus et de nombreuses études n'ont pas trouvé de différences majeures entre les phénotypes (Davidovitch et al., 2000; Lord et al., 2004; Short & Schopler, 1988; Werner et al., 2005).

Le phénomène régressif est cependant généralement associé à une plus faible mesure du niveau d'intelligence (Bernabei et al., 2007; Mire et al., 2018; Rogers & DiLalla, 1990; Tuchman & Rapin, 1997; Zachor & Ben-Itzhak, 2016). De nombreuses études ont montré que plus de 70% des enfants autistes entre 4 et 17 ans et ayant expérimentés une régression, présentent une déficience intellectuelle (Bradley et al., 2016; Lance et al., 2014; Wilson, Djukic, Shinnar, Dharmani, & Rapin, 2003). Plus récemment, le même constat a été fait, mais chez environ 46% des régressifs (Gadow et al., 2017). Cette association peut paraître contrintuitive, dans la mesure où ces enfants tendent à respecter les jalons des âges des premiers mots ou phrases (chez ceux ayant eu une régression du langage) (Meilleur & Fombonne, 2009; Pickles et al., 2009) et de la marche (Kalb et al., 2010), des compétences généralement retardées chez les enfants avec une déficience intellectuelle (Bishop, Thurm, Farmer, & Lord, 2016; Flensburg-Madsen & Mortensen, 2018; Mayo, Chlebowsky, Fein, & Eigsti, 2013). Or, comme démontré par Simonoff et al. (2019), les autistes avec une régression du langage ont généralement une amélioration de la mesure de leur fonction cognitive avec l'âge, et ce, de façon plus importante que les non-régressifs. Il est ainsi possible que la plus grande fréquence de déficience intellectuelle chez l'autisme régressif soit en fait consécutive à un défaut de performance lors de l'évaluation plutôt qu'à une compétence inférieure. De façon complémentaire, contrairement à ce que laissaient croire les premières études sur le phénomène régressif (Hoshino et al., 1987; Kurita, 1985), le profil adaptatif des enfants ayant expérimenté une régression n'est généralement pas inférieur chez les autistes ayant expérimenté une régression, et ce de l'enfance à l'adolescence (Hansen et al., 2008; Jones & Campbell, 2010; Richler et al., 2006; Werner et al., 2005).

À ce jour, il semble donc difficile de croire, sur le plan cognitif et adaptatif, que les autistes ayant eu une régression représentent une condition distincte. L'idée d'un endophénotype n'est cependant pas exclue, d'une part en raison de leur profil cognitif plus sévèrement affecté/atypique et d'autre part à cause de la présentation initiale d'un phénomène régressif.

Développement du langage

Développement typique

Le développement du langage et de la communication d'un enfant typique respecte certains jalons dans le temps. Une façon de pouvoir évaluer si un enfant éprouve des difficultés langagières est de suivre l'évolution et la réalisation de ces étapes et ce, dès le début de son développement. Chez le nourrisson, on note déjà un intérêt supérieur pour le regard des visages (Simion & Giorgio, 2015) et envers le langage oral qui lui est dirigé (Pegg, Werker, & McLeod, 1992). Les pleurs et les vocalisations représentent probablement les formes les plus primitive du langage expressif chez les humains, dans la mesure où ils seront utilisés, bien qu'involontairement dans la première année de vie, afin de signifier un inconfort ou un besoin et vont généralement provoquer une réaction chez le parent (Spencer, 2011). Vers l'âge de trois mois, on observe l'apparition de la réciprocité. Le bébé sourit lorsque regardé et tente de générer une réponse réciproque du parent (Kaye & Fogel, 1980; Ruvolo, Messinger, & Movellan, 2015). Ceci sera suivi de l'émergence de l'attention conjointe (D'Entremont, Hains, & Muir, 1997; Halliday, 1990), un comportement d'interaction qui agira comme catalyseur du développement linguistique, notamment dans l'acquisition du lexique (Tomasello, 1988; Tomasello & Todd, 1983). Entre l'âge de 5-10 mois, le bébé commence à produire des syllabes bien formées et dont l'usage peut se référer au langage communicatif (Feldman, 2019; Karousou & López-Ornat, 2013). Il s'agit du stade du babillage, où le bébé combine des sons linguistiques de façon de plus en plus spécifique à sa langue maternelle (Boysson-Bardies, Sagart, & Durand, 1984). Dès l'âge de 6 mois, les bébés sont déjà en mesure de discriminer les

contrastes phonétiques des langues d'une sonorité acoustique non linguistique (Eimas, Siqueland, Jusczyk, & Vigorito, 1971; Streeter, 1976). La perception phonétique à l'âge de 6 mois s'est d'ailleurs avérée un bon prédicteur du niveau de langage à l'âge de 2 ans (Tsao, Liu, & Kuhl, 2004). Les bébés vont se « spécialiser » à la phonétique de leur langue maternelle vers l'âge de 12 mois, ce qui est parfois décrit comme un « *neural commitment* » (Kuhl, 2004). Entre l'âge de 9 et 12 mois, l'enfant produira ses premiers mots compréhensibles (Feldman, 2019). La production des premiers mots s'entremêle généralement avec le babillage et est considérée comme dépendante de la communication, dans la mesure où l'interprétation de ceux-ci est généralement difficile sans la compréhension du contexte (Chevrie Muller, 2004, p. 34). Le développement du lexique du bébé sera relativement lent pendant les premiers mois, environ 8 nouveaux mots par mois (Boudreault et al., 2007). Vers l'âge de 18 mois, le vocabulaire du bébé se développera de façon très rapide (42 nouveaux mots par mois) une étape connue comme la flambée lexicale (Boudreault et al., 2007; McMurray, 2007). La complexification du niveau de vocabulaire de l'enfant se fera conjointement avec la combinaison de mots, soit la production des premières phrases, entre l'âge de 18 et 24 mois (Bassano & van Geert, 2007; Boudreault et al., 2007; Feldman, 2019). C'est avec le développement subséquent de la grammaire que les enfants arriveront à combiner davantage de mots et arriveront à former des phrases de plus en plus complexes. Vers l'âge de 30 mois, on parle d'une *explosion syntaxique*, l'usage relatif de noms diminuera considérablement au profit d'une augmentation considérable de l'utilisation de mots grammaticaux (Bassano, 2010) et des flexions morphologiques qu'elles engendrent (Brown, 1973). Vers l'âge de 48 mois, on considère généralement le langage de l'enfant comme fluide et « équivalent » à un langage adulte. Un langage fluide permettra ainsi à l'enfant d'utiliser des phrases de façon spontanée et flexible, avec des relations logiques et cohérentes (Lord et al., 2000).

Le développement du langage oral et de la communication ont une relation complémentaire, mais ne sont pas nécessairement mutuellement dépendantes. Il est possible qu'un enfant puisse communiquer sans l'usage du langage oral (ex. : montrer du doigt) ou qu'il utilise le langage à des fins non communicatives (ex. : écholalies non différées).

Développement du langage en autisme

Chez les enfants autistes, le développement précoce du langage et de la communication est généralement retardé (Charman, Drew, Baird, & Baird, 2003; Luyster, Lopez, & Lord, 2007) et constitue, comme discuté précédemment, les premiers signes généralement perceptibles par les parents (De Giacomo & Fombonne, 1998; Rogers & DiLalla, 1990). On note, par rapport aux enfants neurotypiques, une diminution du regard des visages (Ozonoff et al., 2010), une pauvre attention conjointe (Baron-Cohen et al., 1992; Charman, 2016) et une diminution de la fréquence du babillage (Ozonoff et al., 2010; Patten et al., 2014), soit un retard dans les premières étapes développementales prélinguistique. Concrètement, la production des premiers mots et des premières phrases est généralement tardive; environ 2 ans pour les premiers mots et 3 ans pour les premières phrases (Kalb et al., 2010; Kover, Edmunds, & Ellis Weismer, 2016; Mayo et al., 2013; Pickles et al., 2009). Environ 5% des autistes ne présenteront aucun retard de langage (Pickles et al., 2014) et l'on peut s'attendre à un niveau fluide de langage chez environ 50% des autistes avant l'âge de 8 ans (Wodka et al., 2013). Environ 25 à 35% resteront minimalement verbaux (Anderson et al., 2007; Pickles et al., 2014), malgré la présence d'interventions spécifiques (Tager-Flusberg & Kasari, 2013). Par ailleurs, comme Bennett et al. (2014) ont montré, une majorité des enfants autistes avec un retard initial rattraperont ce retard et atteindront le niveau de langage attendu en aussi peu que 1 an, et ce, avant l'âge de 4 ans. Au cours du développement subséquent, entre l'âge de 6 et 8 ans, une proportion d'environ 7 à 20% des enfants autistes feront des gains importants de langage, passant d'un langage grandement tardif à un niveau attendu pour leur âge (Baghdadli et al., 2018; Fountain, Winter, & Bearman, 2012; Pickles et al., 2014). Il existe ainsi une grande hétérogénéité au sein des différentes trajectoires développementales du langage en autisme. Ceci rend conséquemment la prédiction du développement langagier d'un enfant autiste très difficile.

Prédiction de l'évolution des compétences langagières

Les difficultés langagières en autisme sont généralement attribuées aux atteintes des habiletés d'interaction sociales, dont le déficit viendrait affecter la qualité de l'exposition au langage en bas âge (Boucher, 2012). Les enfants autistes montrant initialement un retard important de leurs compétences sociales, suivi d'un rattrapage tardif, sont d'ailleurs 2.75 fois plus susceptibles de présenter un profil équivalent de leurs compétences langagières (Fountain et al., 2012). Dans le même ordre d'idée, une plus grande atteinte des compétences sociales/interactionnelles est généralement associée à un mauvais pronostic langagier (Charman, Baron-Cohen, et al., 2003; Wodka et al., 2013). Suivant ce modèle théorique constructionniste, la fréquence de l'initiation de l'attention conjointe et de l'imitation se sont montrés de bons prédicteurs du développement langagier des enfants autistes (Charman, Baron-Cohen, et al., 2003; Rogers, Hepburn, Stackhouse, & Wehner, 2003; Sigman et al., 1999). Le rattrapage du langage n'est cependant pas toujours accompagné d'une amélioration des compétences sociales (Fountain et al., 2012). L'absence d'une déficience intellectuelle serait, par exemple, une caractéristique plus importante au rattrapage des compétences linguistiques qu'au rattrapage des compétences sociales (Fountain et al., 2012). Le potentiel cognitif non verbal est d'ailleurs un prédicteur important du pronostic langagier (Anderson et al., 2007; Pickles et al., 2014; Wodka et al., 2013), probablement meilleur que la sévérité de la symptomatologie autistique (Nevill et al., 2019). Dans le même ordre d'idée, Howlin, (1981) a montré que 83% des enfants autistes de 5 à 10 ans qui ont eu une période avec un langage écholalique ont développé le langage avec phrases, mettant en évidence que l'atypicalité du processus développemental n'est pas un indicatif de l'atteinte finale. Par ailleurs la production des premiers mots avant l'âge de 24 mois reste tout de même associée à un meilleur pronostic langagier (Mayo et al., 2013). Le développement atypique du langage nécessiterait probablement un mécanisme compensatoire et des stratégies indépendantes de la dimension sociale du langage (Kissine et al., 2018; Mottron, 2017; Mottron et al., 2013).

Développement du langage des autistes ayant eu une régression du langage

Comparativement aux autistes non régressifs, les enfants autistes ayant expérimenté une régression du langage ont généralement prononcé leurs premiers mots à un âge dans les limites de la normale (Jones & Campbell, 2010; Kalb et al., 2010; Lord et al., 2004; Meilleur & Fombonne, 2009; Pickles et al., 2009). Bien que l'information à ce sujet soit limitée (n=5), Pickles et al. (2009) ont aussi montré que la production des premières phrases tend également à suivre les jalons des enfants neurotypiques lorsque le phénomène régressif survient après la production des premières phrases. Aussi, Werner & Dawson, (2005) ont montré, qu'avant la régression, ces enfants utilisaient du babillage complexe ou des mots près de deux fois plus fréquemment que les autistes non régressifs. Dans la même étude, à l'âge de 12 mois, les autistes avec une régression ne montraient pas de difficulté d'usage du pointage déclaratif pour communiquer. Ces particularités devraient être indicatives d'un bon pronostic langagier subséquent. Or, le phénomène régressif complique l'estimation du pronostic subséquent. La présence d'une régression du langage a d'abord été considérée comme un critère de mauvais pronostic langagier, affectant d'une part la progression, mais également le niveau final de langage (Hoshino et al., 1987; Kurita, 1985; Kurita, Kita, & Miyake, 1992). Bien que contrintuitive, cette perspective est plausible dans la mesure où une régression du langage a également été associée à des mesures inférieures du quotient intellectuel et une symptomatologie autistique plus intense, deux caractéristiques considérées comme des indicateurs de plus pauvres pronostics langagiers (Anderson et al., 2007; Charman, Baron-Cohen, et al., 2003; Nevill et al., 2019; Pickles et al., 2014; Wodka et al., 2013). Dans une étude prospective, Bernabei et al. (2007) ont aussi montré que l'autiste régressif avait un plateau sur le plan du développement des compétences de communication verbale qui était toujours marqué à l'âge de 6 ans.

Il semble donc que la régression du langage soit suivie d'une période minimalement verbale avec peu d'avancement sur le plan développemental du langage. Or, les autistes ayant expérimenté une régression du langage vont généralement récupérer leur perte linguistique avant l'âge de 5 ans (Goldberg et al., 2003), ce qui indique que leur développement linguistique, bien qu'il soit affecté par la régression, n'est pas complètement interrompu. Concrètement, entre l'âge de 10 et 14 ans Pickles et al., (2009)

et Davidovitch et al. (2000) n'ont pas trouvé que les autistes ayant eu une régression avaient un niveau de langage inférieur aux autres autistes. Leurs échantillons étaient cependant de petite taille ($n < 20$). Les études faites avec un échantillon comprenant des enfants âgés de plus de 6 ans montrent généralement un niveau communicatif plus faible chez les autistes ayant eu une régression (non exclusive au langage) (Gadow et al., 2017; Kobayashi & Murata, 1998). Ces études n'ont cependant pas contrôlé le quotient intellectuel, qui comme expliqué précédemment, influence considérablement le développement langagier. Bien qu'il soit possible qu'une altération de l'intelligence puisse être étymologiquement liée à l'autisme régressif, le fait de ne pas distinguer l'un de l'autre limite notre aptitude à pouvoir isoler l'effet du phénomène régressif, à savoir qu'une altération de l'intelligence prévaut sur le phénomène régressif pour prédire le pronostic langagier final. De plus, ces études n'ont pas considéré qu'un potentiel plateau de développement (comme montré par Bernabei et al., 2007) puisse être suivi d'un rattrapage tardif comme chez 7 à 20% des enfants autistes entre l'âge de 6 et 8 ans (Baghdadli et al., 2018; Fountain et al., 2012; Pickles et al., 2014). Or il y a un important besoin de clarifier l'évolution langagière des enfants autistes ayant expérimenté une régression.

Atypies du langage

Les difficultés langagières des enfants autistes sont distinctes des enfants non autistes avec un trouble du langage. Des particularités autistique sans équivoque seraient les anomalies sur le plan de la pragmatique et de la sémantique (Braeutigam, Swithenby, & Bailey, 2008; Harris et al., 2006; Koning & Magill-Evans, 2001; McCleery et al., 2010; Saalasti et al., 2008; Seung, 2007). Bien que les autistes avec un bon niveau de langage performant normalement dans leur aptitude à reconnaître et nommer les mots (Walenski, Mostofsky, Gidley-Larson, & Ullman, 2008), ils peuvent avoir une connaissance immature et peu flexible de leur lexique (Kelley, Paul, Fein, & Naigles, 2006; Kenan, Zachor, Watson, & Ben-Itzhak, 2019). Ils peuvent ainsi avoir un bon niveau de vocabulaire expressif, mais rester tout de même limités sur le plan fonctionnel (Nevill et al., 2019). Fait intéressant, la littérature ne supporte pas la présence d'une atteinte de la grammaire chez les autistes (Boucher, 2012), ce qui est fréquent chez les enfants avec un trouble du langage

(Hsu & Bishop, 2011). Les difficultés de langage des autistes d'âge préscolaire se situent presque toujours au niveau réceptif et expressif, alors que chez les non-autistes avec un trouble du langage une atteinte isolée du langage expressif est fréquente (Eigsti, Bennetto, & Dadlani, 2007; Rapin & Dunn, 2003; Wolk & Giesen, 2000). Une asynchronie du développement entre le langage expressif et réceptif est tout de même généralement présente chez les autistes, les résultats obtenus lors de l'évaluation étant souvent meilleurs pour le langage expressif (Charman, Drew, et al., 2003; Hudry et al., 2010; Kjelgaard & Tager-Flusberg, 2001; Luyster et al., 2007; Pickles et al., 2014). D'autres particularités de la communication sont notamment utiles lors du processus diagnostique. On note par exemple l'utilisation d'écholalies différées, de guidage de la main d'une autre personne pour indiquer ses intérêts (« hand leading ») et la production d'inversions pronominales (Lord et al., 1994). Un développement atypique du langage n'est pas nécessairement indicateur de mauvais pronostics, mais peut témoigner d'un processus d'acquisition du langage en cours de développement (Howlin, 1981; Kelley et al., 2006).

Raisonnement et objectifs

Bien que la croyance générale considère qu'une régression du langage chez les enfants est indicative d'un mauvais pronostic communicatif (Rogers, 2004), on peut s'attendre à une récupération du langage perdu, avant l'âge de 5 ans, après un plateau développemental (Goldberg et al., 2003). La majorité des études, qui ont conclu à la présence d'une atteinte permanente des compétences communicatives chez les autistes ayant expérimenté une régression du langage, sont fondées sur des populations de participants âgés de moins de 7 ans (Bernabei et al., 2007; Kurita, 1985; Norrelgen et al., 2015; Wilson et al., 2003), ou n'ont pas contrôlé pour le quotient intellectuel ni l'âge (Gadow et al., 2017; Goin-Kochel et al., 2014; Kobayashi & Murata, 1998). Les échantillons composés d'adolescents n'ont pas non plus permis de tirer des conclusions claires à propos de l'impact qu'une régression peut avoir sur le niveau des compétences de communication verbale (Davidovitch et al., 2000; Pickles et al., 2009). Il semble évident qu'il y a une forme de latence dans le développement des compétences verbales, mais le pronostic final ainsi que le profil du développement est incertain. Le plateau

développemental, qui suit la régression du langage, peut ralentir le développement du langage pour ensuite respecter la séquence typique d'acquisition (Gernsbacher, Morson, & Grace, 2016; Tager-Flusberg, 1981) ou il peut révéler une séquence alternative d'acquisition du langage (Mottron et al., 2013) marquée par des atypies de la communication (Gernsbacher et al., 2016; Howlin, 1981). Cependant, la plupart des études sur la régression se sont concentrées sur le développement des jeunes enfants et aucune n'a étudié un groupe potentiel de signes autistiques qui pourrait être associé à la régression. Il semble ainsi important de clarifier la progression et les aspects qualitatifs du développement de la communication verbale après une régression du langage, en particulier après l'âge de 3 ans (Barger et al., 2013; Pearson et al., 2018).

Le but de ce mémoire est de caractériser le profil de développement du langage des enfants autistes ayant expérimenté une régression du langage. Pour ce faire, la collection Simons Simplex (SSC) (Fischbach & Lord, 2010) a été choisie, une cohorte transversale composée de plus de 2000 autistes. Cette cohorte a été choisie d'une part parce qu'il s'agit d'un des plus grands échantillons comportant des données phénotypiques disponibles à tout chercheur intéressé, d'autre part, parce qu'elle regroupe des participants autistes âgés de 4 ans à 18 ans, et enfin, parce qu'elle est représentative d'une population autistique de toutes les sévérités phénotypiques (Fischbach & Lord, 2010).

Les objectifs de cette étude ont une visée clinique et théorique. Dans un premier temps, l'objectif est d'évaluer la progression du développement de la communication verbale des enfants ayant expérimenté une régression du langage. Cet objectif vise également à établir l'effet d'une régression du langage sur le pronostic communicatif, en contrôlant pour le quotient intellectuel, de façon à mieux informer les parents au moment du diagnostic, en ce qui a trait aux attentes quant au développement subséquent du langage de leur enfant. Dans un deuxième temps, cette étude vise à établir si le développement de la communication des enfants ayant expérimenté une régression du langage est accompagné d'un regroupement distinct d'atypies de la communication, de façon à démontrer si le développement du langage est également qualitativement distinct des non-régressifs. Ce deuxième objectif se veut exploratoire, les progrès dans le phénotypage des profils du développement linguistique ont le potentiel de faire avancer la question de l'hétérogénéité de l'autisme.

Échantillon de l'étude

Les participants devaient remplir de hauts standards diagnostics afin d'être inclus dans la SSC. Ils ont tous reçu un diagnostic clinique et devaient atteindre les seuils des outils diagnostiques de l'ADOS et l'ADI-R (Fischbach & Lord, 2010). Cette méthodologie a permis d'éviter de créer un échantillon avec des individus au phénotype ambiguë (Falkmer, Anderson, Falkmer, & Horlin, 2013; Le Couteur, Haden, Hammad, & McConachie, 2008; Woolfenden et al., 2012), ce qui aurait pu affecter la validité de l'échantillon (Rødgaard et al., 2019). Or, les participants de la SSC ont été diagnostiqués selon les critères du DSM-IV, ce qui signifie qu'ils ont pu recevoir l'un des trois diagnostics des troubles envahissant du développement : trouble autistique, syndrome d'Asperger ou trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS). Le choix d'inclure dans l'étude de ce mémoire les individus ayant reçu un diagnostic TED-NS est critiquable. En effet, l'élargissement des standards phénotypiques mène à une réduction de l'intensité des différences entre la population autistique et la population typique (Rødgaard et al., 2019). Ceci affecte invariablement notre habileté à distinguer des particularités propres à l'autisme vis-à-vis la population neurotypique. Cependant, ce mémoire vise à distinguer des différences intragroupe, c'est-à-dire à l'intérieur du groupe des « autistes ». Inclure les TED-NS permet ainsi d'avoir un échantillon composé d'individus de tout l'éventail des sévérités phénotypiques. Ceci permet de faciliter l'évaluation de l'association entre la régression du langage et l'intensité du phénotype autistique. De plus, la majorité des individus qui recevaient un diagnostic de TED-NS sous le DSM-IV reçoivent plutôt un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme sous le DSM-5 (Huerta et al., 2012). Dans un objectif de représentativité de la population avec un diagnostic d'autisme et pour répondre aux objectifs de ce travail, il semble convenable de conserver les participants TED-NS dans l'échantillon utilisé pour ce mémoire.

Chapitre 3. Présentation de l'article

Rôles des coauteurs de l'article

Nombreux auteurs ont été impliqués dans le travail qui a mené à l'article présenté. Les hypothèses ainsi que les objectifs de travail de cet article ont été conceptualisés par David Gagnon. L'élaboration de la méthode ainsi que le traitement des données, les analyses et l'interprétation ont été faits conjointement avec l'aide d'Abderrahim Zeribi, Élise Douard et Mor Absa Loum. L'écriture de l'article a presque entièrement été faite par David Gagnon, avec la collaboration et la supervision du Dr Laurent Mottron. Guillaume Huguet, Dr Sébastien Jacquemont et Dr Laurent Mottron ont été impliqués à travers la conception, les analyses et l'interprétation des résultats. Valérie Courchesne et Borja Rodríguez-Herreros ont été impliqués dans le traitement et les analyses des données relatives à l'évaluation de l'intelligence. Mor Absa Loum a été l'expert statistique. Tous les auteurs ont participé à la révision du manuscrit. David Gagnon est l'auteur principal de cet article.

Language regression in autism does not affect the final communicative outcome : a retrospective study

David Gagnon, Abderrahim Zeribi, Élise Douard, Valérie Courchesne, Borja Rodríguez-Herreros, Guillaume Huguet, Sébastien Jacquemont, Mor Absa Loum, and Laurent Mottron

Author's full names, degrees and affiliations:

David Gagnon, BSc :

- Research Center of the CIUSSS-NIM, Montreal, Quebec, Canada
 - Hôpital Rivière-des-Prairies, 7070 boul. Perras, Montréal, Québec, Canada, H1E 1A4
- Department of Psychiatry, University of Montreal, 2900, boul. Édouard-Montpetit, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4

Abderrahim Zeribi, MD, MSc :

- University of Montreal, 2900, boul. Édouard-Montpetit, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4
- University of Sherbrooke, 2500, boul. De l'Université, Sherbrooke, Quebec, Canada, J1K 2R1
- Sainte-Justine Research Center, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

Élise Douard, MSc :

- University of Montreal, 2900, boul. Édouard-Montpetit, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4

- Sainte-Justine Research Center, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine,
Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

Valérie Courchesne, PhD :

- Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Institute and
Hospital, 3801 University Street, Montreal, Quebec, Canada, H3A 2B4

Borja Rodríguez-Herreros PhD:

- Centre Cantonal Autisme, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and
University of Lausanne, Avenue de Beaumont 23, 1011, Lausanne,
Switzerland

Guillaume Huguet, PhD :

- University of Montreal, 2900, boul. Édouard-Montpetit,
Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4
- Sainte-Justine Research Center, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine,
Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

Sébastien Jacquemont, MD :

- University of Montreal, 2900, boul. Édouard-Montpetit,
Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4
- Sainte-Justine Research Center, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine,
Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

Mor Absa Loum, PhD :

- University of Montreal, 2900, boul. Édouard-Montpetit,
Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4

- Sainte-Justine Research Center, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine,
Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

Laurent Mottron, MD, PhD : laurent.mottron@umontreal.ca

- Research Center of the CIUSSS-NIM, Montreal, Quebec, Canada
 - Hôpital Rivière-des-Prairies, 7070 boul. Perras, Montréal, Québec,
Canada, H1E 1A4
- Department of Psychiatry, University of Montreal, 2900, boul. Édouard-
Montpetit, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4

Corresponding author

Dr Laurent Mottron, CIUSSS-NIM, site Hôpital Rivière-des-Prairies, 7070, blvd, Perras,
Montreal, QC, Canada (H2E 1A4); Email : laurent.mottron@umontreal.ca; Telephone :
1-514-323-7260 # 2165; <https://rechercheCIUSSS-nim.ca/>

Abstract

Background:

Speech delay is one of the major referral criteria for an autism evaluation. Once an autism diagnosis is established, the speech prognosis is among the main parental concerns. Early language regression (ELR) is observed by 10 to 50% of parents but its relevance to final socio-communicative ability is uncertain. This study aimed to establish the effect of ELR on speech progression and socio-communicative outcomes to guide clinicians in addressing parents' concerns at the time of diagnosis.

Methods:

We used socio-communicative, language, and cognitive data of 2,047 participants with autism from the Simons Simplex Collection, aged from 4 to 18 years (mean = 9 years; SD = 3.6). Cox proportional hazard and logistic regression models were used to evaluate the effect of ELR on speech milestones and the probability of becoming a fluent speaker. Linear models evaluated the relationship between ELR and non-verbal IQ with socio-communicative and language levels in ultimately fluent speakers.

Results:

ELR is associated with faster speech onset but later attainment of speech fluency. However, speech fluency can be expected for almost all autistic children without intellectual disability by 18 years of age, whether or not they experienced ELR. The probability of reaching speech fluency is mostly influenced by non-verbal IQ, the effect of which is not modulated by ELR. The final communicative level, as measured by the Vinland and ADOS socio-communicative subscales, was not affected by ELR.

Limitations:

This study is cross-sectional and rely on retrospective report of early language milestones and ELR. It does not document the relationship between ELR and other behavioral areas of regression, nor the effects of intervention.

Conclusions:

ELR delays speech progression without affecting the final communicative outcome.

Keywords: autism, regression, speech, language, heterogeneity

Introduction

One of the first parental concerns leading to an assessment for possible autism is a delay or abnormality in language and communication (De Giacomo & Fombonne, 1998; Parmeggiani et al., 2019). The diagnosis, most commonly given at a preschool age, occurs when the child may be functionally non-verbal (Anderson et al., 2007). However, responses to legitimate parental questions related to speech outcome are difficult to provide a year in advance (Bennett et al., 2014) and *a fortiori* as an adult (Pickles et al., 2014). Apart from the limited proportion of autistic children with typical speech onset of development, the speech prognosis of non-verbal autistic preschoolers is unpredictable at an individual level (Baghdadli et al., 2018), even though the proportion of autistic individuals who become fluent by school age is greater than previously thought (Wodka et al., 2013). The progress of speech leading to fluency is often not continuous in autism (Fountain et al., 2012; Pickles et al., 2014) and marked by distinct early phenotypic pathways (Shumway et al., 2011).

After apparently normal speech and motor development (Bernabei et al., 2007) until a mean age of 21 months (Barger et al., 2013), from 10 to 50% of parents of children later diagnosed with autism spectrum disorder note a loss of previously acquired words and the stagnation of further language development (Boterberg et al., 2019). Such early language regression (ELR), observed since the very first descriptions of autism (Boterberg et al., 2019; Kanner & Eisenberg, 1954), is rarely encountered in non-autistic children (Brignell et al., 2017; Lord et al., 2004; Pickles et al., 2009) and occurs at a time when typical developing children experience a major advance in their vocal lexicon (Lord et al., 2004).

Developmental regression was initially associated with worse speech outcomes (Hoshino et al., 1987; Kurita et al., 1992; Wilson et al., 2003), slow and atypical speech development, and never reaching complete functional speech (Kurita, 1985; Wilson et al., 2003). In contrast, other studies have found that most children with ELR recover their loss of verbal skills (Goin-Kochel et al., 2014; Goldberg et al., 2003; Lord et al., 2004) after a delay of 4 to 26 months (Boterberg et al., 2019), between 3.5 and 5 years of age (Goldberg et al., 2003). Since most autistic children with ELR regain the actual loss, it is not clear whether subsequent speech progression is affected by the previous loss. ELR

retrospectively reported by parents may represent only the most visible fraction of the behavioral or speech losses prospectively found in most autistic children (Ozonoff, Gangi, et al., 2018).

Concerning the value of ELR as an overall prognostic predictor, large cohort studies have supported the notion that developmental regression, not exclusive to language, is associated with later higher severity of autistic signs (Bradley et al., 2016; Kalb et al., 2010; Zachor & Ben-Itzhak, 2016) and lower IQ (Mire et al., 2018; Zachor & Ben-Itzhak, 2016), both considered to be predictors of lower speech outcome (Anderson et al., 2007; Pickles et al., 2014; Wodka et al., 2013). Previous studies on regression in the Simons Simplex Collection (SSC) focused on the early patterns of presentation of autism, the loss of prelinguistic-skills, and parental beliefs about the origins of the regression (Goin-Kochel et al., 2014, 2015). The progression of speech following ELR has been limitedly explored in large cohorts, focusing only on the reported duration of the loss and the global level of communication (Goin-Kochel et al., 2014; Kalb et al., 2010). Studies exploring speech outcomes in children with ELR after the age of six years are scarce, with little or no attempt to separate the effect of intellectual disability (ID) from ELR (Davidovitch et al., 2000; Goin-Kochel et al., 2014; Kobayashi & Murata, 1998; Pickles et al., 2009). They also did not distinguish between a possible delay in acquisition from permanent impairment.

We used the SSC to investigate the effect of ELR and IQ on speech progression and late socio-communicative outcomes. Although a prospective approach is more helpful in determining the etiological and fundamental aspects of regression, retrospective information on regression, despite its limitations, is representative of what occurs in clinical settings at the time of diagnosis. Our first objective was to describe the progression of speech of autistic children who experienced ELR and to estimate the proportion of autistic children with ELR who finally achieved fluent speech, while separating the effect of ELR from ID/non-verbal IQ (NVIQ). This was achieved by describing the cumulation of early language milestones achievement over time and the increase in the proportion of fluent speakers, as the age at enrollment in the SSC increased, according to ELR and NVIQ. Our second objective was to assess the respective effect of ELR and NVIQ on further socio-communicative development once fluent speech is reached. Indeed, as this cohort is cross sectional, we do not know whether participants who were non-fluent speakers at enrollment

would further develop speech fluency. We thus focused only on SSC participants who spoke fluently at the time of enrollment so as not to falsely conclude the presence of permanent speech impairment whereas speech development was simply delayed. The aim of this study was to guide clinicians in answering the frequent questions asked by parents related to language outcomes following the diagnosis of ELR.

Methods

Participants

Individuals from the Simons Simplex Collection (SSC) came from 12 university-affiliated research clinics under the guidance of the University of Michigan Autism and Communication Disorders Center. All clinicians received proper training for the administration of the ADOS and ADI-R, with at least 4 to 6 months of practice, and met standard requirements for research reliability (Fischbach & Lord, 2010). All individuals included in the SSC were diagnosed with DSM-IV autism, PDD-NOS, or Asperger disorder, based on the clinicians' best judgment. All participants scored above the threshold on the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS) and selected cutoffs in social and communication domains of the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). Participants were between 4 and 18 years of age at enrollment, had no previous additional neurodevelopmental diagnoses, and had a mental age of over 18 months. (For more information: www.sfari.org). Data on 2,047 autistic participants (mean age = 9.0 years; SD = 3.6), for whom information on ELR and speech milestones (first words and first phrases, as documented by the ADI-R) were available, were extracted from the SSC. All diagnostic categories were included in order to be representative of the diagnostic heterogeneity of the autistic population. Among this group, 1,707 never experienced ELR (No-ELR), whereas 231 participants experienced ELR after their first words (ELR-W) and 109 after their first phrases (ELR-P) (Table 1). A subsample of 1153 individuals (1017 No-ELR, 136 ELR) were fluent speakers at enrollment (based on the use of ADOS module 3 or 4) and had complete information available on their socio-communicative and cognitive abilities. It has been suggested that regression may be associated with epilepsy. Thus, we indicate

the relative prevalence of epilepsy for each group, which was not different between the ELR and No-ELR groups (Table 1).

Measures:

The ADI-R is a semi-structured, retrospective interview that documents the three behavioral areas relevant for a DSM-IV autism diagnosis (Lord et al., 1994). Speech regression was determined from ADI-R question #11, as a loss of five or more words for at least three months, the most commonly accepted definition of speech regression when using a retrospective questionnaire (Barger et al., 2013). Questions #17, #19, #9, and #10 were used to determine the age when the language regression occurred, the duration of the loss, the age of the first meaningful word, and the age of the first two-word phrases including a verb, respectively. The total score from the Verbal Communication Domain and the Reciprocal Social Interaction Domain of the ADI-R algorithm were used to retrospectively evaluate the historical severity of the socio-communicative impairment. Questions #85 (in combination with SSC medical history form data) was used to determine whether the participants had been diagnosed with epilepsy.

The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS) is a clinician-administrated semi-structured observational assessment (Lord et al., 2000). Modules 1 and 2 of ADOS are used for children who have phrase speech at most, but who are not verbally fluent. Modules 3 and 4 are used for verbally fluent children or adults, verbal fluency being “spontaneous, flexible use of sentences with multiple clauses that describe logical connections within a sentence” (Lord et al., 2000). The summary scores obtained for module 3 for social communication, as calculated in the ADOS WPS published algorithm (Lord, Rutter, DiLavore, & Risi, 1999), were used to quantify the severity of autism socio-communicative impairment at enrolment.

The Vineland-Second Edition (VABS) (Sparrow, Balla, & Cicchetti, 2005) is a parent- or caregiver-reported questionnaire that evaluates communication skills, daily living skills, and socialization required for everyday life functioning. Receptive and expressive speech communication subdomains were used as a naturalistic measure of the level of oral communication.

The Peabody Picture Vocabulary 4th edition (PPVT-4) (Dunn & Dunn, 2007) standard score was used as a direct measure of the lexical knowledge of the child. In this test, the child has to point to a picture, out of four, corresponding to the word mentioned by the clinician.

The non-word repetition subtest (NWR) standard score from the Comprehensive Test of Phonological Processing (Wagner, Torgesen, & Rashotte, 1999) is a marker for speech developmental disorders (Coady & Evans, 2008) that evaluates phonological memory by the repetition of previously heard non-words.

Verbal IQ (VIQ) and nonverbal IQ (NVIQ) scores were derived from the appropriate psychometric tests. The Differential Ability Scales-Second Edition Early Years/School Age (Elliott, 2007), Mullen Scales of Early Learning (Mullen, 1995), Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, First Edition (Wechsler, 1999), and Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th Edition (Wechsler, 2003) were used. For children who failed to complete the age-appropriate test, the IQ was calculated by the formula $IQ = (\text{verbal age equivalent score}) / \text{chronological age} \times 100$.

Analyses

The statistical analyses were performed using R software version 3.6.3 (R Core Team, 2020) (see Supplement 1 for specific packages).

Demographic

Appropriate Chi-square, Kruskal-Wallis, or Wilcoxon signed-rank test analyses were used to compare demographic data. ANOVA analysis was used to test differences in IQ scores between ELR-W, ELR-P, and No-ELR in the whole sample, followed by group differences with Bonferroni's correction applied for pairwise comparisons between the ELR-W or ELR-P and No-ELR groups.

Speech milestones & speech fluency

The time to achieve *first words* and *first phrases* and the time between these milestones are presented as Kaplan-Meier plots for each group (ELR-W, ELR-P, No-ELR).

The association between groups and the time at which milestones were achieved were analyzed using Cox proportional hazards models. Hazard ratios (HRs) were obtained for each group. Models were adjusted for NVIQ, sex, and age of assessment to control for any telescoping effect (Hus et al., 2011). Logistic-regression analysis was used to estimate the probability of the language fluency status, according to the ADOS module used (fluent/module ≥ 3 or not fluent speaker/module ≤ 2), by age, depending on the presence of ELR and the absence of ID (non-verbal IQ ≥ 70) or NVIQ. The interaction between ELR and ID or NVIQ on the probability of being a fluent speaker was also tested. We estimated the elapsed time between the first word/phrase and speech fluency by subtracting the median age of the first word/phrase for each group from the estimated age at which 50% of each group should have reached fluent speech according to the logistic model.

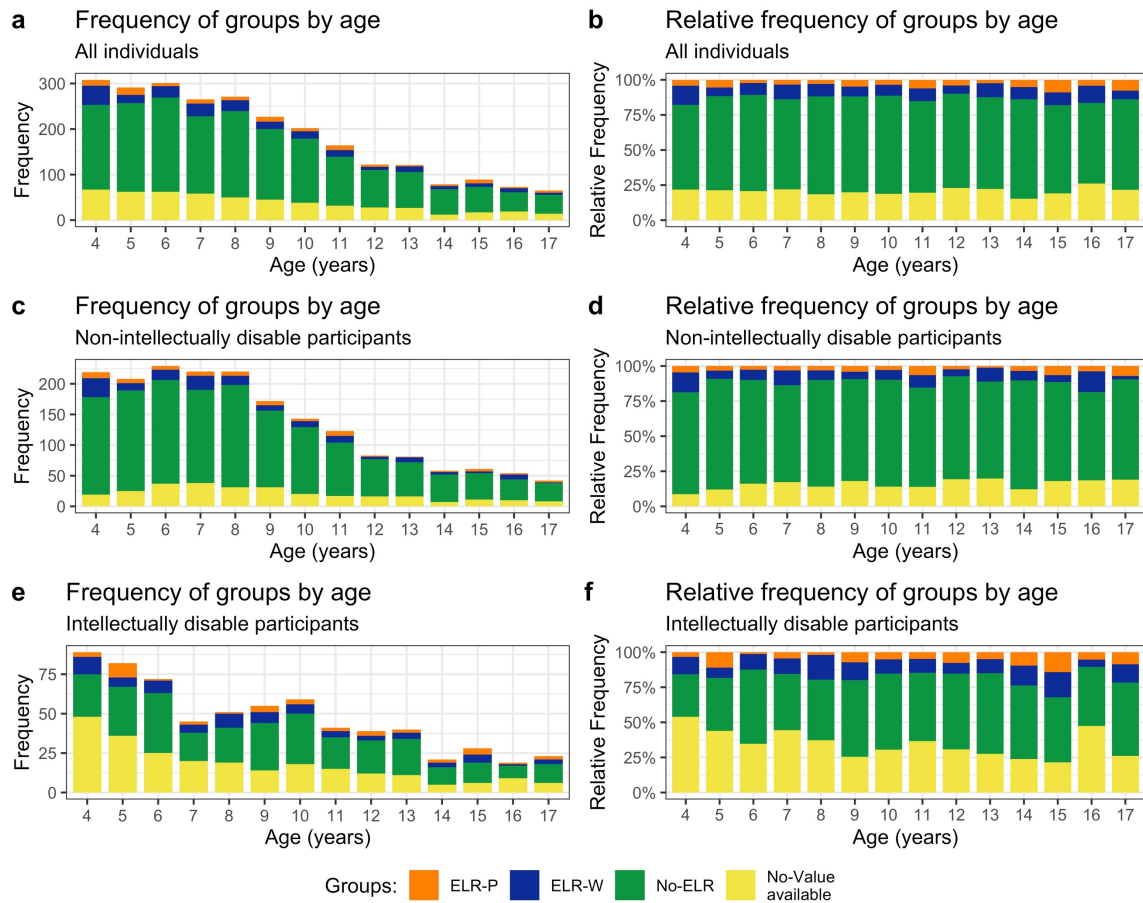
Association of ELR and NVIQ with socio-communicative and language levels in verbal autistic children

The effects of ELR and NVIQ on socio-communicative and language measures among fluent speakers were quantified using multiple linear regression analyses. Each linear regression was also corrected for sex and age of assessment for historically reported measures. The socio-communicative and language scores were standardized within the sample to weight them and provide comparable results. We used only module 3 of the ADOS socio-communicative subscore, excluding 46 participants.

Results

Socio-demographic information on the participants, with or without ELR, for the full sample and those who were fluent speakers at enrollment are presented in Table 1. Sixteen percent of parents reported ELR (11% after the production of first words, or ELR-W, and 5% after the first phrases, or ELR-P). These proportions remained constant across age at enrollment and were not associated with missing data on ELR, age of first words, or first phrases (Figure 1), indicating a constant recall bias. ELR is more commonly reported in individuals with a diagnosis of Autism than other PDD diagnoses (Table 1).

Figure 1. Frequency and relative frequency of early language regression (ELR) in the original sample



Participants without language regression (No-ELR), with language regression after the production of first words (ELR-W), and language regression after the production of first phrases (ELR-P). Participants excluded due to lack of information are shown in yellow. **(A, B)** Without stratification for the non-verbal intellectual quotient (NVIQ), there was no difference in the relative frequency of the groups by age, $p = 0.45$. **(C, D)** For the non-intellectually disabled participants ($NVIQ \geq 70$), there was no difference in the relative frequency of the groups by age, $p = 0.11$. **(E, F)** For the intellectually disabled participants ($NVIQ < 70$), there was no difference in the relative frequency of the groups by age, $p = 0.18$.

IQ characteristics of ELR vs No-ELR autistic children

Overall, participants with ELR had a lower IQ than No-ELR participants ($NVIQ$: $p = 3.3e-13$; ELR-W: 78, ELR-P: 79, No-ELR: 89; VIQ : $p = 1.3e-21$; ELR-W: 68, ELR-P: 70, No-ELR: 85), which was also true when restricted to fluent speakers ($NVIQ$:

$p = 0.038$; ELR: 92; No-ELR: 96; VIQ: $p = 4.6e-4$; ELR: 88, No-ELR: 95). Children with ELR showed a striking discrepancy between the VIQ and NVIQ relative to No-ELR children, as revealed by the VIQ/NVIQ ratio (IQ ratio: $p = 1.4e-13$; ELR-W: 0.84, ELR-P: 0.88, No-ELR: 0.95), which was mainly driven by non-fluent speakers, as the IQ ratio did not differ between groups for the fluent speakers (IQ ratio: $p = 0.081$; ELR: 0.97, No-ELR 0.99) (see Table 1).

Faster speech onset for children with ELR

First *words* emerged earlier in children who experienced ELR, either before (HR = 1.65, 95% CI [1.44 to 1.89], $p = 1.40e-12$) or after (HR = 3.32, 95% CI [2.72 to 4.05], $p = 2.73e-32$) the first phrase. The onset of the first *phrase* also occurred earlier for autistic children with ELR-P (HR = 4.92 95% CI [4.03 to 6.01], $p = 9.50e-55$), with a shorter time interval between the first words and first phrase than No-ELR children (HR = 2.13, 95% CI [2.07 to 3.07], $p = 2.14e-20$). As expected, the first phrase was delayed for autistic children with ELR-W (HR = 0.66, 95% CI [0.58 to 0.76], $p = 7.04e-09$). There was a much longer time interval between first words and the first phrase for ELR-W than No-ELR children (HR = 0.38, 95% CI [0.33 to 0.44], $p = 8.92e-41$). Overall, ELR occurred in children with faster initial speech onset (see Figure 2 for descriptive data). Cox models were adjusted for NVIQ, age at enrollment, and sex.

Table 1. Socio-demographic data of participants with or without regression

	Fluent and non-fluent speakers				Fluent speakers		
	ELR-W	ELR-P	No-ELR	p-value	ELR	No-ELR	p-value
n (%)	231 (11%)	109 (5%)	1707 (83%)		136 (12%)	1017 (88%)	
mean age (year:months)	8:9	9:6	9:0	0.23	10:10	10:1	0.011
gender (male), %	87%	87%	87%	0.98	90%	88%	0.57
ANNUAL HOUSEHOLD INCOME, % (n)							
≤ \$ 50_000	21% (45)	20% (20)	15% (250)		14% (18)	15% (148)	
\$ 51 000 to \$ 100 000	37% (82)	41% (41)	41% (668)	0.26	44% (56)	43% (417)	0.942
≥ \$ 100 000	42% (92)	40% (40)	44% (719)		42% (54)	42% (412)	
MOTHER'S HIGHEST LEVEL OF EDUCATION, % (n)							
no college	45% (102)	47% (51)	37% (628)		47% (63)	37% (376)	
college	32% (72)	27% (29)	37% (630)	0.033	30% (40)	37% (372)	0.089
graduate	23% (53)	27% (29)	26% (445)		24% (32)	26% (267)	
MEAN INTELLECTUAL QUOTIENT (SD)							
NVIQ ^{a,b}	79*** (24)	78*** (28)	89 (23)	3.3e-13	92 (20)	96 (19)	0.038
VIQ ^{a,b}	68*** (29)	70*** (33)	85 (27)	1.3e-21	88 (22)	95 (21)	4.6e-4
VIQ/NVIQ ^{a,b}	0.84*** (0.23)	0.88** (0.23)	0.95 (0.21)	1.4e-13	0.97 (19)	0.99 (18)	0.081
CLINICAL DIAGNOSIS, % (n)							
Autism ^{b,c}	85% *** (195)	75% * (82)	63% (1081)		74%*** (100)	53% (541)	
Asperger's syndrome	2% (32)	6% (21)	13% (401)	2.47e-10	7% (27)	19% (283)	1.50e-5
PDD-NOS	14% (4)	19% (6)	24% (225)		20% (9)	28% (193)	
EPILEPSY % (n)	3% (6)	4% (4)	2% (28)	0.21	2% (3)	1% (13)	0.36

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

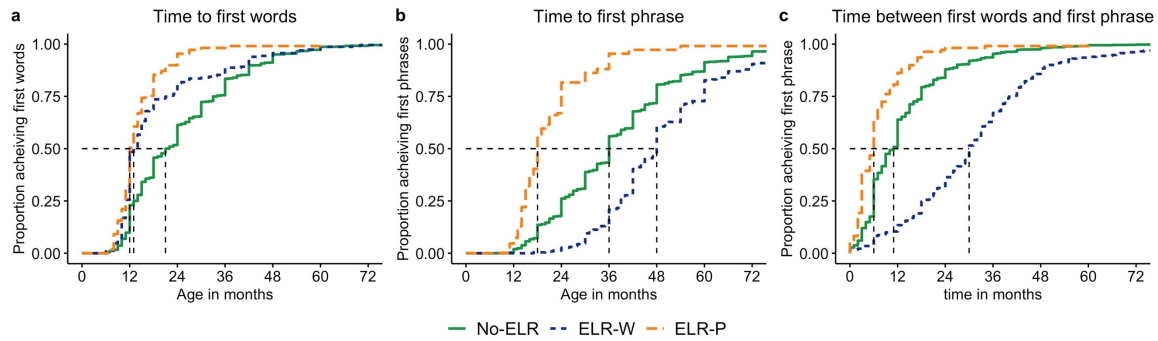
^aGroup differences with Bonferroni correction applied for pairwise comparisons, No-ELR was considered as the control group

^bNo statistical differences were found between ELR-W and ELR-P

^cStatistical differences are indicated for Autism diagnosis frequency in ELR groups compared to No-ELR, Bonferroni correction was applied

Note: ELR: early language regression, No-ELR: no-early language regression, ELR-W: early language regression after first words, ELR-P: early language regression after first phrase, IQ: intellectual quotient, NVIQ: non-verbal IQ, VIQ: verbal IQ

Figure 2. Effect of early language regression (ELR) on language milestones

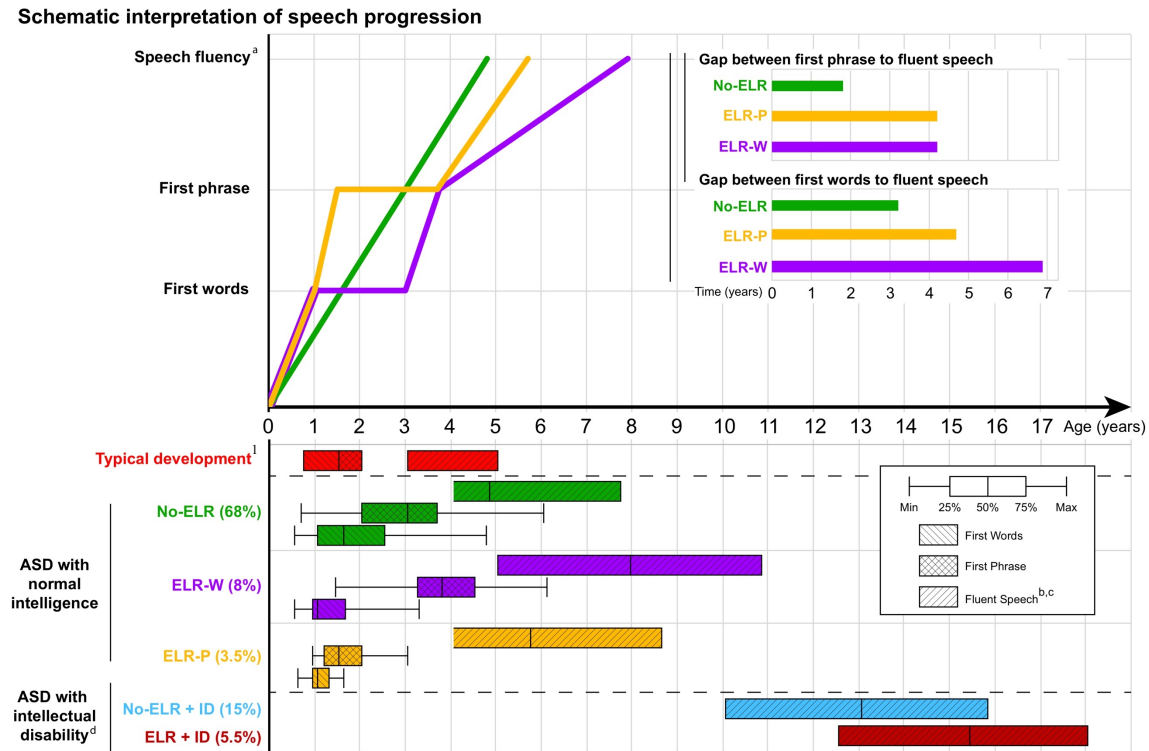


Note: Proportion of children without language regression (No-ELR), language regression after the production of first words (ELR-W), and language regression after the production of first phrases (ELR-P), achieving language milestones by age/time. (A) Proportion achieving first words by age. (B) Proportion achieving first phrases by age. (C) Proportion achieving first phrase by time, in months, after the first words.

Non-verbal or minimally verbal latency following ELR

We evaluated speech progression following the first milestones by stratifying for ID, which strongly influences further speech development (Fountain et al., 2012; Wodka et al., 2013). Non-intellectually disabled autistic children who experienced ELR took an average of 21 months to recover the speech level they had preceding ELR and 50 months between the first phrase and speech fluency (Figure 3). This period was twice the duration observed for autistic children without ELR (ELR-W: 50 months, ELR-P: 50 months, No-ELR: 21 months) (See Figures 3 & 4A). Our study was not sufficiently powered to conduct the same analysis for intellectually disabled children. As expected, ID was strongly associated with a lower probability of being a fluent speaker (OR = 0.045, 95% CI [0.062 to 0.031], $p = 1.1e-69$). The exclusion of participants with missing information on early language milestones and ELR did not change the magnitude of this effect (Table 2). ELR also delayed speech *fluency* (OR = 0.40, 95% CI [0.29 to 0.53], $p = 1.16e-9$), but to a lesser extent than ID.

Figure 3. “Bayonet-shaped” speech progression of autistic children who experienced an early language regression (ELR)



¹Feldman HM. *How Young Children Learn Language and Speech*. *Pediatr Rev* 2019; 40: 398–411.

^aEquivalent level of communicative ability is found within groups once fluent speech is achieved

^bData about speech fluency under the age of 4 and over the age of 18 were not available

^cEstimation of the proportion with fluent speech by age; data are presented for an estimation of 25, 50, and 75%

^dFluent speech is not expected for all autistic children with intellectual disability

Note: Schematic representation of speech milestones/age range for autistic children. The progression of speech of autistic children with ELR followed a three-step “bayonet-shaped” pattern: early typical language progression followed by a minimally verbal period after ELR and a final catch up phase. The achievement of speech fluency is delayed for children with ELR. No-ELR: no-early language regression, ELR-W: early language regression after first words, ELR-P: early language regression after first phrase, ID: intellectual disability (non-verbal IQ < 70)

Table 2. Effect of intellectual disability and age on the probability of being a fluent speaker

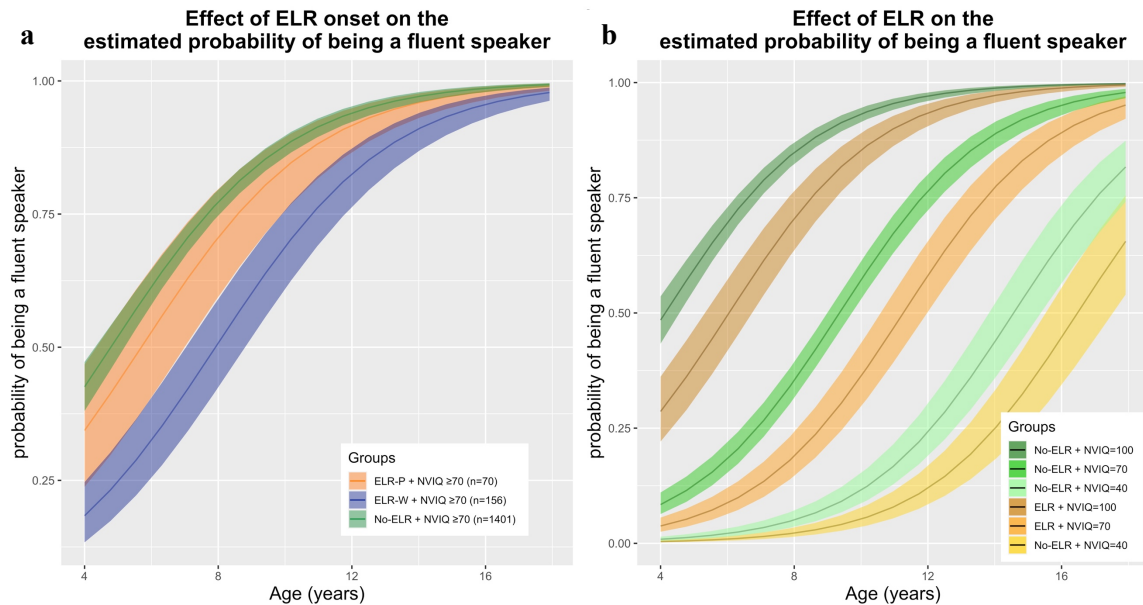
	n	NVIQ \geq 70		Age (months)	
		OR [95% CI]	p-value	OR [95% CI]	p-value
Sample used in the study	2047	23.72 [16.96 to 33.74]	< 1e-50	1.46 [1.40 to 1.52]	< 1e-50
Original sample with excluded participants	2577	34.88 [25.72 to 48.03]	< 1e-50	1.44 [1.39 to 1.50]	< 1e-50

Note: Effects are shown for the original sample and the sub-sample used in this study. The effect of early language regression was excluded from these analyses, as the excluded participants did not have this information. NVIQ: non-verbal intellectual quotient

ELR does not worsen the speech prognosis

More than 97% of non-intellectually disabled autistic children, (ELR: 0.98, 95% CI [0.97 to 0.99], No-ELR: 0.99 95% CI [0.989 to 0.996]) are expected to be fluent speakers by 18 years of age according to the logistic model, whether they experienced ELR or not. Higher NVIQ was strongly associated with a higher probability of reaching fluent speech (NVIQ: OR = 1.08, 95% CI [1.07 to 1.09], $p = 7.92e-89$) (Figure 4B). NVIQ, rather than ELR, was mostly associated with the final level of speech fluency (Figure 4B). There was no interaction effect between ELR and NVIQ or ID on the probability of reaching fluent speech (NVIQ: $p = 0.19$; ID: $p = 0.30$).

Figure 4. Estimated probabilities of having achieved fluent speech by age



Note: Probabilities were derived from a logistic regression, according to early language regression (ELR) history and the presence or not of an intellectual disability (ID), with the 95% CI. **(A)** The probability of being a fluent speaker in non-intellectually disabled participants does not differ between the No-ELR group and that with ELR after their first phrases (ELR-P). Autistic children with a history of ELR after their first words (ELR-W) show delayed development of fluent speech, but still have the same speech prognosis by the age of 18. **(B)** Intelligence determines the age of achieving fluent speech considerably more than a history of ELR. Close to all autistic children without intellectual disability (with a non-verbal intellectual quotient ≥ 70) are expected to achieve fluent speech before the age of 18, whether they had a history of ELR or not.

Expressive and receptive communicative speech levels of fluent speakers measured by naturalistic observation was not associated with ELR (z-score $VABS_{\text{expressive}}$: $\beta = -0.14$, 95% CI [-0.31 to 0.026], $p = 9.93e-2$; z-score $VABS_{\text{receptive}}$: $\beta = 0.025$, 95% CI [-0.15 to 0.20], $p = 0.774$). This was also true for social-communicative ability, directly assessed by the clinician (z-score $ADOS_{\text{socio-communication}}$: $\beta = 0.14$, 95% CI [-0.043 to 0.32], $p = 1.3e-1$). However, retrospective measures of socio-communicative skills were lower in ELR than No-ELR children (z-score $ADI-R_{\text{social}}$: $\beta = 0.32$, 95% CI [0.14 to 0.50], $p = 3.7e-4$; z-score $ADI-R_{\text{communication}}$: $\beta = 0.43$, 95% CI [0.25 to 0.61], $p = 2.2e-6$). Lexical knowledge, measured by the PPVT, but not phonological dimension of speech, was lower in fluent speakers with ELR (z-score PPVT: $\beta = -0.25$, 95% CI [-0.38 to -0.11], $p = 5.1e-4$; z-score

NWR: $\beta = 0.038$, 95% CI [-0.13 to 0.21], $p = 0.65$). Analyses were adjusted for NVIQ, sex, and age of assessment for retrospective measures (see Figure 5A & Table 3).

Table 3. Effects of ELR, NVIQ, age, and sex on standardized communicative levels in fluent speakers

	<i>ELR</i>		<i>NVIQ</i>		<i>Age at assessment (months)</i>		<i>Sex</i>	
	β [I.C. 95%]	p-value	β [I.C. 95%]	p-value	β [I.C. 95%]	p-value	β [I.C. 95%]	p-value
Socio-communicative								
Vineland Expressive ^a	-0.14 [-0.31 to 0.026]	9.9e-02	0.019 [0.016 to 0.022]	3.4e-36	-	-	-0.042 [-0.21 to 0.12]	6.2e-01
Vineland Receptive	0.025 [-0.15 to 0.20]	7.7e-01	0.013 [0.010 to 0.016]	2.4e-18	-	-	-0.077 [-0.25 to 0.095]	3.8e-01
ADOS Social communication score ^a	0.14 [-0.043 to 0.32]	1.3e-01	-0.011 [-0.014 to -0.0075]	4.7e-11	-0.0029 [-0.0045 to -0.0013]	2.9e-04	0.079 [-0.098 to 0.26]	3.8e-01
ADI-R verbal communication total score	0.43 [0.25 to 0.61]	2.2e-06	-0.0060 [-0.0091 to -0.0030]	9.9e-05	0.00078 [-0.00068 to 0.0022]	2.9e-01	0.030 [-0.15 to 0.21]	7.4e-01
ADI-R Social total score	0.32 [0.14 to 0.50]	3.7e-04	-0.0029 [-0.0059 to 0.00016]	6.3e-02	0.0034 [0.0019 to 0.0049]	5.1e-06	0.18 [0.0085 to 0.36]	4.0e-02
Language								
PPVT standard score	-0.25 [-0.38 to -0.11]	5.1e-04	0.033 [0.031 to 0.035]	<1e-50	-	-	-0.14 [-0.28 to -0.0057]	4.1e-02
NWR standard score	0.098 [-0.33 to 0.53]	6.5e-01	0.019 [0.016 to 0.022]	5.7e-37	-	-	-0.10 [-0.27 to 0.062]	2.2e-01

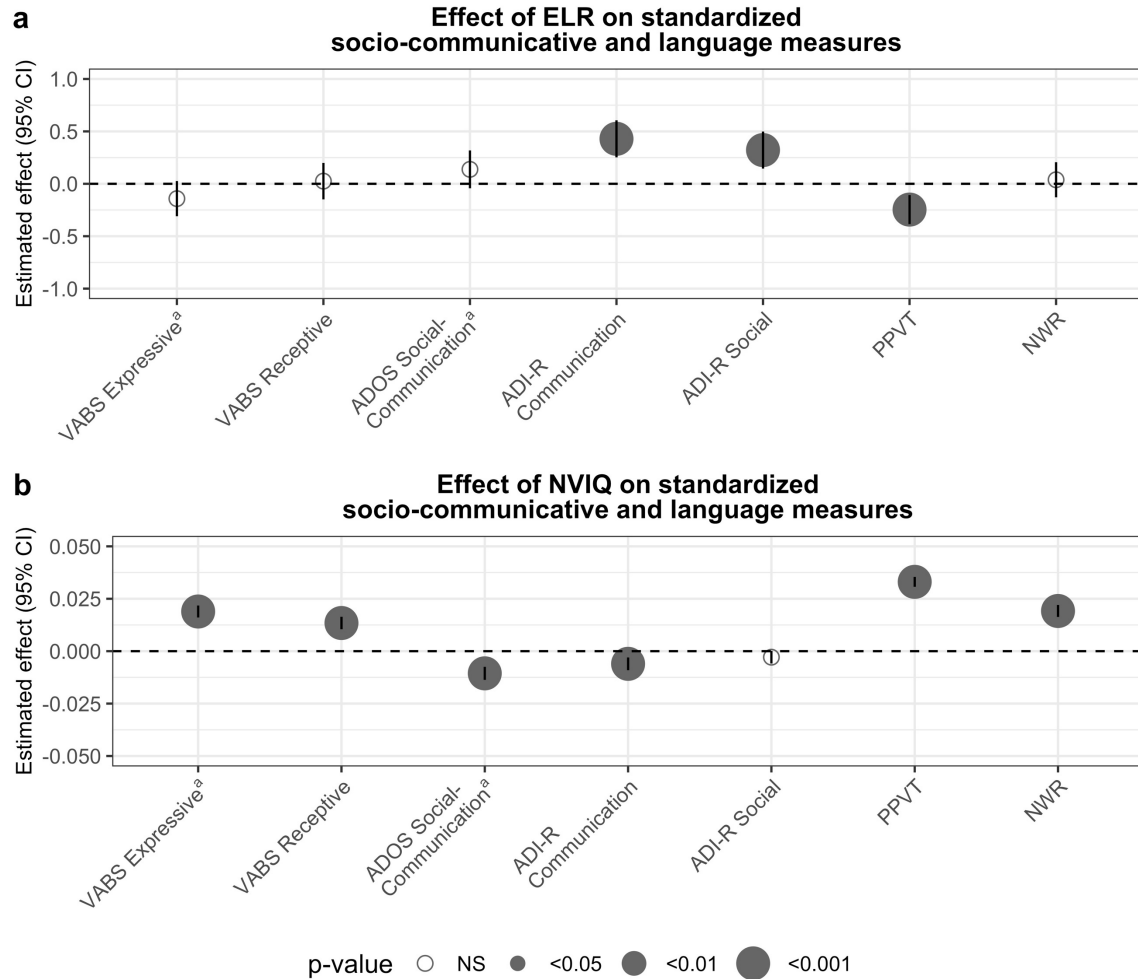
^acoefficient affecting the standardized log transformed outcome score

Note: ELR: early language regression, NVIQ: non-verbal intellectual quotient

NVIQ is associated with socio-communicative and language levels

NVIQ was positively associated with naturalistic communicative ability of fluent speakers (z-score VABS_{expressive}: $\beta = 0.019$, 95% CI [0.016 to 0.022], $p = 3.39e-36$; z-score VABS_{receptive}: 0.013, 95% CI [0.010 to 0.016], $p = 2.35e-18$) and negatively associated with directly-assessed socio-communicative impairment (z-score ADOS_{socio-communication}: $\beta = -0.011$, 95% CI [-0.014 to -0.0075], $p = 4.69e-11$). NVIQ was negatively associated with retrospective communication impairment (z-score ADI-R_{communication}: $\beta = -0.0060$, 95% CI [-0.0091 to -0.0030], $p = 9.89e-5$), but not social ability (z-score ADI-R_{social}: $\beta = -0.0029$, 95% CI [-0.0059 to 0.00016], $p = 6.29e-2$). NVIQ was also positively associated with language measures, lexical knowledge, and the NWR score for fluent speakers (z-score PPVT: $\beta = 0.033$, 95% CI [0.031 to 0.035], $p < 1e-50$; z-score NWR: $\beta = 0.019$ [0.016 to 0.022], $p = 5.7e-37$). The analyses were adjusted for ELR, sex, and age of assessment for retrospective measures (see Figure 5B & Table 3).

Figure 5. Effects of early language regression and non-verbal intelligence quotient on socio-communicative measures in fluent speakers



^a Effect on the standardized log transformed outcome score

Note: Outcome measures were standardized within the sample to show effect sizes side by side. **(A)** Effect of Early language regression (ELR). ELR did not have a significant effect on the naturalistic observation of expressive and receptive communicative levels measured by the Vineland (VABS) nor when socio-communicative ability was directly assessed by clinicians (ADOS Socio-communicative). Historical measures of communication and social ability impairment, retrospectively reported by parents, are associated with ELR. Lexical knowledge, measured by the PPVT, is negatively affected by ELR. The non-word repetition task score (NWR) is not significantly associated with ELR. Analyses were adjusted for NVIQ, sex, and age of assessment for historical measures. **(B)** Effect of non-verbal intelligence quotient (NVIQ). NVIQ was positively associated with levels of expressive and receptive communication measured by the VABS. Higher NVIQ is protective against the severity of socio-communicative ability measured by the ADOS. Historical measures of communication are negatively associated with NVIQ, but not social ability when

measured retrospectively by the ADIR-R. Lexical knowledge and NWR are both positively associated with NVIQ. Analyses were adjusted for ELR, sex, and age of assessment for historical measures.

Discussion

We used cross sectional data on a large cohort of autistic children of up to 18 years of age to clarify the effect of ELR on speech milestones and the probability of becoming a fluent speaker. ELR occurs in children with earlier speech onset, as previously shown (Pickles et al., 2009), and delays the achievement of fluent speech. However, it does not affect the probability of their having fluent speech by the age of 18 years nor undermine the attained level of communicative speech when measured by the Vineland and ADOS socio-communicative subscales.

Our measurements of language milestones and outcomes were based on parent questionnaires, such as the Vineland and ADI-R, and direct assessment by the PPVT, NWR, and ADOS. Parental reports are prone to recall bias: ELR is suspected to be less reported by parents whose children quickly regain language (Lord et al., 2004). Although some have reported the same bias for older children (Tuchman & Rapin, 1997), this was not true of our SSC sample. Retrospective measurements, such as the age of milestones or of ELR, are also prone to a telescoping effect (Hus et al., 2011; Lord et al., 2004), meaning that the older the child is, the more delayed their milestones are reported. Analyses with reported historical measures were corrected for age at assessment to reduce this effect, which in the context of our study was likely a conservative bias. Conversely, knowledge about the diagnosis (Zwaigenbaum et al., 2007), as well as the parents' beliefs about the causes (Goin-Kochel et al., 2015), could push parents to wrongly report ELR. Despite their suboptimal precision, reports of language regression are the most reliably reported type of regression over time (Ozonoff, Li, et al., 2018) and the most confirmed type of regression when using home-videos (Goldberg et al., 2008).

The association of ELR with earlier speech onset is mitigated by the fact that only children who have developed language will be able to lose it. However, there was no upper limit of the age at which we considered ELR as such. Hence, one child could be a “late

onset” speaker and still show language regression. The presence and timing of regression influenced the duration of the speech acquisition plateau, but not the speech fluency outcome, extending previous results (Kalb et al., 2010; Pickles et al., 2009). Despite lower lexical knowledge, these children reached the communicative level of their peers in a naturalistic environment, according to Vineland parent-reported measures, and in a clinical setting according to their ADOS score on social-communication. Moreover, ELR was not associated with impairment of the phonological dimension of language, as in developmental language disorders (Coady & Evans, 2008). Such a speech developmental pathway and outcome calls into question the interpretation of early language measurements in ELR children as permanent impairment (Bernabei et al., 2007).

Fluent speakers with ELR initially present a more “severe” autistic phenotype in the areas of social communication, according to parental recall. This is consistent with the observation that social ability usually regresses parallel to speech (Goldberg et al., 2003; Ozonoff et al., 2010). It also suggests that speech progress in these children may rely less on social ability, which is not required for speech development to the same extent as for typical developing children (Kissine et al., 2019; Mottron, 2017).

A fluent speech outcome can be expected for almost all individuals of normal non-verbal intelligence (according to the SSC sample), speech fluency achievement being highly driven by the NVIQ. This finding is consistent with IQ being a better tool than regression to estimate the further needs of autistic children (Mire et al., 2018). Conversely, this may also explain why ELR is prospectively associated with greater gains in IQ with age (Simonoff et al., 2019), as children who are more verbal are more accessible to intelligence testing. The VIQ was lower than the NVIQ in ELR children in our initial sample. However, the VIQ and NVIQ tended to equalize when evaluated only in fluent speakers, consistent with an initial speech-onset delay in which the children “catch up” in adolescence (Pickles et al., 2014). Overall, this emphasizes the importance of assessing non-verbal intelligence, regardless of how challenging this may be in autistic preschool-age children (Courchesne, Meilleur, Poulin-Lord, Dawson, & Soulières, 2015).

Speech progression after ELR follows a three-step “bayonet-shaped” developmental process: after learning first words at a typical age, as consistently found (Botterberg et al., 2019), language progression slows, as shown by a “plateau” of several

years, which doubles the time between the first phrase and speech fluency. Children with ELR then catch up to the expressive and receptive communicative level of their non-regressive autistic peers. Prospective declarations concerning the prognosis for speech at the time of diagnosis should underline that most non-intellectually disabled autistic children are fluent speakers by the age of 8 (Fountain et al., 2012; Wodka et al., 2013) and the possibility remains open until at least nine years of age (Pickles et al., 2014).

Limitations

Our study had some limitations. The SSC is composed of participants of simplex families, for whom ELR might be distinct from that of individuals from multiplex families. It is composed of autistic individuals with moderate to severe autistic symptomatology, more representative of autistic children without ID than of those with (Fischbach & Lord, 2010). We used a restrictive definition of ELR which relies on parental recall. This is representative of the usual data that clinicians have to rely on at the time of diagnosis, but the generalization of our findings to children with ELR identified through other methods should be made with caution. Finally, our study does not provide information on the relationship between language regression and other behavioral areas of regression, nor on atypical pre-regression “early-onset” features. It also does not document the effects of intervention or their absence in the developmental course of speech.

Conclusions

In conclusion, according to retrospective data of 2,047 participants of the SSC, responses to parents’ concerns related to ELR at diagnosis should highlight that ELR does not affect the late speech and communicative prognosis but may delay its progression. Regardless of the etiological relationship between low IQ and ELR, NVIQ is the best indicator of further speech improvement. Without IQ assessment, ELR should not be used as a predictor for a worse speech prognosis. Longitudinal studies are needed to

prospectively examine the plateau in children who experience ELR. Characterizing the progress, as well as the quality, of the speech “plateau” may lead to a better understanding of language acquisition in autism.

Abbreviations

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-revised

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule

CI: Confidence interval

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ELR: Early language regression

ELR-W: Early language regression after first words

ELR-P: Early language regression after first phrases

ID : Intellectual disability

IQ : Intelligence quotient

NVIQ : Non-verbal intelligence quotient

NWR: Non-word repetition task

OR: Odds ratio

PDD: Pervasive developmental disorder

PDD-NOS: Pervasive developmental disorder-not otherwise specified

PPVT : Peabody Picture Vocabulary Test

SSC: Simons Simplex Collection

VABS : Vineland Adaptive Behavior Scales

VIQ : Verbal intelligence quotient

References

- Anderson, D. K., Lord, C., Risi, S., DiLavore, P. S., Shulman, C., Thurm, A., Welch, K., et al. (2007). Patterns of growth in verbal abilities among children with autism spectrum disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 75*(4), 594–604.
- Baghdadli, A., Michelon, C., Pernon, E., Picot, M.-C., Miot, S., Sonié, S., Rattaz, C., et al. (2018). Adaptive trajectories and early risk factors in the autism spectrum: A 15-year prospective study. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research, 11*(11), 1455–1467.
- Barger, B. D., Campbell, J. M., & McDonough, J. D. (2013). Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: A meta-analytic review. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 43*(4), 817–828.
- Bennett, T. A., Szatmari, P., Georgiades, K., Hanna, S., Janus, M., Georgiades, S., Duku, E., et al. (2014). Language impairment and early social competence in preschoolers with autism spectrum disorders: A comparison of DSM-5 profiles. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 44*(11), 2797–2808.
- Bernabei, P., Cerquiglini, A., Cortesi, F., & D’Ardia, C. (2007). Regression versus no regression in the autistic disorder: Developmental trajectories. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 37*(3), 580–588.
- Boterberg, S., Charman, T., Marschik, P. B., Bölte, S., & Roeyers, H. (2019). Regression in autism spectrum disorder: A critical overview of retrospective findings and recommendations for future research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 102*, 24–55.
- Bradley, C. C., Boan, A. D., Cohen, A. P., Charles, J. M., & Carpenter, L. A. (2016). Reported History of Developmental Regression and Restricted, Repetitive Behaviors in Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP, 37*(6), 451–456.
- Brignell, A., Williams, K., Prior, M., Donath, S., Reilly, S., Bavin, E. L., Eadie, P., et al.

- (2017). Parent-reported patterns of loss and gain in communication in 1- to 2-year-old children are not unique to autism spectrum disorder. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 21(3), 344–356.
- Coady, J. A., & Evans, J. L. (2008). Uses and interpretations of non-word repetition tasks in children with and without specific language impairments (SLI). *International Journal of Language & Communication Disorders*, 43(1), 1–40.
- Courchesne, V., Meilleur, A.-A. S., Poulin-Lord, M.-P., Dawson, M., & Soulières, I. (2015). Autistic children at risk of being underestimated: School-based pilot study of a strength-informed assessment. *Molecular Autism*, 6(1), 12.
- Davidovitch, M., Glick, L., Holtzman, G., Tirosh, E., & Safir, M. P. (2000). Developmental regression in autism: Maternal perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(2), 113–119.
- De Giacomo, A., & Fombonne, E. (1998). Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 7(3), 131–136.
- Dunn, L. M., & Dunn, D. M. (2007). *PPVT-4: Peabody picture vocabulary test*. Minneapolis, MN.: Pearson Assessments.
- Elliott, C. D. (2007). *Differential Ability Scales (2nd ed.)*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Fischbach, G. D., & Lord, C. (2010). The Simons Simplex Collection: A Resource for Identification of Autism Genetic Risk Factors. *Neuron*, 68(2), 192–195.
- Fountain, C., Winter, A. S., & Bearman, P. S. (2012). Six developmental trajectories characterize children with autism. *Pediatrics*, 129(5), e1112-1120.
- Goin-Kochel, R. P., Esler, A. N., Kanne, S. M., & Hus, V. (2014). Developmental regression among children with autism spectrum disorder: Onset, duration, and effects on functional outcomes. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(7), 890–898.
- Goin-Kochel, R. P., Mire, S. S., & Dempsey, A. G. (2015). Emergence of autism spectrum disorder in children from simplex families: Relations to parental

- perceptions of etiology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(5), 1451–1463.
- Goldberg, W. A., Osann, K., Filipek, P. A., Laulhere, T., Jarvis, K., Modahl, C., Flodman, P., et al. (2003). Language and other regression: Assessment and timing. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(6), 607–616.
- Goldberg, W. A., Thorsen, K. L., Osann, K., & Spence, M. A. (2008). Use of home videotapes to confirm parental reports of regression in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(6), 1136–1146.
- Hoshino, Y., Kaneko, M., Yashima, Y., Kumashiro, H., Volkmar, F. R., & Cohen, D. J. (1987). Clinical features of autistic children with setback course in their infancy. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 41(2), 237–245.
- Hus, V., Taylor, A., & Lord, C. (2011). Telescoping of caregiver report on the Autism Diagnostic Interview – Revised: Telescoping on the ADI-R. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(7), 753–760.
- Kalb, L. G., Law, J. K., Landa, R., & Law, P. A. (2010). Onset patterns prior to 36 months in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(11), 1389–1402.
- Kanner, L., & Eisenberg, L. (1954). Notes on the follow-up studies of autistic children. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Psychopathological Association*, 227–239; discussion, 285–289.
- Kissine, M., Luffin, X., Aiad, F., Bourourou, R., Deliens, G., & Gaddour, N. (2018). Noncolloquial Arabic in Tunisian Children With Autism Spectrum Disorder: A Possible Instance of Language Acquisition in a Noninteractive Context: Noncolloquial Arabic in Tunisian Children With Autism. *Language Learning*, 69(1), 44–70.
- Kobayashi, R., & Murata, T. (1998). Setback phenomenon in autism and long-term prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98(4), 296–303.
- Kurita, H. (1985). Infantile autism with speech loss before the age of thirty months. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 24(2), 191–196.

- Kurita, H., Kita, M., & Miyake, Y. (1992). A comparative study of development and symptoms among disintegrative psychosis and infantile autism with and without speech loss. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22(2), 175–188.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., & Risi, S. A. (1999). *Autism Diagnostic Observation Schedule-WPS (ADOS-WPS)*. Los Angeles, CA : Western Psychological Services.
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (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.
- Lord, C., Shulman, C., & DiLavore, P. (2004). Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 45(5), 936–955.
- Lord, Risi, S., Lambrecht, L., Cook, Jr., E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., Pickles, A., et al. (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.
- Mire, S. S., Anderson, J. R., Manis, J. K., Hughes, K. R., Raff, N. S., & Goin-Kochel, R. P. (2018). Using Teacher Ratings to Investigate Developmental Regression as a Potential Indicator of School-Age Symptoms in Students with Autism Spectrum Disorder. *School Mental Health*, 10(1), 77–90.
- Mottron, L. (2017). Should we change targets and methods of early intervention in autism, in favor of a strengths-based education? *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(7), 815–825.
- Mullen, E. (1995). *The Mullen Scales of Early Learning*. Circle Pines, MN: American Guidance Service Inc.
- Ozonoff, S., Gangi, D., Hanzel, E. P., Hill, A., Hill, M. M., Miller, M., Schwichtenberg, A. J., et al. (2018). Onset patterns in autism: Variation across informants,

- methods, and timing. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(5), 788–797.
- Ozonoff, S., Iosif, A.-M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., Rogers, S. J., et al. (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.e1–2.
- Ozonoff, S., Li, D., Deprey, L., Hanzel, E. P., & Iosif, A.-M. (2018). Reliability of parent recall of symptom onset and timing in autism spectrum disorder. *Autism*, 22(7), 891–896.
- Parmeggiani, A., Corinaldesi, A., & Posar, A. (2019). Early features of autism spectrum disorder: A cross-sectional study. *Italian Journal of Pediatrics*, 45(1), 144.
- Pickles, A., Anderson, D. K., & Lord, C. (2014). Heterogeneity and plasticity in the development of language: A 17-year follow-up of children referred early for possible autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 55(12), 1354–1362.
- Pickles, A., Simonoff, E., Conti-Ramsden, G., Falcaro, M., Simkin, Z., Charman, T., Chandler, S., et al. (2009). Loss of language in early development of autism and specific language impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 50(7), 843–852.
- R Core Team. (2020). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.R-project.org>
- Shumway, S., Thurm, A., Swedo, S. E., Deprey, L., Barnett, L. A., Amaral, D. G., Rogers, S. J., et al. (2011). Brief report: Symptom onset patterns and functional outcomes in young children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(12), 1727–1732.
- Simonoff, E., Kent, R., Stringer, D., Lord, C., Briskman, J., Lukito, S., Pickles, A., et al. (2019). Trajectories in Symptoms of Autism and Cognitive Ability in Autism From Childhood to Adult Life: Findings From a Longitudinal Epidemiological

- Cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Retrieved March 23, 2020, from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856719322312>
- Sparrow, S. S., Balla, Rolf., & Cicchetti, D. V. (2005). *Vineland adaptive behavior scales* (2nd ed.). Circle Pines, MN.
- Tuchman, R. F., & Rapin, I. (1997). Regression in pervasive developmental disorders: Seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*, 99(4), 560–566.
- Wagner, R. K., Torgesen, J. K., & Rashotte, C. Alexander. (1999). *Comprehensive test of phonological processing: CTOPP*. Austin, TX: PRO-ED.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, David. (2003). *Wechsler intelligence scale for children* (4th ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wilson, S., Djukic, A., Shinnar, S., Dharmani, C., & Rapin, I. (2003). Clinical characteristics of language regression in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45(8), 508–514.
- Wodka, E. L., Mathy, P., & Kalb, L. (2013). Predictors of phrase and fluent speech in children with autism and severe language delay. *Pediatrics*, 131(4), e1128-1134.
- Zachor, D. A., & Ben-Itzhak, E. (2016). Specific Medical Conditions Are Associated with Unique Behavioral Profiles in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 410.
- Zwaigenbaum, L., Thurm, A., Stone, W., Baranek, G., Bryson, S., Iverson, J., Kau, A., et al. (2007). Studying the emergence of autism spectrum disorders in high-risk infants: Methodological and practical issues. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(3), 466–480.

Supplement 1

List of R packages used for the analyses

For built-in library (R Core Team, 2020)

- Logistic regressions: `glm()`
- Linear regressions: `lm()`
- ANOVA: `aov()`
- Kruskal-Wallis rank sum test: `kruskal.test()`
- Wilcoxon rank test: `wilcox.test()`
- Chi-squared test: `chisq.test()`

For specific packages:

- Cox proportionate hazards models:
 - R package “survival” (Therneau, 2015; Therneau & Grambsch, 2000)
`coxph()`

Supplementary references:

R Core Team. (2020). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.R-project.org>

Therneau, T. M. (2015). A Package for Survival Analysis in S. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=survival>

Therneau, T. M., & Grambsch, P. M. (2000). Modeling survival data: Extending the Cox model. Statistics for biology and health. New York: Springer.

Chapitre 4. Données supplémentaires

L'article présenté au chapitre précédent a permis de mettre en valeur le profil du développement de la communication verbale des enfants autistes ayant expérimenté une régression du langage. Ce chapitre vise à ajouter davantage de profondeur à l'étude, afin d'étayer le caractère atypique du développement de la communication de ces enfants en examinant les atypies de la communication associées avec une régression du langage et de mettre en perspective l'importance de ces signes dans la caractérisation du phénotype autistique. Il est complémentaire à l'article présenté précédemment.

Méthode

L'échantillon ainsi que les outils de mesures utilisés ont été décrits au chapitre précédent, dans l'article.

Atypies de la communication

Dans l'outil diagnostique ADI-R, un total de 21 items (items n^{os} 29 à 49 inclusivement), portent spécifiquement sur les atypies du langage et les habiletés communicatives (pour une liste exhaustive des sujets des items, voir la figure 6) (Lord et al., 1994). Ces items ont tous été relevés de façon *rétrospective* pour la période précédant l'évaluation courante ou la période de 4-5 ans. Ces mêmes items ont également été évalués pour la période *courante*, au moment de l'enrôlement dans la SSC.

Afin de déterminer lesquelles de ces atypies de la communication (items) sont associées au fait d'avoir vécu une régression du langage chez les enfants qui sont devenus des orateurs fluides, les analyses ont été limitées au sous-échantillon de participants ayant un langage fluide (tel que discuté dans l'article) et plus spécifiquement à ceux âgés de 6 ans ou plus (afin que les questions rétrospectives spécifiques à la période 4-5 ans soient valides). Cet échantillon était composé d'un total de 1167 participants, 136 régressifs, 1031 non-régressifs. Les items n^o 30 (« niveau actuel général de langage ») et n^o 41-courante (discours communicatif actuel) de l'ADI-R ont été exclus des analyses, parce qu'il s'agit de variables dont l'information, qui a été obtenue par l'ADOS, se devait d'être connue pour former l'échantillon; les participants devaient avoir un langage fluide à l'ADOS. Les items

n° 46-*courante* (« attention à la voix »), n° 47-*courante* (« imitation spontanée »), n° 48-*courante* (« jeux imaginatifs ») et n° 49-*courante* (« jeux imaginatifs avec des pairs ») ont été exclus en raison du grand nombre de données manquantes (1145, 575, 576 et 577 participants, respectivement). Le score de chaque item de l'ADI-R a été dichotomisé afin d'en faciliter l'analyse. La majorité des items sont évalués sur une échelle de 4, où un score supérieur à 2 est considéré comme une présence sans équivoque du signe en question. La dichotomisation des scores de l'ADI-R a été faite de façon conséquente, c'est-à-dire qu'un score de 2 ou moins a été considéré comme une absence de la présentation de l'atypie et un score supérieur à 2 comme une manifestation assurée de l'atypie.

Analyses

Des analyses de régressions logistiques multiples ont été utilisées pour déterminer les probabilités estimées d'avoir subi une régression du langage en présence de chaque atypie de la communication documentée par l'ADI-R. Dans un premier temps, les analyses ont été effectuées pour évaluer l'association de chaque atypie, individuellement, avec une historique de régression du langage. Une correction de Bonferroni a été appliquée afin d'établir le seuil de significativité conséquent à la répétition des analyses. Dans un deuxième temps, les analyses ont été effectuées en regroupant les atypies afin de déterminer la combinaison des signes la plus associés à la régression du langage chez les orateurs fluides. Pour ce faire, une procédure de sélection des variables *pas-à-pas* (*Stepwise*) (Bruce & Bruce, 2017) basée sur les critères d'information bayésienne (BIC) dans un modèle de régression logistique, suivie d'une analyse *Bootstrap* avec 1000 itérations a été effectuée; en utilisant la fonction « *boot.stepAIC()* » dans le logiciel statistique R (Rizopoulos, 2009). Il s'agit d'une méthode de sélection de variables qui combine successivement les variables indépendantes jusqu'à l'obtention de la combinaison de variables qui est la plus fortement associée à la variable dépendante. Ensuite, pour réduire le nombre de variables sélectionnées, la méthode se fait à rebours de façon à éliminer les variables qui n'ajoutent pas d'amélioration significative au modèle composé du maximum de variables. Les variables indépendantes retenues dans le modèle final sont conséquemment le regroupement de variables indépendantes qui contribuent le plus à l'explication de la variable dépendante. Afin de réduire le risque de faux positifs que

l'analyse pas-à-pas peut générer, les critères BIC plutôt que les critères d'information d'Akaike (AIC) ont été utilisés pour la sélection des variables (Dziak, Coffman, Lanza, Li, & Jermin, 2019). Tous les modèles ci-dessus ont été corrigés pour le NVIQ, l'âge à l'évaluation et le sexe.

Des analyses exploratoires de régressions linéaires ont été effectuées pour déterminer l'effet de la combinaison d'atypies de la communication sélectionnées par l'analyse pas-à-pas (conséquemment les plus associés à la régression du langage), sur les habiletés de langages/communication, l'intensité du phénotype autistique et le niveau d'intelligence des locuteurs fluides. Le nombre d'atypies que présente un participant a été considéré comme une variable indépendante catégorielle : présence d'une seule atypie, présence de deux atypies, présence de trois atypies, etc. Chaque équation a été contrôlée pour la linéarité, la normalité des résidus, l'homoscédasticité et la multicolinéarité. Les variables dépendantes ont subi les transformations nécessaires pour assurer le respect des conditions qu'implique un modèle de régression linéaire et ont ensuite été normalisées en score z. Les tailles d'effets estimées du nombre de combinaisons d'atypies de la communication sur les variables dépendantes d'intérêts ont été comparées par ANOVA, de façon à établir si une combinaison des atypies est associée à une variation de l'effet sur l'intensité du phénotype autistique/habiletés de communications/facultés cognitives. Les habiletés communicatives verbales ont été évaluées selon le score de langage communicatif expressif et réceptif au Vineland (VABS), alors que le niveau de langage a été mesuré par le résultat à l'évaluation du langage réceptif au PPVT et à la tâche de répétition des non-mots (NWR). L'intensité du phénotype autistique a été évaluée en fonction des sous-scores dans la dimension sociale ainsi que les comportements répétitifs et restreints (CRR) à l'ADI-R et l'ADOS module 3 (voir Lord et al. 1999, 2000; pour l'algorithme permettant la comptabilisation des sous-scores à l'ADOS). Le niveau d'intelligence a été évalué en fonction du quotient intellectuel verbal et non verbal, ainsi que le ratio du VIQ/NVIQ. Chaque régression linéaire a été corrigée pour le sexe, le NVIQ (excepté lorsque les scores de QI étaient les résultats) et l'âge (excepté lorsque la variable dépendante était normalisée pour l'âge).

Résultats

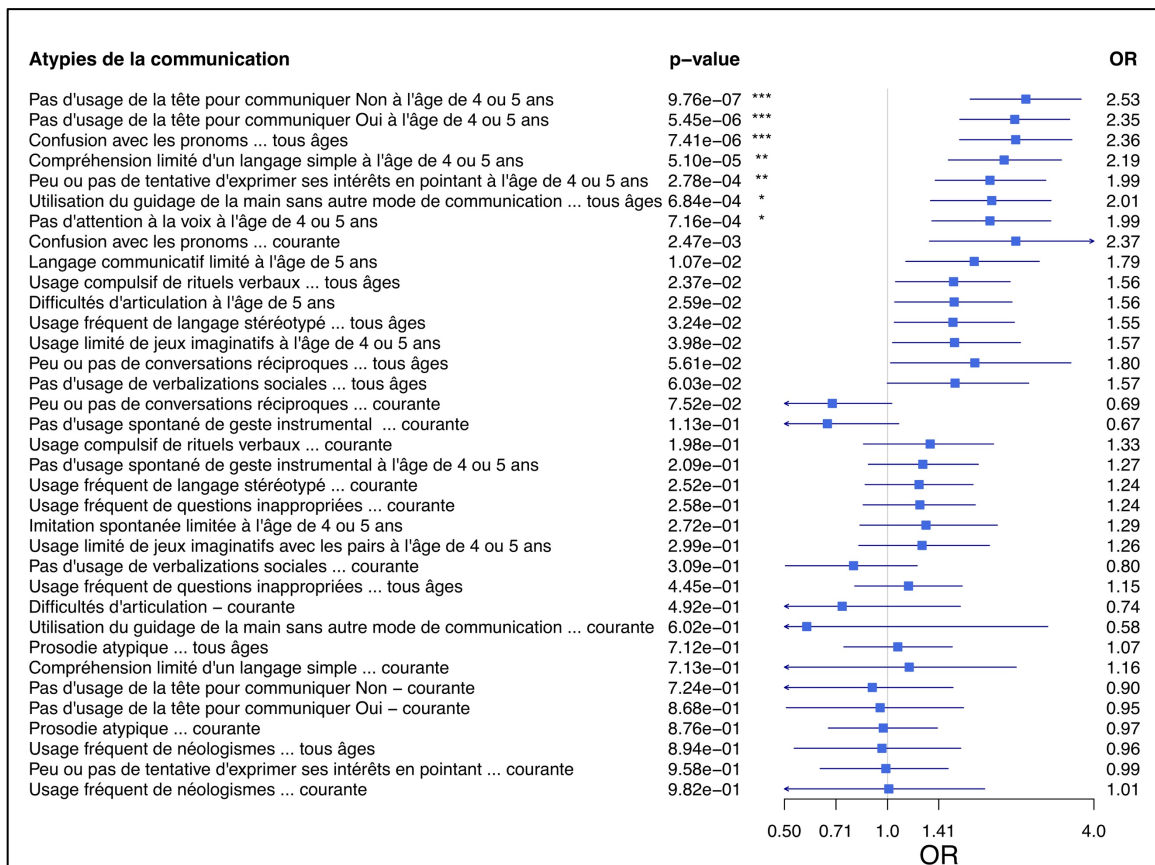
Atypies associées à une régression du langage chez les orateurs fluides

Au total, sept atypies communicatives ont augmenté de manière significative, de 1.99 à 2.53 fois, les chances d'avoir eu précédemment une régression du langage (Figure 6) : ne pas utiliser la tête pour communiquer « non » (OR = 2.53; 95% CI [1.7 – 3.7]; $p = 9.8e-7$) ou « oui » (OR = 2.35; 95% CI [1.6 – 3.4]; $p = 5.5e-6$) à l'âge de 4 ou 5 ans; avoir eu une confusion persistante avec les pronoms/produire des inversions pronominales (OR = 2.36; 95% CI [1.6 – 3.4]; $p = 7.4e-6$); avoir eu une compréhension limitée d'un langage simple à l'âge de 4 à 5 ans (OR = 2.2; 95% CI [1.5 – 3.2]; $p = 5.1e-5$); avoir peu ou pas de tentatives d'expression de ses intérêts en pointant vers l'âge de 4 à 5 ans (OR = 1.99; 95% CI [1.4 – 2.9]; $p = 2.8e-4$); utiliser le guidage de la main sans autre mode de communication (OR = 2.01, 95% CI [1.3 – 3.0]; $p = 6.8e-4$); et ne pas porter attention à la voix à l'âge de 4 à 5 ans (OR = 1.99; 95% CI [1.3 – 3.0]; $p = 7.2e-4$).

Combinaison des atypies associées à une régression du langage chez les orateurs fluides

La procédure *pas-à-pas* a permis de mettre en évidence la combinaison de trois atypies de la communication la plus associée à un antécédent de régression du langage : ne pas bouger la tête pour communiquer « non » à l'âge de 4 ou 5 ans (OR = 2.08; 95% CI [1.4 – 3.1]; $p = 2.3e-4$), avoir eu une confusion persistante avec les pronoms (OR = 1.91; 95% CI [1.3 – 2.8], $p = 9.4e-4$), et avoir eu une compréhension limitée du langage simple à l'âge de 4 ou 5 ans (OR = 1.86; 95% CI [1.3 – 2.8], $p = 2.4e-3$). Ce regroupement d'atypies de la communication représente la combinaison qui est la plus associée à une histoire de régression du langage qui s'est ensuivie par l'atteinte d'un langage fluide. Les enfants autistes qui présentent ces trois atypies ont une probabilité estimée, de 6.6 fois plus élevée (95% CI [3.4 – 13.1]; $p = 3.3e-8$) d'avoir eu une régression du langage que ceux qui ne présentent aucune de ces atypies, lorsque contrôlé pour le NVIQ, le sexe et l'âge. Un total de 30% des autistes avec un langage fluide auraient présenté un minimum de deux de ces atypies.

Figure 6. Atypies de la communication qui succèdent une régression du langage



*p=0.05; **p=0.01; ***p=0.001 Après correction de Bonferroni

Note : Probabilité d'avoir précédemment présenté une régression du langage lors d'une présentation subséquente d'atypies de la communication chez des orateurs fluides. Sept atypies ont augmenté de manière significative (de 1.99 à 2.53 fois) les chances d'avoir précédemment eu une régression du langage, indépendamment du NVIQ, de l'âge à l'évaluation et du sexe.

Les trois atypies sélectionnées par l'analyse pas-à-pas étaient parmi les cinq atypies les plus fortement associées à une histoire de régression, lorsqu'évaluées de façon indépendante (Figure 6). Elles sont également parmi les quatre atypies dont le niveau d'association est le plus significatif (Figure 6) lorsqu'évaluées de façon indépendante. L'analyse *Bootstrap* de 1000 itérations montre aussi une constance parmi les trois atypies les plus fréquemment sélectionnées avec la procédure par l'analyse pas-à-pas (Tableau 4).

Tableau 4. Analyse *Bootstrap* de 1000 itérations de la procédure de sélection de variables pas-à-pas

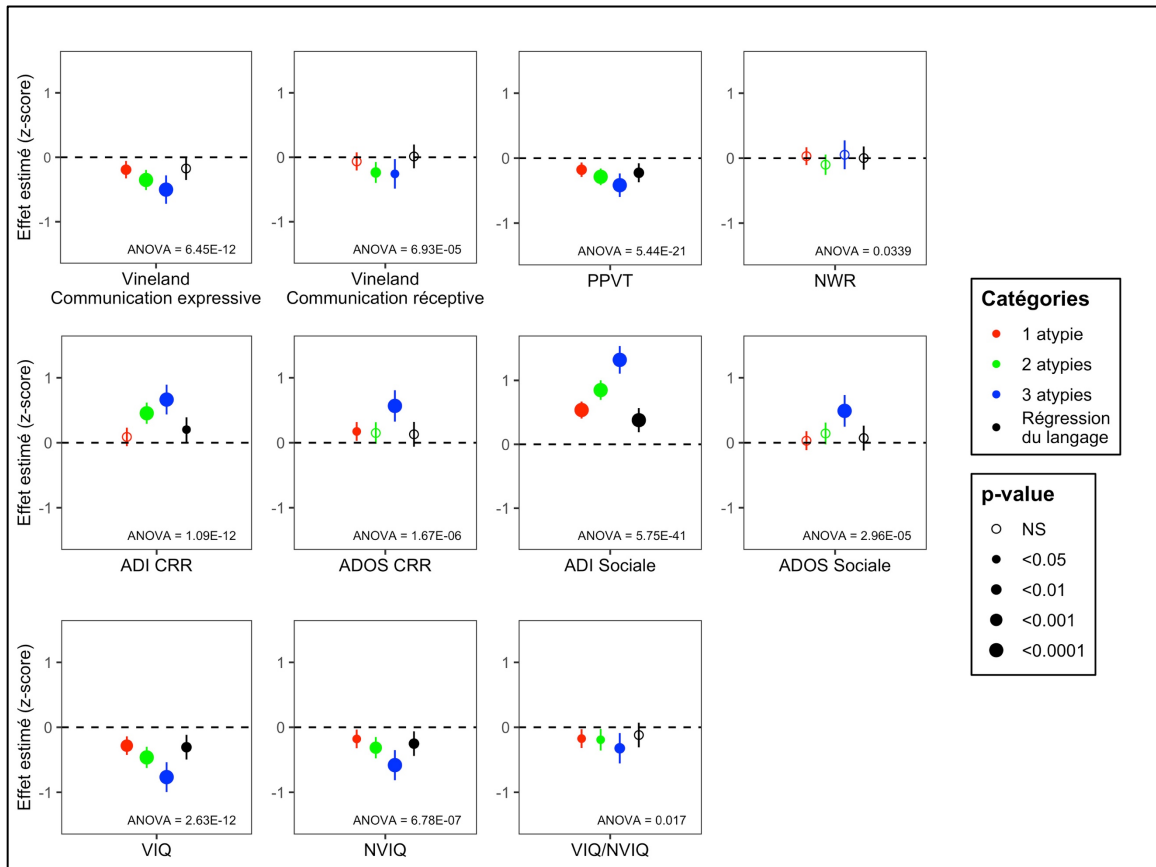
Atypies de la communication	% du nombre de fois sélectionné	% du nombre de fois significatif quand sélectionné	direction de l'effet
Confusion avec les pronoms – tous âges	69.7	100	+
Compréhension limitée d'un langage simple à l'âge de 4 ou 5 ans	54.7	100	+
Pas d'usage de la tête pour communiquer Non à l'âge de 4 ou 5 ans	38.7	100	+
Pas d'usage de la tête pour communiquer Oui à l'âge de 4 ou 5 ans	30.3	100	+
Utilisation du guidage de la main sans autre mode de communication – tous âges	26.7	100	+
Peu ou pas de tentative d'exprimer ses intérêts en pointant à l'âge de 4 ou 5 ans	21.8	100	+
Difficultés d'articulation à l'âge de 4 ou 5 ans	15.4	100	+
Pas d'attention à la voix à l'âge de 4 ou 5 ans	12.3	100	+
Usage fréquent de langage stéréotypé – tous âges	6.0	100	+
Usage limité de jeux imaginatifs à l'âge de 4 ou 5 ans	3.9	100	+
Pas d'usage spontané de geste instrumental à l'âge de 4 ou 5 ans	3.8	100	-
Peu ou pas de conversations réciproques – tous âges	3.7	100	+
Usage fréquent de néologismes – tous âges	3.5	100	-
Pas d'usage de verbalisations sociales – tous âges	2.8	100	+
Langage communicatif limité à l'âge de 5 ans	1.9	100	+
Usage fréquent de langage stéréotypé – tous âges	1.8	100	+
Imitation spontanée limitée à l'âge de 4 ou 5 ans	1.2	100	+
Prosodie atypique – tous âges	1.0	100	+/-
Usage limité de jeux imaginatifs avec les pairs à l'âge de 4 ou 5 ans	0.9	100	-
Usage fréquent de questions inappropriées – tous âges	0.6	100	+/-

Association entre la combinaison des atypies du langage et le phénotype autistique

L'évaluation de l'effet de la combinaison des trois atypies de la communication sur le phénotype autistique montre qu'un regroupement du nombre d'atypies est associé à une atteinte des habiletés de communications verbales et du langage réceptif, mais pas des compétences phonologiques mesurées à la tâche de répétition des non-mots (Figure 7). L'intensité du phénotype autistique dans les dimensions des comportements répétitifs et restreints (CRR) ainsi que sociaux est plus sévère lorsque les atypies sont combinées (Figure 7). Le niveau d'intelligence est également affecté négativement par le nombre d'atypies de la communication. Le ratio du VIQ/NVIQ montre également un effet marginal d'une meilleure performance à l'évaluation du NVIQ que le VIQ lorsque les atypies sont combinées (Figure 7). Une régression du langage est un moins bon prédicteur que la

combinaison des atypies pour l'ensemble des résultats d'intérêts (Figure 7). L'effet de la régression du langage est également montré à la Figure 5, et a été discuté dans l'article.

Figure 7. Effets estimés de la combinaison des atypies de la communication sélectionnées sur le phénotype autistique



^a Transformation logarithmique appliquée avant la normalisation

Note : Évaluation de l'effet de la combinaison des atypies de la communication sélectionnées par l'analyse de sélection pas-à-pas, sur les habiletés de communication verbales, l'intensité des domaines autistique et le niveau d'intelligence chez les locuteurs fluides. Le niveau de communication verbale a été évalué par le score de communication expressive et réceptive au Vineland (VABS). Le niveau de langage a été mesuré par le score de langage réceptif au PPVT et l'habileté à la tâche de répétition des non-mots (NWR). L'intensité du phénotype autistique a été évaluée en fonction du score à l'ADOS et l'ADI-R sur les dimensions des comportements répétitifs et restreints (CRR), ainsi que sociaux. Le niveau d'intelligence a été évalué en fonction du quotient intellectuel verbal (VIQ) et non verbal (NVIQ).

Chapitre 5. Discussion

L'article présenté a permis de mettre en évidence que le profil développemental de la communication verbale des autistes ayant expérimenté une régression du langage suit une trajectoire en *baïonnette*, c'est-à-dire marqué par un plateau de plusieurs années avec peu de progression du développement langagier, et suivi d'un rattrapage tardif leur permettant d'atteindre le même niveau que les autistes non régressifs. On estime que la quasi-totalité des autistes n'ayant pas de déficience intellectuelle (NVIQ>70) atteignent un niveau de communication verbale fluide, avant l'âge adulte, qu'ils aient eu une régression ou non. Les analyses complémentaires montrent que les autistes ayant expérimenté une régression du langage sont également plus enclins à présenter certaines atypies de la communication pendant leur développement. En effet, un antécédent de régression du langage a permis de mettre en évidence trois atypies de la communication qui, lorsque combinées, s'accompagnent d'une plus grande intensité de la manifestation des domaines du diagnostic autistique.

Importance sémiologique de la régression et du profil de développement du langage qui lui est associé

Le sous-ensemble de trois atypies de la communication (pas d'utilisation de la tête pour communiquer « non » à l'âge de 4 ou 5 ans, avoir une confusion persistante avec les pronoms, et avoir une compréhension limitée du langage simple à l'âge de 4 ou 5 ans), amplifie le risque qu'un enfant autiste ait présenté une régression du langage. Ces atypies sont, non seulement surreprésentées chez les enfants ayant expérimenté une régression du langage, mais sont également associées à un phénotype autistique plus intense. Tant les difficultés sur le plan des compétences communicatives et sociales que l'intensité des comportements répétitifs et restreints tendent à être plus sévères chez les enfants présentant une combinaison des atypies de la communication sélectionnées par la procédure pas-à-pas. Aussi, les difficultés sur le plan de la communication verbale sont distinctes des difficultés sur le plan phonologique, tel que démontré par l'absence d'association entre les habiletés communicatives et le score de répétition des non-mots. Ce résultat est contraire à ce qui serait attendu chez les enfants non autistes avec un trouble développemental du

langage (Bishop, 2006; Bishop, Snowling, Thompson, Greenhalgh, & and the CATALISE-2 consortium, 2017; Coady & Evans, 2008). En effet, bien que les autistes qui combinent les trois atypies ont un profil phénotypique plus intense et des difficultés verbales, leur habileté à la tâche de répétition des non-mots est conservée. Ceci appuie l'hypothèse voulant que les difficultés communicatives orales chez les autistes sont probablement distinctes sur le plan étiologique que celles des enfants avec un trouble développemental du langage (Pickles et al., 2009). Cette différence est potentiellement attribuable à une altération de la mémoire phonologique à court terme, une faculté centrale à la tâche de répétition des non-mots qui est généralement déficitaire chez les enfants avec un trouble développemental du langage et qui serait, au contraire, relativement bien conservée chez les autistes (Nadig & Mulligan, 2017). Il semble évident que cette différence puisse avoir une implication sur les stratégies d'apprentissage et d'acquisition du langage. Ce modèle explicatif est d'ailleurs cohérent avec une plus grande habileté de discrimination auditive des régularités structurales chez les autistes (Mottron et al., 2013; Mottron, Dawson, Soulières, Hubert, & Burack, 2006).

Une régression du langage était un signe rapporté dans les premières descriptions de l'autisme infantile (Kanner & Eisenberg, 1954; Matson & Minshawi, 2006). L'association de ce signe avec une présentation « classique » de l'autisme est d'autant plus supportée par le fait que, sous le DSM-IV, un historique de régression augmentait de plus du double les chances de recevoir un diagnostic de trouble autistique plutôt qu'un autre diagnostic des troubles envahissant du développement (Kalb et al. 2010). Il n'est donc pas surprenant que les trois atypies de la communication les plus associées à la régression du langage soient présentes chez des enfants avec un phénotype autistique plus intense. Ces signes sont potentiellement plus indicatifs d'un phénotype autistique franc. Conséquemment, une confusion avec les pronoms et un retard de langage fonctionnel étaient, tous deux, des signes qui ont été utilisés afin d'identifier l'autisme comme une condition distincte (Kanner, 1943; Rutter, 1978) et font partie des trois atypies les plus associées à la régression.

Les atypies sélectionnées sont cohérentes avec le profil de développement du langage en baïonnette. Il est plausible que la compréhension limitée du langage simple et l'absence de l'utilisation de la gestuelle de la tête pour communiquer à l'âge de 4 ou 5 ans

soient plus évidentes chez les enfants autistes régressifs. En effet, à cet âge ils sont au début de leur phase de rattrapage du langage communicatif et leurs compétences communicatives sont généralement limitées (Bernabei et al., 2007). À l'opposé, on estime qu'environ 50% des autistes sans déficience intellectuelle, n'ayant pas expérimenté une régression, ont déjà atteint un langage fluide à l'âge de 5 ans. Le fait qu'on rapporte plus souvent la présence d'inversions pronominales/de confusion persistante avec les pronoms chez les enfants ayant expérimenté une régression du langage, est également cohérente avec le fait que ce signe est probablement plus évident lors de la période de rattrapage de la communication verbale et indique potentiellement que le processus d'apprentissage du langage n'est pas stagnant bien qu'atypique chez ces enfants (Gernsbacher et al., 2016).

Même si la combinaison de trois atypies de la communication est 6.6 fois plus probable chez les autistes ayant eu une régression du langage, cette relation n'est pas exclusive. Or, il est important de souligner que le phénomène de régression du langage représente seulement la partie perceptible du phénomène de régression, chez ceux pour qui le phénomène est probablement plus évident (Ozonoff, Gangi, et al., 2018). Qui plus est, ceci n'exclut pas qu'un « phénotype régressif » puisse exister même dans l'absence d'une objectivation du phénomène par les parents (Ozonoff, Li, et al., 2018). La combinaison d'atypies associées à la régression est caractéristique d'un profil autistique plus intense, qui peut représenter jusqu'à 30% des enfants autistes qui sont parvenus à un langage fluide. Pour ces enfants, le processus permettant d'atteindre une fluidité verbale n'est pas uniquement retardé, mais aussi la qualité de sa progression est atypique. Il est possible qu'un phénomène régressif puisse être le marqueur d'une trajectoire développementale centrale à l'autisme (Ozonoff, Gangi, et al., 2018). Le profil développemental en baïonnette représenterait la progression « classique » des étapes de développement du langage en autisme et l'extrême comprendrait les « bloomers », c'est-à-dire les 7.5% à 10.7% des enfants autistes qui, après un important retard jusqu'à l'âge de trois ans, rattrapent de façon marquée leurs difficultés de communication et leurs habiletés sociales avant l'âge de 12 ans (Fountain et al., 2012).

En argumentant qu'un développement atypique du langage est central au phénotype autistique, la validité de la structuration actuelle du diagnostic dans le DSM-5 est remise en question. En effet, actuellement, un développement tardif du langage est considéré

comme garant d'un pronostic adaptatif plus pauvre. Or, ce que la régression et le profil en baïonnette mettent en évidence est que les habiletés sociocommunicatives au moment du diagnostic à un jeune âge peuvent paraître plus limitées, mais ne sont pas représentative du phénotype à l'adolescence, lorsque le Qi est connu. De plus, une atteinte du développement langagier est implicitement considérée comme une comorbidité selon les critères du DSM-5. Or, non seulement les difficultés langagières semblent distinctes au plan étiologique de celles des enfants avec un trouble développemental du langage, mais aussi le phénotype autistique associé avec un développement atypique du langage est plus intense. Il paraît incohérent que ce qui est considéré comme une comorbidité soit associé à un phénotype plus franc. La formulation diagnostique actuelle semble vouloir reconnaître l'hétérogénéité des profils langagiers au sein de la condition autistique en accordant le statut de spécificateur à une « altération du langage », mais élimine par le fait même la valeur diagnostique de cette caractéristique. Ignorer la pertinence de l'altération du développement langagier nuit à la validité de la construction diagnostique. Une meilleure organisation diagnostique en regard des profils langagiers apparaît comme une piste de solution à l'hétérogénéité et l'ambiguïté phénotypique croissante sous les critères actuels (Rødgaard et al., 2019).

Étiologie de la régression

Malgré de nombreuses hypothèses étiologiques de l'autisme, l'hypothèse génétique est la mieux supportée et la plus consensuelle (Amaral, 2017). Cependant, l'origine du phénomène régressif en autisme a fait l'objet de nombreuses hypothèses avec la perspective d'une cause externe plutôt qu'intrinsèque à la condition autistique (Boterberg et al., 2019). Or, lorsqu'une définition stricte est utilisée, un phénomène régressif est rapporté chez les autistes qui présentent un profil plus classique. En effet, comme montré dans ce mémoire, un trouble autistique est plus fréquemment diagnostiqué chez les individus qui ont expérimenté une régression du langage, comparativement aux autres troubles envahissant du développement (Kalb et al., 2010; Lance et al., 2014; Lord et al., 2004; Meilleur & Fombonne, 2009). De plus, la régression est associée avec un regroupement d'atypies de la communication, utilisées pour la reconnaissance du

diagnostic depuis les premières descriptions de l'autisme (Kanner, 1943). Bien qu'une régression franche ne soit pas rapportée par une majorité des parents, il ne s'agirait pas d'un phénomène atypique dans la condition. En effet, ce phénomène était déjà mentionné dans les premières descriptions (Kanner & Eisenberg, 1954; Lotter, 1966). Par ailleurs, les critères stricts de la définition de la régression, utilisés dans ce mémoire, ne font ressortir que l'éventail d'individus pour qui la régression est évidente et qui, sans surprise, tendent à montrer un phénotype plus franc. La perspective d'un continuum de régression d'habiletés sociocommunicatives chez la majorité des autistes, dont seulement la minorité avec un phénotype plus intense présenteraient une régression suffisamment importante pour être observée par les parents, semble l'hypothèse la plus cohérente (Ozonoff & Iosif, 2019). Les implications théoriques de cette position vis-à-vis la régression sont discutées plus loin. L'hypothèse d'une origine épileptique à la régression qui, malgré peu de support empirique (Barger et al., 2017), continue de susciter certains débats (Pearson et al., 2018), n'est pas supportée par les données de ce mémoire.

Pertinence clinique

Il est important de prendre en compte que le pronostic communicatif des enfants autistes est largement déterminé par les capacités cognitives non verbales (Anderson et al., 2007; Brignell et al., 2018; Pickles et al., 2014; Wodka et al., 2013). En effet, bien que le profil de développement du langage des autistes ayant eu une régression est atypique, à savoir un développement initial respectant les premiers jalons, suivi d'une régression/plateau et d'une récupération tardive, ce n'est pas le caractère atypique du développement qui est déterminant de leurs aptitudes communicatives verbales finales, mais plutôt leur capacité cognitive initiale. La régression est associée à une performance plus faible aux évaluations de quotient intellectuel, mais elle ne modifie pas l'effet du quotient intellectuel sur le pronostic communicatif verbal. L'intelligence est indépendante de la régression dans son habileté à influencer le pronostic, mais le processus ne l'est pas. Certains critiquent la distinction faite entre le quotient intellectuel et le phénomène de régression en argumentant qu'un quotient intellectuel plus faible est une particularité inhérente à l'autisme régressif (Gadow et al., 2017) et que corriger pour le quotient

intellectuel contribuerait à amoindrir l'évaluation de l'effet du phénomène régressif sur les habiletés communicatives (Dennis et al., 2009). Or, en clinique, il est primordial de pouvoir distinguer l'utilité pronostique du quotient intellectuel versus l'évènement régressif isolé, indépendamment de leur rapport étiologique. Un antécédent de régression peut, par ailleurs, informer le clinicien qu'une évaluation des fonctions cognitives devrait être faite afin de mieux cibler les attentes en regard du développement de la communication verbale, compte tenu de la comorbidité fréquente entre la régression du langage et la déficience intellectuelle (Bernabei et al., 2007; Mire et al., 2018; Rogers & DiLalla, 1990; Tuchman & Rapin, 1997; Zachor & Ben-Itzhak, 2016). En outre, l'obtention d'un quotient intellectuel normal indique que même si l'enfant autiste expérimente une régression du langage et un plateau d'acquisition de la communication verbale accompagné de nombreuses atypies de la communication, il est envisagé qu'il rattrapera subséquemment son retard. L'évaluation du quotient intellectuel sera, par ailleurs, à répéter dans le temps puisque les autistes ayant eu une régression ont tendance à voir la mesure de leur quotient intellectuel s'accroître (Simonoff et al., 2019). Cette tendance est potentiellement attribuable à une augmentation de leur performance plutôt que de leurs compétences lors des évaluations subséquentes (Courchesne, Girard, Jacques, & Soulières, 2019), une augmentation probablement due à l'amélioration conjointe de leurs habiletés sociocommunicatives.

Implication théorique

L'âge auquel survient la régression ou l'arrêt de la progression du développement communicatif nous laisse croire que les pertes linguistiques surviennent lorsque la maîtrise du langage est encore immature. Tel que soulevé par Clarke (2019), il s'agit probablement d'une perte de mots ou proto-mots pour lesquels la compréhension sémantique et la généralisation n'étaient pas complètement acquises. Cette perte est d'ailleurs parfois symboliquement considérée comme un échec à la flambée lexicale (Lord et al., 2004). Il est possible que la séquence du développement prélinguistique soit, elle aussi, atypique et qu'il s'agisse plutôt d'un développement atypique depuis les premières étapes de développement plutôt qu'un évènement spontané et abrupt qui interrompt un

développement initial jugé typique (Ozonoff & Iosif, 2019). Dans cette perspective, la « perte de langage » serait en fait une reconnaissance de l'inhabileté de l'enfant à transposer la production de proto-mots à un usage symbolique. Le langage « appris » est conséquemment superficiel (Clarke, 2019) et, puisque combiné à des difficultés importantes au plan social, apparaît majoritairement non communicatif (Landa et al., 2013). Bien que les premiers mots soient précoces chez les régressifs, il est possible que l'incapacité à utiliser le langage comme outil de communication nuise au développement de celui-ci (Nelson, 2009). Cette limitation de l'apprentissage apparaîtrait comme une régression ou un plateau développemental.

Le profil en baïonnette, mis en évidence par l'utilisation d'une définition stricte de la régression, est une formulation interprétative du développement des enfants ayant eu une régression du langage, mais qui ne leur est pas nécessairement exclusive. La stagnation du développement linguistique est rapportée chez de nombreux autistes qui n'ont pas eu une régression subjectivée par les parents (Rogers, 2004; Siperstein & Volkmar, 2004). En effet, ce profil s'inscrit parmi une variété importante de trajectoires de développement du langage en autisme dont la majorité partageraient une forme de latence initiale ou de plateau, suivie d'une phase de développement plus rapide (Anderson 2007; Landa et al., 2013; Pickles 2014), indépendamment du niveau final atteint. La régression apparaît comme étant le marqueur de l'extrême d'un continuum du développement langagier en autisme où le phénotype médian serait celui d'un plateau sans régression et le profil le moins atypique celui d'aucun retard de langage (Baird et al., 2008; Bernabei, et al., 2007; Lord, et al., 2004; Ozonoff et al., 2010, 2008; Wiggins, Rice, & Baio, 2009). Le développement du langage en baïonnette est en sorte un profil plus ou moins hétérogène qui se manifeste à des degrés variables, mais pour qui le plateau serait plus marqué chez les régressifs, comme l'a mis en valeur l'étude de Bernabei et al. (2007). Le plateau développemental s'accompagne de difficultés plus sévères sur le plan sociocommunicatif, et constitue l'émergence perceptible de la symptomatologie autistique. Il est possible que le phénomène régressif agisse comme marqueur d'un processus distinct d'acquisition du langage en autisme. Ce profil serait associé à un phénotype autistique plus franc et à un développement atypique de la communication verbale comme discuté précédemment. Le développement du langage en baïonnette, tel que décrit chez les régressifs soulève

conséquemment certains enjeux vis-à-vis les mécanismes considérés essentiels au développement du langage.

En effet, l'importance des habiletés sociales dans le développement de la communication et du langage est évidente chez les enfants neurotypiques et ce plus particulièrement au début du développement (Kuhl, Tsao, & Liu, 2003; Mundy & Gomes, 1998; Tomasello & Farrar, 1986; Tomasello, 1988). On suppose que les difficultés sociales limitent l'enfant autiste à pouvoir bien interpréter le contexte dans lequel le langage est utilisé (Boucher, 2012) et modulent conséquemment son expérience vis-à-vis le langage (Sterponi, de Kirby, & Shankey, 2015). L'enfant ne serait pas, par exemple, en mesure de bien interpréter des gestes comme celui de pointer un objet ou cibler le regard/l'attention du locuteur. L'importance de l'interaction sociale sur le développement subséquent du langage chez les autistes est cependant ambiguë, à savoir que certains vont probablement en être plus dépendants que d'autres (Kissine et al., 2019). Cette particularité s'accorde d'ailleurs avec l'observation que certains autistes arrivent à bien développer le langage malgré des atteintes sociopragmatiques persistantes (Deliens, Papastamou, Ruytenbeek, Geelhand, & Kissine, 2018; de Villiers, Fine, Ginsberg, Vaccarella, & Szatmari, 2007). Par ailleurs, dans une perspective populationnelle, les capacités d'interaction sociales restent un prédicteur du niveau de langage chez les autistes. Ceci n'empêche pas que les fondations des stratégies du développement initial du langage chez certains autistes puissent être potentiellement différentes des neurotypiques. L'apprentissage du langage chez certains autistes ne dépendrait pas, dans la même mesure que chez les enfants neurotypiques, de l'aspect interactionnel et nécessiterait davantage une exposition non interactionnelle au langage oral (Kissine et al., 2019) ou même au langage écrit (Ostrolenk, Forgeot d'Arc, Jelenic, Samson, & Mottron, 2017).

Le travail fait dans ce mémoire ne permet pas de conclure sur le mécanisme d'apprentissage de la communication orale qui est inhérente au profil en baïonnette. Il permet, cependant de statuer sur l'existence de ce profil d'acquisition distinct qui s'accompagne de difficultés plus sévères des habiletés sociales. La période de plateau est notamment marquée par de plus nombreuses atypies du langage, telle que la confusion persistante avec les pronoms, et sert d'argument en faveur d'une trajectoire atypique tant dans son profil évolutif que dans sa qualité. Chez ces enfants autistes, les difficultés sur le

plan des habiletés sociales affectent invariablement leur capacité à développer le langage et modulent leur traitement de l'information linguistique, ce qui les amènent fort probablement à utiliser des stratégies d'apprentissages différentes de celles des enfants typiques (Mottron et al., 2013). L'utilisation de stratégies « compensatoires » est, potentiellement, largement influencée par les facultés cognitives; un Qi élevé est associé à une plus grande chance d'avoir un rattrapage tardif des habiletés linguistique (Fountain et al., 2012).

Limites de l'étude

L'une des limites les plus importantes de cette étude est qu'il s'agit d'une étude transversale. De ce fait, il est implicitement supposé que les données obtenues de façon rétrospective (ex. : la régression, les atypies du langage) sont d'une valeur équivalente parmi tous les participants. Or, la période entre l'évènement et le rappel de celui-ci est susceptible d'influencer la fiabilité de la mesure (Hus et al., 2011; Lord et al., 2004). De plus, les connaissances sur le diagnostic sont en mesure d'influencer le souvenir, à savoir qu'il est plausible qu'un parent bien informé rapporte davantage de difficultés lors du développement de son enfant (Zwaigenbaum et al., 2007). Bien que ces biais soient conservateurs dans la première partie de cette étude (l'article), ils sont susceptibles d'amplifier l'effet observé de la combinaison des atypies de la communication sur l'intensité du phénotype autistique. L'âge à l'enrôlement a conséquemment été utilisé comme covariable dans les modèles linéaires afin de réduire l'effet du biais de mémoire. Une réplication de ces résultats dans une étude longitudinale serait nécessaire afin de confirmer la validité des résultats obtenus. Or, la méthode de sélection de variables pas-à-pas nécessite une grande taille d'échantillon, ce qui est plus difficile à obtenir pour une étude longitudinale. Cette étude rétrospective représente donc une première étape justifiée pour identifier la combinaison d'atypies de la communication associée au phénomène régressif.

La méthode utilisée pour mettre en valeur les atypies de la communication les plus associées à la régression (la méthode pas-à-pas) est un type d'analyse guidé par les

données. De ce fait, les résultats sont dépendants de l'échantillon utilisé et la force des associations ainsi que leur validité peuvent être influencées par un biais de sélection. De plus, l'échantillon n'est pas populationnel et est susceptible de sous-représenter les enfants autistes avec une déficience intellectuelle (Fischbach & Lord, 2010). Qui plus est, comme montré dans l'article et de façon consistante dans la littérature (Wodka et al., 2013), les enfants autistes avec un faible quotient intellectuel sont moins nombreux à atteindre un langage fluide, ce qui amplifie la sous-représentation de ces enfants dans l'échantillon utilisé dans ce chapitre; la banque de donnée utilisée de même que le sous-échantillon sont tous deux moins enclins à inclure les enfants avec un quotient intellectuel plus faible. L'analyse de sensibilité *Bootstrap*, se veut par ailleurs rassurante, vis-à-vis la consistance de la sélection des atypies de communication. Une démonstration, dans un échantillon populationnel, de l'association entre la combinaison des atypies de la communication et la régression du langage, de même que son effet sur l'intensité du phénotype autistique, permettrait de confirmer la validité des atypies sélectionnées.

Le choix d'utiliser les critères de l'ADI-R comme définition de la régression du langage est critiquable. Il est évident que le phénomène de régression n'est pas exclusif au langage (ex: Barger et al., 2013). Utiliser cette définition restrictive et ne pas inclure les autres formes de régression dans l'étude, limite notre habileté à caractériser le phénotype régressif. Cette étude ne permet pas de statuer sur la distinction phénotypique qui pourrait être associée aux différents types de régression, ni sur la valeur d'une régression prélinguistique versus une régression du langage. Bien qu'aucune certitude n'existe quant à l'association entre les différents types de régressions, l'inclusion des autistes ayant eu une régression autre qu'une régression du langage dans la catégorie des non-régressifs risque de diminuer les tailles d'effets obtenues. Or, la décision d'exclure les autres formes de régression a été motivée par trois arguments. D'abord, l'obtention de l'information sur la régression est obtenue de façon rétrospective et il appert que les informations sur la régression du langage recueillies sur la base de souvenirs sont plus fiables que celles obtenues pour les autres formes de régressions (Goldberg et al., 2008). Ce choix était ainsi judicieux considérant le modèle d'étude transversale. Ensuite, l'objectif de cette étude était, en partie, d'évaluer l'évolution langagière des enfants qui expérimentent une régression du langage. L'inclusion des autres types de régressions aurait affecté la qualité de

l'information à propos de l'atteinte des premières étapes développementales du langage puisque, comme montré, la régression du langage survient après un développement initial qui respecte les jalons attendus, une particularité qui n'est généralement pas vue dans les autres types de régressions (Meilleur & Fombonne, 2009). La caractérisation du langage en baïonnette n'aurait donc pas été aussi franche si les autres formes de régression avaient été incluses. Finalement, un des objectifs était d'apporter des informations aux parents qui s'inquiètent du pronostic de leur enfant qui aurait perdu leurs facultés langagières. L'inclusion des autres formes de régression n'aurait pas permis de répondre à cette question de façon précise.

Conclusion

En conclusion, ce mémoire a des implications cliniques et théoriques importantes. Il montre que, contrairement à ce qui était précédemment spéculé, les autistes ayant expérimentés une régression du langage n'ont pas un pronostic langagier plus sombre que leurs pairs non-régressifs. L'évaluation du quotient intellectuel non verbal reste un meilleur indicateur des habiletés sociocommunicatives futures qu'un antécédent de régression du langage. Cette étude soutient également que la majorité des enfants autistes sans déficience intellectuelle atteignent un niveau de langage fluide, qu'ils aient ou non subi une régression du langage. Le développement du langage des autistes ayant expérimenté une régression du langage est cependant atypique de par son profil en baïonnette et la surreprésentation d'atypies de la communication, dont trois sont potentiellement représentatives d'un phénotype autistique plus intense. La caractérisation de l'autisme dans sa forme prototypique a le potentiel de limiter l'augmentation continue de son hétérogénéité et de l'influence délétère qui en résulte sur notre capacité à construire des modèles mécanistiques de cette condition (Rødgaard et al., 2019).

Bibliographie

- Adrien, J. L., Perrot, A., Sauvage, D., Leddet, I., Larmande, C., Hameury, L., & Barthelemy, C. (1992). Early symptoms in autism from family home movies. Evaluation and comparison between 1st and 2nd year of life using I.B.S.E. scale. *Acta Paedopsychiatrica*, 55(2), 71-75.
- Amaral, D. G. (2017). Examining the Causes of Autism. *Cerebrum : The Dana Forum on Brain Science*, 2017, cer-01-17.
- American Psychiatric Association. (1986). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (Éd.). (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R* (3rd ed., rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (Éd.). (1998). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV ; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96* (4. ed., 7. print.). Washington, DC.
- American Psychiatric Association (Éd.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* (5th ed.). Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- Anderson, D. K., Lord, C., Risi, S., DiLavore, P. S., Shulman, C., Thurm, A., Welch, K., et al. (2007). Patterns of growth in verbal abilities among children with autism spectrum disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(4), 594-604.

- Asperger, H. (1944). Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117(1), 76-136.
- Bacon, E. C., Courchesne, E., Barnes, C. C., Cha, D., Pence, S., Schreibman, L., Stahmer, A. C., et al. (2018b). Rethinking the idea of late autism spectrum disorder onset. *Development and Psychopathology*, 30(2), 553-569.
- Baghdadli, A., Michelon, C., Pernon, E., Picot, M.-C., Miot, S., Sonié, S., Rattaz, C., et al. (2018a). Adaptive trajectories and early risk factors in the autism spectrum : A 15-year prospective study. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(11), 1455-1467.
- Baird, G., Charman, T., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., Carcani-Rathwell, I., et al. (2008). Regression, developmental trajectory and associated problems in disorders in the autism spectrum : The SNAP study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(10), 1827-1836.
- Barger, B. D., Campbell, J. M., & McDonough, J. D. (2013). Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders : A meta-analytic review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(4), 817-828.
- Barger, B. D., Campbell, J., & Simmons, C. (2017). The relationship between regression in autism spectrum disorder, epilepsy, and atypical epileptiform EEGs : A meta-analytic review. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 42(1), 45-60.
- Baron-Cohen, S., Allen, J., & Gillberg, C. (1992). Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 161, 839-843.

- Bartak, L., Rutter, M., & Cox, A. (1975). A Comparative Study of Infantile Autism and Specific Developmental Receptive Language Disorder : I. The Children. *The British Journal of Psychiatry*, *126*(2), 127-145.
- Bassano, D. (2010). L'acquisition du déterminant nominal en français : Une construction progressive et interactive de la grammaire. *CogniTextes. Revue de l'Association française de linguistique cognitive*, (Volume 5). Association française de linguistique cognitive (AFLiCo). Consulté juillet 14, 2020, à l'adresse <http://journals.openedition.org/cognitextes/315>
- Bassano, D., & van Geert, P. (2007). Modeling continuity and discontinuity in utterance length : A quantitative approach to changes, transitions and intra-individual variability in early grammatical development. *Developmental Science*, *10*(5), 588-612.
- Bennett, T. A., Szatmari, P., Georgiades, K., Hanna, S., Janus, M., Georgiades, S., Duku, E., et al. (2014). Language impairment and early social competence in preschoolers with autism spectrum disorders : A comparison of DSM-5 profiles. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*(11), 2797-2808.
- Bernabei, P., Cerquiglini, A., Cortesi, F., & D'Ardia, C. (2007). Regression versus no regression in the autistic disorder : Developmental trajectories. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *37*(3), 580-588.
- Bishop, D. V. M. (2006). What Causes Specific Language Impairment in Children? *Current Directions in Psychological Science*, *15*(5), 217-221.
- Bishop, D. V. M., Snowling, M. J., Thompson, P. A., Greenhalgh, T., & and the CATALISE-2 consortium. (2017). Phase 2 of CATALISE : A multinational and

- multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(10), 1068-1080.
- Bishop, S. L., Thurm, A., Farmer, C., & Lord, C. (2016). Autism Spectrum Disorder, Intellectual Disability, and Delayed Walking. *Pediatrics*, 137(3), e20152959.
- Bleuler, E. (1950). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Dementia praecox or the group of schizophrenias. Oxford, England: International Universities Press.
- Boterberg, S., Charman, T., Marschik, P. B., Bölte, S., & Roeyers, H. (2019). Regression in autism spectrum disorder : A critical overview of retrospective findings and recommendations for future research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102, 24-55.
- Boucher, J. (1976). Is Autism primarily a Language Disorder? *International Journal of Language & Communication Disorders*, 11(2), 135-143.
- Boucher, J. (2012). Research review : Structural language in autistic spectrum disorder - characteristics and causes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 53(3), 219-233.
- Boudreault, M.-C., Cabirol, É.-A., Trudeau, N., Poulin-Dubois, D., & Sutton, A. (2007). Les Inventaires MacArthur du Développement de la communication : Validité et données normatives préliminaires. [MacArthur Communicative Development Inventories: Validity and preliminary normative data.]. *Canadian Journal of Speech-Language Pathology and Audiology*, 31(1), 27-37.

- Boysson-Bardies, B. D., Sagart, L., & Durand, C. (1984). Discernible differences in the babbling of infants according to target language*. *Journal of Child Language*, *11*(1), 1-15.
- Bradley, C. C., Boan, A. D., Cohen, A. P., Charles, J. M., & Carpenter, L. A. (2016). Reported History of Developmental Regression and Restricted, Repetitive Behaviors in Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, *37*(6), 451-456.
- Braeutigam, S., Swithenby, S. J., & Bailey, A. J. (2008). Contextual integration the unusual way : A magnetoencephalographic study of responses to semantic violation in individuals with autism spectrum disorders. *European Journal of Neuroscience*, *27*(4), 1026-1036.
- Brignell, A., Williams, K., Jachno, K., Prior, M., Reilly, S., & Morgan, A. T. (2018). Patterns and Predictors of Language Development from 4 to 7 Years in Verbal Children With and Without Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *48*(10), 3282-3295.
- Brignell, A., Williams, K., Prior, M., Donath, S., Reilly, S., Bavin, E. L., Eadie, P., et al. (2017). Parent-reported patterns of loss and gain in communication in 1- to 2-year-old children are not unique to autism spectrum disorder. *Autism : The International Journal of Research and Practice*, *21*(3), 344-356.
- Brown, R. (1973). *A first language : The early stages*. A first language: The early stages (p. xx, 437). Oxford, England: Harvard U. Press.
- Bruce, P. C., & Bruce, A. (2017). *Practical statistics for data scientists : 50 essential concepts* (First edition.). Sebastopol, CA: O'Reilly.

- Bryson, S. E., Zwaigenbaum, L., Brian, J., Roberts, W., Szatmari, P., Rombough, V., & McDermott, C. (2007). A prospective case series of high-risk infants who developed autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(1), 12-24.
- Caraballo, R. H., Cejas, N., Chamorro, N., Kaltenmeier, M. C., Fortini, S., & Soprano, A. M. (2014). Landau–Kleffner syndrome : A study of 29 patients. *Seizure*, 23(2), 98-104.
- Cass, H. D., Sonksen, P. M., & McConachie, H. R. (1994). Developmental setback in severe visual impairment. *Archives of Disease in Childhood*, 70(3), 192-196.
- Charman, T. (1998). Specifying the Nature and Course of the Joint Attention Impairment in Autism in the Preschool Years: Implications for Diagnosis and Intervention. *Autism*, 2(1), 61–79.
- Charman, T., Baron-Cohen, S., Swettenham, J., Baird, G., Drew, A., & Cox, A. (2003). Predicting language outcome in infants with autism and pervasive developmental disorder. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 38(3), 265-285.
- Charman, T., Drew, A., Baird, C., & Baird, G. (2003). Measuring early language development in preschool children with autism spectrum disorder using the MacArthur Communicative Development Inventory (Infant Form). *Journal of Child Language*, 30(1), 213-236.
- Charman, T., Taylor, E., Drew, A., Cockerill, H., Brown, J.-A., & Baird, G. (2005). Outcome at 7 years of children diagnosed with autism at age 2 : Predictive validity of assessments conducted at 2 and 3 years of age and pattern of symptom

- change over time. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 46(5), 500-513.
- Chevrie Muller, C. (2004). *Le langage de l'enfant : Aspects normaux et pathologiques*. Paris: Masson.
- Christensen, D. L., Braun, K. V. N., Baio, J., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J. N., Daniels, J., et al. (2018). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 65(13), 1-23.
- Churchill, D. W. (1972). The relation of infantile autism and early childhood schizophrenia to developmental language disorders of childhood. *Journal of autism and childhood schizophrenia*, 2(2), 182-197.
- Clarke, K. A. (2019). A review of language regression in autism spectrum disorder and the role of language theories: Towards explanation. *Autism & Developmental Language Impairments*. <https://doi.org/10.1177/2396941519889227>
- Coady, J. A., & Evans, J. L. (2008). Uses and interpretations of non-word repetition tasks in children with and without specific language impairments (SLI). *International Journal of Language & Communication Disorders*, 43(1), 1-40.
- Courchesne, E., Carper, R., & Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*, 290(3), 337-344.
- Courchesne, V., Girard, D., Jacques, C., & Soulières, I. (2019). Assessing intelligence at autism diagnosis : Mission impossible? Testability and cognitive profile of

- autistic preschoolers. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(3), 845-856.
- Dale, N., & Salt, A. (2008). Social identity, autism and visual impairment (VI) in the early years. *British Journal of Visual Impairment*, 26(2), 135-146.
- Davidovitch, M., Glick, L., Holtzman, G., Tirosh, E., & Safir, M. P. (2000). Developmental regression in autism : Maternal perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(2), 113-119.
- Davidovitch, M., Levit-Binnun, N., Golan, D., & Manning-Courtney, P. (2015). Late diagnosis of autism spectrum disorder after initial negative assessment by a multidisciplinary team. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 36(4), 227-234.
- Dawson, G. (2011). Coming closer to describing the variable onset patterns in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(8), 744-746.
- De Giacomo, A., & Fombonne, E. (1998). Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 7(3), 131-136.
- Deliens, G., Papastamou, F., Ruytenbeek, N., Geelhand, P., & Kissine, M. (2018). Selective Pragmatic Impairment in Autism Spectrum Disorder : Indirect Requests Versus Irony. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(9), 2938-2952.
- DeMyer, M. K. (1975). The nature of the neuropsychological disability in autistic children. *Journal of autism and childhood schizophrenia*, 5(2), 109-128.

- Denckla, M. B. (1986). New diagnostic criteria for autism and related behavioral disorders—Guidelines for research protocols. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25(2), 221-224.
- Dennis, M., Francis, D. J., Cirino, P. T., Schachar, R., Barnes, M. A., & Fletcher, J. M. (2009). Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 15(3), 331-343.
- D'Entremont, B., Hains, S. M. J., & Muir, D. W. (1997). A demonstration of gaze following in 3- to 6-month-olds. *Infant Behavior and Development*, 20(4), 569-572.
- Duffy, F. H., Shankardass, A., McAnulty, G. B., Eksioglu, Y. Z., Coulter, D., Rotenberg, A., & Als, H. (2014). Corticosteroid therapy in regressive autism : A retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurology*, 14, 70.
- Dziak, J. J., Coffman, D. L., Lanza, S. T., Li, R., & Jermin, L. S. (2019). Sensitivity and specificity of information criteria. *Briefings in Bioinformatics*, 21(2), 553-565.
- Eigsti, I.-M., Bennetto, L., & Dadlani, M. B. (2007). Beyond pragmatics : Morphosyntactic development in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(6), 1007-1023.
- Eimas, P. D., Siqueland, E. R., Jusczyk, P., & Vigorito, J. (1971). Speech perception in infants. *Science (New York, N.Y.)*, 171(3968), 303-306.

- Eisenberg, L., & Kanner, L. (1956). Childhood schizophrenia; symposium, 1955. VI. Early infantile autism, 1943-55. *The American Journal of Orthopsychiatry*, 26(3), 556-566.
- Evans, B. (2013). How autism became autism : The radical transformation of a central concept of child development in Britain. *History of the Human Sciences*, 26(3), 3-31.
- Falkmer, T., Anderson, K., Falkmer, M., & Horlin, C. (2013). Diagnostic procedures in autism spectrum disorders : A systematic literature review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22(6), 329-340.
- Feldman, H. M. (2019). How Young Children Learn Language and Speech. *Pediatrics in Review*, 40(8), 398-411.
- Filipek, P. A., Accardo, P. J., Baranek, G. T., Cook, E. H., Dawson, G., Gordon, B., Gravel, J. S., et al. (1999). The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(6), 439-484.
- Fischbach, G. D., & Lord, C. (2010). The Simons Simplex Collection : A Resource for Identification of Autism Genetic Risk Factors. *Neuron*, 68(2), 192-195.
- Flaherty, D. K. (2011). The vaccine-autism connection : A public health crisis caused by unethical medical practices and fraudulent science. *The Annals of Pharmacotherapy*, 45(10), 1302-1304.
- Flensburg-Madsen, T., & Mortensen, E. L. (2018). Associations of Early Developmental Milestones With Adult Intelligence. *Child Development*, 89(2), 638-648.

- Fombonne, E., & Chakrabarti, S. (2001). No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*, *108*(4), E58.
- Fombonne, E. (2002). Prevalence of Childhood Disintegrative Disorder. *Autism*, *6*(2), 149-157.
- Fombonne, E., Zakarian, R., Bennett, A., Meng, L., & McLean-Heywood, D. (2006). Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada : Prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*, *118*(1), e139-150.
- Fountain, C., Winter, A. S., & Bearman, P. S. (2012). Six developmental trajectories characterize children with autism. *Pediatrics*, *129*(5), e1112-1120.
- Gadow, K. D., Perlman, G., & Weber, R. J. (2017). Parent-Reported Developmental Regression in Autism : Epilepsy, IQ, Schizophrenia Spectrum Symptoms, and Special Education. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *47*(4), 918-926.
- Gernsbacher, M. A., Morson, E. M., & Grace, E. J. (2016b). Language and Speech in Autism. *Annual Review of Linguistics*, *2*, 413-425.
- Ghidoni, B. B. Z. (2007). Rett Syndrome. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, *16*(3), 723-743.
- Gillberg, C., Steffenburg, S., & Schaumann, H. (1991). Is Autism More Common Now than Ten Years Ago? *British Journal of Psychiatry*, *158*(03), 403-409.
- Goin-Kochel, R. P., Esler, A. N., Kanne, S. M., & Hus, V. (2014). Developmental regression among children with autism spectrum disorder : Onset, duration, and effects on functional outcomes. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *8*(7), 890-898.

- Goin-Kochel, R. P., Mire, S. S., & Dempsey, A. G. (2015). Emergence of autism spectrum disorder in children from simplex families : Relations to parental perceptions of etiology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(5), 1451-1463.
- Goldberg, W. A., Osann, K., Filipek, P. A., Laulhere, T., Jarvis, K., Modahl, C., Flodman, P., et al. (2003). Language and other regression : Assessment and timing. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(6), 607-616.
- Goldberg, W. A., Thorsen, K. L., Osann, K., & Spence, M. A. (2008). Use of home videotapes to confirm parental reports of regression in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(6), 1136-1146.
- Halliday, M. a. K. (1990). The Place of Dialogue in Children's Construction of Meaning.
- Hansen, R. L., Ozonoff, S., Krakowiak, P., Angkustsiri, K., Jones, C., Deprey, L. J., Le, D.-N., et al. (2008). Regression in autism : Prevalence and associated factors in the CHARGE Study. *Ambulatory Pediatrics : The Official Journal of the Ambulatory Pediatric Association*, 8(1), 25-31.
- Harris, G. J., Chabris, C. F., Clark, J., Urban, T., Aharon, I., Steele, S., McGrath, L., et al. (2006). Brain activation during semantic processing in autism spectrum disorders via functional magnetic resonance imaging. *Brain and Cognition*, 61(1), 54-68.
- Helsmoortel, C., Vulto-van Silfhout, A. T., Coe, B. P., Vandeweyer, G., Rooms, L., van den Ende, J., Schuurs-Hoeijmakers, J. H. M., et al. (2014). A SWI/SNF related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP. *Nature genetics*, 46(4), 380-384.

- Hendry, C. N. (2000). Childhood disintegrative disorder : Should it be considered a distinct diagnosis? *Clinical Psychology Review*, 20(1), 77-90.
- Hoffman, J. (2019, mars 5). One More Time, With Big Data : Measles Vaccine Doesn't Cause Autism. *The New York Times*. Consulté mai 25, 2020, à l'adresse <https://www.nytimes.com/2019/03/05/health/measles-vaccine-autism.html>
- Hoshino, Y., Kaneko, M., Yashima, Y., Kumashiro, H., Volkmar, F. R., & Cohen, D. J. (1987). Clinical features of autistic children with setback course in their infancy. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 41(2), 237-245.
- Howlin, P. A. (1981). The effectiveness of operant language training with autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 11(1), 89-105.
- Hsu, H. J., & Bishop, D. V. M. (2011). Grammatical Difficulties in Children with Specific Language Impairment : Is Learning Deficient? *Human development*, 53(5), 264-277.
- Hudry, K., Leadbitter, K., Temple, K., Slonims, V., McConachie, H., Aldred, C., Howlin, P., et al. (2010). Preschoolers with autism show greater impairment in receptive compared with expressive language abilities. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 45(6), 681-690.
- Huerta, M., Bishop, S. L., Duncan, A., Hus, V., & Lord, C. (2012). Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 169(10), 1056-1064.

- Hughes, J. R. (2011). A review of the relationships between Landau–Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike–waves during sleep. *Epilepsy & Behavior*, *20*(2), 247-253.
- Hus, V., Taylor, A., & Lord, C. (2011). Telescoping of caregiver report on the Autism Diagnostic Interview - Revised : Telescoping on the ADI-R. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52*(7), 753-760.
- Jones, L. A., & Campbell, J. M. (2010). Clinical characteristics associated with language regression for children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *40*(1), 54-62.
- Jónsdóttir, S. L., Saemundsen, E., Antonsdóttir, I. S., Sigurdardóttir, S., & Ólason, D. (2011). Children diagnosed with autism spectrum disorder before or after the age of 6 years. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *5*(1), 175-184.
- Kaga, M., Inagaki, M., & Ohta, R. (2014). Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. *Brain & Development*, *36*(4), 284-286.
- Kalb, L. G., Law, J. K., Landa, R., & Law, P. A. (2010). Onset patterns prior to 36 months in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *40*(11), 1389-1402.
- Kamp-Becker, I., Smidt, J., Ghahreman, M., Heinzl-Gutenbrunner, M., Becker, K., & Remschmidt, H. (2010). Categorical and dimensional structure of autism spectrum disorders : The nosologic validity of Asperger Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *40*(8), 921-929.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, *2*, 217-250.

- Kanner, L., & Eisenberg, L. (1954). Notes on the follow-up studies of autistic children. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Psychopathological Association*, 227-239; discussion, 285-289.
- Kanner, L. (1944). Early infantile autism. *The Journal of Pediatrics*, 25(3), 211-217.
- Karousou, A., & López-Ornat, S. (2013). Prespeech vocalizations and the emergence of speech : A study of 1005 Spanish children. *The Spanish Journal of Psychology*, 16, E32.
- Kaufmann, W. E., Tierney, E., Rohde, C. A., Suarez-Pedraza, M. C., Clarke, M. A., Salorio, C. F., Bibat, G., et al. (2012). Social impairments in Rett syndrome : Characteristics and relationship with clinical severity. *Journal of intellectual disability research : JIDR*, 56(3), 233-247.
- Kaye, K., & Fogel, A. (1980). The temporal structure of face-to-face communication between mothers and infants. *Developmental Psychology*, 16(5), 454-464.
- Kelley, E., Paul, J. J., Fein, D., & Naigles, L. R. (2006). Residual language deficits in optimal outcome children with a history of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(6), 807-828.
- Kenan, N., Zachor, D. A., Watson, L. R., & Ben-Itzhak, E. (2019a). Semantic-Pragmatic Impairment in the Narratives of Children With Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in psychology*, 10, 2756-2756.
- Kissine, M., Luffin, X., Aiad, F., Bourourou, R., Deliens, G., & Gaddour, N. (2019). Noncolloquial Arabic in Tunisian Children With Autism Spectrum Disorder : A Possible Instance of Language Acquisition in a Noninteractive Context:

- Noncolloquial Arabic in Tunisian Children With Autism. *Language Learning*, 69(1), 44-70.
- Kjelgaard, M. M., & Tager-Flusberg, H. (2001). An Investigation of Language Impairment in Autism : Implications for Genetic Subgroups. *Language and Cognitive Processes*, 16(2-3), 287-308.
- Klin, A., Chawarska, K., Paul, R., Rubin, E., Morgan, T., Wiesner, L., & Volkmar, F. (2004). Autism in a 15-month-old child. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1981-1988.
- Kobayashi, R., & Murata, T. (1998). Setback phenomenon in autism and long-term prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98(4), 296-303.
- Kolvin, I. (1971). Psychoses in childhood—A comparative study. Dans Michael Rutter (Éd.), *Infantile autism : Concepts, characteristics and treatment* (p. 7-26). Présenté à Study Group on Infantile Autism, Edinburgh, London: Churchill Livingstone.
- Koning, C., & Magill-Evans, J. (2001). Social and language skills in adolescent boys with Asperger syndrome. *Autism : The International Journal of Research and Practice*, 5(1), 23-36.
- Kover, S. T., Edmunds, S. R., & Ellis Weismer, S. (2016). Ages of Language Milestones as Predictors of Developmental Trajectories in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(7), 2501-2507.
- Kuhl, P. K. (2004). Early language acquisition : Cracking the speech code. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5(11), 831-843.

- Kuhl, P. K., Tsao, F.-M., & Liu, H.-M. (2003). Foreign-language experience in infancy : Effects of short-term exposure and social interaction on phonetic learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(15), 9096-9101.
- Kurita, H. (1985). Infantile autism with speech loss before the age of thirty months. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, *24*(2), 191-196.
- Kurita, H., Kita, M., & Miyake, Y. (1992). A comparative study of development and symptoms among disintegrative psychosis and infantile autism with and without speech loss. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *22*(2), 175-188.
- Kurita, H., Koyama, T., Setoya, Y., Shimizu, K., & Osada, H. (2004). Validity of childhood disintegrative disorder apart from autistic disorder with speech loss. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *13*(4), 221-226.
- Lam, K. S. L., Bodfish, J. W., & Piven, J. (2008). Evidence for three subtypes of repetitive behavior in autism that differ in familiarity and association with other symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*(11), 1193-1200.
- Lance, E. I., York, J. M., Lee, L. C., & Zimmerman, A. W. (2014). Association between regression and self injury among children with autism. *Research in Developmental Disabilities*, *35*(2), 408-413.
- Landa, R. J., Gross, A. L., Stuart, E. A., & Faherty, A. (2013). Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders : The first 3 years. *Child Development*, *84*(2), 429-442.
- Landau, W. M., & Kleffner, F. R. (1957). Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*, *7*(8), 523-530.

- Lavås, J., Slotte, A., Jochym-Nygren, M., Doorn, P. J. van, & Engerström, I. W. (2006). Communication and eating proficiency in 125 females with Rett syndrome : The Swedish Rett center survey. *Disability and Rehabilitation*, 28(20), 1267-1279.
- Le Couteur, A., Haden, G., Hammal, D., & McConachie, H. (2008). Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments : The ADI-R and the ADOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(2), 362-372.
- Lombardo, M. V., Lai, M.-C., & Baron-Cohen, S. (2019). Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Molecular Psychiatry*, 24(10), 1435-1450.
- Lord, C. (1995). Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 36(8), 1365-1382.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., & RISI, S. A. (1999). Autismm Diagnostic Observation Schedule-WPS (ADOS-WPS). *Los Angeles, CA: Western Psychological Services*.
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (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.
- Lord, C., Shulman, C., & DiLavore, P. (2004). Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 45(5), 936-955.

- Lord, C., & Bishop, S. L. (2015). Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Annual Review of Clinical Psychology, 11*, 53-70.
- Lord, C., Petkova, E., Hus, V., Gan, W., Lu, F., Martin, D. M., Ousley, O., et al. (2012). A Multisite Study of the Clinical Diagnosis of Different Autism Spectrum Disorders. *Archives of General Psychiatry, 69*(3), 306-313. American Medical Association.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, Jr., E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., Pickles, A., et al. (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.
- Lotter, V. (1966). Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social psychiatry, 1*(3), 124-135.
- Luyster, R., Lopez, K., & Lord, C. (2007). Characterizing communicative development in children referred for autism spectrum disorders using the MacArthur-Bates Communicative Development Inventory (CDI). *Journal of Child Language, 34*(3), 623-654.
- Luyster, R., Richler, J., Risi, S., Hsu, W.-L., Dawson, G., Bernier, R., Dunn, M., et al. (2005). Early regression in social communication in autism spectrum disorders : A CPEA Study. *Developmental Neuropsychology, 27*(3), 311-336.
- Madsen, K. M., Hviid, A., Vestergaard, M., Schendel, D., Wohlfahrt, J., Thorsen, P., Olsen, J., et al. (2002). A Population-Based Study of Measles, Mumps, and

- Rubella Vaccination and Autism. *New England Journal of Medicine*, 347(19), 1477-1482.
- Malek, M., Ashraf-Ganjouei, A., Moradi, K., Bagheri, S., Mohammadi, M.-R., & Akhondzadeh, S. (2020). Prednisolone as Adjunctive Treatment to Risperidone in Children With Regressive Type of Autism Spectrum Disorder : A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Neuropharmacology*, 43(2), 39–45.
- de Marchena, A., & Miller, J. (2017). « Frank » presentations as a novel research construct and element of diagnostic decision-making in autism spectrum disorder. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research*, 10(4), 653-662.
- Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N., & Guastella, A. J. (2017). An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neuroscience Bulletin*, 33(2), 183-193.
- Matarazzo, E. B. (2002). Treatment of late onset autism as a consequence of probable autoimmune processes related to chronic bacterial infection. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 3(3), 162-166.
- Matson, J. L., & Mahan, S. (2009). Current status of research on childhood disintegrative disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3(4), 861-867.
- Matson, J. L., & Minshawi, N. F. (2006). History and Development of Autism Spectrum Disorders. *Early intervention for autism spectrum disorders : A critical analysis*, Early intervention for autism spectrum disorders: A critical analysis (p. 1-22). New York, NY, US: Elsevier Science.

- Matson, J. L., Wilkins, J., & Fodstad, J. C. (2010). Children with autism spectrum disorders : A comparison of those who regress vs. those who do not. *Developmental Neurorehabilitation, 13*(1), 37-45.
- Mayo, J., Chlebowski, C., Fein, D. A., & Eigsti, I.-M. (2013). Age of first words predicts cognitive ability and adaptive skills in children with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 43*(2), 253-264.
- McCleery, J. P., Ceponiene, R., Burner, K. M., Townsend, J., Kinnear, M., & Schreibman, L. (2010). Neural correlates of verbal and nonverbal semantic integration in children with autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 51*(3), 277-286.
- McGlashan, T. H. (2011). Eugen Bleuler : Centennial anniversary of his 1911 publication of Dementia Praecox or the group of schizophrenias. *Schizophrenia Bulletin, 37*(6), 1101-1103.
- McMurray, B. (2007). Defusing the Childhood Vocabulary Explosion. *Science, 317*(5838), 631-631.
- Mehra, C., Sil, A., Hedderly, T., Kyriakopoulos, M., Lim, M., Turnbull, J., Happe, F., et al. (2019). Childhood disintegrative disorder and autism spectrum disorder : A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology, 61*(5), 523-534.
- Meilleur, A.-A. S., & Fombonne, E. (2009). Regression of language and non-language skills in pervasive developmental disorders. *Journal of Intellectual Disability Research, 53*(2), 115-124.

- Miller, M., Iosif, A.-M., Hill, M., Young, G. S., Schwichtenberg, A. J., & Ozonoff, S. (2017). Response to Name in Infants Developing Autism Spectrum Disorder : A Prospective Study. *The Journal of pediatrics*, *183*, 141-146.e1.
- Mire, S. S., Anderson, J. R., Manis, J. K., Hughes, K. R., Raff, N. S., & Goin-Kochel, R. P. (2018). Using Teacher Ratings to Investigate Developmental Regression as a Potential Indicator of School-Age Symptoms in Students with Autism Spectrum Disorder. *School Mental Health*, *10*(1), 77-90.
- Mordekar, S. R., Prendergast, M., Chattopadhyay, A. K., & Baxter, P. S. (2009). Corticosteroid treatment of behaviour, language and motor regression in childhood disintegrative disorder. *European journal of paediatric neurology : EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, *13*(4), 367-369.
- Mottron, L., Belleville, S., & Ménard, E. (1999). Local bias in autistic subjects as evidenced by graphic tasks : Perceptual hierarchization or working memory deficit? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *40*(5), 743-755.
- Mottron, L. (2017). Should we change targets and methods of early intervention in autism, in favor of a strengths-based education? *European Child & Adolescent Psychiatry*, *26*(7), 815-825.
- Mottron, L., Bouvet, L., Bonnel, A., Samson, F., Burack, J. A., Dawson, M., & Heaton, P. (2013). Veridical mapping in the development of exceptional autistic abilities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(2), 209-228.

- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism : An update, and eight principles of autistic perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 27-43.
- Mundy, P., & Gomes, A. (1998). Individual differences in joint attention skill development in the second year. *Infant Behavior and Development*, 21(3), 469-482.
- Nadig, A., & Mulligan, A. (2017). Intact non-word repetition and similar error patterns in language-matched children with autism spectrum disorders : A pilot study. *Journal of Communication Disorders*, 66, 13-21.
- Nelson, K. (2009). Wittgenstein and contemporary theories of word learning. *New Ideas in Psychology, Mind, Meaning, and Language: Wittgenstein's Relevance for Psychology*, 27(2), 275-287.
- Neul, J. L., Kaufmann, W. E., Glaze, D. G., Christodoulou, J., Clarke, A. J., Bahi-Buisson, N., Leonard, H., et al. (2010). Rett Syndrome : Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Annals of neurology*, 68(6), 944-950.
- Nevill, R., Hedley, D., Uljarević, M., Sahin, E., Zadek, J., Butter, E., & Mulick, J. A. (2019). Language profiles in young children with autism spectrum disorder : A community sample using multiple assessment instruments. *Autism : The International Journal of Research and Practice*, 23(1), 141-153.
- Nordahl, C. W., Lange, N., Li, D. D., Barnett, L. A., Lee, A., Buonocore, M. H., Simon, T. J., et al. (2011). Brain enlargement is associated with regression in preschool-age boys with autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(50), 20195-20200.

- Norrelgen, F., Fernell, E., Eriksson, M., Hedvall, Å., Persson, C., Sjölin, M., Gillberg, C., et al. (2015). Children with autism spectrum disorders who do not develop phrase speech in the preschool years. *Autism : The International Journal of Research and Practice, 19*(8), 934-943.
- Ofner, M., & Agence de santé publique du Canada. (2018). *Autism spectrum disorder among children and youth in Canada 2018 : A report of the National Autism Spectrum Disorder Surveillance System*. Consulté septembre 22, 2018, à l'adresse http://epe.lac-bac.gc.ca/100/201/301/weekly_acquisitions_list-ef/2018/18-14/publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP35-100-2018-eng.pdf
- Ostrolenk, A., Forgeot d'Arc, B., Jelenic, P., Samson, F., & Mottron, L. (2017). Hyperlexia : Systematic review, neurocognitive modelling, and outcome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 79*, 134-149.
- Ozonoff, S., Gangi, D., Hanzel, E. P., Hill, A., Hill, M. M., Miller, M., Schwichtenberg, A. J., et al. (2018). Onset patterns in autism : Variation across informants, methods, and timing. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research, 11*(5), 788-797.
- Ozonoff, S., Heung, K., Byrd, R., Hansen, R., & Hertz-Picciotto, I. (2008). The onset of autism : Patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research, 1*(6), 320-328.

- Ozonoff, S., & Iosif, A.-M. (2019). Changing conceptualizations of regression : What prospective studies reveal about the onset of autism spectrum disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 100*, 296-304.
- Ozonoff, S., Iosif, A.-M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., Rogers, S. J., et al. (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.e1-2.
- Ozonoff, S., Iosif, A.-M., Young, G. S., Hepburn, S., Thompson, M., Colombi, C., Cook, I. C., et al. (2011). Onset patterns in autism : Correspondence between home video and parent report. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 50*(8), 796-806.e1.
- Ozonoff, S., Li, D., Deprey, L., Hanzel, E. P., & Iosif, A.-M. (2018). Reliability of parent recall of symptom onset and timing in autism spectrum disorder. *Autism, 22*(7), 891-896.
- Ozonoff, S., Williams, B. J., & Landa, R. (2005). Parental report of the early development of children with regressive autism : The delays-plus-regression phenotype. *Autism : The International Journal of Research and Practice, 9*(5), 461-486.
- Ozonoff, S., Young, G. S., Landa, R. J., Brian, J., Bryson, S., Charman, T., Chawarska, K., et al. (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, 56*(9), 988-998.

- Parmeggiani, A., Corinaldesi, A., & Posar, A. (2019). Early features of autism spectrum disorder : A cross-sectional study. *Italian Journal of Pediatrics*, *45*(1), 144.
- Patten, E., Belardi, K., Baranek, G. T., Watson, L. R., Labban, J. D., & Oller, D. K. (2014). Vocal patterns in infants with Autism Spectrum Disorder : Canonical babbling status and vocalization frequency. *Journal of autism and developmental disorders*, *44*(10), 2413-2428.
- Pearl, P. L., Carrazana, E. J., & Holmes, G. L. (2001). The Landau-Kleffner Syndrome. *Epilepsy Currents*, *1*(2), 39-45.
- Pearson, N., Charman, T., Happé, F., Bolton, P. F., & McEwen, F. S. (2018). Regression in autism spectrum disorder : Reconciling findings from retrospective and prospective research. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research*, *11*(12), 1602-1620.
- Pegg, J. E., Werker, J. F., & McLeod, P. J. (1992). Preference for infant-directed over adult-directed speech : Evidence from 7-week-old infants. *Infant Behavior and Development*, *15*(3), 325-345.
- Pickles, A., Anderson, D. K., & Lord, C. (2014). Heterogeneity and plasticity in the development of language : A 17-year follow-up of children referred early for possible autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *55*(12), 1354-1362.
- Pickles, A., Simonoff, E., Conti-Ramsden, G., Falcaro, M., Simkin, Z., Charman, T., Chandler, S., et al. (2009). Loss of language in early development of autism and specific language impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *50*(7), 843-852.

- Pierce, K., Gazestani, V. H., Bacon, E., Barnes, C. C., Cha, D., Nalabolu, S., Lopez, L., et al. (2019). Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA pediatrics*, 173(6), 578-587.
- Rapin, I., & Dunn, M. (2003). Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. *Brain & Development*, 25(3), 166-172.
- Redcay, E., & Courchesne, E. (2005). When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biological Psychiatry*, 58(1), 1-9.
- Richler, J., Luyster, R., Risi, S., Hsu, W.-L., Dawson, G., Bernier, R., Dunn, M., et al. (2006). Is there a « regressive phenotype » of Autism Spectrum Disorder associated with the measles-mumps-rubella vaccine? A CPEA Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(3), 299-316.
- Rizopoulos, D. (2009). *Bootstrap stepAIC*. CRAN. Consulté à l'adresse <https://cran.r-project.org/web/packages/bootStepAIC/bootStepAIC.pdf>
- Rødgaard, E.-M., Jensen, K., Vergnes, J.-N., Soulières, I., & Mottron, L. (2019). Temporal Changes in Effect Sizes of Studies Comparing Individuals With and Without Autism : A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(11), 1124.
- Rogers, S. J., & DiLalla, D. L. (1990). Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29(6), 863-872.
- Rogers, S. J. (2004). Developmental regression in autism spectrum disorders. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 10(2), 139-143.

- Rutter, M. (1968). Concepts of autism : A review of research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 9(1), 1-25.
- Rutter, M. (1978). Diagnosis and definition of childhood autism. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 8(2), 139-161.
- Rutter, M., & Bartak, L. (1971). Causes of infantile autism : Some considerations from recent research. *Journal of autism and childhood schizophrenia*, 1(1), 20-32.
- Rutter, M., & Lockyer, L. (1967). A Five to Fifteen Year Follow-up Study of Infantile Psychosis : I. Description of Sample. *The British Journal of Psychiatry*, 113(504), 1169-1182.
- Ruvolo, P., Messinger, D., & Movellan, J. (2015). Infants Time Their Smiles to Make Their Moms Smile. *PloS one*, 10(9), e0136492-e0136492.
- Saalasti, S., Lepistö, T., Toppila, E., Kujala, T., Laakso, M., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., et al. (2008). Language abilities of children with Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(8), 1574-1580.
- Scott, O., Shi, D., Andriashek, D., Clark, B., & Goetz, H. R. (2017). Clinical clues for autoimmunity and neuroinflammation in patients with autistic regression. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(9), 947-951.
- Seung, H. K. (2007). Linguistic characteristics of individuals with high functioning autism and Asperger syndrome. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 21(4), 247-259.
- Shattuck, P. T., Durkin, M., Maenner, M., Newschaffer, C., Mandell, D. S., Wiggins, L., Lee, L.-C., et al. (2009). The Timing of Identification among Children with an Autism Spectrum Disorder : Findings from a Population-Based Surveillance

- Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(5), 474-483.
- Shenoy, S., Arnold, S., & Chatila, T. (2000). Response to steroid therapy in autism secondary to autoimmune lymphoproliferative syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 136(5), 682-687.
- Short, A. B., & Schopler, E. (1988). Factors relating to age of onset in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18(2), 207-216.
- Simion, F., & Giorgio, E. D. (2015). Face perception and processing in early infancy : Inborn predispositions and developmental changes. *Frontiers in psychology*, 6, 969-969.
- Simonoff, E., Kent, R., Stringer, D., Lord, C., Briskman, J., Lukito, S., Pickles, A., Charman, T., & Baird, G. (2019). Trajectories in Symptoms of Autism and Cognitive Ability in Autism From Childhood to Adult Life: Findings From a Longitudinal Epidemiological Cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, S0890-8567(19)32231-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.11.020>
- Siperstein, R., & Volkmar, F. (2004). Brief report : Parental reporting of regression in children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(6), 731-734.
- Smeets, E. E. J., Pelc, K., & Dan, B. (2012). Rett Syndrome. *Molecular Syndromology*, 2(3-5), 113-127.
- Smith-Young, J., Chafe, R., & Audas, R. (2020). "Managing the Wait": Parents' Experiences in Accessing Diagnostic and Treatment Services for Children and

- Adolescents Diagnosed With Autism Spectrum Disorder. Health services insights, 13, 1178632920902141. <https://doi.org/10.1177/1178632920902141>
- Spencer, P. E. (2011). Prelinguistic Communication. Dans S. Goldstein & J. A. Naglieri (Éds.), *Encyclopedia of Child Behavior and Development* (p. 1145-1146). Boston, MA: Springer US. Consulté à l'adresse https://doi.org/10.1007/978-0-387-79061-9_2218
- Stefanatos, G. A. (2008). Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychology Review*, 18(4), 305-319.
- Stefanatos, G. A., Grover, W., & Geller, E. (1995). Case study : Corticosteroid treatment of language regression in pervasive developmental disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(8), 1107-1111.
- Stenberg, N., Bresnahan, M., Gunnes, N., Hirtz, D., Hornig, M., Lie, K. K., Lipkin, W. I., et al. (2014). Identifying children with autism spectrum disorder at 18 months in a general population sample. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 28(3), 255-262.
- Sterponi, L., de Kirby, K., & Shankey, J. (2015). Rethinking language in autism. *Autism*, 19(5), 517-526.
- Streeter, L. A. (1976). Language perception of 2-month-old infants shows effects of both innate mechanisms and experience. *Nature*, 259(5538), 39-41.
- Szatmari, P. (1992). A review of the DSM-III-R criteria for autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22(4), 507-523.
- Tager-Flusberg, H. (1981). On the nature of linguistic functioning in early infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 11(1), 45-56.

- Tager-Flusberg, H., & Kasari, C. (2013). Minimally Verbal School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder : The Neglected End of the Spectrum. *Autism Research, 6*(6), 468-478.
- Tager-Flusberg, H., Paul, R., & Lord, C. (2005). Language and Communication in Autism. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders : Diagnosis, development, neurobiology, and behavior, Vol. 1, 3rd ed.* (p. 335-364). Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc.
- Tammimies, K. (2019). Genetic mechanisms of regression in autism spectrum disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 102*, 208-220.
- The Editors of The Lancet. (2010). Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet, 375*(9713), 445.
- Thomas, M. S. C., Davis, R., Karmiloff-Smith, A., Knowland, V. C. P., & Charman, T. (2016). The over-pruning hypothesis of autism. *Developmental Science, 19*(2), 284-305.
- Thomas, M. S. C., Knowland, V. C. P., & Karmiloff-Smith, A. (2011). Mechanisms of developmental regression in autism and the broader phenotype : A neural network modeling approach. *Psychological Review, 118*(4), 637-654.
- Thurm, A., Manwaring, S. S., Luckenbaugh, D. A., Lord, C., & Swedo, S. E. (2014). Patterns of skill attainment and loss in young children with autism. *Development and Psychopathology, 26*(1), 203-214.

- 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.
- Tomasello, M. (1988). The role of joint attentional processes in early language development. *Language Sciences*, 10(1), 69-88.
- Tomasello, M., & Todd, J. (1983). Joint attention and lexical acquisition style. *First Language*, 4(12), 197-211.
- Tomasello, M., & Farrar, M. J. (1986). Joint attention and early language. *Child Development*, 57(6), 1454-1463.
- Tsao, F.-M., Liu, H.-M., & Kuhl, P. K. (2004). Speech perception in infancy predicts language development in the second year of life : A longitudinal study. *Child Development*, 75(4), 1067-1084.
- Tuchman, R. F., & Rapin, I. (1997). Regression in pervasive developmental disorders : Seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*, 99(4), 560-566.
- Turner-Brown, L. M., Baranek, G. T., Reznick, J. S., Watson, L. R., & Crais, E. R. (2013). The First Year Inventory : A longitudinal follow-up of 12-month-old to 3-year-old children. *Autism : The International Journal of Research and Practice*, 17(5), 527-540.
- Uchino, J., Suzuki, M., Hoshino, K., Nomura, Y., & Segawa, M. (2001). Development of language in Rett syndrome. *Brain and Development, World Congress on Rett Syndrome 2000 Clinico-Molecular Biological Correlation*, 23, S233-S235.

- Van Dijck, A., Vulto-van Silfhout, A. T., Cappuyns, E., van der Werf, I. M., Mancini, G. M., Tzschach, A., Bernier, R., et al. (2019). Clinical Presentation of a Complex Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in ADNP. *Biological psychiatry*, 85(4), 287-297.
- Vervloed, M. P. J., Broek, E. C. G. van den, & Eijden, A. J. P. M. van. (2020). Critical Review of Setback in Development in Young Children with Congenital Blindness or Visual Impairment. *International Journal of Disability, Development and Education*, 67(3), 336-355.
- de Villiers, J., Fine, J., Ginsberg, G., Vaccarella, L., & Szatmari, P. (2007). Brief report : A scale for rating conversational impairment in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(7), 1375-1380.
- Volkmar, F. R., Stier, D. M., & Cohen, D. J. (1985). Age of recognition of pervasive developmental disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 142(12), 1450-1452.
- Volkmar, F. R., Cohen, D. J., & Paul, R. (1986). An Evaluation of DSM-III Criteria for Infantile Autism. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25(2), 190-197.
- Walenski, M., Mostofsky, S. H., Gidley-Larson, J. C., & Ullman, M. T. (2008). Brief Report : Enhanced Picture Naming in Autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(7), 1395-1399.
- Wasilewska, J., Kaczmarek, M., Stasiak-Barmuta, A., Tobolczyk, J., & Kowalewska, E. (2012). Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in

- peripheral blood in children with regressive autism aged 3-6 years old. *Archives of Medical Science : AMS*, 8(2), 324-331.
- Webb, S. J., Nalty, T., Munson, J., Brock, C., Abbott, R., & Dawson, G. (2007). Rate of head circumference growth as a function of autism diagnosis and history of autistic regression. *Journal of Child Neurology*, 22(10), 1182-1190.
- Weber, R. J., & Gadow, K. D. (2017). Relation of Psychiatric Symptoms with Epilepsy, Asthma, and Allergy in Youth with ASD vs. Psychiatry Referrals. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 45(6), 1247-1257.
- Werner, E., & Dawson, G. (2005). Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Archives of General Psychiatry*, 62(8), 889-895.
- Werner, E., Dawson, G., Munson, J., & Osterling, J. (2005). Variation in early developmental course in autism and its relation with behavioral outcome at 3-4 years of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(3), 337-350.
- Westphal, A., Schelinski, S., Volkmar, F., & Pelphrey, K. (2013). Revisiting Regression in Autism : Heller's Dementia Infantilis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(2), 265-271.
- Wiggins, L. D., Rice, C. E., & Baio, J. (2009). Developmental regression in children with an autism spectrum disorder identified by a population-based surveillance system. *Autism : The International Journal of Research and Practice*, 13(4), 357-374.
- Wilson, S., Djukic, A., Shinnar, S., Dharmani, C., & Rapin, I. (2003). Clinical characteristics of language regression in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45(8), 508-514.

- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome : A clinical account. *Psychological Medicine*, 11(1), 115-129.
- Wing, L., & Potter, D. (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders : Is the prevalence rising? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8(3), 151-161.
- Wodka, E. L., Mathy, P., & Kalb, L. (2013). Predictors of phrase and fluent speech in children with autism and severe language delay. *Pediatrics*, 131(4), e1128-1134.
- Wolk, L., & Giesen, J. (2000). A phonological investigation of four siblings with childhood autism. *Journal of Communication Disorders*, 33(5), 371-389.
- Woolfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., & Williams, K. (2012). A systematic review of the diagnostic stability of Autism Spectrum Disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 345-354.
- Zachor, D. A., & Ben-Itzhak, E. (2016). Specific Medical Conditions Are Associated with Unique Behavioral Profiles in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 410.
- Zuckerman, K. E., Lindly, O. J., & Sinche, B. K. (2015). Parental Concerns, Provider Response, and Timeliness of Autism Spectrum Disorder Diagnosis. *The Journal of pediatrics*, 166(6), 1431-1439.e1.
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., & Szatmari, P. (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience : The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 23(2-3), 143-152.

Zwaigenbaum, L., Thurm, A., Stone, W., Baranek, G., Bryson, S., Iverson, J., Kau, A., et al. (2007). Studying the emergence of autism spectrum disorders in high-risk infants : Methodological and practical issues. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(3), 466-480.