

le bulletin scientifique de l'arapi

directeur de la publication :

Patrick Chambres

rédacteur en chef : Carole Tardif

comité éditorial :

Sophie Biette

Nadia Chabane

Patrick Chambres

Ghislain Magerotte

Jean-Pierre Malen

Jean-Pierre Müh

Bernadette Salmon

Bernadette Rogé

maquette : Virginie Schaefer

photos de la couverture :

Josiane Scicard

impression :

Présence Graphique, Monts (37)

n° ISSN : 1288-3468

dépôt légal, mars 2014.

*Les textes publiés dans ce bulletin
le sont sous la responsabilité de
leurs auteurs.*

arapi

BP 91603, 37016 Tours cedex 1

contact@arapi-autisme.fr

www.arapi-autisme.fr

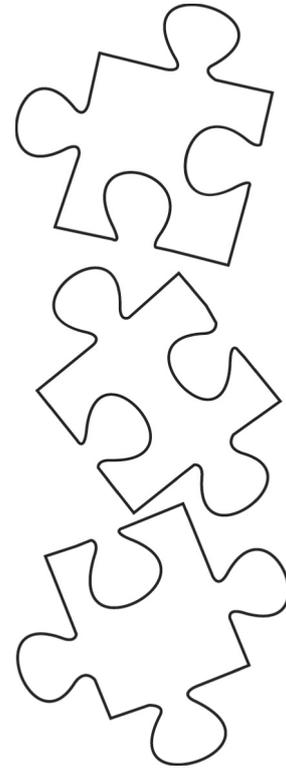
06 33 23 28 31

02 47 45 27 02

sommaire

Editorial	3
Résumés des conférences de la 12^e Université d'automne de l'arapi Autisme, actualités et perspectives. Trajectoires développementales, recherche et nouvelles technologies	
Les troubles du spectre de l'autisme : un aperçu des données récentes sur les causes, le diagnostic et l'intervention <i>Géraldine Dawson</i>	5
Les avancées dans le dépistage précoce et les interventions pour les nourrissons et jeunes enfants avec un trouble du spectre de l'autisme <i>Géraldine Dawson</i>	9
Trajectoires précoces atypiques <i>Herbert Roeyers</i>	12
Développement de la conscience de soi <i>Philippe Rochat</i>	16
Multimodalité de la communication et du langage : quelles pistes pour la compréhension du développement atypique ? <i>Michèle Guidetti</i>	19
Modèle heuristique intégré d'approche des compétences sociales pour comprendre le fonctionnement socio-émotionnel d'enfants présentant de l'autisme et une déficience intellectuelle <i>Nathalie Nader-Grobois</i>	24
Développement cérébral chez l'enfant : apport de l'imagerie <i>Lucie Hertz-Panier</i>	29
De la difficulté à établir des correspondances génotype/phénotype : stratégies et exemples <i>Frédérique Bonnet-Brilhault</i>	32
Contribution des approches génétiques à la compréhension des bases moléculaires et biologiques impliquées dans les TSA <i>Jamel Chelly</i>	34
Syndrome de Rett : quelles nouvelles avancées en recherche fondamentale et quelles nouvelles perspectives physiopathologiques ? <i>Jean-Christophe Roux</i>	39
Nouvelles technologies pour les explorations du développement précoce <i>Terje Falck-Ytter</i>	42
Interactions multimodales, synchronie et traitement du signal social : intérêt dans les troubles du spectre de l'autisme <i>David Cohen</i>	46
Le double enjeu des nouvelles technologies dans l'autisme : supports d'exploration scientifique et outils pédagogiques <i>Jacqueline Nadel</i>	49
Réalité virtuelle et compétences sociales <i>Sarah Parsons</i>	53
Recherche, développement et suivi d'une application numérique : çATED-autisme <i>Patrice Bourdon, Marine Guffroy et Philippe Teutsch</i>	56

Enseigner la reconnaissance des émotions chez des enfants et adolescents avec autisme de haut et bas niveaux de fonctionnement à l'aide d'un serious game, « Jestimule » <i>Sylvie Serret</i>	58
Présentation et évaluation du dispositif FilHarmonie, outil d'aide à l'autonomie <i>Annie Coya</i>	62
TABLE RONDE : l'alliance entre les associations de familles et la recherche médicale et scientifique <i>Dominique Donnet-Kamel</i>	64
La démarche scientifique : un mécanisme de remise en question <i>Roberto Toro</i>	67
Quelles questions pose l'autisme ? Comment y répondre ? <i>Franck Ramus</i>	71
Quelques commentaires suscités par la conclusion de l'Université d'automne de l' arapi , faite par Franck Ramus <i>Jacqueline Nadel</i>	75
Actualités	
Le DSM-5 est arrivé, et après ? <i>René Cassou de Saint Mathurin</i>	77
Point de vue	
L'autisme est-il vraiment si grave ? <i>Résumé de la conférence de Christopher Gillberg à l'IMFAR</i>	85



Recommandations aux auteurs

Le Bulletin Scientifique de l'arapi

Si vous désirez soumettre un article, merci de nous envoyer un texte par mail à :

Carole.Tardif@univ-amu.fr

Le texte est saisi sous Word, en interligne 1.5, Times 12.

Le texte devra compter (hors références bibliographiques) s'il s'agit d'un article, 10 à 20 pages ; s'il s'agit d'un résumé de thèse : 5 à 6 pages, s'il s'agit d'une note de lecture : 2 à 3 pages.

Les figures et tableaux sont parfaitement lisibles, titrés et numérotés et transmis séparément, pour les figures, sous forme de fichier image (.jpg, .tif...) en haute définition (300 dpi).

L'article comprendra :

- un titre.
- les noms des auteurs (Nom, Prénom) et pour chacun, un renvoi à leur adresse professionnelle (nom du service, du laboratoire ou de l'institution, lieu). Les coordonnées complètes (avec mail) de l'auteur principal, et sa fonction, sont mentionnées.
- 4 à 5 mots clefs.
- le corps du texte.

- la bibliographie en fin de texte, aux normes APA* (<http://www.apa.org>). Et dans le corps du texte, simplement (Auteur, date).

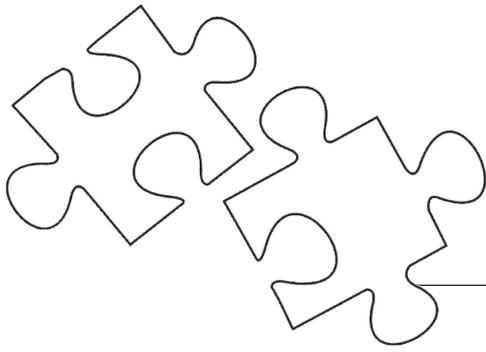
Tous les textes reçus sont soumis à relecture, après quoi le comité éditorial statue, et le rédacteur en chef rend alors réponse aux auteurs.

A moins d'indications contraires de votre part, l'**arapi** se réserve le droit de rediffuser votre texte, notamment sur son site internet.

Carole Tardif
Rédacteur en chef

*Rappel : Pour un ouvrage : Auteur, Initiale du prénom. (date de publication entre parenthèses). *Titre de l'ouvrage écrit en italique*. Ville : Editions.

Pour un article : Auteur, Initiale du prénom. et ainsi de suite pour chaque auteur. (date de parution entre parenthèses). *Titre de l'article, Titre complet du Journal ou de la Revue écrit en italique*, N° ou Vol., pages.



éditorial

Chers lecteurs,

Ce numéro a pris un peu plus de temps que prévu, ceci dans le but de pouvoir présenter toutes les conférences qui ont été données lors de la 12^e Université d'automne de l'**arapi** : « Autisme, actualités et perspectives. Trajectoires développementales, recherche et nouvelles technologies » qui s'est tenue au Croisic en octobre dernier. Les résumés des conférences ont été réalisés à partir des contributions de doctorants bénéficiant d'une bourse de la Fondation Orange, que nous remercions vivement car elle soutient depuis de nombreuses années nos actions. Ces textes ont été rédigés en partenariat avec des membres de l'**arapi**, le tout relu par notre équipe éditoriale et la plupart du temps soumis à la relecture également de l'auteur de la conférence. Ceci explique en partie la nécessité de prendre le temps de bien faire les choses tout en respectant les délais de chacun, sans oublier le bénévolat de tous dans cette aventure éditoriale qui devrait aussi donner lieu à la future mise en ligne du Bulletin sur notre site internet. Ceci est encore une autre étape !

Pour l'heure, vous pourrez dans ce numéro suivre les derniers travaux qui font état des données récentes concernant la nouvelle définition des **troubles du spectre de l'autisme** selon le DSM-5 paru en mai dernier, données introduites par Geraldine Dawson lors de cette 12^e Université d'automne, et commentées en terme de conséquences de cette nouvelle terminologie. Un complément à cette discussion relative au DSM-5 est apporté par le texte de René Cassou de Saint Mathurin dans la rubrique « Actualités », qui en analyse les répercussions et pointe ses apports et ses limites. Et enfin, pour compléter encore et enrichir ce débat sur la nouvelle classification (DSM-5, 2013), les commentaires de Christopher Gillberg retranscrits par Virginie Schaefer dans la rubrique « Point de vue » permettent de rappeler l'histoire que relate Gillberg dans sa conférence donnée à l'IMFAR, à savoir ses propositions depuis déjà longtemps de mettre en avant avec Wing et Coleman un continuum ou spectre de l'autisme, ou même plusieurs spectres de l'autisme.

Outre cette introduction de l'UA autour du DSM-5, les conférences de l'UA ont abordé successivement trois champs d'exploration :

- *les trajectoires développementales*, notamment chez le très jeune enfant (Geraldine Dawson présente son modèle de Denver), mais aussi en insistant sur les facteurs de risque repérés dans les études longitudinales et



prospectives sur des suivis de cohortes d'enfants dits à risque (Herbert Roeyers), en pointant les étapes du développement de la conscience de soi (Philippe Rochat), en soulignant les aspects multimodaux des gestes de communication et leur développement lors de l'acquisition du langage (Michèle Guidetti), en mettant l'accent sur les compétences sociales et les spécificités du développement social particulièrement atypique dans les troubles du spectre de l'autisme (Nathalie Nader-Grosbois). Les comparaisons permanentes entre développement typique et atypique, faisant ainsi appel à la psychologie du développement et à la psychopathologie développementale ont permis d'éclairer de façon féconde les anomalies développementales ou les particularités de fonctionnement, de comportement et/ou de développement existantes dans les TSA.

- *le développement cérébral*, éclairé par l'apport de l'imagerie cérébrale pour la compréhension de l'organisation corticale dès les premiers mois de vie (Lucie Hertz-Panier), illustré par plusieurs exemples ciblés sur la synapse glutamatergique et le gène neurologine 4 montrant la mise en correspondance entre génotype et phénotype (Frédérique Bonnet-Brilhault), ou encore par les apports de la génétique, précieuse pour le diagnostic et le conseil génétique mais dont les questions restent récurrentes quant à, par exemple, la spécificité ou non des gènes impliqués dans les TSA (Jamel Chelly) et les comparaisons avec des maladies à gènes connus et désormais identifiés comme dans le syndrome de Rett (Jean-Christophe Roux).
- *les nouvelles technologies* pour explorer le développement individuel, illustrées par des nouvelles méthodes telles que l'eye-tracking visant à identifier les conduites d'exploration visuelle très précocement, grâce à l'étude de la poursuite oculaire encore appelée suivi du regard, que les bébés ou jeunes enfants effectuent spontanément face à des stimuli visuels (Terje Falck-Ytter), étayé par des systèmes intelligents et robotiques

(David Cohen), ou encore avec Roboto, un robot qui a des expressions émotionnelles similaires aux expressions humaines (Jacqueline Nadel).

A l'appui de cette session consacrée aux nouvelles technologies, plusieurs présentations d'outils intelligents ou d'applications sur tablette concernant la réalité virtuelle ont eu lieu (Sarah Parsons, Patrice Bourdon, Marine Guffroy, Philippe Teutsch, Sylvie Serret, Annie Coya).

Enfin des questions plus générales et méthodologiques autour des études sur l'autisme avec leurs limites, comme les faibles échantillons, ont été soulevées (Roberto Toro) puis la conclusion générale (Franck Ramus) a suscité suffisamment d'étonnements pour que des suggestions et des réponses aux critiques formulées soient proposées (commentaires de Jacqueline Nadel).

Les associations, toujours présentes autour de la table au Croisic (Autisme France, Sésame Autisme, Unapei, Autisme Europe, Proaid Autisme, Collectif Autisme et **arapi**), ont donné lieu à une synthèse retranscrite ici par Dominique Donnet-Kamel autour du positionnement des familles face à la recherche et inversement, ainsi que du statut et de la formation des aidants.

Outre ces contenus des conférences et table ronde ici rapportés, une session d'ateliers et une session de communications affichées ont eu lieu durant ces journées du Croisic et donneront matière à notre prochain numéro.



Carole Tardif
Rédacteur en chef

Le Conseil d'Administration de l'**arapi**

(issu de l'AG du 23 mars 2013)

Bureau

Présidente : Patrick Chambres (Parents)

Vice-Présidents : Jean-Louis Agard (Parents)
Jean-Pierre Malen (Professionnels)

Secrétaire Général :
René Cassou de Saint Mathurin
(Professionnels)

Secrétaire Générale adjointe :
Bernadette Salmon (parents)

Trésorier : Jean-Paul Dionisi (Professionnels)

Trésorière adjointe : Josiane Scicard (Parents)

Membres

Collège Professionnels	Collège Parents
Catherine Barthélémy	Sophie Biette
Manuel Bouvard	Mireille Lemahieu
Francesc Cuxart	Jacqueline
Pascale Dansart	Mansourian-Robert
Séverine Gaboriaud	Monique Pineau
Pascaline Guérin	Didier Rocque
Marie-Françoise Savet	Jean-Jacques Taillandier
René Tuffreau	Karima Taleb-Mahi
Eric Willaye	Jean-Claude Theuré

Le Comité Scientifique de l'**arapi**

(désigné le 16 juin 2012)

Présidente : Nadia Chabane

Vice-Présidente : Pascaline Guérin

Secrétaire : Nicole Bruneau

Collège professionnels	Collège parents
Amaria Baghdadli	Jean-Louis Agard
Catherine Barthélémy	Sophie Biette
Francesc Cuxart	Patrick Chambres
Dominique Fiard	Dominique
Eric Lemonnier	Donnet-Kamel
Ghislain Magerotte	Marie-France Epagneul
Jean-Pierre Malen	Julien Girard
Jacqueline Nadel	Gilles Pourbaix
Bernadette Rogé	Bernadette Salmon
Evelyne Soyez	Jean-Jacques Taillandier
Carole Tardif	
Eric Willaye	

Les troubles du spectre de l'autisme : un aperçu des données récentes sur les causes, le diagnostic et l'intervention

Les troubles du spectre de l'autisme regroupent un ensemble de troubles neurodéveloppementaux caractérisés par des anomalies dans les interactions sociales et la communication ainsi que par la présence de comportements et d'activités répétitifs. Deux changements importants sont récemment intervenus concernant le diagnostic du trouble avec l'adoption par l'Association Américaine de Psychiatrie de la 5^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (APA, DSM-5, 2013).

(1) *La triade autistique disparaît ; les anomalies qualitatives de l'interaction sociale et les anomalies qualitatives de la communication sont désormais regroupées dans un même domaine de signes cliniques : déficit persistant dans la communication sociale et les interactions sociales.* Le retard d'acquisition du langage est par ailleurs maintenant considéré comme un trouble comorbide. De plus, le DSM-5 introduit un nouveau répertoire de signes cliniques, rattaché au domaine des comportements, intérêts ou activités répétitifs et restreints et qui renvoie à la présence de particularités sensorielles.

(2) *Les sous-catégories de trouble autistique, Syndrome d'Asperger et trouble envahissant du développement non spécifiés sont désormais regroupées sous un seul et même terme : les troubles du spectre de l'autisme* (le syndrome de Rett devient un trouble à part entière, le trouble désintégratif de l'enfance disparaît). Plusieurs raisons ont encouragé ce changement : la première résulte du manque de validité des précédentes sous-catégories (voir Lord et al., 2012). La seconde renvoie au fait que des catégories diagnostiques différentes impliquent des causes spécifiques différentes et donc des traitements spécifiques différents, ce qui n'était pas le cas pour ces sous-catégories qui reflètent davantage un continuum.

Les cliniciens devront par ailleurs fournir une description plus détaillée du tableau clinique global de la personne en spécifiant un certain nombre de déterminants : la présence d'un trouble génétique (syndrome de l'X fragile, présence d'une mutation génétique spécifique, etc.), la présence d'un trouble du langage, d'une déficience intellectuelle et la présence de troubles médicaux associés (troubles gastro-intestinaux, trouble du sommeil, épilep-

sie, etc.). Le mode d'apparition du trouble (régression) devra également être clairement spécifié ainsi que le degré d'atteinte fonctionnelle (c'est à dire la sévérité du trouble).

De plus, une nouvelle catégorie de diagnostic a été spécifiée : le trouble de la communication sociale. Même si ce trouble reste encore largement débattu au sein de la communauté scientifique, en raison du peu d'études et de données disponibles, celui-ci permet de repérer les personnes avec un trouble spécifique de la communication sociale, notamment au niveau de la pragmatique, mais ne présentant pas de comportements, d'intérêts ou d'activités répétitifs.

Conférence de
Geraldine Dawson
Professor of Psychiatry
and Behavioral Science, Division
of Child and Family Mental Health
and Developmental Neuroscience,
Department of Psychiatry
and Behavioral Sciences, Duke
University, School of Medicine
Durham, NC, USA

Résumé par
Quentin Guillon
Doctorant en Psychologie,
Laboratoire Octogone,
Université de Toulouse
Bernadette Rogé
Professeur des Universités,
Laboratoire Octogone,
Université de Toulouse

Un problème de santé publique en augmentation

Au cours des dernières décennies, il y a eu une augmentation importante du taux de prévalence de l'autisme (Fombonne, 2009). Plusieurs raisons ont été avancées, mais celles-ci n'expliquent pas la totalité de l'augmentation. L'élargissement de la définition du trouble et la meilleure détection des formes plus légères ont indéniablement contribué à cette augmentation. Par exemple, le dernier rapport du CDC montre qu'environ 70 % des personnes avec un TSA ne présentent pas de déficience intellectuelle (CDC, 2012). Par ailleurs, il est certain que l'augmentation des connaissances sur le trouble et l'amélioration de l'accès aux services spécialisés favorisent

la détection d'un nombre plus important de personnes. Néanmoins, l'ensemble de ces facteurs ne permettrait d'expliquer qu'environ 50 % de l'augmentation de la prévalence. De nombreuses recherches épidémiologiques se tournent désormais vers la recherche et l'identification de facteurs environnementaux. Des changements dans notre environnement, au cours de ces dernières décennies, pourraient ainsi, au moins en partie, rendre compte de cette augmentation (Shelton et al., 2012 ; Volk et al., 2013).

Le coût financier de l'autisme est également en augmentation (aux Etats-Unis, l'estimation du coût annuel de la prise en charge des personnes avec autisme est passée de 35 milliards en 2006 à 137 milliards de dollars en 2012). L'autisme est donc désormais reconnu comme un problème de santé publique majeur dont il faut spécifiquement s'occuper. Le non alignement de l'offre de

Plus que de sous-catégoriser l'autisme sur le plan comportemental, il s'agit davantage de le caractériser sur le plan biologique afin de permettre la prescription d'un traitement qui agirait sur un mécanisme physiopathologique déterminé.

services par rapport à la forte augmentation de la prévalence de ces dernières années pèse sur les familles de personnes avec autisme, qui subissent énormément de stress, plus que pour aucune autre pathologie chronique. Très souvent, un des parents doit s'arrêter de

travailler pour s'occuper de l'enfant et l'accès aux soins est également rendu plus difficile (Kogan et al., 2008). Pour les adultes avec autisme, les études montrent un taux de mortalité 6 à 8 fois supérieur à celui de la population générale (voir Bilder et al., 2013). Pour les adultes sans déficience intellectuelle, l'isolement et le chômage sont très fréquents. Les problèmes cardiaques, l'obésité et l'épilepsie constituent également des sources d'inquiétude pour cette population. Concernant spécifiquement l'obésité, des questions demeurent quant à savoir s'il s'agit d'une composante du trouble ou bien s'il s'agit d'un effet secondaire de la médication ou simplement la conséquence d'un isolement trop important qui ne favorise pas l'exercice physique. Pour ceux qui possèdent un emploi, la dépression et l'anxiété interfèrent avec leurs capacités cognitives et perturbent leur fonctionnement sur le lieu de travail.

Les instances de santé publique ont commencé à se saisir de ces problèmes et des actions ont commencé à se mettre en place. Par exemple, la formation par des moyens innovants (par exemple, internet) des professionnels de santé dans les régions rurales, où l'accès à des services spécialisés est plus difficile que dans les régions urbaines. La formation pour les parents se développe également, notamment à destination des populations les plus pauvres, pour faciliter et développer l'intervention précoce. Enfin, il y a aussi un intérêt particulier pour les programmes d'accompagnement de l'adolescence vers la vie adulte.

Les causes

Concernant les causes des troubles du spectre de l'autisme, il est important de rappeler que l'autisme est un trouble hétérogène et complexe sur le plan génétique qui implique plusieurs centaines de gènes (Geschwind et al., 2007). Les recherches actuelles s'orientent vers l'identification de variations génétiques communes. Récemment, l'effet additif de ces variations a été démontré (Klei et al., 2013). Même si la part explicative de la génétique dans l'autisme est très importante, des facteurs de risques environnementaux contribuent aussi à l'étiologie du trouble. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, comme l'âge avancé des parents (Croen et al., 2007 ; Shelton et al., 2010), la prématurité (Pinto-Martin et al., 2011 ; Johnson et al., 2010), ou la présence de complications à l'accouchement (Gardener et al., 2011). Un lien a également été trouvé entre la production par la mère d'anticorps qui vont perturber le développement cérébral du fœtus, et l'autisme (Braunschweig et al., 2013). Si ce dernier résultat se confirme, cela pourrait ouvrir la voie vers un test de diagnostic anténatal capable de repérer la présence de ces anticorps et sur le long terme de développer un médicament qui bloquerait leur production durant la grossesse. Des recherches se sont également intéressées à l'exposition à certaines toxines environnementales comme les pesticides ou la pollution automobile (Shelton et al., 2012 ; Volk et al., 2013). Il convient cependant de noter que ces facteurs environnementaux ne causent pas l'autisme, mais combinés à une susceptibilité génétique, ils augmentent le risque de développer de l'autisme.

Dans ces conditions, l'identification de biomarqueurs du trouble représente un enjeu majeur, notamment pour la mise au point de traitements. En effet, mener un essai clinique sur une population aussi diverse sur le plan étiologique (hétérogénéité sur le plan génétique) mais également physiopathologique, conduit presque inévitablement à ce qu'il y ait certains individus qui répondent favorablement à un certain type de traitement et d'autres à un autre type de traitement. Plus que de sous-catégoriser l'autisme sur le plan comportemental, il s'agit davantage de le caractériser sur le plan biologique afin de permettre la prescription d'un traitement qui agirait sur un mécanisme physiopathologique déterminé. Ainsi, une recherche a récemment mis en évidence un excès d'activation des cellules microgliales dans différentes régions du cerveau (Suzuki et al., 2013). Ces résultats corroborent ceux des études menées post mortem qui retrouvent également ce phénomène de réponse inflammatoire disproportionnée. Son rôle n'est pas encore bien compris. S'agit-il d'un mécanisme physiopathologique causal de l'autisme ou une conséquence ? Néanmoins, on peut imaginer qu'un médicament qui agirait directement sur ce mécanisme pourrait se traduire par une amélioration sur le plan comportemental.

Un autre domaine de recherche qui connaît un intérêt grandissant concerne l'étude de la connectivité cérébrale. En effet, plusieurs travaux ont mis en évidence des patterns de connectivité différents et des anomalies en ce qui

concerne la synchronisation neuronale (Geschwind and Levitt., 2007 ; Belmonte et al., 2004). Chez les jeunes enfants en particulier, l'enregistrement de l'activité cérébrale (au cours de leur sommeil) en réponse à des sons, et notamment des sons de la parole, a permis de mettre en évidence une plus faible synchronisation interhémisphérique entre des aires corticales impliquées dans le langage (Dinstein et al., 2011) ainsi qu'une absence de latéralisation fonctionnelle (Eyler et al., 2012). L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a également permis d'appliquer de nouvelles techniques d'analyse qui permettent d'étudier plus spécifiquement les faisceaux de matière blanche du cerveau (Imagerie du Tenseur de Diffusion). En 2012, une étude prospective d'enfants à haut-risque a ainsi montré qu'entre 6 et 12 mois, des différences existent dans le développement des faisceaux de matière blanche qui connectent différentes aires cérébrales entre les enfants qui plus tard recevront un diagnostic d'autisme et ceux qui ne développeront pas d'autisme (Wolff et al., 2012). L'électroencéphalographie a également permis de repérer des différences dans l'activité neurophysiologique du cerveau avant 12 mois (Bosl et al., 2011).

L'intervention

Sur le plan de l'intervention, une des stratégies suivies actuellement consiste à cibler spécifiquement les comorbidités, notamment les comorbidités médicales (par exemple, les troubles gastro-intestinaux, les troubles du sommeil, etc.). Elles constituent d'ailleurs une source majeure d'inquiétude pour les parents. L'idée derrière cela est qu'une prise en charge spécifique de ces problèmes peut avoir un impact sur la qualité de vie de la personne et de sa famille (par une diminution des problèmes de comportement qui peuvent survenir en raison d'un mal quelconque que l'enfant ne peut pas convenablement indiquer). Des recommandations à destination des praticiens ont été publiées pour permettre un meilleur repérage de ces troubles (Coury et al., 2012 ; Malow et al., 2012 ; Furuta et al., 2012). Plus généralement, cette stratégie renvoie à l'idée que traiter l'autisme, ce n'est pas simplement agir au niveau des troubles centraux de l'autisme, mais aussi sur l'ensemble des comorbidités, y compris psychiatriques (par exemple, anxiété, dépression, déficit d'attention/hyperactivité), pour permettre à la personne de bénéficier pleinement des interventions comportementales qui lui sont proposées.

Un second axe de recherche s'intéresse à la mise au point de médicaments qui vont spécifiquement agir au niveau des symptômes de l'autisme. Les avancées en génétique et dans le développement des modèles animaux permettent d'identifier des cibles thérapeutiques spécifiques. Par exemple, nous savons que l'autisme, dans de nombreux cas, s'accompagne d'une perturbation au niveau du fonctionnement des synapses qui pourrait être restauré en agissant directement sur les neurotransmetteurs qui y sont impliqués. On pense par ailleurs, que ces médicaments pourraient être efficaces chez les enfants mais aussi chez les adultes.

La mise au point de ces médicaments soulève un certain nombre de questions pour en tester l'efficacité. En premier lieu, nous n'avons pas de très bonnes mesures d'efficacité qui permettent d'évaluer de façon détaillée les améliorations potentielles sur le plan du langage, de la communication ou des interactions sociales. Il est également peu probable que ces médicaments soient utilisés seuls. On envisage davantage de les prescrire en combinaison avec les interventions comportementales et cela requière des instances de régulation, une adaptation à de nouvelles formes de traitement et de nouveaux designs méthodologiques pour en tester l'efficacité.

D'autres développements dans les domaines de l'intervention sont en cours au niveau notamment des interventions à destination des très jeunes enfants (*voir le résumé suivant*), mais également avec l'utilisation de plus en plus importantes des nouvelles technologies de l'information qui permettent de soutenir le développement de la communication, des apprentissages et de l'autonomie (*voir les résumés pages 53-63*).

Bibliographie

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. a., & Webb, S. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(42), 9228–31. doi:10.1523/JNEUROSCI.3340-04.2004
- Bilder, D., Botts, E. L., Smith, K. R., Pimentel, R., Farley, M., Viskochil, J., ... Coon, H. (2013). Excess mortality and causes of death in autism spectrum disorders: a follow up of the 1980s Utah/UCLA autism epidemiologic study. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(5), 1196–204. doi:10.1007/s10803-012-1664-z
- Bosl, W., Tierney, A., Tager-Flusberg, H., & Nelson, C. (2011). EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC medicine*, 9, 18. doi:10.1186/1741-7015-9-18
- Braunschweig, D., Krakowiak, P., Duncanson, P., Boyce, R., Hansen, R. L., Ashwood, P., ... Van de Water, J. (2013). Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Translational psychiatry*, 3, e277. doi:10.1038/tp.2013.50
- Centers for Disease Control and Prevention. (2012). Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR*, 61,3.
- Coury, D. L., Ashwood, P., Fasano, A., Fuchs, G., Geraghty, M., Kaul, A., ... Jones, N. E. (2012). Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics*, 130 Suppl, S160–8. doi:10.1542/peds.2012-0900N
- Croen, L. A., Najjar, D. V, Fireman, B., & Grether, J. K. (2007). Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 161(4), 334–40. doi:10.1001/archpedi.161.4.334

- Dinstein, I., Pierce, K., Eyer, L., Solso, S., Malach, R., Behrmann, M., & Courchesne, E. (2011). Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron*, 70(6), 1218–25. doi:10.1016/j.neuron.2011.04.018
- Eyer, L., Pierce, K., & Courchesne, E. (2012). A failure of left temporal cortex to specialize for language is an early emerging and fundamental property of autism. *Brain : a journal of neurology*, 135(Pt 3), 949–60. doi:10.1093/brain/awr364
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, 65(6), 591–8. doi:10.1203/PDR.0b013e31819e7203
- Furuta, G. T., Williams, K., Kooros, K., Kaul, A., Panzer, R., Coury, D. L., & Fuchs, G. (2012). Management of constipation in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 130 Suppl, S98–105. doi:10.1542/peds.2012-0900H
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344–55. doi:10.1542/peds.2010-1036
- Geschwind, D. H. (2008). Autism: many genes, common pathways? *Cell*, 135(3), 391–5. doi:10.1016/j.cell.2008.10.016
- Geschwind, D. H., & Levitt, P. (2007). Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Current opinion in neurobiology*, 17(1), 103–11. doi:10.1016/j.conb.2007.01.009
- Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D., & Marlow, N. (2010). Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *The Journal of pediatrics*, 156(4), 525–31.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.041
- Klei, L., Sanders, S. J., Murtha, M. T., Hus, V., Lowe, J. K., Willsey, A. J., ... Devlin, B. (2012). Common genetic variants, acting additively, are a major source of risk for autism. *Molecular autism*, 3(1), 9. doi:10.1186/2040-2392-3-9
- Kogan, M. D., Strickland, B. B., Blumberg, S. J., Singh, G. K., Perrin, J. M., & van Dyck, P. C. (2008). A national profile of the health care experiences and family impact of autism spectrum disorder among children in the United States, 2005–2006. *Pediatrics*, 122(6), e1149–58. doi:10.1542/peds.2008-1057
- Lord, C., Petkova, E., Hus, V., Gan, W., Lu, F., Martin, D. M., ... Risi, S. (2012). A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Archives of general psychiatry*, 69(3), 306–13. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.148
- Malow, B. A., Byars, K., Johnson, K., Weiss, S., Bernal, P., Goldman, S. E., ... Glaze, D. G. (2012). A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 130 Suppl, S106–24. doi:10.1542/peds.2012-0900I
- Pinto-Martin, J. A., Levy, S. E., Feldman, J. F., Lorenz, J. M., Paneth, N., & Whitaker, A. H. (2011). Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing <2000 grams. *Pediatrics*, 128(5), 883–91. doi:10.1542/peds.2010-2846
- Shelton, J. F., Hertz-Picciotto, I., & Pessah, I. N. (2012). Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. *Environmental health perspectives*, 120(7), 944–51. doi:10.1289/ehp.1104553
- Suzuki, K., Sugihara, G., Ouchi, Y., Nakamura, K., Futatsubashi, M., Takebayashi, K., ... Mori, N. (2013). Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA psychiatry (Chicago, Ill.)*, 70(1), 49–58. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.272
- Volk, H. E., Lurmann, F., Penfold, B., Hertz-Picciotto, I., & McConnell, R. (2013). Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA psychiatry (Chicago, Ill.)*, 70(1), 71–7. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.266
- Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., Elison, J. T., Styner, M., Gouttard, S., ... Piven, J. (2012). Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *The American journal of psychiatry*, 169(6), 589–600. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11091447

Les avancées dans le dépistage précoce et les interventions pour les nourrissons et jeunes enfants avec un trouble du spectre de l'autisme

Le dépistage précoce des Troubles du Spectre Autistique (TSA) est essentiel pour la mise en place de prises en charge précoces pouvant favoriser des modifications de la trajectoire développementale et donc permettre d'améliorer le pronostic de ses enfants. Ce dépistage précoce ne peut se faire que grâce à des outils qui permettent aux cliniciens et notamment aux pédiatres de repérer les enfants à risque.

Aux Etats-Unis, un dépistage systématique des TSA commence à être mis en place chez les enfants âgés de 18 et 24 mois suite aux recommandations de l'American Academy of Pediatrics. Pour cela, les pédiatres utilisent des questionnaires tel que le « First Year Inventory » (dépistage des symptômes précoces des TSA dès 12 mois), le « Communication and Symbolic Behavior Scales » (non spécifique aux TSA, dépistage d'un retard du langage ou de la communication pour des enfants âgés de 6 à 24 mois) et le plus fréquemment utilisé, le « Modified Checklist for Autism in Toddlers » (M-CHAT, dépistage des TSA à partir des observations des parents, dès 18 mois).

Parallèlement au développement et à l'application de ces outils, de nouvelles approches se sont développées afin de détecter précocement les signes de TSA. Elles reposent sur des techniques très variées : eye tracking (technique permettant d'effectuer un suivi du regard), électroencéphalographie (ou EEG, permet d'étudier les éléments de l'activité cérébrale précoce pouvant être différents dans les TSA), Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), génétique.

Nouvelles méthodes de détection précoce des troubles du spectre autistique

Approche comportementale

Les symptômes précoces des TSA peuvent être étudiés à partir des films réalisés par les parents. Parmi ces études comportementales rétrospectives, celle de Werner et al. (Werner, Dawson, Osterling, & Dinno, 2000) a permis de montrer que des différences comportementales commencent à émerger vers 8-10 mois chez des enfants ul-

térieurement diagnostiqués avec un TSA en comparaison avec des enfants au développement typique. En effet, les enfants ultérieurement diagnostiqués avec TSA ne présentent pas de particularités comportementales jusqu'à

l'âge de 6 mois. Ces enfants sont engagés socialement, babillent, présentent un bon contact visuel. Les symptômes des TSA commencent à émerger entre 6 et 11 mois : absence de réaction à l'appel du prénom, préférence pour les objets plutôt que pour les personnes. A 12 mois, l'étude rapporte une utilisation retardée des gestes et une absence de comportements sociaux précoces tels que l'attention conjointe ou partagée, le pointage, les vocalisations. Cependant, 25 % (Johnson & Myers, 2007) de ces enfants se développent

normalement jusqu'à l'âge de 12 mois puis connaissent une période de régression dans la deuxième année de vie. Il est donc important que le dépistage des TSA n'ait pas uniquement lieu à 12 mois mais également à 24 et 36 mois.

D'autres études (Zwaigenbaum et al., 2009), prospectives cette fois, se sont intéressées à ces comportements mais chez des enfants à risque d'un TSA (enfants avec un frère ou une sœur présentant un TSA). Alors qu'à 6 mois, il est très difficile d'observer des symptômes des TSA, entre 6 et 12 mois, certaines particularités comportementales des TSA commencent à émerger. A 12 mois, on observe un retard de l'utilisation des gestes mais également du langage et de l'imitation.

Conférence de

Geraldine Dawson

Professor of Psychiatry and Behavioral Science, Division of Child and Family Mental Health and Developmental Neuroscience, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University, School of Medicine Durham, NC, USA

résumée par

Alix Thillay, Doctorante

en Neurosciences, Equipe 1, UMR Inserm U930, Centre Universitaire de Pédiopsychiatrie, CHRU de Tours.

Nicole Bruneau,

Chercheur INSERM, Equipe 1, UMR Inserm U930, Centre Universitaire de Pédiopsychiatrie, CHRU de Tours, Membre du Conseil Scientifique de l'arapi.

Ces études apportent des éclairages sur le développement précoce des enfants avec un TSA et ont encouragé les cliniciens à développer de nouveaux outils de dépistage d'enfants à risque.

Etudes en neuroimagerie

Une autre approche consiste à identifier des biomarqueurs précoces. Il est notamment possible d'utiliser l'électrophysiologie et plus précisément la méthode des potentiels évoqués afin d'étudier les activations cérébrales obtenues en réponse à certaines stimulations chez de jeunes enfants à risque d'un TSA. L'étude de Grice et al. (2005) a montré qu'à 6-10 mois, ces enfants ne présentent pas les mêmes réponses cérébrales face à des stimulations sociales (visages qui regardent l'enfant ou non) que des enfants au développement typique. Ces résultats suggèrent qu'il existe des différences très précoces dans les réseaux cérébraux activés en réponse à des stimulations sociales dès l'âge de 6-10 mois.

A terme, l'identification précoce d'enfants à haut risque permettra de mettre en place des interventions thérapeutiques pendant l'enfance qui pourraient réduire et, pourquoi pas, prévenir la manifestation d'un syndrome complet.

L'IRM peut également être utilisée pour étudier le développement du cerveau. Peu d'études en neuroimagerie présentent le développement entre 1 à 2 ans chez des enfants à risque et diagnostiqués TSA ultérieurement. Les changements cérébraux pendant cette période pourraient, en effet, jouer un rôle important dans la pathogénie des comportements autistiques. Dans une étude prospective en IRM, Wolff et al. (2012) ont montré qu'il existe des différences au niveau du développement des faisceaux de neurones qui constituent la substance blanche du cerveau des patients avec autisme âgés de 6 à 24 mois. Ces auteurs suggèrent que ces anomalies précèdent l'émergence de symptômes autistiques dans la première année de vie. Elles montrent que des changements très précoces du développement cérébral apparaissent chez les enfants avec TSA. Ce résultat est encourageant puisqu'il montre la possibilité de développer des biomarqueurs en imagerie d'enfants à risque de développer un TSA et donc de détecter ces enfants avant même l'apparition de symptômes. D'autres études sont encore nécessaires pour vérifier la valeur prédictive de ces biomarqueurs et de les combiner avec des marqueurs comportementaux. A terme, l'identification précoce d'enfants à haut risque permettra de mettre en place des interventions thérapeutiques pendant l'enfance qui pourraient réduire et, pourquoi pas, prévenir la manifestation d'un syndrome complet.

L'IRM peut également être utilisée pour étudier le développement du cerveau. Peu d'études en neuroimagerie présentent le développement entre 1 à 2 ans chez des enfants à risque et diagnostiqués TSA ultérieurement. Les changements cé-

L'intervention précoce

Parallèlement au développement de ces outils, de nouvelles approches thérapeutiques sont expérimentées chez des enfants âgés de 10-12 mois seulement. L'espoir, en intervenant si tôt dans la vie, est de pouvoir modifier le cours du développement cérébral et comportemental et de réduire de façon significative, voire de faire disparaître dans certains cas, les symptômes handicapants de l'autisme.

De nouvelles techniques d'intervention doivent être développées pour s'adapter à l'âge de ces enfants. Ces interventions sont effectuées par les parents eux-mêmes et sont constituées de jeux, de situations plus naturelles pour interagir avec les enfants. Les enfants apprennent par une exploration active de leur environnement. Le but est de développer une thérapie où l'enfant peut agir sur son environnement, peut tester des hypothèses et initier l'interaction et ne pas seulement rester passif face aux stimulations.

Le Early Start Denver Model (ESDM)

Parmi ces nouvelles techniques d'intervention, le Early Start Denver Model (ESDM), développé par le Pr. Sally J. Rogers et le Pr. Geraldine Dawson, s'adresse à des enfants avec TSA âgés entre 12 et 60 mois. L'ensemble de l'équipe accompagnante (psychologue, éducateur spécialisé, médecin, psychomotricien, orthophoniste) ainsi que les parents sont formés et impliqués dans l'intervention. Le ESDM allie l'interaction émotionnelle, les apprentissages dans tous les secteurs du développement ainsi que le travail en étroite collaboration avec la famille. Ce modèle se base sur le fait que non seulement la relation est fondamentale pour aider l'enfant à apprendre mais également le contexte dans lequel s'effectue cette relation. Avec la participation des parents, chaque interaction devient une occasion pour apprendre.

Evaluation de l'efficacité du modèle

Pour évaluer l'efficacité de cette thérapie, un essai randomisé contrôlé a été réalisé chez 48 enfants diagnostiqués avec un TSA dont l'âge est compris entre 18 et 30 mois (Dawson et al., 2010). De manière aléatoire, ces 48 patients ont été répartis en 2 groupes en fonction du type de thérapie dont ils bénéficient pendant 2 ans (25h/semaine) : ESDM ou intervention habituelle (nous devons toutefois noter le manque de détails concernant ces interventions habituelles). Des mesures à la fois comportementales et électrophysiologiques ont été recueillies par des personnes qui ne savaient pas à quel groupe appartenaient les enfants.

Les résultats montrent que les enfants ayant bénéficié de l'ESDM pendant 2 ans présentent une amélioration du Quotient Intellectuel (QI), des comportements adaptatifs et du langage en comparaison avec le groupe ayant bénéficié d'une prise en charge habituelle.

Un autre travail (Dawson et al., 2012) a eu pour but d'étudier l'effet de la thérapie sur l'activité cérébrale évaluée à

partir des potentiels évoqués. Ils ont été enregistrés après la thérapie, chez des enfants âgés de 48 à 77 mois en réponse à des visages ou des objets. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux obtenus chez des enfants avec TSA ayant bénéficié de l'intervention habituelle et chez des enfants au développement typique. Les résultats montrent que les enfants ayant bénéficié de l'ESDM et le groupe d'enfants au développement typique présentent une onde Nc (modulée par l'attention portée au stimulus) plus précoce et accompagnée d'une activation corticale plus importante (reflétée par une diminution de la puissance de l' α et une augmentation de la puissance du θ) en réponse aux visages. A l'inverse, le groupe ayant bénéficié d'une prise en charge habituelle présente une onde Nc plus précoce et accompagnée d'une activation corticale plus importante mais cette fois-ci en réponse aux objets. Ces résultats montrent que la thérapie peut avoir une influence et même normaliser la manière dont le cerveau s'active. De plus, ces résultats électrophysiologiques sont corrélés aux données du comportement social. Plus le pattern d'activation cérébrale est atypique plus l'enfant présente des perturbations du comportement social. A l'âge de 6 ans, les enfants ayant bénéficié de l'ESDM présentent moins de symptômes principaux de l'autisme tels que les difficultés dans les interactions sociales, les comportements répétés et restreints. Les auteurs ont également noté une diminution de l'hyporéactivité et de l'irritabilité. Ainsi, cette intervention semble avoir des effets positifs sur les symptômes principaux de l'autisme mais également sur les symptômes associés.

Une des priorités actuelles est donc de savoir comment détecter les TSA chez des enfants de manière très précoce dans le développement pour intervenir dès 6-12 mois ; l'objectif, à terme, étant de normaliser la trajectoire développementale sur le plan comportemental et cérébral.

En résumé, l'exposé de G. Dawson nous a montré la nécessité :

- de développer et d'appliquer précocement des outils de dépistage des TSA sur une large période (18 à 24 mois),
- de développer des biomarqueurs en IRM et en électrophysiologie, et de les coupler avec des marqueurs comportementaux. En effet, nous soulignerons le fait que l'EEG est plus facile à mettre en œuvre chez le très jeune enfant que l'IRM.
- de développer et de mettre en œuvre précocement des interventions spécifiques afin d'améliorer le pronostic des enfants avec un TSA.

Bibliographie

- Dawson, G., Jones, E. J. H., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S., Kamara, D., et al. (2012). Early Behavioral Intervention Is Associated With Normalized Brain Activity in Young Children With Autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1150–1159.
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenon, J., Donaldson, A., et al. (2010). Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17–e23.
- Grice, S. J., Halit, H., Farroni, T., Baron-Cohen, S., Bolton, P., & Johnson, M. H. (2005). Neural Correlates of Eye-Gaze Detection in Young Children with Autism. *Cortex*, 41(3), 342–353.
- Johnson, C. P., & Myers, S. M. (2007). Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1183–1215.
- Werner, E., Dawson, G., Osterling, J., & Dinno, N. (2000). Brief Report: Recognition of Autism Spectrum Disorder Before One Year of Age: A Retrospective Study Based on Home Videotapes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(2), 157–162.
- Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., Elison, J. T., Styner, M., Gouttard, S., Botteron, K. N., et al. (2012). Differences in White Matter Fiber Tract Development Present From 6 to 24 Months in Infants With Autism. *American Journal of Psychiatry*, 169(6), 589–600.
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Lord, C., Rogers, S., Carter, A., Carver, L., Chawarska, K., et al. (2009). Clinical Assessment and Management of Toddlers With Suspected Autism Spectrum Disorder: Insights From Studies of High-Risk Infants. *Pediatrics*, 123(5), 1383–1391.

Trajectoires précoces atypiques

Pour venir en aide et réduire le fardeau que l'autisme impose à l'enfant, à sa famille et à la société dans son ensemble, il est nécessaire de mettre au point de meilleurs traitements. L'objectif de la recherche sur le développement précoce est l'identification des voies causales et des compétences pivot afin de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Lorsque ces traitements sont testés, des améliorations, parfois majeures, sont mises en évidence chez certains enfants mais il reste toujours un groupe chez qui ils ne

sont que peu efficaces. Le fardeau de l'autisme est allégé mais ne disparaît pas. De ces essais naissent des explorations plus approfondies menant encore vers des traitements améliorés qui, une fois évalués, inspirent de nouvelles recherches selon le cycle de la recherche translationnelle (*voir, par exemple la figure 1 de l'article sur la conférence de Jamel Chelly, page 36*).

La dernière décennie a été marquée par de nombreuses études longitudinales qui débutent dès un très jeune âge. Jusqu'à ré-

cemment, la majorité de ces études était d'origine nord-américaine. Actuellement des projets de ce type se développent en Europe. Parmi eux, dans le cadre de COST (European Cooperation in Science and Technology), le projet ESSEA (*Enhancing Scientific Study of Early Autism*, améliorer l'étude scientifique de l'autisme précoce), coordonné par Tony Charman et Herbert Roeyers, regroupe des chercheurs de 23 pays (Bölte et al., 2013). Deux universités françaises y participent : le groupe de Bernadette Rogé à Toulouse et celui de Catherine Barthélémy et Marie Gomot à Tours.

Ces recherches coûtent cher et leur financement n'est pas facile parce qu'elles sont longues, sur des durées plus importantes que celles des subventions traditionnelles.

La publication prend aussi du temps, il faut de longues périodes pour obtenir des résultats, ce qui n'est pas motivant pour les étudiants en thèse. Les familles et les chercheurs sont appelés à s'engager sur des périodes de 3 à 4 ans en investissant beaucoup de temps et d'efforts. De plus, le travail d'observation auprès de très jeunes enfants n'est pas toujours facile.

Les recherches sur les trajectoires développementales

Ces études sont menées à l'aide de plusieurs stratégies :

- *Des études prospectives sur des groupes « à risque ».* Chez les frères et sœurs, la récurrence est d'environ 20 %, et même de presque 50 % lorsqu'il s'agit de garçons nés dans une famille multiplexe (au sein de laquelle plusieurs enfants sont atteints de TSA). Les enfants prématurés forment un nouveau groupe « à risque ». Par exemple, une cohorte de 91 enfants, nés en 1999-2000 avant la 26^e semaine de grossesse avec un poids à la naissance de 785 grammes en moyenne, est suivie dans le cadre de l'étude EPIBEL en Belgique. Plusieurs publications ont porté sur ces enfants (Vanhaesebrouck et al., 2004 ; De Groote et al., 2007) mais jusqu'à récemment la question de l'autisme n'avait pas été explorée. Or, l'évaluation de ces enfants, aujourd'hui âgés de 12 ans, est en cours et montre que seulement 58 % n'en présentent aucun symptôme.
- *Des études prospectives sur la population générale.* Actuellement la prévalence des TSA augmente (Elsabbagh et al., 2012). Le taux moyen selon les études européennes est de 62/10 000 ; dans certaines elle est même de 116,1/10 000. Bien que ce taux soit bien plus élevé que dans le passé, pour réunir un groupe assez important d'enfants avec autisme les études doivent porter sur une très grande population de base.
- *Des études rétrospectives avec les vidéos familiales.*

Les travaux en cours dans le groupe de recherche sur les troubles du développement où travaille Herbert Roeyers à l'université de Gand en Belgique :

- Une étude longitudinale sur les enfants prématurés nés avant la 30^e semaine.
- Deux vagues d'études sur les fratries. La première, sur une cohorte de 53 enfants belges, est en phase finale. L'autre étude longitudinale se fait en collaboration avec des chercheurs d'autres pays, le groupe anglais de l'étude BASIS, mais aussi des équipes des Pays-

Conférence de

Herbert Roeyers

Professeur de psychologie,
Universiteit Gent
Coordinateur du Vakgroep
Experimenteel-Klinische en
Gezondheidspsychologie
Gand, Belgique

résumée par

Muriel Tyan, Doctorante,
Université Aix-Marseille
(Pr Carole Tardif)
Psychologue Clinicienne
Achrafieh, Beyrouth, Liban

Bernadette Rogé,
Enseignant chercheur-psychologue
URI Octogone,
Centre d'Études et de Recherches
en Psychopathologie - CERPP
UFR de Psychologie
Université de Toulouse Le Mirail

Bas, de Suède, d'Italie, de Pologne... Il est important de développer la coopération européenne afin de mener des études sur des échantillons comparables à ceux des travaux nord-américains.

- Plusieurs études prospectives sur la population dont une étude longitudinale sur des enfants dépistés en crèche en Belgique.
- Une étude longitudinale portant sur le développement des neurones miroirs chez de très jeunes enfants avec un TSA et leurs frères et sœurs.

Dans ces études en cours, beaucoup de données sont recueillies : à l'aide d'échelles variées, des évaluations du comportement, et des observations dont celle des interactions entre l'enfant et sa mère ou entre l'enfant et ses frères et sœurs aînés, des questionnaires et des entretiens avec les parents, des EEG, ERP, eye tracking et, en projet, scanner et spectroscopie infrarouge. C'est un protocole assez large, et très intensif. D'ici un ou deux ans, les résultats chez les enfants de 5 à 36 mois pourront être diffusés.

Pour illustrer ces regards sur les trajectoires développementales, d'abord quelques données de la première étude sur les fratries, qui ne porte actuellement que sur un groupe de 53 enfants dont 10 ont un TSA. L'équipe de Gand s'est concentrée sur l'attention conjointe, considérée comme une compétence-clé du développement. D'une part, on étudie la réponse de l'enfant aux sollicitations de l'adulte : que se passe-t-il lorsque l'adulte pointe du doigt ? L'enfant suit-il le trajet du doigt ou le regard de l'adulte ? D'autre part, on étudie l'initiation de l'attention conjointe par l'enfant. Dans les deux cas, ont été examinés les comportements de bas niveau (contact oculaire, alternance du regard) et de haut niveau (pointer, montrer, combiner le pointage avec le contact oculaire).

Concernant la réponse à l'attention conjointe, la différence entre les deux groupes d'enfants (avec ou sans TSA) n'est pas très marquée. Mais lorsqu'on examine l'initiation de l'attention conjointe, les enfants qui vont développer un TSA produisent toujours moins de comportements d'initiation de haut niveau que les enfants sans TSA. Par contre ils produisent davantage de comportements de bas niveau et à 24 mois on voit même un pic très net (voir figure 1).

Le résultat concernant l'initiation de demandes d'aide est comparable : une augmentation du nombre de ces demandes de bas niveau entre 24 et 36 mois chez les enfants qui développent un TSA.

Pourquoi ce pattern différent de comportement entre les âges de 2 et 3 ans ? Ce résultat soulève des questions et mérite des études plus approfondies.

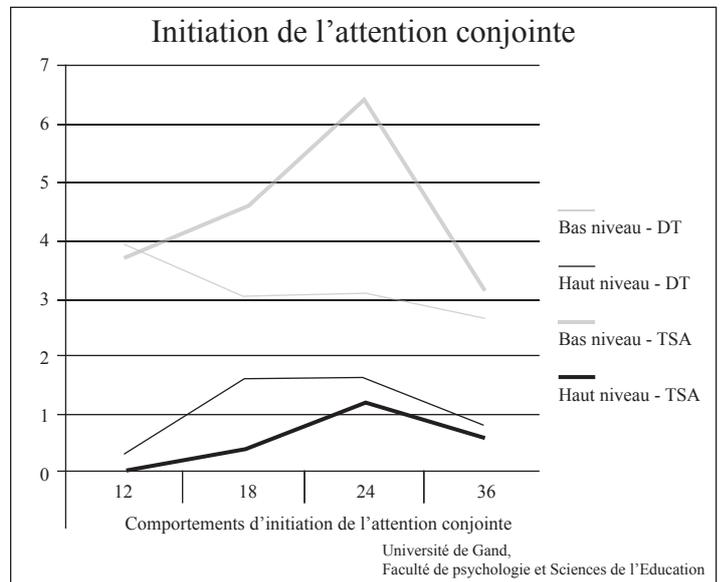


Figure 1 : Les comportements d'initiation de l'attention conjointe de bas et haut niveau chez les frères et sœurs qui développent un TSA (TSA) et ceux à développement typique (DT).

Le rapport entre comportements de bas niveau et comportements de haut niveau à 18 mois, que ce soit pour initier l'attention conjointe ou pour demander de l'aide, donne une indication précieuse sur le développement du langage et la symptomatologie autistique à l'âge de 3 ans. Ce résultat tend à confirmer l'importance de cibler l'attention conjointe dans les interventions. Mais dans ce groupe ni l'attention ni le jeu de faire-semblant n'a été étudié.

Ces derniers facteurs ont été examinés chez un autre échantillon comprenant 92 enfants avec TSA âgés de 22 à 75 mois avec une moyenne d'âge de 49 mois. L'objectif était de mettre en évidence des facteurs de prédiction du développement du langage. Il était impossible d'ajuster un modèle prédictif avec les données de l'ensemble du groupe. En faisant des sous-groupes en fonction du niveau du langage réceptif et expressif (supérieur à 2 ans et inférieur à 2 ans), deux modèles ont été élaborés. L'attention conjointe, bien que toujours corrélée de façon significative avec le développement du langage, a disparu des facteurs prédictifs dans le modèle ajusté aux enfants avec un niveau de langage supérieur. Elle était un facteur prédictif uniquement dans le groupe chez qui le niveau de langage n'excédait pas celui d'un enfant de 2 ans. Dans tous les modèles, l'imitation et le jeu de faire-semblant étaient des facteurs prédictifs. Ainsi il faut rester prudent lorsqu'on élabore des modèles prédictifs, certaines variables peuvent en masquer d'autres sous-jacentes.

Dans l'étude prospective menée sur la population, parmi les enfants repérés au dépistage certains étaient de vrais positifs mais d'autres des faux positifs*. Ces derniers présentaient d'autres troubles du développement qui méritaient d'être évalués. La plupart des études accordent peu d'attention à ces enfants, se focalisant sur les cas non repérés (les faux négatifs) et sur l'évolution des vrais positifs. Quelle sera leur trajectoire ?

Il s'agit d'une grande étude de dépistage menée sur une population de plus de 7 000 enfants accueillis dans des crèches où nous avons formé les puéricultrices au repérage des signes précoces de l'autisme. Les chercheurs ont élaboré un questionnaire avec 25 items (le Checklist for Early Signs of Developmental Disorders, CESDD, Dereu et al., 2010). Tout enfant qui présente au moins 2 signes d'autisme a un score positif. Des questionnaires ont été remplis par les parents des enfants repérés, reçus au laboratoire. La plupart des ces enfants ont bénéficié d'une évaluation intermédiaire à l'âge de 4 ans (dont un groupe qui a été évalué à 18 mois et à 4 ans), et aujourd'hui ces enfants, âgés de 7-8 ans, sont réévalués.

Une étude transversale est menée pour caractériser les trajectoires de développement de ces 7 000 enfants. La différence entre celle des enfants avec TSA et celle des autres groupes augmente avec l'âge. Il est cependant très difficile de les différencier durant la première année de vie, surtout durant les 6-8 premiers mois. Le quotient développemental des enfants a été mesuré à 2 et à 4 ans. A 2 ans la différence entre les vrais positifs et les faux positifs est déjà significative. A 4 ans les deux groupes ont évolué mais chez les vrais positifs le QD a augmenté de 15 points, tandis que le QD des faux positifs a atteint un score normal. La différence du score de sévérité à l'ADOS était significative entre les deux groupes à l'âge de 2 ans, de plus l'évolution entre 2 et 4 ans a été favorable chez

les faux positifs, la sévérité de troubles a augmenté chez les vrais positifs.

Ce n'est encore qu'un suivi assez simple, à l'avenir il serait intéressant de mener des études longitudi-

nales plus approfondies. Par exemple l'équipe de Gand a appliqué une méthode statistique, le « Linear Growth Modeling », intégrant des co-variables aux modèles de développement afin de corriger des points différents de prise de mesure. Pour tirer un exemple des travaux présentés : des différences d'âge verbal au début de l'étude. Pour les groupes des vrais et faux positifs, les chercheurs ont modélisé le développement du langage entre 2 et 4 ans. Aucune différence significative n'est décelable lorsqu'on regarde le niveau au début de l'étude, mais le facteur de croissance est clairement divergeant entre les vrais et faux positifs. Pour le langage expressif cette différence s'estompe : la différence de niveau au début de l'étude n'est que marginalement significative et le facteur

de croissance ne diffère pas de façon significative. Ainsi dans l'autisme les difficultés du langage seraient plutôt réceptives qu'expressives.

Nous avons évalué aussi chez ces enfants le rôle des compétences socio-communicatives - l'imitation, l'attention conjointe et le jeu de faire-semblant - le meilleur facteur qui permet de prédire l'évolution positive du langage réceptif entre 3 et 4 ans est l'imitation procédurale (l'imitation d'actions avec des objets) à l'âge de 3 ans. Quant au développement du langage expressif, le facteur prédictif est le rapport entre les comportements de demande d'aide de haut niveau et de bas niveau à l'âge de 3 ans. Ainsi l'imitation paraît permettre une meilleure prédiction du développement ultérieur. Dans une autre étude sur un groupe d'enfants adressés au service pour une évaluation diagnostique, encore une fois c'est l'imitation procédurale qui permet de différencier les enfants avec un diagnostic de TSA et les autres.

Le suivi des enfants repérés au dépistage se poursuit actuellement. Ils sont âgés de 7 à 8 ans, 17 enfants sont atteints de TSA (vrais positifs et tous des garçons) et 18 non-atteints (faux positifs dont 7 garçons). Il y a des différences entre ces 2 groupes sur l'ensemble des mesures de développement. Il y a davantage de variabilité au sein du groupe d'enfants TSA avec notamment un QI plus faible chez certains. Les différences entre les 2 groupes sont nettes pour les tâches de théorie de l'esprit du second ordre et le langage, réceptif et expressif. Il en est de même sur les tests de personnalité, ainsi que sur les échelles SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire, Goodman, 1997), SCQ (Social Communication Questionnaire, Berument et al., 1999) et SRS (Social Responsiveness Scale, Constantino et al., 2003). Chez ces 2 groupes, les résultats à l'ADOS à 2 ans ne permet pas de prédire l'évolution du langage, du QI ou de la théorie de l'esprit à 7-8 ans.

Les résultats précédents concernent l'ensemble des groupes, mais un petit échantillon de ces enfants a été évalué plus fréquemment, tous les 6 mois. Dans ce dernier groupe, qui comprend des enfants avec et sans TSA, les trajectoires sont très variables. Ceci reflète sûrement de véritables fluctuations du développement mais il faut être prudent, les résultats peuvent aussi être liés à la situation de l'enfant et de sa famille, tout comme à la journée particulière où a eu lieu d'évaluation. Il faut donc éviter la surinterprétation de ces données. Il est essentiel de travailler sur un grand nombre d'enfants afin de pouvoir faire des sous-groupes à l'aide d'outils plus pointus. C'est un travail assez difficile mais indispensable pour comprendre qui sont ces enfants.

** Parmi les enfants détectés « à risque » pour l'autisme au dépistage, un vrai positif est un enfant à risque chez qui un TSA est diagnostiqué ultérieurement. Un faux positif est un enfant à risque mais qui ne développe pas un TSA.*

Conclusion

En conclusion, l'étude des trajectoires de développement est essentielle pour améliorer le dépistage et l'intervention précoces. Il faut développer les outils statistiques adaptés. Il faut aussi multiplier les âges d'évaluation des enfants. En Europe, il est nécessaire, afin de réunir des échantillons assez importants, de développer les collaborations multicentriques internationales. De plus, l'étude d'un groupe particulier peut ne faire émerger qu'un tableau partiel. Par exemple, aujourd'hui de nombreuses études se font sur les fratries, mais il ne faut pas oublier qu'il existe des enfants qui naissent dans des familles sans antécédents. Un suivi de ces derniers est aussi nécessaire.

Dans tout protocole, il faut inclure un maximum de variables pertinentes. Le choix de ces variables est complexe, nécessitant la prise en compte de facteurs comme la fatigabilité de ces très jeunes enfants. Bien que les trajectoires de groupe soient intéressantes, il ne faut pas négliger les trajectoires individuelles, notamment celles des enfants qui ne répondent pas au traitement proposé. Il faut éviter de traiter les enfants avec autisme comme un groupe homogène nécessitant un traitement défini. Les compétences socio-communicatives sont une cible cruciale pour les programmes d'intervention précoce. Il faut également considérer la qualité et la quantité de ces compétences dans les études longitudinales. Enfin, soulignons que le rôle de l'imitation est peut-être sous-estimé à la fois dans les études longitudinales et dans les programmes d'intervention.

Références

- Berument, S.K., Rutter, M., Lord, C., Pickles, A., & Bailey, A. (1999). Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *British Journal of Psychiatry*, Nov; 175(1):444-51.
- Bölte, S., Marschik, P.B., Falck-Ytter, T., Charman, T., Roeyers, H., & Elsabbagh, M. (2013). Infants at risk for autism: a European perspective on current status, challenges and opportunities. *European Child and Adolescent Psychiatry*, Jun;22(6):341-8. doi: 10.1007/s00787-012-0368-4. Epub 2013 Jan 10.
- De Groote, I., Vanhaesebrouck, P., Bruneel, E., Dom, L., Durein, I., Hasaerts, D., Laroche, S., Oostra, A., Ortibus, E., Roeyers, H., & van Mol, C., Extremely Preterm Infants in Belgium (EPIBEL) Study Group. (2007). Outcome at 3 years of age in a population-based cohort of extremely preterm infants. *Obstetrics and Gynecology*, Oct;110(4):855-64.
- Constantino, J.N., Davis, S.A., Todd, R.D., Schindler, M.K., Gross, M.M., Brophy, S.L., Metzger, L.M., Shoushtari, C.S., Splinter, R., & Reich, W. (2003). Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Aug; 33(4):427-33.
- Dereu, M., Warreyn, P., Raymaekers, R., Meirsschaut, M., Pattyn, G., Schietecatte, I., & Roeyers, H. (2010). Screening for autism spectrum disorders in Flemish day-care centres with the checklist for early signs of developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Oct;40(10):1247-58. doi: 10.1007/s10803-010-0984-0.
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.J., Kim, Y.S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C.S., Wang, C., Yasamy, M.T., & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, Jun;5(3):160-79. doi: 10.1002/aur.239. Review.
- Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 581-586.
- Vanhaesebrouck, P., Allegaert, K., Bottu, J., Debauche, C., Devlieger, H., Docx, M., François, A., Haumont, D., Lombet, J., Rigo, J., Smets, K., Vanherreweghe, I., Van Overmeire, B., Van Reempts, P., Extremely Preterm Infants in Belgium Study Group. (2004). The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics*, Sep;114(3):663-75.

Bien que les trajectoires de groupe soient intéressantes, il ne faut pas négliger les trajectoires individuelles, notamment celles des enfants qui ne répondent pas au traitement proposé.

Développement de la conscience de soi

Les progrès récents de la recherche sur le nourrisson montrent que le jeune enfant manifeste une connaissance perceptive et implicite de soi dès la naissance, et peut-être même avant. Pour aller du général au particulier et donner quelques exemples de la recherche, il semble intéressant de soulever un problème philosophique universel et profond : la question des premiers signes de l'expérience subjective et de la façon dont elle se développe.

Quelles sont les origines de la conscience de soi et quel est son développement au cours de la première enfance ?

À la lumière de faits expérimentaux récents, le but de cette présentation est d'aborder ces deux questions fondamentales de la psychologie.

Nous ne sommes pas des machines, nous sommes plus que des répondeurs à des stimulations. Nous ressentons le monde, nous reconstruisons une connaissance et une conscience du monde, du soi et surtout des autres. Donc la question fondamentale est de savoir comment émerge le sentiment d'être, c'est-à-dire l'expérience subjective à la première personne. Il s'agit d'une question très complexe mais maintenant des études démontrent que des choses se produisent sur le plan subjectif bien avant la naissance. Il s'agit de résultats scientifiques qui montrent par des images ultrasoniques tridimensionnelles qu'un fœtus de 30 semaines manifeste des émotions et des états mentaux.

Ceux-ci s'expriment sur son visage que ce soit dans le sens négatif ou positif. Il existe maintenant beaucoup de données qui montrent que ce que le bébé manifeste à la naissance est déjà présent bien avant. Par exemple, au cours du dernier trimestre de gestation : lorsqu'un fœtus de 33 semaines porte sa main à la bouche, cette dernière s'ouvre, signe d'une anticipation sophistiquée du contact manuel.

En fait, une chose dont il faut toujours se rappeler c'est qu'il y a une grande continuité entre le développement pré-natal et post-natal. La naissance biologique avec la séparation du corps du

bébé de celui de la mère ne correspond pas forcément à la naissance psychologique du bébé.

Il existe maintenant beaucoup de données qui montrent que dès 32 semaines le fœtus est sensible à des stimulations vibro-accoustiques qui viennent de l'environnement. Le fœtus au cours du dernier trimestre manifeste des états comportementaux identifiables comme les états de veille, de sommeil, etc. Et bien sûr, depuis 40 ans, on sait que le fœtus est capable d'apprendre, comme le montrent bien les recherches de De Casper, Lecanuet et collègues (1987).

Idées de base sur le développement humain

Quand on parle du nouveau-né, on parle déjà d'une créature qui ressent des états affectifs et des états comportementaux. Ce qui nous intéresse c'est le ressenti du soi et son développement au début de la vie. Il faut préciser trois intuitions de base.

• **L'hyperdépendance**

En tant qu'espèce nous sommes incomparables aux autres. Nous sommes hyperdépendants d'autrui. En comparant la durée de l'enfance humaine par rapport à celle de la vie à celles de toutes les autres espèces de mammifères, chez l'humain la durée d'immaturité est extrêmement prolongée. Ce contexte explique beaucoup de choses spécifiques à l'humain.

• **La conscience de soi**

Nous sommes aussi une espèce unique parce qu'elle est capable d'une conscience de soi, c'est à dire que nous sommes capables de réfléchir sur ce que l'on est en tant qu'objet dans l'environnement. Nous avons une capacité à nous objectiver, ce que les autres animaux ne font pas.

• **La préoccupation de réputation**

Enfin être humain c'est être préoccupé par sa propre réputation. Réputation vient du verbe latin « rumor » qui signifie calculer. Il est vrai que très tôt dans le développement nous commençons à calculer l'image que nous projetons sur le monde et en particulier chez les autres.

Ainsi l'hyperdépendance, la capacité à avoir une conscience de soi comme objet et notre hyperpréoccupation de notre réputation sont trois piliers du développement psychologique humain.

Charles Darwin, qui a développé la théorie de l'évolution, a écrit un livre sur les émotions et en particulier sur l'expression des émotions chez l'homme et l'animal (1872). Il dit que le rougissement est la plus bizarre et la plus humaine de toutes les expressions. Nous sommes les

Conférence de

Philippe Rochat

Professeur de psychologie, Emory University, Atlanta, USA

résumée par

Amel Tsouria Guelai, Doctorante en psychopathologie développementale dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Montpellier et l'Université de Tlemcen (Algérie)

revu par

Jacqueline Nadel,

Directeur de recherche émérite, Centre Emotion CNRS USR 3246, Hôpital la Salpêtrière, Paris, Membre du comité scientifique de l'arapi, collègue professionnels, jacqueline.nadel@upmc.fr

seuls animaux à être comme des phares maritimes qui signalent notre embarras et notre gêne de la façon la plus publique possible, une expression manifestée avec la partie du corps qu'en principe on ne couvre pas.

Darwin remarque que l'expression de honte ou d'embarras est spécifique à l'être humain. Le rougissement ne naît pas seulement de l'acte de réfléchir sur notre propre apparence. C'est plutôt le fait de penser à ce que les autres pensent de nous qui engendre le rougissement. Dans une solitude totale, même la personne la plus sensible resterait indifférente à sa propre apparence. Plutôt que l'approbation et les félicitations d'autrui, c'est beaucoup plus le reproche, la réprobation des autres, la peur du ridicule qui provoquent le rougissement. Darwin a eu une intuition très juste et confirme l'existence d'une peur exacerbée chez nous d'être rejeté. Nous sommes donc sans arrêt en train de travailler notre représentation au monde. C'est ce que bien des anthropologues ont décrit en insistant sur l'idée que ce souci est celui de ne pas être rejeté.

Trajectoires développementales du sens de soi

Trois étapes mènent au développement de la personne et en particulier au développement de la « personne morale », du « soi éthique », c'est-à-dire le fait de se situer par rapport à des valeurs et des règles en relation aux autres personnes.

Tout d'abord on parlera du sens implicite du corps qui est un sens incarné qui se manifeste dès la naissance et probablement avant la naissance. Ensuite on essayera de montrer comment l'enfant prépare un saut qualitatif qui s'opère aux alentours de 18 mois avec l'accès au « sens objectif » ou objectivation du soi.

Enfin, on terminera en parlant du pacte éthique que l'enfant fait aux alentours de 30 mois : vers la fin de la troisième année, l'enfant commence à gérer sa personnalité par rapport aux autres d'une façon « morale », donc il s'agit de deux sauts qualitatifs et on peut parler d'une croissance qui se fait par couches. L'émergence d'une nouvelle couche, autrement dit d'un nouveau stade, n'annule pas le précédent, c'est-à-dire que l'on développe des couches avec des sauts qualitatifs tout en développant aussi la capacité de naviguer à travers ces couches.

Première étape : subjectivité incarnée

La première étape se caractérise par le développement du sens implicite du soi, il s'agit d'une subjectivité incarnée. Avant l'apparition du langage, l'enfant le manifeste d'une façon implicite dans son comportement. Par ce sens incarné le bébé se différencie des autres entités : il n'est pas dans un état de confusion avec le monde. Plusieurs chercheurs comme William James, Piaget et Freud pensaient qu'il y avait une espèce de dualisme initial. Mais le bébé de trois mois sent les parties de son corps relativement aux autres, et réagit à des feedback visuels.

Il faut ajouter que le bébé est capable de se situer par rapport aux choses. Il ne va pas tenter d'aller prendre un objet hors de sa portée, il comprendra la distance qui le sépare des objets. Le bébé de deux mois se sent actif et agent dans l'environnement et qu'il est source d'effets sur le monde qui l'entoure. Donc le corps est perçu comme agissant, différencié et situé dans l'environnement, ceci ne représente qu'une base élémentaire sur laquelle s'appuie tout un développement. Ce développement va mener l'enfant vers une conception de soi, non seulement par rapport à lui-même, mais aussi et de façon très déterminante, par rapport à autrui.

• *Le sens implicite du corps*

Dans une des études faites en laboratoire on remarque qu'à l'âge de six mois l'enfant gère sa posture quand son père le balance, il observe le monde, il ne s'agit pas d'une acrobatie exceptionnelle. L'enfant de quatre mois peut ajuster son corps par rapport à un objet qui se trouve dans la zone de préhension maximale de son bras et de ses doigts. L'expérience montre que si l'on retire l'objet de la zone de préhension, l'enfant de 4 mois va significativement moins tenter d'aller prendre l'objet.

Pour illustrer l'agentivité, lorsqu'un bébé rencontre pour la première fois un mobile suspendu au-dessus de son berceau, il va lui donner un coup de pied, puis il va s'arrêter pour contempler les conséquences.

• *L'imitation néonatale*

Dès la naissance, le bébé est capable de reproduire des gestes qu'il ne peut pas guider visuellement. Par exemple si on tire la langue vers la gauche ou la droite ou au centre, le bébé de six semaines va reproduire la direction du mouvement de la langue, autrement dit, il va tenir compte de la perspective des autres.

Ce qu'on doit retenir c'est que le bébé à la naissance et au cours des trois premiers mois différencie et situe l'environnement. Des recherches, faites dans les années 70 et reprises récemment, ont montré que si l'on présente à un bébé de deux mois, sur un écran, un objet qui vient vers lui comme s'il allait s'écraser sur son corps, le bébé va cligner des yeux et lever les bras en défense. Cela montre très clairement que le bébé manifeste des comportements en référence à son propre corps, qui est implicitement ressenti comme étant substantiel et occupant l'espace.

La deuxième étape : sens explicite de soi

Le bébé est capable non seulement d'expérimenter implicitement son corps mais aussi de projeter sa perception de soi chez l'autre. On note un processus d'identification à l'autre qui semble émerger aux alentours de 11 mois. Si on met un bébé de cet âge en face de deux expérimentatrices qui ont le même objet, une qui imite le bébé et l'autre qui fait quelque chose qui ne correspond pas à ce que fait le bébé, le bébé va regarder systématiquement l'imitatrice plutôt que celle dont les gestes ne correspondent pas à ce qu'il fait. L'enfant commence à se focaliser sur l'autre

qui est comme soi. Six mois plus tard l'enfant va commencer à se reconnaître dans le miroir avec la fameuse épreuve de la tache : l'enfant ne sait pas qu'il a quelque chose sur le visage, on le présente face à son image et observe dans quelle mesure il va se reconnaître en faisant le lien entre l'image dans le miroir et lui-même.

Un fait très peu étudié et extrêmement important est que au moment où l'enfant commence à se reconnaître dans le miroir en réussissant l'épreuve de la tache, il montre

Ce qu'il faut retenir c'est qu'un nouveau-né a une perception cohérente du corps propre, un schéma corporel, et une subjectivité qui se développe rapidement pour devenir un objet de contemplation et d'évaluation au travers du regard d'autrui.

aussi de l'embarras. Il le manifeste de différentes façons comme, par exemple, en se cachant le visage. Il s'agit de comportements d'évitement face au miroir - détourner les yeux, se cacher le visage dans le creux de l'épaule ou tourner le dos - qui indiquent une volonté

de disparaître face au regard d'autrui. On note aussi des différences interculturelles dans la passation de ce test en Afrique, en Polynésie.

Il est intéressant que lorsque l'enfant passe le test du miroir et se cache le visage, il le fait en référence aux autres. Si tous les gens dans le laboratoire où l'on reçoit l'enfant pour le tester ont une tache sur le visage, l'enfant a beaucoup moins tendance à montrer de l'embarras lié à cette tache. L'enfant commence à être normatif dans sa perception de soi.

La troisième étape : l'émergence de la réputation

Si on demande à un enfant de trois ans de partager des bonbons avec un autre enfant ou avec l'adulte, l'enfant aura tendance à maximiser son gain. Cependant une recherche menée dans le monde entier sur des enfants entre trois et cinq ans montre bien que l'enfant devient généreux à cet âge.

Une autre recherche sur les enfants d'Atlanta a montré que si on demande à un enfant de partager d'une façon anonyme des bonbons entre lui-même et l'expérimentateur en utilisant une tirelire personnelle et une tirelire pour l'adulte, l'enfant va se donner davantage de bonbons. Il le fera beaucoup moins lorsque les tirelires sont transparentes, donc lorsque le partage est révélé publiquement.

La différence entre la situation transparente ou opaque est fonction de l'âge. L'enfant va marquer la différence entre le public et le privé et développer des stratégies de partage en fonction du regard de l'autre qui va juger sa générosité.

L'ancrage de la moralité se fait dans la dualité et la capacité d'avoir de multiples standards ou de multiples référents, d'être à la fois généreux mais aussi capable d'être égoïste. A partir de 3 ans l'enfant rentre dans cette lutte entre la propension à être généreux, normatif et la propension à être égoïste et ne pas se conformer à la norme.

Les nouvelles recherches montrent aussi qu'un enfant de 5 ans est capable de mentir comme il est capable de prendre des positions de dualité. Par exemple lors d'une épreuve, un enfant va distribuer entre deux poupées un nombre impair de bonbons. A la fin du jeu il se trouvera avec un seul bonbon et demandera à l'examinatrice un autre bonbon. Si cette dernière dit qu'elle n'a plus de bonbons, l'enfant va refuser de continuer le jeu.

On termine par une citation : « *ce que l'on oublie trop facilement c'est que d'être soi est inséparable du sentiment d'exister dans un espace moral. Un espace fait de dilemmes moraux construit une identité et savoir comment exister dans cet espace c'est être capable de trouver son propre point de vue et d'occuper une perspective* ».

Ce qu'il faut retenir c'est qu'un nouveau-né a une perception cohérente du corps propre, un schéma corporel, et une subjectivité qui se développe rapidement pour devenir un objet de contemplation et d'évaluation au travers du regard d'autrui. A partir du milieu de la deuxième année, l'enfant manifeste de l'embarras en se reconnaissant dans le miroir ce qui marque le début d'une co-conscience de soi et des autres qui serait à l'origine du sens moral. Cet exposé rend compte de ce développement qui marque le passage d'une perception implicite de soi et du corps, à la conscience objectivée, reconnue, réputée, et la construction de son identité.

Bibliographie

- Darwin, C. (1872). *The expression of the emotions in man and animals*. London: John Murray.
- DeCasper, A.J., Lecanuet, J.-P., Busnel, M.-C., Granier-Deferre, C., & Maugeais, R. (1994). Fetal reactions to recurrent maternal speech *Infant Behavior and Development*, 17, 159-164.
- James, W. (1890). *Principles of Psychology*. New York : Holt.
- Piaget, J. (1976). *La construction du réel chez l'enfant*. Paris: Delachaux et Niestlé.
- Rochat, P., & Goubet, N. (1995). Development of sitting and reaching in 5-6 month old infants. *Infant Behavior and Development*, 18,53-68.

Multimodalité de la communication et du langage : quelles pistes pour la compréhension du développement atypique ?

Récemment, de plus en plus de spécialistes se penchent sur l'étude de l'aspect multimodal de la communication. Cette multimodalité renvoie aux compétences à la fois verbales et non verbales combinées qui permettent au sujet de communiquer avec les autres. Dans cette contribution, le Professeur Guidetti met l'accent sur l'importance des aspects non verbaux de la communication, et exposera des travaux récents qui illustrent le rôle prépondérant des gestes dans le développement de la communication et l'acquisition du langage. Le sujet sera abordé dans une perspective comparative du développement typique et du développement atypique, en vue de fournir, vers la fin de l'exposé, des pistes pour comprendre le développement pathologique, notamment dans le cas de l'autisme.

La conférence est articulée en quatre points essentiels. Dans un premier temps, M. Guidetti exposera l'arrière-plan théorique qui sous-tend ses travaux. En effet, les recherches sur les débuts de la communication, qui sont présentées au cours de cette conférence, renvoient à la pragmatique développementale, qui est sous-tendue par des contextes théoriques relevant de la psychologie du développement et de la pragmatique. Par la suite, elle développera l'acquisition des gestes et du langage chez le jeune enfant. Le troisième point illustrera le développement de la gestualité et l'acquisition « tardive du langage ». La dernière partie de la conférence proposera quelques pistes de recherche pour la compréhension du développement atypique.

L'objectif de ces recherches est de permettre, après une analyse du développement et du fonctionnement de la communication de l'enfant dans ses aspects non verbaux et verbaux, de prendre en compte les usages sociaux du langage et de la communication, notamment les aspects non verbaux, gestuels et émotionnels, en ouvrant de nouvelles perspectives théoriques, en matière de développement typique et atypique. Le but est de fournir des avancées en matière de recherche fondamentale, mais aussi, et sous l'angle de la recherche appliquée, de permettre des retentissements sur la clinique en terme d'évaluation et d'intervention.

1. Arrière plan théorique des recherches

Les différents travaux présentés au cours de cette conférence s'appuient sur la perspective des théories interactionnistes du développement, dont notamment celle de Bruner. Ce contexte théorique est clairement résumé par le titre de l'ouvrage *Car la culture donne forme à l'esprit* de Bruner en 1997. Dans ce livre, l'auteur met en valeur comment l'enfant apprend dans un processus interactif, au contact des autres. Le développement de la communication s'effectue ainsi à travers l'appropriation de signes non verbaux ou verbaux (gestes ou mots) élaborés et transmis culturellement.

Conférence de

Michèle Guidetti

Enseignante chercheur-psychologue,
professeur de psychologie
de développement, Université de
Toulouse-Le-Mirail 2.
Directrice du laboratoire « Cognition,
Communication et Développement »,
Unité de recherche interdisciplinaire
Octogone (EA 4156) Pavillon de la
recherche, Toulouse.
guidetti@univ-tlse2.fr

Résumé par

Edith Kouba Hreich, orthophoniste
clinicienne, coordinatrice du Centre
d'Orthophonie Aida Naffah Najjar,
Hôpital Saint Joseph, Beyrouth
Chargée d'enseignement,
coordinatrice des études
et des stages, Institut supérieur
d'orthophonie, Faculté de médecine,
Université Saint Joseph, Beyrouth.
edith.koubaelreich@usj.edu.lb

Revu par

Jacqueline Nadel,
directeur de recherche émérite,
Centre Emotion CNRS USR 3246,
Hôpital la Salpêtrière, Paris,
Membre du comité scientifique
de l'arapi, collège professionnels,
jacqueline.nadel@upmc.fr

« Ces étapes dans l'évolution morphologique n'auraient pas d'importance particulière si n'étaient apparus en même temps, des systèmes symboliques partagés par la communauté, des modes de vie et de travail en commun transmis par la tradition, bref, une culture humaine » (Bruner, 1991, p.27). Ainsi, la capacité qu'on a à apprendre aux autres ce qui est transmis par la tradition, et par les différentes générations d'un point de vue phylogénétique, est un élément fondamental pour le développement de la communication et du langage. Sans oublier deux autres éléments fondamentaux qui contribuent aux apprentissages et au développement de soi et qui sont la réputation et l'émotion¹.

De plus, ces travaux s'appuient également sur l'approche comparative évoquée par Karmiloff-Smith, en 1998 qui rappelle que « le développement est la clé pour comprendre les troubles du développement ». De même, on ne peut comprendre le développement pathologique que s'il est mis en perspective avec le développement normal.

Outre l'approche comparative, l'acquisition du langage et le développement de la communication seront considérés dans une perspective évolutionniste². En 2004, Volterra et ses collaborateurs³ ont illustré, dans deux représentations graphiques, le développement de la communication du point de vue de l'espèce humaine et du point de vue du développement de l'enfant. Il apparaît alors qu'il existe, à la fois, dans le développement de la communication de l'espèce humaine et celui de l'enfant des aspects manuels et faciaux. Ces aspects sont susceptibles de diminuer au

Les gestes dits « conventionnels » renvoient à des sens précis et à un équivalent verbal. Ils sont appelés conventionnels, parce qu'ils sont supposés être connus et partagés de tous les individus appartenant à une même culture.

fur et à mesure que les le langage évolue, tout en subsistant jusqu'au stade de l'*Homo Sapiens*. Les mêmes observations sont notées dans le développement de l'enfant, en particulier à la période de « révolution cognitive de 9 mois » ; et comme pour le déve-

veloppement de l'espèce humaine, ces aspects manuels et faciaux, vont également subsister bien après la mise en place du lexique et puis continueront tout au long du développement. En effet, quand on parle, on fait également des gestes qui accompagnent le langage.

Selon ces différentes perspectives théoriques, l'auteur exposera dans ce qui suit, à travers différentes illustrations représentant de jeunes enfants en interaction, ou à travers des travaux de recherche, le développement des

aspects non verbaux de la communication, notamment gestuels, en s'intéressant plus particulièrement aux gestes dits « conventionnels » et à l'articulation entre les gestes et le langage.

2. Gestes et acquisition du langage chez le jeune enfant

Les premières observations sur les débuts de la communication des jeunes enfants mettent l'accent sur des moyens verbaux (mots, vocalises) et non verbaux (gestes et mimiques) dont disposent les enfants pour communiquer avec leur entourage. Plusieurs auteurs se sont penchés sur l'acquisition du langage et ont considéré que l'enfant passait d'une communication gestuelle vers une communication verbale. La prise en compte de l'aspect multimodal de la communication pousse les spécialistes à reconsidérer le scénario développemental, et suggère actuellement que les gestes persistent au cours du développement de la communication et du langage. L'enfant va ainsi apprendre les gestes comme il apprendrait les mots, dans le cadre de situations de communication. Dans cette perspective, l'enfant apprend à produire un contenu sous une **forme donnée** (gestes, vocalises, mots) et les utilisera très vite différemment selon les contextes et les interlocuteurs ce qui renvoie aux **fonctions** de la communication.

Dès la fin de la première année, l'enfant produit un certain nombre de gestes qui peuvent être divisés en deux grandes catégories : les gestes non conventionnels, qui vont disparaître avec l'acquisition du lexique et les gestes dits « conventionnels » qui vont subsister (jusqu'à l'âge adulte chez certains).

Les gestes dits « conventionnels » renvoient à des sens précis et à un équivalent verbal. Ils sont appelés conventionnels, parce qu'ils sont supposés être connus et partagés de tous les individus appartenant à une même culture. Ils sont ainsi le résultat d'une « convention partagée ». Ils sont acquis en même temps que le code verbal et sont utilisés par l'enfant pour se substituer au langage, le renforcer, ou le nuancer. Les enfants apprendront ainsi le répertoire de gestes en vigueur dans leur culture. Cette catégorie comprend des gestes d'acquiescement et de refus, des gestes de salutation par exemple. Pour ce qui est du pointage, il s'agit d'un geste particulier, notamment dans l'autisme ; il sera considéré dans ces études, d'une manière plus élargie, comme faisant partie des gestes conventionnels⁴.

¹ Ils ont été évoqués par le Pr Philippe Rochat, au cours de sa conférence « La conscience de soi » (page 16).

² Rejoignant ainsi ce qui a été également évoqué dans la contribution de Philippe Rochat, concernant les théories de Darwin sur l'évolution de l'espèce humaine.

³ Extraits de l'ouvrage de Tomasello, M., Slobin, D. I. (2005). *Beyond Nature Nurture. Essays in Honor of Elizabeth Bates*. Lawrence Erlbaum Associates. Inc., Publishers, New Jersey.

⁴ L'auteur a ainsi adopté le répertoire gestuel qui a été proposé par Heckman.

Classiquement, dans le développement de la communication, ces gestes sont mêlés aux « non conventionnels », qui seront susceptibles de disparaître.

2.1- Présentation des objectifs de la recherche

Dans le cadre d'une recherche effectuée auprès d'un groupe de jeunes enfants, l'auteure s'est penchée sur l'étude des formes et des fonctions des gestes conventionnels ainsi que leurs variations chez les enfants. Par la suite, une analyse de la nature et des fonctions des combinaisons de ces gestes avec le langage a été réalisée dans une perspective de pragmatique développementale.

2.2- Population et méthode

Trente enfants, âgés de 16, 24 et 36 mois, répartis en groupes d'âge composés de 10 enfants chacun (5 garçons et 5 filles) ont été observés dans des situations d'interaction « naturelles », à domicile : repas, goûter, séquence de jeu avec des jouets familiers et avec des jouets non familiers.

2.3- Résultats

Les résultats des observations mettent en évidence que les enfants de moins de trois ans disposent d'un répertoire gestuel formé d'une dizaine de gestes environ (ce qui est relativement complexe, à leur âge), tels que « bravo », « au revoir », « chut », « non de l'index », « stop », « attention », « à moi », etc. Le pointage, l'acquiescement et le refus ont été produits par la grande majorité des enfants. De plus, une tendance plus importante à l'utilisation des gestes a été notée entre 16 et 24 mois, période à laquelle se mettent en place les premières combinaisons de deux mots. Des variations interindividuelles ont également été notées qui pourraient être attribuées aux différences culturelles, ceci étant également observé chez les adultes.

Les exemples de gestes sont issus d'un répertoire qui a été fait, en particulier, pour apprendre le français comme langue étrangère (Calbris & Montredon, 1986)⁵. A partir de ces gestes répertoriés chez les enfants de l'étude, une analyse plus ciblée a pris en compte les messages d'acquiescement et de refus⁶. Une illustration vidéo réalisée auprès d'une petite fille de 16 mois n'ayant pas encore développé de mots, montre l'adoption des gestes d'acquiescement dans le cadre d'un échange avec sa mère. Ce type de gestes est donc relativement important, parce que les enfants les emploient assez souvent pour répondre aux questions de l'adulte. Ainsi, le « format d'interaction », sur lequel a insisté Bruner, concrétisé dans cette situation par le format « question-réponse » permet de s'adapter aux demandes de l'adulte. Ce format question-réponse est donc un des premiers moyens que les adultes utilisent pour initier le dialogue avec un jeune enfant. Ainsi, très jeunes, les enfants produisent gestuellement

des messages d'acquiescement et de refus avant de disposer des mots correspondants. Dans cette perspective, il a été alors important de se pencher de plus près sur les formes de cette communication gestuelle, quand elle se retrouve combinée aux mots. Une autre illustration de cette dernière situation, montre de nouveau cette petite fille de 16 mois qui rajoute un mot à son geste d'acquiescement en réponse à sa mère. Elle utilise alors une forme gestuelle combinée, de type « supplémentaire » : elle répond par l'acquiescement en rajoutant le mot « encore ». Les combinaisons entre les gestes et les mots peuvent intégrer les différentes formes de cette communication gestuelle. L'auteur fait ici la distinction entre trois types de combinaisons : les combinaisons de type dit « *équivalent* », lorsque le geste et le mot signifient la même chose, des combinaisons de type dit « *complémentaire* », lorsque le geste et le mot se complètent pour donner une information et, à la fin, les combinaisons dites « *supplémentaires* » quand le geste a une signification différente de celle du mot, comme l'a montré l'exemple plus haut.

Les résultats montrent alors que sur l'ensemble des messages d'acquiescement et de refus produits par la population de l'étude, tous groupes d'âge confondus, 76 % des messages sont verbaux ; en effet, les enfants à 24 et 36 mois utilisent plus souvent le code verbal. 15,2 % des messages sont gestuels et 8,8 % des messages sont combinés. Ainsi les formes verbales tendent à augmenter avec l'âge, mais avec une persistance des deux autres formes, gestuelle et combinée. En effet, en regardant de plus près le groupe des enfants de 16 mois, nous remarquons une majorité de réponses gestuelles (71,8 %) et qui persistent pour les plus âgés, à 24 et à 36 mois, même si elles diminuent en quantité et en fréquence.

En regardant de plus près les combinaisons entre les gestes et les mots pour l'acquiescement et le refus, les trois catégories répertoriées dans la littérature font partie de l'ensemble des productions des enfants. Il apparaît alors, que les combinaisons de type équivalent, sont assez fréquentes chez les enfants de 24 et 36 mois, mais elles sont absentes chez les petits de 16 mois, qui produisent essentiellement des combinaisons de type supplémentaire. Le même profil apparaît également pour les gestes de refus.

Par ailleurs, un élément tout aussi important à prendre en compte et qui n'a pas été directement analysé dans ces travaux, renvoie aux gestes que l'adulte produit. En effet, l'enfant apprend les gestes dans ses interactions avec l'adulte. Ceci serait intéressant à observer notamment en termes de temporalité et d'imitation de ce que les parents font.

D'autres subtilités de ces échanges sont également importantes à considérer. M. Guidetti évoque ici des réponses gestuelles émises par les enfants dans le cadre des

⁵ L'hypothèse étant que l'apprentissage des gestes sera mieux fait s'il se produit en même temps que l'apprentissage d'une langue.

⁶ Ils font partie des gestes le plus fréquemment employés chez l'enfant et, à l'inverse du pointage, ce type de gestes n'a pas été très étudié dans la littérature.

échanges avec les parents et que les adultes ne sont pas toujours disposés à repérer. Elle illustre cela par l'exemple d'un enfant qui avait fait un geste pour répondre à sa mère. Sa mère le relance alors pour répondre à ses sollicitations ; l'enfant lui réplique qu'il avait répondu par l'intermédiaire d'un geste de la tête, « j'ai fait comme ça avec ma tête ». Le contact visuel est bien évidemment déterminant pour qu'une communication de ce type puisse se produire, mais il apparaît que les enfants maîtrisent bien ce système même si l'adulte n'est pas en état d'observer cette réponse.

2.4- Discussion et conclusion

Les résultats de l'étude mettent en évidence une majorité de réponses uniquement gestuelles chez les enfants plus jeunes, avec une augmentation de la production des messages d'acquiescement et de refus avec l'âge. Par

La dimension gestuelle de la communication, loin de régresser et de disparaître avec les acquisitions linguistiques après l'âge de deux ans, se modélise et se développe tout au long de l'enfance et évolue au fur et à mesure des acquisitions langagières. L'enfant va donc augmenter son répertoire gestuel.

ailleurs, les formes verbales augmentent avec l'âge, mais les deux formes gestuelles et verbales se maintiennent au-delà de l'entrée dans le langage. Les combinaisons geste/ mot les plus fréquentes renvoient au type « équivalent », sauf pour les enfants les plus jeunes qui en produisent peu.

D'autre part, la fonction de ces messages

a été analysée en partant de la théorie des actes de langage qui analyse les messages en tant qu'assertifs, directifs, etc. Cette étude met en évidence une prédominance de la fonction assertive dans les productions des enfants.

En se penchant sur les résultats de recherches retrouvés dans la littérature, nous remarquons que tous les auteurs n'utilisent pas les mêmes catégories et appellations. Les travaux décrits précédemment rejoignent ceux de Caprici et al., en 1996, qui mettent en évidence le rôle des gestes dans la prédiction des combinaisons de deux mots et qui décrivent deux catégories de gestes : les déictiques et les représentationnels. En effet, en travaillant auprès d'enfants plus âgés, un changement de système s'avère nécessaire.

3- Gestes et acquisition tardive du langage

La dimension gestuelle de la communication, loin de régresser et de disparaître avec les acquisitions linguistiques après l'âge de deux ans, se modélise et se développe

tout au long de l'enfance et évolue au fur et à mesure des acquisitions langagières. L'enfant va donc augmenter son répertoire gestuel. Des gestes, **co-verbaux**, viendront soutenir le langage et l'enrichir. A travers une illustration vidéo d'une petite fille qui raconte sa journée d'école à sa maman⁷, M. Guidetti fournit deux exemples de gestes, tels que les gestes « bâtons » utilisés pour scander le langage, et les gestes de dénombrement, utilisés par la petite fille pour énumérer ses amis, par exemple. Ainsi la combinaison du registre verbal et gestuel permet à l'enfant de s'adapter aux différentes situations et aux interlocuteurs. Comment alors ce système de gestes-paroles évolue-t-il avec l'âge ? Comment ce système gestuel se réorganise-t-il quand l'enfant maîtrise le lexique ?

Les travaux de Colleta et al., 2010, mettent en évidence ce processus à travers une étude effectuée auprès de sujets adultes et d'enfants de 6 et 10 ans. Les résultats relèvent alors que les récits diminuent en longueur avec l'âge, mais qu'ils se complexifient au plan pragmatique. Par ailleurs, une augmentation des taux de gestes est observée au fur et à mesure que les enfants avancent en âge. Une illustration vidéo montrant une étudiante en situation de communication en train de raconter une histoire, met nettement en évidence le répertoire gestuel assez vaste utilisé par les adultes pendant leur récit.

4- Pistes pour la compréhension du développement atypique

Après avoir examiné le développement de la communication gestuelle et son articulation avec l'acquisition du langage chez les jeunes enfants, ainsi que l'évolution de conduites gestuelles et l'acquisition tardive du langage, M. Guidetti expose dans cette partie une analyse des aspects de la communication dans le but de repérer des dysfonctionnements communicatifs avant que le diagnostic d'un trouble (l'autisme) ne soit établi. L'identification de ces dysfonctionnements est effectuée de manière rétrospective à travers une analyse de la forme et de la fonction des premiers gestes communicatifs et des premiers mots. Cette analyse a été effectuée par l'intermédiaire d'une observation de films familiaux recueillis auprès de 6 enfants à développement typique (GC) et de 6 enfants ultérieurement diagnostiqués autistes (GA)⁸, qui sont tous des garçons (prévalence de l'autisme chez les personnes de sexe masculin). Les deux groupes d'enfants ont été comparés à 1 an, 2 ans et 3 ans, avec le même type d'analyse, décrit précédemment (voir Guidetti et al., 2004).

Les résultats ont pris en compte l'analyse de la Longueur Moyenne des Enoncés (LME), de la forme des messages ainsi que leur occurrence et du pointage, également en terme de fonction. Le premier indice analysé, la LME, met en évidence un effet de l'âge. En effet, plus le langage va se complexifier avec l'âge, et plus la LME va être élevée. Cependant, vers 2 ou 3 ans, on observe une

⁷ Projet réalisé avec des linguistes de Grenoble.

⁸ Echantillon réduit ; analyse de films familiaux difficile ; résultats à prendre avec précaution.

interaction entre l'âge et le groupe : une augmentation de la LME est alors observée chez le groupe des enfants (GC) mais pas chez les enfants (GA).

En comparant les catégories de gestes, les auteurs ne trouvent pas de différence significative entre les deux groupes d'enfants. Quant au pointage, il est produit par les deux groupes ainsi que l'acquiescement et le refus, ce qui rejoint les observations mentionnées plus haut concernant le développement typique (voir partie 2.3). Des différences bien significatives entre les deux groupes ont cependant été relevées pour les occurrences. En effet, les enfants du groupe (GA) produisent moins de gestes.

Pour le pointage, dans ses différentes formes (combinée ou non) il est peu observé chez les enfants (GA). Les différences sont significatives entre les deux groupes d'enfants. En se penchant de plus près sur les fonctions de ce pointage, et, d'après une analyse effectuée en termes de catégories des actes de langage (expressif, assertif et directif), nous observons également un effet du groupe, à la fois pour les catégories et pour les occurrences.

Les différences observées, comme « une moindre utilisation des fonctions » et une chute des performances après l'âge de deux ans, chez les enfants ultérieurement diagnostiqués autistes, sont alors discutées en termes de possibles indicateurs précoces de l'autisme.

Finalement, les gestes et les expressions faciales sont inhérents au processus de communication. L'enfant va varier ses registres en grandissant, il va diversifier son répertoire et aura alors plusieurs modalités expressives à sa disposition. Il y aura donc une continuité dans les formes et dans les fonctions de ce qui est produit. A partir de ces constats, comment se fait alors ce développement ?

Dans le développement, l'enfant va varier les formes et les modalités expressives pour s'adapter à son interlocuteur et au contexte ; ce dernier point fait qui probablement défaut chez les enfants avec autisme. L'enfant va apprendre ainsi le répertoire de gestes en usage dans sa culture, et les expressions faciales, qu'il utilisera dans certaines situations pour pallier son insuffisance lexicale (Guidetti & Nicoladis (eds), 2008 ; Guidetti, 2010 ; Guidetti & Colletta, 2012). Les enfants vont ainsi utiliser différents registres pour s'adapter aux situations et aux interactions.

En conclusion, il est bien évidemment important de s'intéresser aux modalités verbales de la communication et à l'acquisition du langage, mais il est tout aussi important de considérer les autres modalités communicatives pour mieux comprendre le développement pathologique.

Références bibliographiques

Bruner, J.S. (1983). *Le développement de l'enfant : savoir-faire, savoir-dire*. Paris: PUF.

Bruner, J.S. (1997). *Car la culture donne forme à l'esprit. De la révolution cognitive à la psychologie culturelle*. Paris : Eshel.

Caprici, O. Iverson, J. M., Pizzuto, E., & Volterra, V. (1996). Gestures and words during the transition to two word speech. *Journal of Child Language*, 3 : 645- 675.

Colletta, J. M., Pellenq, C., & Guidetti, M. (2010). Age-related changes in co-speech gesture and narrative: Evidence from French children and adults, *Speech communication*, 52 (6): 565-576.

Colletta, J. M. (2011). Le co-développement du langage et des gestes chez l'enfant âgé de trois ans et plus. *Avancées récentes. Rééducation Orthophonique*, 246: 59-71.

Guidetti, M. (2002). The emergence of pragmatics: forms and functions of conventional gestures in young French children, *First Language*, 22(3): 265-285.

Guidetti, M., Turquois, L., Adrien, J-L., Barthélémy, C., & Bernard, J-L. (2004). Aspects pragmatiques de la communication et du langage chez des enfants typiques et des enfants ultérieurement diagnostiqués autistes, *Psychologie française*, 49 (2): 131-144.

Guidetti, M. (2005). Yes or No? How do young children combine gestures and words to agree and refuse. *Journal of Child Language*, 32: 911-924.

Guidetti, M. & Nicoladis, E. (2008). Introduction to Special Issue: Gestures and communicative development, *First Language*, 28 (2): 107-115.

Guidetti, M. (2011). La communication gestuelle chez le jeune enfant : prérequis et /ou précurseur du langage ? *Rééducation orthophonique*, 246:45-58.

***Dans le développement,
l'enfant va varier les formes
et les modalités expressives
pour s'adapter à son
interlocuteur et au contexte...***

Modèle heuristique intégré d'approche des compétences sociales pour comprendre le fonctionnement socio-émotionnel d'enfants présentant de l'autisme et une déficience intellectuelle

1. Cadre théorique et contexte de nos travaux de recherche

Différentes recherches effectuées ont permis d'aboutir à une adaptation du modèle heuristique et intégrateur des compétences sociales de Yeates et al. (2007). Ces auteurs ont développé un modèle scindant en 3 niveaux de complexité les compétences sociales.

- **Le Traitement de l'Information Sociale (TIS).** Il correspond à la cognition sociale. Différentes compétences sociales, telles que les fonctions exécutives, la compréhension des états mentaux (la « théorie de l'esprit »), la pragmatique de la communication et les connaissances sociales sont mobilisées au service de résolution de problèmes sociaux rencontrés au quotidien. C'est ainsi que se forment les compétences purement cognitives de traitement de l'information sociale.

Conférence de

Nathalie Nader-Grobois

Chaire Baron Frère en orthopédagogie, Institut de recherche en Sciences Psychologiques, Université Catholique de Louvain, Belgique

Résumé par

Pauline Santacreu, doctorante

Centre de Recherche en Psychologie de la Connaissance, du Langage et de l'Émotion (PsyCLÉ), E.A. 3273, Équipe 1. Université d'Aix-Marseille

Revu par

Bernadette Salmon,

Parent et responsable d'association, Marseille, Membre du Conseil d'Administration de l'arapi

- **Les Interactions Sociales (IS).** C'est dans le cadre des interactions sociales menées dans différents contextes avec différents partenaires, (plutôt que dans le cadre des comportements émis par l'enfant seul), que peuvent être le mieux repérés divers troubles : internalisés, externalisés, comportements intempestifs ou inacceptables pour les personnes en interaction avec les enfants.
- **L'Adaptation Sociale (AS).** Il s'agit de la perception qu'ont les personnes au sujet de l'enfant. L'enfant

lui-même a une perception du degré de sa propre acceptation sociale dans la société et de la qualité de ses relations sociales, mais elle n'est pas nécessairement convergente avec celle des adultes qui l'entourent. Les pratiques parentales ainsi que l'âge de développement, le sexe et peut-être aussi le type d'atypicalité peuvent avoir une influence sur chacune des composantes mais aussi sur leur relation.

On peut donc se demander (i) quelle est la part des caractéristiques individuelles de l'enfant qui influencerait sur les compétences sollicitées dans ces trois niveaux (TIS, IS, AS), et (ii) quelles seraient la part des variables environnementales, parentales, familiales, ainsi que les types d'interventions, qui influencerait sur ces processus et aussi sur les relations entretenues entre eux. Ce modèle a été adapté pour les deux études transversales et l'étude de cas présentées ici.

Au niveau du TIS, nous nous sommes centrés sur la théorie de l'esprit relative aux causes et conséquences des émotions.

Au niveau de l'IS, nous nous sommes axés sur les capacités de l'enfant à réguler son expression émotionnelle en fonction des situations mais aussi à réguler ses comportements sociaux en fonction de contextes coopératifs ou compétitifs, avec des pairs ou avec un adulte ;

Au niveau de l'AS, nous nous sommes intéressés à la qualité des relations sociales, perçue par des parents et des enseignants.

2. Objectifs et questions de recherche

Les études menées et présentées ici ont pour objectif d'éclairer les spécificités ou les différences de développement entre des enfants autistes (AU), des enfants présentant une déficience intellectuelle (DI) et des enfants tout-venants (TV).

Par rapport aux trois niveaux de complexité des compétences sociales (TIS, IS, AS) abordés précédemment, différentes questions de recherche ont été posées :

3. Méthode

- a) Quelles sont les différences et similitudes de séquences de développement dans ces trois groupes d'enfants ?
- b) Quelles sont les différences et similitudes au niveau des liens structurels entre ces processus ?

Pour le *TIS*, ces trois groupes d'enfants présentent-ils :

- des compétences similaires ou déficitaires en compréhension des causes ou conséquences des émotions par rapport aux 4 émotions de base (joie, tristesse, colère et peur) ?
- des compétences similaires ou déficitaires en résolution de problèmes socio-émotionnels ?

Hypothèse : les enfants avec DI devraient présenter un *retard séquentiel* et les enfants AU une *différence séquentielle*.

Au niveau des *IS*, les enfants de ces trois groupes régulent-ils leurs émotions et comportements sociaux de façon similaire ou différente lorsqu'ils interagissent avec un pair ou un adulte, dans des contextes distincts (coopératif, compétitif, neutre) ? Leur régulation socio-émotionnelle varie-t-elle, de façon similaire ou différente, selon le contexte et les séquences de jeux interactifs ?

Hypothèse : les enfants avec DI devraient présenter un *retard séquentiel* et les enfants AU une *différence séquentielle*.

Au niveau de l'*AS*, les enfants des trois groupes présentent-ils des compétences similaires ou différentes en adaptation sociale dans la vie quotidienne, selon la perception de leur enseignant ?

Hypothèse : les enfants DI et AU devraient présenter une *différence séquentielle*.

Nous émettons l'hypothèse d'une différence structurelle des liens entre ces processus, en considérant les niveaux *TIS*, *IS*, *AS*.

Les liens entre ces trois niveaux seraient :

- a) *bidirectionnel entre le TIS et les IS* : le postulat est que plus un enfant est capable de comprendre les causes et conséquences des émotions, et plus il est capable de résoudre cognitivement des problèmes socio-émotionnels et alors plus il serait apte à réguler l'expression de ses propres émotions et ses comportements sociaux.
- b) *unidirectionnel des IS vers l'AS* : le postulat est que plus l'enfant régule ses émotions et ses comportements sociaux en situation d'interaction sociale, plus les adultes et les personnes extérieures le voient comme socialement adapté et donc avec des relations sociales de qualité.
- c) *unidirectionnel du TIS vers l'AS* : le postulat est que plus le traitement de l'information sociale est élaboré, plus l'enfant serait perçu comme adapté socialement.

Nous allons maintenant présenter le substrat de deux études transversales par rapport à ces questions.

Participants

Ce sont des enfants qui ont un âge de développement global, obtenu au moyen des EDEI-R (Perron-Borelli, 1996) situé entre 3 et 6 ans. Un appariement sur l'âge de développement (en mois) a été fait, sur la base du niveau verbal et non verbal. Dans la première étude, il y a 45 enfants TV et 45 enfants présentant une déficience intellectuelle (DI). Dans la seconde étude, il y a 12 enfants par groupe (AU, DI et TV).

Protocole

Concernant la théorie de l'esprit, nous avons élaboré deux épreuves de compréhension des causes et conséquences des émotions (Nader-Grobois & Thirion-Marissiaux, 2011).

- Pour évaluer la compréhension de la cause des émotions, il y a quatre histoires qui réfèrent aux quatre émotions de base, avec une fin variable selon la situation qui induit l'émotion. L'enfant doit donc faire un choix en fonction des images ayant des expressions émotionnelles différentes et justifier sa réponse. L'enfant peut aussi prendre l'image s'il a des limites au niveau verbal. Pour exemple, une histoire sur la tristesse : « Comment se sent François alors qu'il ne va pas manger le bon pique-nique ? ». L'enfant doit choisir parmi les 4 images d'expressions émotionnelles celle qui correspond le mieux à ce qu'il infère comme émotion ressentie par le protagoniste. Il y a une graduation des points en fonction de l'exactitude mais aussi de la justification donnée. Il peut arriver que l'enfant choisisse une autre expression émotionnelle que celle attendue. Dans ce cas-là, si la justification est cohérente, il peut gagner des points. La notation n'est donc pas réduite en terme dichotomique de réussite/échec.

- Au niveau des conséquences des émotions, l'accent est mis sur l'émotion du protagoniste. Il y a à nouveau quatre histoires pour les quatre émotions de base. L'enfant doit choisir parmi trois comportements illustrés : approprié, neutre ou inapproprié. À nouveau, il y a une graduation en fonction de la justification. Exemple : l'histoire de Sara qui reçoit un cadeau du grand-père et est très contente : « Que va-t-elle faire maintenant ? ». Trois images sont présentées à l'enfant : elle peut donner un bisou au grand-père (approprié), s'intéresser à un autre jouet (neutre) ou casser le jouet obtenu (inapproprié). Il y a là aussi une graduation en fonction de la justification.

Pour la résolution de problèmes socio-émotionnels, une tâche de résolution sociale (Barisnikov, Van der Linde & Hippolyte, 2004) et une tâche de performances en résolution de problèmes socio-émotionnels au jeu dyadique (Baurain & Nader-Grobois, 2007) ont été utilisées avec pour objectif de voir si l'enfant comprend ce qui est bien et ce qui est mal, et dans quelle mesure il trie correctement les comportements appropriés et inappropriés, en référence à des règles conventionnelles ou morales. Il y a 14 scènes illustrant des comportements sociaux de la

vie quotidienne : 5 appropriés et 9 inappropriés (score max. = 140).

Il y a une graduation en trois niveaux d'explication : descriptif (le garçon ramasse le livre), intersubjectif (il veut aider la fille) ou moral (c'est bien d'aider les autres) (*figure 1*).

Au niveau des performances en résolution de problèmes socio-émotionnels au jeu dyadique, le jeu vise à mettre les enfants en situations-problèmes pour observer et coder leurs comportements de manière directe. Il y a trois planches similaires à un jeu de l'oie : une couleur pour le jeu compétitif, une autre pour le jeu coopératif, et une troisième pour le jeu neutre. Pour les planches 1 et 2, l'enfant joue avec un pair qu'il connaît, du même âge développemental. Ils choisissent un parcours ensemble et résolvent les problèmes proposés. Exemple de question : « regarde cette image, est-ce que c'est bien ou pas bien ce qui se passe ? Pourquoi c'est bien/pas bien ? » L'enfant doit ensuite sélectionner, parmi plusieurs, l'image de comportement qui serait la plus appropriée.

Par rapport à la mise en scène de ces trois contextes, nous avons une grille de codage de la régulation socio-émotionnelle par séquences de trois temps (maximum 15 mn) : au début du jeu l'enfant gagne, au milieu on le frustre et à la fin soit il gagne, soit il est frustré. Cela implique un besoin de se réguler au niveau de ses émotions. Il y a les modalités verbales et non verbales pour le codage des comportements émis par l'enfant en rapport avec les règles du jeu, les règles sociales. A-t-il un comportement social observé de type pro-social au cours du jeu ? Les expressions émotionnelles de l'enfant sont-elles adaptées, d'intensité adéquate et en accord avec les situations rencontrées ? La notation et la cotation des items sont faites en terme de fréquence par séquence temporelle du jeu (très fréquent (+) = 3 ; modérément fréquent (/) = 2 ; peu fréquent (-) = 1 ; et inexistant (0) = 0).

Au niveau de l'AS, une Échelle d'Adaptation Sociale pour Enfant (EASE, Hugues, Soares-Boucaud, Hochman

& Frith, 1997) a été utilisée. Elle mesure, grâce à questionnaire rempli par les parents ou référents de l'enfant, dans quelle mesure l'enfant témoigne d'habiletés sociales, d'empathie et de prise de perspective des autres dans la vie normale. Par exemple : « *utilise-t-il les formules de politesse classiques lorsqu'on le lui rappelle (s'il vous plaît, merci...)* ? » ou « *utilise-t-il les gestes conventionnels (agite la main pour dire 'au-revoir', envoie un baiser)* ? ». Ce n'est pas une mesure de la théorie de l'esprit ou des comportements sociaux mais elle permet d'observer comment l'enfant utilise son répertoire dans la vie quotidienne.

Les enseignants ont rempli les questionnaires EASE. Les enfants sont évalués individuellement et les séances sont filmées pendant les trois jeux dyadiques de résolution de problème, dans un local situé dans des classes maternelles ou des services spécialisés.

4. Résultats

Les résultats vont être abordés par niveau de complexité (TIS, IS et AS).

Concernant le TIS, les enfants présentant une DI ont un retard de développement concernant la théorie de l'esprit (causes et conséquences des émotions) mais aussi dans la résolution de problème socio-émotionnels. Pour les enfants AU, il y a une différence de développement pour la tâche sociale de Barisnikov et al. (2004).

Au niveau des IS, les résultats sont nuancés et pas toujours défavorables pour les enfants atypiques. Il n'y a pas de différence entre les trois groupes concernant l'expression émotionnelle, l'adaptation émotionnelle, et l'intensité de l'émotion, si on se base sur l'appariement en âge de développement. Par contre en référence à leur âge chronologique, les constats sont différents. Pour les comportements par rapport aux règles sociales, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes.

Par contre, ce qui est clairement différent et hautement significatif, est la différence des comportements sociaux,

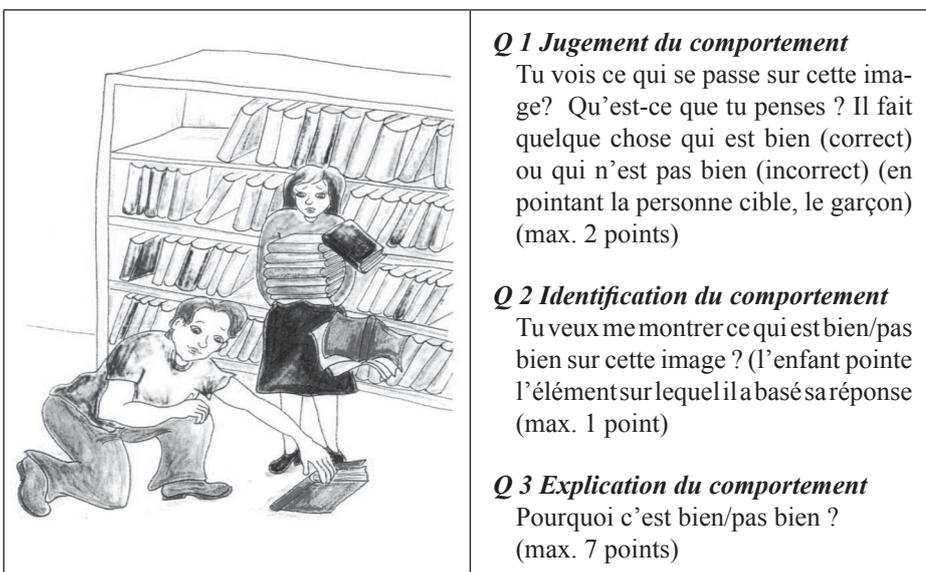
pro-sociaux, d'écoute et d'empathie à l'égard du partenaire de jeu, et ceci en défaveur des enfants AU et des enfants DI.

Lorsque l'on demande à l'enfant si à un moment du jeu il s'est senti content, ou en colère, les enfants atypiques se trompent régulièrement sur l'émotion ressentie au cours du jeu.

Les deux groupes atypiques ont des difficultés pour varier leur régulation émotionnelle et leurs comportements sociaux en fonction des contextes, des climats distincts (compétitif,

Figure 1 :

exemple de scène sociale présentée et de questions posées à l'enfant.



coopératif, ou neutre) et également selon la variation de séquences dans le jeu. Le déficit est important chez les enfants avec autisme en situation coopérative et compétitive avec des pairs.

Au niveau de l'AS, les résultats montrent un retard de développement chez les enfants DI et une différence de développement pour les enfants AU.

En complément, nous avons regardé si le lien bidirectionnel était équivalent au sein des trois groupes.

Lien TIS/IS :

Liens bidirectionnels tout à fait partiels entre le traitement de l'information sociale et la régulation socio-émotionnelle pour le groupe DI et TV, et une différence partielle de structure entre les enfants DI et AU.

Chez des enfants DI, la compréhension des émotions et la résolution des problèmes sociaux sont liés positivement au comportement émis au cours du jeu à l'égard des règles sociales, de leur expression émotionnelle ainsi que des comportements sociaux, pro-sociaux qu'ils émettent, tandis que ce lien n'est pas significatif pour les enfants avec autisme.

Lien IS/AS :

Chez les enfants DI, les comportements par rapport aux règles sont liés positivement à l'adaptation sociale perçue de la part des enseignants.

Il y a des liens prédictifs seulement partiels entre certaines capacités de régulation socio-émotionnelle et l'adaptation sociale chez les deux groupes atypiques (DI et AU).

Chez les enfants AU, plus leur expression socio-émotionnelle est fréquente, intense et adaptée aux situations dans le jeu dyadique, plus ils sont perçus par leur enseignant comme adaptés socialement et ayant une qualité de relation.

Les enfants DI et AU présentent une différence de structure de développement.

Lien TIS / AS :

Les enfants DI et AU présentent à nouveau une différence de structure de développement. Plus l'enfant avec DI a

une bonne compréhension des émotions, plus il est perçu comme adapté socialement. Par contre, ce lien n'est pas significatif pour les enfants avec autisme.

Les résultats montrent un impact de l'âge de développement sur les trois processus et une différenciation selon les groupes atypiques.

Une étude de cas : EI

Nous allons présenter l'étude de cas d'EI, pour illustrer l'utilisation des outils concernant le traitement de l'information sociale. L'enfant (garçon) a un âge chronologique de 11 ans et 9 mois, un âge de développement global de 6 ans et 4 mois, et un diagnostic d'autisme associé à une déficience intellectuelle.

Les résultats concernant EI sont résumés sur le tableau ci-dessus (figure 2) :

Le soleil : les forces de l'enfant,

Le nuage : ce qui est « mitigé » → encore du travail à réaliser,

L'éclair : → encore beaucoup de travail pour les parents, les intervenants et surtout l'enfant lui-même.

Ils indiquent :

- une faiblesse dans la compréhension des causes de la tristesse et de la colère.

Il imagine difficilement le ressenti du protagoniste par rapport aux histoires de tristesse et de colère et a de la difficulté à sélectionner le comportement approprié lorsque le protagoniste est en colère.

- une difficulté dans tâche de résolution sociale.

Il arrive difficilement à faire le tri entre ce qui est bien/mal, approprié/inapproprié et à le justifier de façon intersubjective. Il s'arrête beaucoup plus à des aspects de description par rapport à la situation.

- dans la résolution de problème en situation dyadique :
 - o en contexte neutre avec l'adulte, il est très performant.
 - o en tâche compétitive avec un pair, il a vraiment du mal à résoudre les situations posées dans le jeu.
 - o en interaction coopérative, il a du mal mais moins que dans la situation compétitive. Il est performant

pour ce qui concerne le respect des règles du jeu et des règles sociales. C'est visiblement quelque chose qui a beaucoup été travaillé avec lui, ce qui est un bel atout.

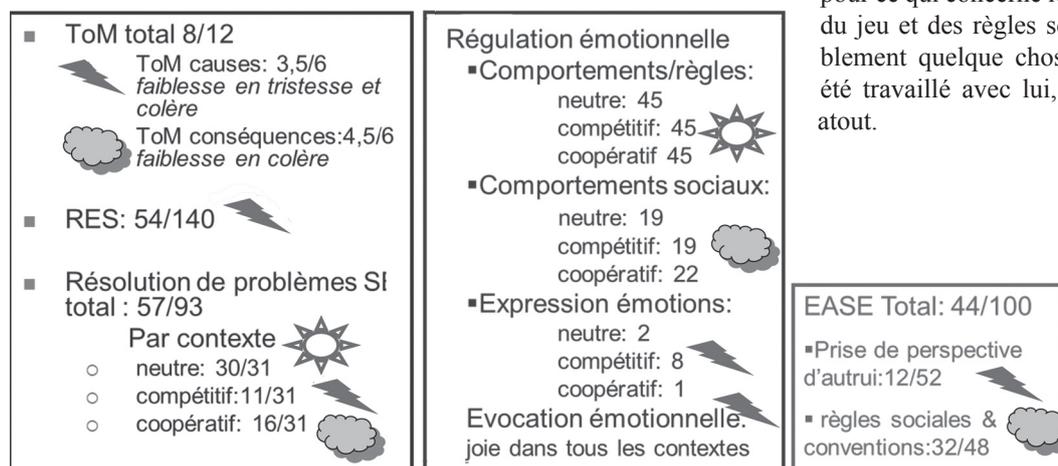


Figure 2. Tableau des résultats de l'évaluation de EI.

Mais il peut encore développer des éléments de comportements sociaux/pro-sociaux dans de multiples contextes.

L'expression de ses émotions est très faible en situation neutre et coopérative, et un peu meilleure en compétitive. Ex : Il évoque la joie dans tous les contextes alors qu'il a été très frustré de ne pas gagner.

Au niveau de son adaptation sociale, selon de la perception des enseignants, il a beaucoup de mal à prendre la perspective de l'autre dans différents contextes quotidiens.

5. Perspectives

Au niveau des perspectives de recherche, il est nécessaire de pouvoir faire des études :

- a) comparatives inter-handicaps et inter-syndromiques ;
- b) longitudinales examinant la stabilité ou le changement de ces processus au fil du temps ;
- c) testant l'efficacité d'une intervention et son impact sur les trois niveaux de complexité des compétences sociales (comparaison pré- et post-tests et groupes expérimental versus contrôle, Houssa & Nader-Grosbois, à paraître) ;
- d) sur la façon dont les parents gèrent les émotions de leur enfant et l'impact sur ses compétences en ToM et en régulation émotionnelle (Mazzone & Nader-Grosbois, en cours).

Au niveau des perspectives d'interventions, il est important :

- a) d'évaluer au moyen d'outils pertinents les trois niveaux de compétences TIS, IS et AS pour cibler des objectifs d'intervention
- b) d'induire une variété de contextes :
 - o pour dépister les éventuels dysfonctionnements au niveau de la régulation socio-émotionnelle (résultats d'observations comparés à des résultats par questionnaire comme ERC, Shields & Cicchetti, 1998 ; traduit par Nader-Grosbois, 2013).
 - o pour créer des opportunités d'entraîner la régulation des comportements d'interaction sociale.

Bibliographie

Baurain, C. & Nader-Grosbois, N. (2011). Validation of a method of assessment of the socio-emotional regulation in preschoolers. *European Review of Applied Psychology*, 61, 185-194.

Hugues, C., Soares-Boucaud, I., Hochmann, J. & Frith, U. (1997). Échelle d'Adaptation Sociale pour Enfants (EASE). In I. Comte-Gervais (2007). *Intelligence sociale chez l'enfant présentant des troubles sévères du langage et de la communication : étude au moyen d'une échelle d'évaluation clinique*. Thèse de doctorat non publiée. Université de Grenoble II, Grenoble.

Perron-Borelli, M. (1996). *Les Échelles Différentielles d'Efficacités Intellectuelles, forme révisée (E.D.E.I.R)*. Issy-les-Moulineaux, E.A.P.

Barisnikov, K., Van der Linden, M., & Hippolyte, L. (2004). *Tâche de résolution sociale*. Unpublished manual. Genève.

Nader-Grosbois, N. & Thirion-Marissiaux, A.F. (2011). Epreuves de Théorie de l'esprit évaluant la compréhension des causes et conséquences des émotions: Epreuves ToM-émotion. In *La théorie de l'esprit : entre cognition, émotion et adaptation sociale*. N. Nader-Grosbois. Bruxelles : De Boeck.

Shields, A. & Cicchetti, D.. (1998). Reactive aggression among maltreated children: The contributions of attention and emotion dysregulation. *Journal of Clinical Child Psychology*. 1998;27:381-395.

Yeates, K.O., Bigler, E.D., Dennis, M., Gerhardt, C.A., Rubin, K.H., Stancin, T., Taylor, H.G., & Vannatta, K. (2007). Social outcomes in childhood brain disorder: a heuristic integration of social neuroscience and developmental psychology. *Psychological Bulletin*, May;133(3):535-56.

Bibliographie complémentaire

Baurain, C. & Nader-Grosbois, N. (2011). Élaboration et validation d'un dispositif méthodologique pour l'observation de la régulation socio-émotionnelle chez l'enfant. *Enfance*, 2, 179-211.

Baurain, C. & Nader-Grosbois, N. (2009). Évaluer la régulation émotionnelle, la résolution de problèmes socio-émotionnels et les compétences sociales d'enfants présentant une déficience intellectuelle : études de cas. *Revue Francophone de la Déficience Intellectuelle*, 20, 123-147.

Baurain, C. & Nader-Grosbois, N. (2012). Socio-emotional regulation in children with intellectual disability and typically developing children in interactive contexts. *Alter - European Journal of Disability Research*, 6, 75-93.

Baurain, C. & Nader-Grosbois, N. (2013). Theory of mind, socio-emotional problem-solving, socio-emotional regulation in children with intellectual disability and typically developing children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(5), 1080-1097.

Baurain, C., Nader-Grosbois, N. & Dionne, C. (2013). Socio-emotional regulation in children with intellectual disability and typically developing children and the teachers' perception of their social adjustment. *Research in Developmental Disabilities*, 34(9), 2774-2787.

Baurain, C. & Nader-Grosbois, N. (2013). *Compétences sociales et émotionnelles: enfant typique et déficient intellectuel*. Saarbrücken: Presses académiques francophones.

Nader-Grosbois, N., Baurain, C., & Mazzone, S. (2012). Emotion regulation, theory of mind and social adjustment: specificities in children with autism spectrum disorder. In C.E. Richardson & R.A. Wood (Eds.) *Autism Spectrum Disorders* (pp. 1-39). New-York: Nova Science Publishers, Inc.

Nader-Grosbois, N. (2011). *Théorie de l'esprit: entre cognition, émotion et adaptation sociale*. Bruxelles: De Boeck

Développement cérébral chez l'enfant : apport de l'imagerie

Les troubles neurodéveloppementaux auxquels appartiennent les Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) sont la conséquence d'anomalies survenant précocement au cours du développement cérébral. Une bonne connaissance du développement cérébral normal sur le plan anatomique et fonctionnel est indispensable à la compréhension des anomalies associées aux TSA. Grâce aux progrès récents réalisés dans le domaine de la neuroimagerie, il est dorénavant possible de faire le lien entre les acquisitions de l'enfant dans les premiers mois de vie et la maturation cérébrale à l'aide de techniques non invasives.

Ce champ d'étude est particulièrement complexe étant donné l'implication de nombreux mécanismes, changements et réorganisations pendant les dernières semaines de grossesse et les premiers mois de vie. Les résultats des études menées dans ce domaine montrent que le cerveau de l'enfant n'est pas un cerveau adulte en miniature : les processus de maturation ne sont pas homogènes. Certaines régions (comme les régions sensorielles) se développent précocement et très rapidement, alors que les régions associatives, telles que les régions frontales, ont un développement plus tardif qui se prolonge jusqu'à la fin de l'adolescence. Cette complexité a été observée dès les premières études post-mortem et notamment celle de Huttenlocher (1979), qui montre que l'évolution de l'organisation corticale au cours du développement cérébral précocement, en particulier l'évolution de la densité synaptique, est différente en fonction des régions du cerveau. Cette hétérogénéité du développement cortical a également été mise en évidence dans les études ultérieures utilisant les techniques de neuroimagerie qui mesurent le débit sanguin : SPECT (Chiron et al., 1992) ou la consommation du glucose : PET (Chugani et al., 1987). Les résultats de ces études ont montré que les décours des activités métaboliques obtenus suivent les principales étapes du développement cérébral, comprenant une surproduction initiale de neurones suivie d'une élimination des neurones, synapses et dendrites sous l'influence des stimulations de l'environnement. Des connexions sont ainsi renforcées et d'autres éliminées. De plus, ces changements n'ont pas la même dynamique selon les régions.

L'objectif ici est de montrer, à travers quelques exemples, l'intérêt et le potentiel que constitue l'application des

nouvelles techniques d'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle pour la compréhension du développement cérébral précoce mais aussi de ses anomalies.

Maturation anatomique : l'exemple de la formation des sillons du cortex chez le nouveau-né prématuré

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, le cortex se développe tellement qu'il se plisse pour former des gyri délimités par des sillons visibles à l'œil nu. Il s'agit d'un processus nommé giration qui permet de passer d'un cortex cérébral lisse à celui que nous observons sur un cerveau mature. La complexité de ces plis est croissante avec l'âge. En effet, le plissement débute à la deuxième semaine de vie fœtale et ne se termine qu'à la fin de la première année du nourrisson.

Le développement de ces sillons a été étudié chez 35 nouveau-nés prématurés grâce à la technique de l'IRM classique par Dubois et al. (2008a). Contrairement à l'IRM fonctionnelle, l'IRM classique a l'avantage de pouvoir être utilisée lorsque l'enfant est en train de dormir. A l'aide de nouveaux outils de traitement de l'image, cette étude fournit des normes quantitatives sur le plissement cortical de 26 à 36 semaines et une reconstitution en trois

dimensions de la surface du cortex. De plus, cette étude montre que l'apparition des différents sillons est asynchrone en fonction des régions cérébrales. La connaissance de ces normes est importante car elle pourrait permettre de déterminer si un enfant est « à risque » et mettre en place un suivi de manière très précoce.

Conférence de

Lucie Hertz-Pannier

Pédiatre, Neuroradiologue
UNIACT, Neurospin, CEA, Saclay
UMR 663 INSERM/CEA
Université Paris Descartes
Bat 145, PC 156
91191 Gif sur Yvette

Résumé par

Alix Thillay, Doctorante
en Neurosciences, Equipe 1, UMR
Inserm U930, Centre Universitaire
de Pédiopsychiatrie, CHRU de Tours.

Nicole Bruneau,
Chercheur INSERM, Equipe 1,
UMR Inserm U930, Centre
Universitaire de Pédiopsychiatrie,
CHRU de Tours, membre du Conseil
Scientifique de l'arapi.

Liens entre maturation anatomique et développement fonctionnel

Formation des sillons corticaux chez les nouveaux-nés

Afin de faire le lien entre ces indices de maturation anatomique et le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant, une autre étude de Dubois et al. (2008b) a comparé le plissement du cortex (de 26 à 36 semaines d'âge gestationnel) entre un groupe de prématurés issus de grossesses simples, un groupe de prématurés jumeaux (et donc plus petits) et un groupe de nouveau-nés présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le RCIU peut avoir des origines diverses comme par exemple être la conséquence de mauvais échanges au niveau du placenta ou du tabagisme. Les jumeaux présentent un retard de maturation harmonieux (d'environ 2 semaines) alors que les enfants avec RCIU présentent un retard de maturation

De nombreuses études qui ont cherché des relations entre intelligence et taille du cerveau ont montré que son organisation est plus importante que son volume et les études plus récentes ont montré que c'était la dynamique de son organisation qui était en lien avec les capacités cognitives.

disharmonieux (indices de sulcation trop importants par rapport à leur faible surface corticale) en comparaison avec la trajectoire développementale normale. Le retard de maturation du plissement du cortex n'est pas le même entre un bébé qui est petit parce qu'il s'est développé avec un jumeau ou un bébé qui est petit

parce qu'il présente un retard de croissance. Ainsi, ces résultats montrent que l'environnement intra-utérin a une influence sur le développement cérébral. A terme, il serait donc possible de quantifier la maturation normale de ce paramètre et de pouvoir identifier un enfant « à risque » ayant une trajectoire développementale atypique.

Myélinisation des fibres et vitesse de conduction chez les nourrissons

L'imagerie par diffusion de tenseur (DTI) est une technique non invasive qui permet de visualiser les faisceaux neuronaux et ainsi d'évaluer la connectivité entre différentes structures cérébrales et donc leurs liens fonctionnels. Cette technique permet également de mesurer la maturation des faisceaux de substance blanche et plus particulièrement la myélinisation qui a un rôle majeur dans la vitesse de conduction du message nerveux.

Cette technique DTI, couplée à l'enregistrement des potentiels évoqués visuels (PEV), a permis l'étude du développement du système visuel chez des enfants de 1 à 4 mois (Dubois et al., 2008c). Les PEV sont obtenus à partir d'un enregistrement électroencéphalographique qui est non invasif et facilement réalisable chez le nouveau-né. Les auteurs ont ainsi pu montrer que la latence de l'onde P1 qui permet d'estimer la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans les voies visuelles était corrélée avec l'âge des enfants et les indices obtenus en DTI. Ces indices structurels obtenus en DTI sont donc des marqueurs de la myélinisation des voies visuelles et de la maturation fonctionnelle du système.

Épaisseur corticale et quotient intellectuel

De nombreuses études qui ont cherché des relations entre intelligence et taille du cerveau ont montré que son organisation est plus importante que son volume et les études plus récentes ont montré que c'était la dynamique de son organisation qui était en lien avec les capacités cognitives. L'étude de Shaw et al. (2006) s'est intéressée au lien entre épaisseur corticale et capacités cognitives chez des enfants et adolescents (6-18 ans) qui ont passé une ou plusieurs IRM et un test de QI. En ne tenant pas compte de l'âge, aucune corrélation n'apparaît entre l'épaisseur corticale et le quotient intellectuel (QI). Un cortex plus épais n'est donc pas le signe d'une intelligence supérieure. Le lien est en réalité plus complexe puisque chez les enfants qui présentent un QI élevé (d'environ 120), le cortex cérébral est plutôt fin au départ mais connaît ensuite une croissance importante pour atteindre son épaisseur maximale à l'âge de 11 ans. Pour les enfants dont le QI est moyen (autour de 100), l'épaisseur maximale est atteinte plus précocement (7-8 ans). Finalement, on retrouve à l'âge adulte une épaisseur corticale identique chez tous les sujets ayant participé à l'étude. Les enfants présentant un QI élevé sont ceux qui présentent une plus grande plasticité au niveau du cortex. L'expression neuroanatomique du niveau de QI chez l'enfant est donc dynamique.

Conclusion

Cette présentation a souligné l'intérêt de ces nouvelles techniques de neuro-imagerie pour la connaissance du développement cérébral précoce. Il faut aussi mentionner les limites. En effet, les résolutions spatiales atteintes par ces techniques excèdent largement l'unité fonctionnelle qui sous-tend l'activité cérébrale et les paramètres visualisés ne sont souvent que le reflet indirect du fonctionnement des neurones (débit sanguin par exemple). Afin de compléter les connaissances de la dynamique de la maturation cérébrale précoce, des études longitudinales en imagerie sont nécessaires ; elles sont cependant encore compliquées à réaliser avec les techniques actuelles. En effet, leur application nécessite l'immobilité du sujet et constitue donc un réel défi chez le jeune enfant normal et encore plus chez l'enfant avec un TSA.

L'application de ces différentes techniques chez le nouveau-né permet de mieux comprendre le développement cérébral précoce et d'identifier de nouveaux marqueurs quantitatifs de la maturation cérébrale normale et pathologique. Cependant, la prise en compte d'un seul paramètre du développement cérébral ne suffira pas à identifier un enfant ayant une trajectoire développementale atypique. Un tel objectif nécessitera de prendre en compte plusieurs indices issus de différentes techniques. L'application dans le domaine de l'autisme sera encore plus complexe puisque ce diagnostic recouvre différents profils cliniques qui pourraient être le reflet de processus neurodéveloppementaux sous-jacents différents.

Un travail pluridisciplinaire est donc indispensable entre cliniciens, neuropsychologues, neurophysiologistes, radiologues, spécialistes du traitement du signal et de l'image dans le but de prendre en compte l'ensemble des dimensions impliquées dans le développement précoce, d'améliorer les techniques et d'aider au diagnostic précoce, à la prévention et à la prise en charge de certaines pathologies neurodéveloppementales telles que l'autisme.

Bibliographie

- Chiron, C., Raynaud, C., Mazière, B., Zilbovicius, M., Laflamme, L., Masure, M. C., Dulac, O., et al. (1992). Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 33(5), 696–703.
- Chugani, H. T., Phelps, M. E., & Mazziotta, J. C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of Neurology*, 22(4), 487–497.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., & Hertz-Pannier, L. (2002). Functional Neuroimaging of Speech Perception in Infants. *Science*, 298(5600), 2013–2015.
- Dubois, J., Benders, M., Cachia, A., Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., Sizonenko, S. V., Borradori-Tolsa, C., et al. (2008a). Mapping the early cortical folding process in the pre-term newborn brain. *Cerebral cortex* (New York, N.Y.: 1991), 18(6), 1444–1454.
- Dubois, J., Benders, M., Borradori-Tolsa, C., Cachia, A., Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., Sizonenko, S. V., et al. (2008b). Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain: a journal of neurology*, 131(Pt 8), 2028–2041.
- Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Soarès, C., Cointepas, Y., Bihan, D. L., & Hertz-Pannier, L. (2008c). Microstructural Correlates of Infant Functional Development: Example of the Visual Pathways. *The Journal of Neuroscience*, 28(8), 1943–1948.
- Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Mangin, J.-F., Le Bihan, D., Hüppi, P. S., & Hertz-Pannier, L. (2012). Neurophysiologie clinique : développement cérébral du nourrisson et imagerie par résonance magnétique. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 42(1–2), 1–9.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain research*, 163(2), 195–205.
- Leroy, F., Glasel, H., Dubois, J., Hertz-Pannier, L., Thirion, B., Mangin, J.-F., & Dehaene-Lambertz, G. (2011). Early Maturation of the Linguistic Dorsal Pathway in Human Infants. *Journal of Neuroscience*, 31(4), 1500–1506.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Evans, A., et al. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*, 440(7084), 676–679.

L'application de ces différentes techniques chez le nouveau-né permet de mieux comprendre le développement cérébral précoce et d'identifier de nouveaux marqueurs quantitatifs de la maturation cérébrale normale et pathologique.

De la difficulté à établir des correspondances génotype/phénotype : stratégies et exemples

Les correspondances entre génotype et phénotype dans l'autisme sont difficiles à établir. La conférence du Pr Bonnet-Brilhaut a illustré ces difficultés avec des stratégies et des exemples, en soulignant tout au long de la présentation l'importance du partenariat entre les cliniciens et les chercheurs, ainsi que l'importance de l'investissement et collaboration des familles.

1. L'autisme : un trouble neuro-développemental

Conférence de

Frédérique Bonnet-Brilhaut

Médecin psychiatre, professeur de neurophysiologie à la faculté de Médecine de l'Université François Rabelais, Chef de service, centre universitaire de pédopsychiatrie, CHRU, Bretonneau de Tours, médecin coordonnateur du CRA de la région Centre. Responsable de l'équipe Autisme de l'Unité INSERM 930 frederique.brilhaut@univ-tours.fr

Résumé par

Edith Kouba Hreich, orthophoniste clinicienne, coordinatrice du Centre d'Orthophonie Aida Naffah Najjar, Hôpital Saint Joseph, Beyrouth
Chargée d'enseignement, coordinatrice des études et des stages, Institut supérieur d'orthophonie, Faculté de médecine, Université Saint Joseph, Beyrouth.
edith.koubaelreich@usj.edu.lb

Jean Pierre Malen, médecin pédopsychiatre, Autisme 75, IME Cour de Venise, 12 rue Saint-Gilles, 75003, Paris, vice-président de l'arapi
jp.malen@free.fr

Le nouveau DSM-5 définit les Troubles du Spectre Autistique (TSA) par une dyade de symptômes :

- troubles de la communication et des interactions sociales,
- comportements stéréotypés et intérêts restreints.

Ils atteignent 1 % de la population (Elsabbagh, 2012), avec un sexe ratio de 4 hommes pour une femme. Le diagnostic est clinique en l'absence de marqueurs biologiques. Certains troubles peuvent être associés à l'autisme tels que la déficience intellectuelle (DI) ou encore l'épilepsie. Des facteurs génétiques sont impliqués dans ces troubles. 70 à 90 % d'hérédité sont retrouvés dans l'autisme

(Geschwind, 2011), mais ses implications sont loin d'être simples. On connaît avec certitude les syndromes dits monogéniques associés, par exemple, l'X fragile ou la neurofibromatose ; ils relèvent du conseil génétique simple individualisé. Les autres particularités génétiques repérables notamment grâce aux avancées de la recherche, restent beaucoup plus complexes.

Les travaux actuels en génétique convergent vers deux grandes voies physiopathologiques : la synapse et la régulation de la structure chromatinienne (voir le compte rendu de la conférence du Pr Jamel Chelly, page 34). Toutefois, il est important de souligner que les champs ouverts par cette convergence sont d'une grande ampleur. En effet, dans le cerveau, le traitement de l'information est lié au fonctionnement des synapses. Les synapses, de l'ordre de plusieurs milliards de milliards, sont en perpétuelle création et disparition, notamment dans l'apprentissage. Le fonctionnement des cellules, quant à lui, est lié à la régulation de son matériel génétique. L'ADN, dans le noyau, est dans une configuration spatiale « la structure chromatinienne », en forme de pelote. Ainsi, en fonction des configurations réalisées, tous les gènes ne travaillent pas tous tout le temps ni de la même façon. Ces mécanismes fondamentaux, de la synapse et de la structure chromatinienne, conditionnent le fonctionnement cérébral.

2. Identification des facteurs génétiques : quels modèles pour quelle stratégie ?

Depuis longtemps, le modèle pensé dans l'autisme a été, comme pour celui de la schizophrénie, un modèle polygénique, multifactoriel à effets de seuil. Ainsi donc, une combinaison de facteurs de susceptibilité entrerait en interaction avec l'environnement et ferait apparaître la pathologie. Par environnement nous entendons la pollution, des virus, de l'alimentation, des pesticides, etc. Le domaine de l'autisme foisonne en recherches, résultats et publications entraînant des changements rapides dans les modèles explicatifs. Le premier article sur les variations en nombre de copie (CNV) dans l'autisme, de Jonathan Sebat, paraît en 2007, dans la revue Science, et dès 2009, leur recherche devient un examen de routine en génétique clinique. Ainsi, les progrès techniques contribuent à la publication de résultats des chercheurs. Toutefois, l'abondance des résultats de ces études sur le génome pose le délicat problème de leurs interprétations. L'identification en 1999 du gène MECP2 pour le syndrome de Rett ne s'est pas faite sans difficultés. Pour faire avancer la recherche dans ce domaine, l'articulation entre la génétique et la clinique est fondamentale.

Les résultats trouvés par la génétique, permettent-ils alors de mieux comprendre la physiopathologie et par conséquent, ouvrent-ils des pistes pour de meilleurs soins et un meilleur accompagnement des personnes avec autisme ?

Afin de pouvoir répondre à cette question, une mise en correspondance des résultats génétiques avec différentes approches cliniques est nécessaire. Un premier lien peut être établi avec l'approche nosographique de l'autisme : un gène muté serait à l'origine de l'expression d'un trouble, « est-ce le gène de l'autisme ? » Toutefois, en l'état actuel des connaissances, avec le DSM-5, cette mise en correspondance n'est pas possible ; en effet, les troubles du spectre de l'autisme y sont évoqués dans un cadre extrêmement large. Ces résultats génétiques peuvent être également mis en correspondance avec l'approche dimensionnelle : essayer de comprendre si telle variation génétique a un lien avec la fonction de communication, « est-ce le gène de la communication ? » Par ailleurs, ces mêmes résultats peuvent être mis en lien cliniquement avec l'approche développementale, avec la physiopathologie, et, au final, avec les endophénotypes (modifications intracérébrales qui ne se voient qu'avec les outils d'imagerie ou indirectement).

Deux exemples ciblés sur la synapse glutamatergique et le gène neurologine 4 illustrent cette mise en correspondance entre génotype et phénotype. Les gènes neurologine 4 codent pour des protéines indispensables à l'architecture de la synapse glutamatergique.

On lie le fonctionnement de cette synapse au neurotransmetteur glutamate ce qui est très simplifié, car aucune synapse ne fonctionne avec un transmetteur unique. De plus, chaque neurone est articulé avec au moins dix mille autres qui utilisent également d'autres neurotransmetteurs, et d'autres récepteurs post-synaptiques. Ainsi, le fait d'expliquer l'autisme par un seul mécanisme dans la synapse serait extrêmement réducteur.

D'autre part, la synapse nécessite des protéines d'ancrage qui peuvent perdre leur fonction s'il y a une mutation du gène qui code ces protéines. Les premières descriptions de ce phénomène ont été publiées en 2003, par Jamain et al., chez un autiste Asperger. En 2004, Laumonnier décrit le même gène avec une autre mutation, retrouvé dans des cas familiaux de DI et un enfant avec autisme léger. Une troisième étude (Lawson-Yuen et al., 2008), autour du même gène retrouvé dans des cas familiaux a été également effectuée décrivant la mutation chez des patients ayant le syndrome de Gilles de la Tourette et des patients présentant une DI avec autisme. La quatrième description (Daoud et al., 2009) a été faite chez un patient avec autisme sévère et DI profonde, la mutation étant localisée au niveau du promoteur et entraînant une surexpression de la protéine. Ainsi, en fonction des mutations, il pourrait y avoir, soit de l'autisme isolé, soit de la DI, soit de l'autisme avec DI. Au plan moléculaire, il peut y avoir gain ou perte de fonction. Face à la complexité de ces phénomènes, comment relier tout cela à la clinique ?

L'étude des comportements génotype/phénotype peut ainsi se faire au niveau cognitif ou neurophysiologique.

A partir de deux cas de patients avec mutation NLGN4, les niveaux de correspondance génotype/phénotype sont illustrés, du phénotype comportemental à la trajectoire

développementale et à la réaction au changement mesurée en électrophysiologie. Les résultats variables selon les patients mettent en évidence la complexité de ces correspondances mais ouvrent également de nouvelles perspectives.

Bibliographie

Daoud, H., Bonnet-Brilhault, F., Védrine, S., Demattéi, M.V., Voure'h, P., Bayou, N., Andres, C.R., Barthélémy, C., Laumonnier, F., Briault, S.. (2009). Autism and nonsyndromic mental retardation associated with a de novo mutation in the NLGN4X gene promoter causing an increased expression level. *Biological Psychiatry*. Nov 15;66(10):906-10. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.05.008.

Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, Jun;5(3):160-79. doi: 10.1002/aur.239.

Geschwind D.H. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in Cognitive Science*, Sep;15(9):409-16. doi: 10.1016/j.tics.2011.07.003.

Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I.C., Soderstrom, H., Giros, B., Leboyer, M., Gillberg, C., Bourgeron, T. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neurologins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics*, 34 (1): 27–29.

Laumonnier, F., Bonnet-Brilhault, F., Gomot, M., Blanc, R., David, A., Moizard, M.P., Raynaud, M., Ronce, N., Lecomte, E., Calvas, P., Laudier, B., Chelly, J., Fryns, J.P., Ropers H.H., Hamel B.C.J., Andres C., Barthélémy, C., Moraine, C. and Briault, S. (2004). X-Linked Mental Retardation and Autism Are Associated with a Mutation in the NLGN4 Gene, a Member of the Neurologin Family, *American Journal of Human Genetics*, 74:552–557.

Lawson-Yuen, A., Saldivar, J.S., Sommer, S. and Picker, J. (2008). Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome, *European Journal of Human Genetics*, 16: 614–618.

Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., Yamrom, B., Yoon, S., Krasnitz, A., Kendall, J., Leotta, A., Pai, D., Zhang, R., Lee, Y.H., Hicks, J., Spence, S.J., Lee, A.T., Puura, K., Lehtimäki, T., Ledbetter, D., Gregersen, P.K., Bregman, J., Sutcliffe, J.S., Jobanputra, V., Chung, W., Warburton, D., King, M.C., Skuse, D., Geschwind, D.H., Gilliam, T.C., Ye, K., Wigler, M. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, Apr 20;316(5823):445-9.

**...en fonction des mutations,
il pourrait y avoir, soit de
l'autisme isolé, soit de la DI,
soit de l'autisme avec DI.
Au plan moléculaire,
il peut y avoir gain ou perte
de fonction. Face à la
complexité de ces
phénomènes, comment relier
tout cela à la clinique ?**

Contribution des approches génétiques à la compréhension des bases moléculaires et biologiques impliquées dans les TSA

Les causes des troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont nombreuses. L'approche génétique est un outil parmi d'autres pour mieux les appréhender, mais les questions qu'elle soulève sont récurrentes.

Conférence de

Jamel Chelly, Chercheur en génétique, Inserm U1016 CNRS UMR8104 Institut Cochin Université Paris Descartes

Résumé par

Pascaline Guérin, pédopsychiatre, Unité de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent Hôpital Armand Trousseau (Assistance Publique/Hôpitaux de Paris) pascaline.guerin@trs.aphp.fr vice-président du Comité scientifique de l'arapi

Jean Pierre Malen, médecin pédopsychiatre, Autisme 75, IME Cour de Venise, 12 rue Saint-Gilles, 75003, Paris, vice-président de l'arapi jp.malen@free.fr

Virginie Schaefer, secrétariat arapi

Son apport est précieux pour le diagnostic et le conseil génétique. En aval, une fois les causes génétiques identifiées, les scientifiques ont tendance à laisser entendre que les avancées seront rapides et amèneront des interventions thérapeutiques dans un futur proche, mais c'est sûrement une erreur. L'accumulation des connaissances en génétique apporte des réponses mais génère aussi énormément de questions, parfois des raccourcis, voire des confusions et des frustrations.

Le but de cette présentation est de présenter les rationnels qui sous-tendent la recherche génétique actuelle. Les confusions concernent non seulement les troubles autistiques mais aussi d'autres troubles neurodéveloppementaux comme les déficiences

intellectuelles ou la schizophrénie. Dans l'état actuel des connaissances il est possible d'avancer certaines idées qui permettraient peut-être de les minimiser. Les frustrations sont liées au décalage entre les découvertes génétiques « descriptives » rapides et l'absence de perspectives thérapeutiques à court terme. Ces frustrations touchent les professionnels, et sûrement encore plus les parents et leurs enfants. Il y a 2 temps :

- le temps de la recherche et l'accumulation des connaissances,
- le temps des patients et leurs familles.

On a tendance à penser que l'approche génétique est facile et permet d'avancer assez rapidement. Mais c'est loin d'être aussi simple. Bien sûr, l'évolution des technologies est en train de bouleverser notre vision et notre manière d'appréhender la question, mais elle en soulève aussi d'autres, pertinentes, qui posent de vrais défis.

1. L'état des connaissances et les pistes de travail actuelles

Les techniques cytogénétiques actuellement disponibles, du fait de leur sensibilité de détection toujours meilleure, comme les SNP ou CGH arrays (puce d'hybridation génomique comparative) permettent de détecter les polymorphismes (variations) d'une seule paire de base (SNP : single nucleotide polymorphism) ou des variations du nombre de copies de séquences d'ADN comportant un ou plusieurs gènes (CNV : copy number variations). Les CNV, de découverte récente, correspondent soit à des délétions (perte de matériel génétique), soit à des duplications (excès de nombre de copies de certaines régions du génome) (figure 1).

Ces variations représentent vraisemblablement entre 5 et 10 % des causes génétiques impliquées dans l'autisme. Les arguments en faveur de leur contribution au phénotype sont les suivants :

- s'il s'agit de CNV « de novo » (non héritées), leur probabilité d'être associée à la pathogénicité est très élevée,
- ces variations sont beaucoup plus fréquentes, de façon statistiquement significative, chez les personnes autistes que chez les témoins. Certaines régions du génome

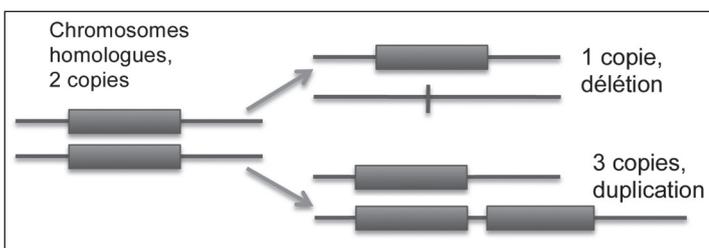


Figure 1

seraient ainsi plus souvent délétées ou dupliquées dans la population autistique que dans la population générale.

2. Le phénotype des TSA résulte-t-il du dysfonctionnement de l'ensemble des gènes de la région délétée ou dupliquée, ou bien seulement de certains gènes particuliers de cette région ?

Des travaux rapportés dans la littérature concernant la région 16p11.2 (comportant 29 gènes) mettent en évidence soit des délétions associées à certains troubles neurocognitifs avec TSA, obésité-diabète non insulino-dépendant et macrocéphalie, soit à des duplications liées à d'autres troubles (autisme, schizophrénie, anorexie, microcéphalie). Pour répondre à la question posée, une équipe américaine a étudié sur un modèle animal, le poisson zèbre, l'expression phénotypique de l'inactivation ou de la surexpression de chacun des 29 gènes de cette région 16p11.2. Parmi ces 29 gènes, seul le gène KCTD13 (qui intervient dans le cycle cellulaire durant la neurogenèse) jouerait un rôle majeur dans le phénotype neuronatomique dit « en miroir » (microcéphalie/ macrocéphalie) : quand il est surexprimé, il entraîne une microcéphalie, alors qu'il induit une macrocéphalie lorsqu'il est délété (Golzio et al., 2012). Cet exemple montre l'intérêt de combiner les approches cliniques et les explorations génétiques pour disséquer la contribution de chaque gène aux phénotypes observés.

3. De plus en plus de mutations décrites dans l'autisme

Depuis les premières publications rapportant chez des personnes autistes des mutations (changement d'un seul nucléotide) dans les gènes neurologine 4 et neurologine 3 (Jamain et al, 2003), le séquençage à haut débit de l'exome entier (génomome codant), appliqué à de larges cohortes de personnes avec TSA, facilite l'identification de mutations (faux-sens, non-sens, silencieuses) dans un grand nombre de gènes. Dans certaines situations il s'agit de mutations de gènes connus comme impliqués dans d'autres pathologies. Ces variations sont retrouvées plus souvent sur les gènes d'origine paternelle que sur ceux d'origine maternelle. A partir d'une cohorte de 2 446 sujets et de l'analyse de 44 gènes candidats, une étude (O'Roak et al, 2012) a montré que 4 gènes étaient de façon récurrente le siège de mutations de novo (avec perte de fonctions du transcrit) pouvant rendre compte de 1% de cas sporadiques de TSA : il s'agit des gènes CHD8, DYRK1A, GRIN2B, TBR1.

Pourquoi donner autant d'importance aux mutations de novo ? Il s'agit simplement d'une question de probabilité. La probabilité que les deux événements indépendants, la mutation de novo et le phénotype de l'autisme, surviennent de manière aléatoire est très faible. La probabilité de

l'apparition d'une mutation de novo dans notre génome est de 10^{-8} . Pour démontrer réellement la pertinence de ces mutations de novo dans un gène donné, il faut multiplier l'identification de ces variations chez plusieurs individus atteints. La probabilité que les deux événements soient indépendants devient alors quasi-nulle.

Ainsi environ 200 gènes ont été identifiés et on estime actuellement que le nombre de gènes impliqués pourrait être d'environ un millier (Toro et al, 2006).

4. Une confusion conceptuelle : des gènes et des mécanismes communs pour des pathologies différentes, ou des gènes communs et des mécanismes dysfonctionnels subséquents divergents ?

La quasi-totalité des gènes décrits comme impliqués (mutés et dysfonctionnels) dans l'autisme le sont aussi dans d'autres pathologies : déficiences intellectuelles, épilepsie, formes d'encéphalopathie épileptique, schizophrénie. Certains chercheurs ont proposé le concept d'un continuum physiopathologique sur lequel s'inscriraient ces différentes pathologies ; d'autres proposent qu'il s'agirait des deux faces d'une même pièce (même mécanisme avec deux expressions cliniques différentes). Pour Jamel Chelly, il pourrait s'agir d'entités phénotypiques différentes, mais aujourd'hui l'ampleur et l'interprétation superficielle des résultats des études génétiques ont conduit à une certaine confusion. Il lui semble que ces différences seront confirmées par d'autres explorations, grâce aux analyses informatiques d'un nombre de données disponibles de plus en plus grand.

La quasi-totalité des gènes décrits comme impliqués (mutés et dysfonctionnels) dans l'autisme le sont aussi dans d'autres pathologies : déficiences intellectuelles, épilepsie, formes d'encéphalopathie épileptique, schizophrénie.

Les données sont bien réelles et sans ambiguïté mais on n'identifie que ce qu'on analyse. Actuellement on a accès à une masse de données incroyable avec le séquençage du génome et de l'exome complets mais on est incapable de savoir interpréter de façon intégrée la totalité de ces informations. On sait étudier les variations de novo mais on ne sait pas interpréter le fonctionnement de la combinatoire des autres événements qui s'accumulent dans le génome de tel ou tel individu. L'analyse de l'ensemble des données génétiques et cliniques combinées permettra de dresser pour chaque individu son profil génétique et son profil neuropsychologique.

La confusion ne découle pas seulement de la génétique à un niveau moléculaire, mais aussi de la physiopatho-

logie qui en résulte. Tout converge vers des gènes impliqués dans un dysfonctionnement neuronal et synaptique. L'autisme serait une synaptopathie : cette conception, récente et moderne, est simpliste. Ce n'est pas parce que

Ce qui est dysfonctionnel est beaucoup plus subtil que ce que peut laisser supposer un simple schéma, d'où des échecs apparents ou partiels pour des approches thérapeutiques potentiellement intéressantes.

les gènes identifiés interviennent tous sur la régulation de l'activité synaptique, ou régulent des facteurs qui y agissent, que leur rôle dans la synapse est exactement le même. La synapse est une structure très complexe sur laquelle interviennent de nom-

breux facteurs, rendant difficile la compréhension de son fonctionnement physiologique. L'environnement induit des modifications épigénétiques, qui ont des répercussions sur le fonctionnement synaptique. On peut imaginer l'ampleur de la tâche qui reste devant nous pour comprendre et mieux préciser la contribution de ces facteurs à la pathogénie des troubles neurodéveloppementaux.

Par ailleurs, aujourd'hui, les puces à ADN et le séquençage ne permettent d'identifier des mutations que dans 20 % à 30 % des cas de TSA, 70 % à 80 % des situations demeurant sans réponse. L'identification des diagnostics étiologiques constitue une demande forte des personnes porteuses d'un autisme et de leur famille. Si cette identification reste aussi peu productive, peut-être faut-il évoquer l'hypothèse de mutations à l'état de mosaïque au niveau cérébral, c'est-à-dire ne touchant pas le génome de toutes les cellules chez le sujet porteur, mais seulement celui des cellules cérébrales. L'accumulation de ces

mutations dans le système nerveux central pourrait être à l'origine d'un dysfonctionnement global qui se manifesterait soit par une déficience intellectuelle, soit par un TSA, soit par un trouble du comportement. A ce jour, on ne sait pas identifier ce type de mutations en mosaïque dans le cerveau.

Des gènes impliqués à la fois dans les déficiences intellectuelles et les TSA contribuent aux voies de signalisation synaptique principales, qui se trouvent ainsi dérégulées en cas de mutations. Dans les TSA sans anomalie neuro-anatomique, les gènes mutés peuvent agir directement ou indirectement sur :

1. la dérégulation des protéines synaptiques,
2. la signalisation synaptique ou intracellulaire avec des effets synaptiques,
3. dans le cas de dysfonctionnement des facteurs de remodelage de la chromatine ou de transcription, des effets synaptiques indirects (via une dérégulation de l'expression des gènes sous le contrôle de ces facteurs).

Quand on s'intéresse aux voies de signalisation spécifiques qui sont dérégulées, on voit que d'un gène à l'autre, d'une mutation à l'autre, il existe des dysfonctionnements supplémentaires inhérents à chaque gène ou mutation. Ce qui est dysfonctionnel est beaucoup plus subtil que ce que peut laisser supposer un simple schéma, d'où des échecs apparents ou partiels pour des approches thérapeutiques potentiellement intéressantes. Les stratégies élaborées peuvent être efficaces lorsqu'elles sont testées chez la souris, mais, dès qu'on passe à l'application chez l'humain, elles ne fonctionnent pas ou leurs résultats ne sont pas à la hauteur des attentes suscitées par le modèle.

La régulation de l'activité synaptique est extrêmement subtile : elle varie non seulement d'une synapse à l'autre, mais aussi d'une structure cérébrale à une autre. Ainsi les molécules n'agissent pas de la même manière selon la structure cérébrale, d'où l'idée d'utiliser simultanément plusieurs molécules pour pallier les différents dysfonctionnements. De plus, les recherches ont eu tendance à se concentrer uniquement sur l'étude de l'activité neuronale, sans s'intéresser aux interactions des neurones avec les astrocytes, dont on sait qu'ils contribuent pourtant à la régulation de l'activité synaptique neuronale. Ces éléments de réflexion commencent à émerger et certaines équipes y travaillent désormais.

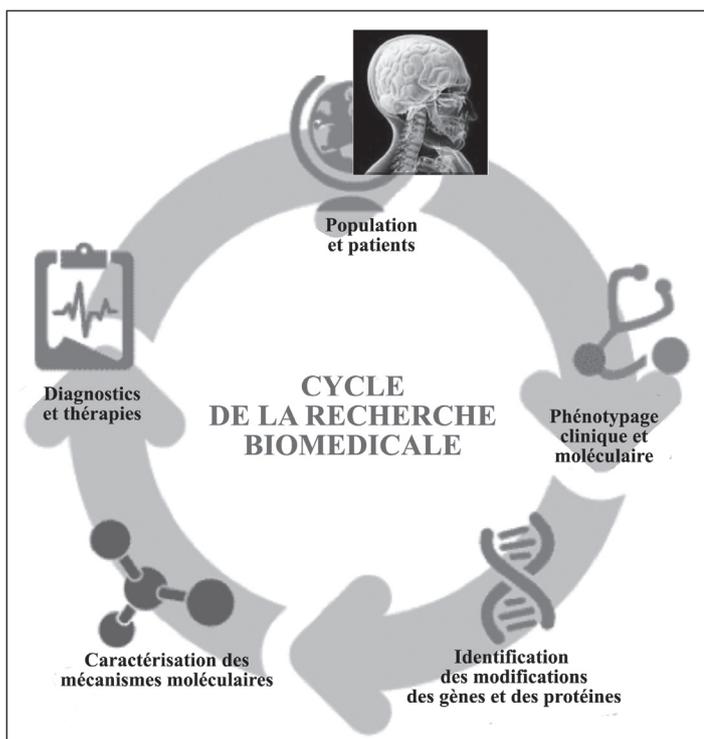


Figure 2.

5. Vers la réversibilité des phénotypes ?

Nous sommes actuellement loin de la démontrer chez l'homme, mais les modèles animaux apportent des éléments assez précis et convaincants en faveur d'une réversibilité phénotypique possible.

D'une part, il a été démontré clairement qu'avec des interventions précoces ou des environnements enrichis ou appauvris en certaines substances, une amélioration est possible chez certains patients atteints de maladies métaboliques.

D'autre part, à partir de modèles animaux déficients pour les gènes responsables de TSA ou de déficiences intellectuelles (gènes MECP2, Neurologine 3, Neurologine 4 et FMR1), il a été montré que le comportement de l'animal initialement anormal n'était pas irrémédiablement fixé, mais pouvait être réversible. Une « cassette génique » est intégrée au génome de la souris, de sorte que le gène responsable de la pathologie est inactivé comme il l'est en pathologie humaine. L'animal développe alors dès la naissance un comportement semblable à celui de l'animal muté. Lorsqu'on induit (par l'activation d'une enzyme qui agit sur l'ADN pour déléter la cassette) ensuite chez l'animal une délétion de la séquence d'ADN de la « cassette génique » responsable de l'inactivation du gène, on rétablit l'expression du gène, d'où la réexpression de la protéine et le recouvrement des fonctions déficientes. Ainsi, dans ces modèles animaux, la réexpression du gène après l'installation du phénotype pathologique aboutit à une restauration du fonctionnement « normal ». On peut donc penser que si on arrive à mieux comprendre le fonctionnement des protéines synaptiques en développant des stratégies thérapeutiques basées sur la compensation des déficits des voies de signalisation, on pourra améliorer les phénotypes des enfants touchés par ces pathologies.

Le schéma de la figure 2 résume ces approches.

A titre d'illustration, des travaux menés au laboratoire de Jamel Chelly à l'Institut Cochin (groupe de Thierry Bienvenu) ont porté sur le syndrome de Rett, pathologie neurodéveloppementale très sévère touchant essentiellement les filles (*voir aussi le compte-rendu de la conférence de Jean-Christophe Roux page 39*). Cette pathologie est liée à des mutations dans le gène MECP2. Ce gène MECP2 code pour la protéine MECP2 qui agit elle-même (par remodelage de la chromatine) sur d'autres gènes dont elle réprime les expressions. Dans le syndrome de Rett, les gènes qui auraient dû être normalement réprimés par la protéine MECP2 sont dérégulés et actifs. Parmi les fonctions dérégulées, on cite une instabilité accrue au froid (stress thermique) des microtubules des fibroblastes chez les patientes atteintes d'un syndrome de Rett, instabilité retrouvée dans les astrocytes de souris mutées pour le gène *Mecp2* (Nectoux et al., 2010 ; 2012).

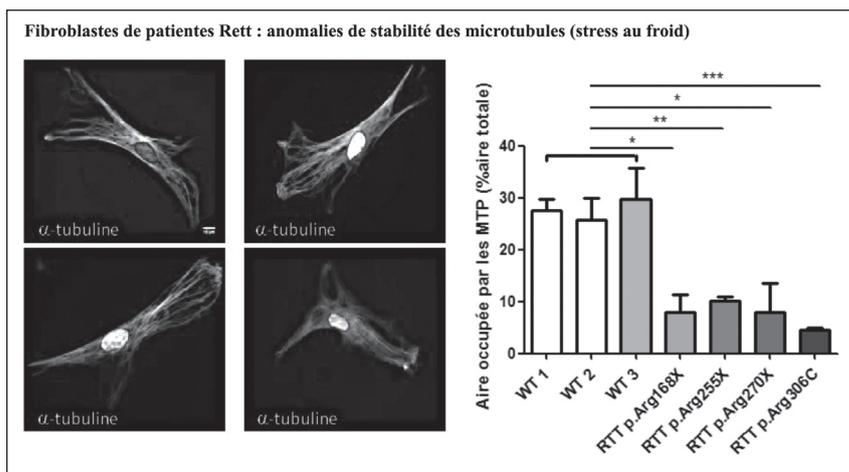


Figure 3. On voit clairement, dans ce test de la stabilité des microtubules des fibroblastes soumis au froid (à droite), que la dépolymérisation est beaucoup plus rapide chez les patientes Rett que chez les témoins.

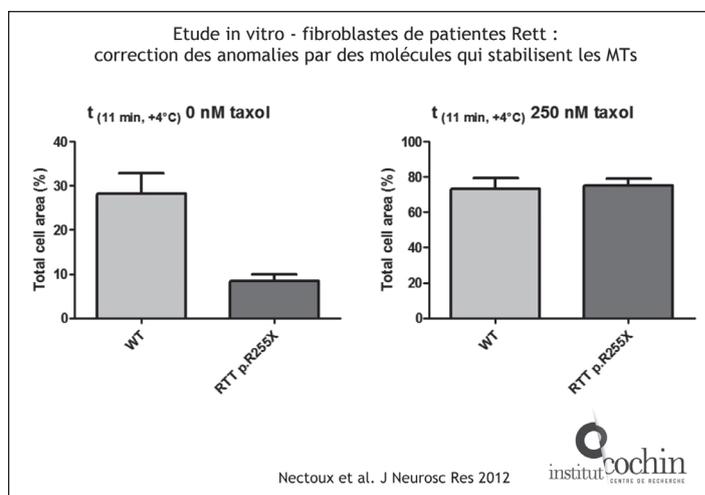


Figure 4. Validation et restauration par l'approche pharmacologique de la stabilité des microtubules dans les cellules en culture.

La figure 3 illustre cette augmentation de l'instabilité au froid des microtubules chez 4 patientes Rett (Delepine et al., 2013).

Lorsqu'on administre in vitro du Taxol, molécule qui stabilise les microtubules, les anomalies observées dans les fibroblastes sont corrigées (figure 4). Les travaux en cours consistent à tester in vivo chez la souris cette molécule et d'injecter chez des souris déficientes en *Mecp2*, un produit analogue du Taxol, l'Epithilone D, qui traverse la barrière hémato-méningée, et d'évaluer si cette molécule conduit à une restitution du fonctionnement normal des microtubules.

Des molécules pharmacologiques connues pour réguler la dynamique des microtubules pourraient-elles ainsi restituer le phénotype cellulaire observé chez les patientes Rett ?

En conclusion, les démonstrations de réversibilité du phénotype dans les modèles animaux (en particulier chez la souris mais pas uniquement) sont de nos jours nombreuses, reproductibles, convaincantes et représentent en effet un argument pertinent pour stimuler le développement d'approches thérapeutiques chez l'homme. Cependant, les défis restent relativement nombreux pour transformer ces espoirs raisonnables en applications médicales efficaces.

Références bibliographiques

- Delépine, C., Nectoux, J., Bahi-Buisson, N., Chelly, J., Bienvenu, T. (2013). MeCP2 deficiency is associated with impaired microtubule stability. *FEBS Letters*, Jan 16;587(2):245-53. doi: 10.1016/j.febslet.
- Golzio, C., Willer, J., Talkowski, M.E., Oh, E.C., Taniguchi, Y., Jacquemont, S., Reymond, A., Sun, M., Sawa, A., Gusella, J.F., Kamiya, A., Beckmann, J.S., & Katsanis, N. (2012). KCTD13 is a major driver of mirrored neuroanatomical phenotypes of the 16p11.2 copy number variant. *Nature*. May 16;485(7398):363-7. doi: 10.1038/nature11091.
- Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I.C., Soderstrom, H., Giros, B., Leboyer, M., Gillberg, C., Bourgeron, T., Paris Autism Research International Sibpair Study. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuro-ligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics*, May;34(1):27-9.
- Nectoux, J., Fichou, Y., Rosas-Vargas, H., Cagnard, N., Bahi-Buisson, N., Nusbaum, P., Letourneur, F., Chelly, J., & Bienvenu, T. (2010). Cell cloning-based transcriptome analysis in Rett patients: relevance to the pathogenesis of Rett syndrome of new human MeCP2 target genes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, Jul;14(7):1962-74. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01107.x
- Nectoux, J., Florian, C., Delépine, C., Bahi-Buisson, N., Khelifaoui, M., Reibel, S., Chelly, J., & Bienvenu, T. (2012). Altered microtubule dynamics in Mecp2-deficient astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*. May;90(5):990-8. doi: 10.1002/jnr.23001.
- O'Roak, B.J., Vives, L., Fu W, Egertson, J.D., Stanaway, I.B., Phelps, I.G., Carvill, G., Kumar, A., Lee, C., Ankenman, K., Munson, J., Hiatt, J.B., Turner, E.H., Levy, R., O'Day, D.R., Krumm, N., Coe, B.P., Martin, B.K., Borenstein, E., Nickerson, D.A., Mefford, H.C., Doherty, D., Akey, J.M., Bernier, R., Eichler, E.E., & Shendure, J. (2012). Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science*. ec 21;338(6114):1619-22. doi: 10.1126/science.1227764.
- Toro, R., Konyukh, M., Delorme, R., Leblond, C., Chaste, & P., Fauchereau, F., Coleman, M., Leboyer, M., Gillberg, C., Bourgeron, T. (2006). Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorder. *Trends in Genetics*, Aug;26(8):363-72. doi: 10.1016/j.tig.2010.05.007.

Syndrome de Rett : quelles nouvelles avancées en recherche fondamentale et quelles nouvelles perspectives physiopathologiques ?

Le syndrome de Rett est une pathologie caractérisée par des traits phénotypiques très particuliers, comme les stéréotypies manuelles. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1966 par Andréas Rett (Rett, 1966). Ce dernier décrit initialement le syndrome comme associant traits autistiques, déficience intellectuelle, stéréotypies manuelles et troubles moteurs. En 1983, le chercheur suédois Bengt Hagberg et ses collaborateurs ont défini le syndrome dans un article publié dans un journal international.

Le syndrome de Rett ne touche quasiment que les filles avec une prévalence d'environ 1/15 000 naissances et représente environ 10 % des cas de déficience intellectuelle profonde d'origine génétique chez les femmes.

Le syndrome de Rett est une maladie rare caractérisée par :

- un ralentissement progressif du développement entre 6 et 18 mois,
- l'arrêt du développement du périmètre crânien (microcéphalie acquise),
- l'apparition de stéréotypies manuelles, d'une épilepsie et de troubles respiratoires entraînant le décès précoce de 20 à 25 % des filles Rett,
- et l'apparition d'ostéoporose, l'ensemble conduisant in fine à un polyhandicap sévère.

1. Syndrome de Rett et mutations dans le gène MECP2

Les mutations dans le gène MECP2 chez l'homme sont à l'origine de plusieurs maladies neurologiques, dont la plus connue est le syndrome de Rett. La relation entre la mutation de ce gène et le syndrome de Rett a été faite en 1999 par Huda Zoghbi (Amir et al. 1999). A ce jour, plus de 360 mutations différentes ont été identifiées dans le gène MECP2. 95 % des cas typiques du syndrome de Rett ont une mutation identifiée (*Figure 1*).

En dehors du syndrome de Rett, les mutations dans le gène MECP2 peuvent entraîner un grand nombre de pathologies neurologiques :

- Chez les garçons, une mutation du gène MECP2 entraîne une encéphalopathie gravissime conduisant généralement à une mort précoce dans les 6 ou 10 premiers mois de vie.
- Les syndromes de duplication ou de triplication du gène MECP2 n'affectent principalement que les garçons. La mise en évidence des syndromes de duplication et de triplication a des incidences très importantes en recherche, notamment dans la perspective de thérapies géniques : il conviendra de rétablir MECP2 « à la bonne dose » dans les neurones, pour ne pas transformer un syndrome de Rett en syndromes de duplication/triplication du gène MECP2.

Conférence de

Jean-Christophe Roux

Chercheur-génétique, Inserm UMR91
Génétique médicale
et Génomique Fonctionnelle
Faculté de Médecine de La Timone
Marseille

Résumé par

Asma Achachera, doctorante en psychopathologie développementale dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Montpellier et l'Université de Tlemcen (Algérie)
Tsouria Amel Guelai, Doctorante en psychopathologie développementale dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Montpellier et l'Université de Tlemcen (Algérie)

Pascaline Guérin, pédopsychiatre, Unité de Psychopathologie pour l'Enfant et de l'Adolescent Hôpital Armand Trousseau (Assistance Publique/Hôpitaux de Paris) pascaline.guerin@trs.aphp.fr vice-président du Comité scientifique de l'arapi

2. Souris modèles de dysfonctionnements de MECP2

Plusieurs modèles de souris ont été développés dans le monde. Parmi les plus connus, nous trouvons les modèles Knock-out (Guy et al., 2001 ; Chen et al., 2001), Knock-in (Shahbazian et al., 2002), de surexpression (Collins et al., 2004), de type allèle hypomorphe (Kerr et al., 2008 ; Fyffe et al., 2008).

- Syndrome de Rett et troubles respiratoires

Une recherche réalisée à Marseille (Roux et al., 2007) sur des souris Rett a permis de tester l'effet de la désipramine sur les troubles respiratoires associés au syndrome de Rett. Les résultats montrent que la désipramine permet de stabiliser la respiration des souris Rett, leur permettant d'avoir une vie plus longue.

4. Conclusions

Plusieurs essais cliniques dans le syndrome de Rett sont en cours :

- A Marseille, un essai multicentrique (5 centres d'inclusion) porte sur le traitement de 36 filles syndrome Rett par la désipramine.
- Un essai clinique à Boston étudie l'Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) (Responsable Dr Walter Kaufman).
- D'autres équipes envisagent la correction des mutations génétiques par des vecteurs viraux (virus adéno-associés ou AAV), chargés de transporter le gène MECP2 jusqu'aux cellules déficientes.

En quelques années, le syndrome de Rett est devenu un modèle de pathologie neurologique. Les données actuelles permettent d'entrevoir des avancées thérapeutiques dans le domaine des pathologies du développement.

Références

Amir, R. E., Van den Veyver, I.B., Wan, M., Tran, C.Q., Francke, U., & Zoghbi, H.Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature. Genetics*, 23, p. 185.

Chen, R.Z., Akbarian, S., Tudor, M., & Jaenisch, R. (2001). Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nature. Genetics*, Mar;27(3):327-31.

Collins, A.L., Levenson, J.M., Vilaythong, A.P., Richman, R., Armstrong, D.L., Noebels, J.L., David Sweatt, J., & Zoghbi, H.Y. (2004). Mild overexpression of MeCP2 causes a progressive neurological disorder in mice. *Human Molecular Genetics*, Nov 1;13(21):2679-89.

Derecki, N.C., Cronk, J.C., Lu, Z., Xu, E., Abbott, S.B., Guyenet, P.G., & Kipnis, J. (2012). Wild-type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett syndrome. *Nature*, Mar 18;484(7392):105-9. doi: 10.1038/nature10907.

Fyffe, S.L., Neul, J.L., Samaco, R.C., Chao, H.T., Ben-Shachar, S., Moretti, P., McGill, B.E., Goulding, E.H., Sullivan, E., Tecott, L.H., & Zoghbi, H.Y. (2008). Deletion of Mecp2 in Sim1-expressing neurons reveals a critical role for MeCP2 in feeding behavior, aggression, and the response to stress. *Neuron*, Sep 25;59(6):947-58. doi: 10.1016/j.neuron.2008.07.030.

Guy, J., B. Hendrich, M. Holmes, J. E. Martin, & A. Bird. (2001). A mouse Mecp2-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nature. Genetics*, 273 (3), pp. 322-6.

Guy, J., Gan, J., Selfridge J., Cobb, S. & Bird, A. (2007). Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science*, 315, p. 1143.

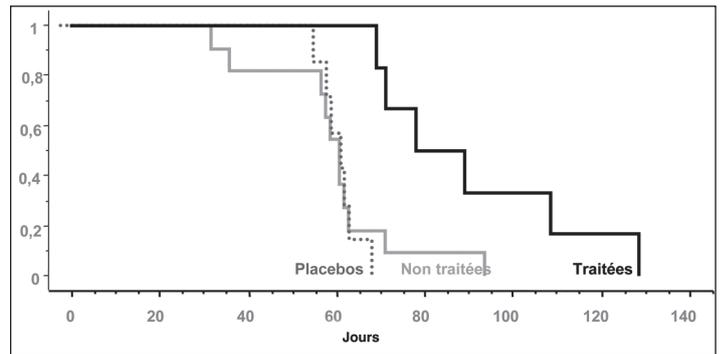


Figure 2 Courbe de survie de souris Rett traitées par désipramine.

Nouvelles technologies pour les explorations du développement précoce

Avancer l'âge du diagnostic est l'un des pré-requis essentiels pour pouvoir proposer le plus tôt possible une intervention aux patients atteints de Troubles du Spectre Autistique (TSA) et cet objectif implique un essor de la recherche concernant les manifestations de ces troubles avant l'âge de 3 ans. Depuis 2010, le COST-ESSEA (European Cooperation in Science and Technology, action Enhancing the Scientific Study of Early Autism ; site en anglais : <http://www.cost-essea.com>) a ainsi soutenu l'émergence d'un réseau collaboratif scientifique européen ayant pour but de développer l'étude des TSA à un stade précoce, et notamment la recherche des premiers signes grâce à de nouvelles méthodologies. Ces nouvelles méthodes visent à caractériser le cerveau et le comportement pendant les premiers mois de développement, en amont de l'âge du diagnostic, et impliquent donc souvent l'étude longitudinale des nourrissons présentant un risque de développer un TSA plus important que dans la population générale (généralement des frères et sœurs de patients).

visuel mais diminue en périphérie, nous devons déplacer notre regard successivement sur les différents éléments importants de notre environnement afin de les percevoir en vision centrale. Les technologies actuelles d'eye tracking fonctionnent grâce à une lumière proche-infrarouge et à des caméras disposées sous un écran (sur lequel sont présentées les stimulations choisies) qui filment la réflexion de cette lumière à la surface de yeux. La modélisation de la direction de cette réflexion permet ainsi de calculer précisément la position du regard sur l'écran au cours du temps. Il résulte de cet enregistrement un trajet d'exploration visuelle d'une image ou d'une vidéo, permettant ensuite de mesurer le temps passé sur une région précise (par exemple, un visage) ou le temps nécessaire avant que le regard ne s'oriente vers un événement particulier (par exemple, l'apparition d'un objet). L'eye tracking présente plusieurs avantages rendant cette technique particulièrement adaptée à l'étude des très jeunes enfants : elle est non-invasive et n'implique même aucun matériel sur le participant, elle ne requière pas le recours au langage ou à des réponses motrices complexes, et les protocoles expérimentaux peuvent être rapides.

L'exploration visuelle est contrôlée par des réseaux neurocognitifs (des réseaux de régions cérébrales qui sous-tendent une fonction du traitement de l'information) et participe aux fonctions de la vie quotidienne (Falck-Ytter, Bölte, & Gredebäck, 2013). L'exploration visuelle enregistrée par l'eye tracking permet ainsi de caractériser un niveau intermédiaire entre le cerveau et le comportement. L'utilisation de différents paradigmes, dont les plus fréquents utilisent des scènes semi-naturelles complexes, la préférence visuelle, ou des tâches « liées à l'événement » permet d'employer l'eye tracking pour étudier de nombreux aspects du développement.

Les scènes semi-naturelles

L'utilisation de scènes naturelles ou semi-naturelles présente l'avantage de s'approcher de l'environnement de la vie quotidienne des enfants. Dans leur étude, Chawarska, Macari, & Shic (2013) avaient pour objectif de tester l'effet du contexte social sur l'exploration visuelle. Les auteurs ont recruté 84 nourrissons âgés en moyenne de 6 mois présentant un risque accru de développer un TSA (frères et sœurs de patients atteints) ou pas. Un enregistrement en eye tracking était réalisé à l'âge de 6 mois,

Conférence de

Terj Falck-Ytter, psychologue clinicien et chercheur, au Center of Neurodevelopmental Disorders, Karolinska Institutet, Stockholm et Uppsala Child & Babylab, Uppsala University, Uppsala, Suède

Résumé par

Laëtitia Roché, doctorante, unité de recherche Inserm U930 « Imagerie et Cerveau » de l'Université François-Rabelais de Tours, équipe 1 « Autisme », Tours

Joëlle Martineau, chercheur, unité de recherche Inserm U930 « Imagerie et Cerveau » de l'Université François-Rabelais de Tours, équipe 1 « Autisme », Tours

Ces méthodes d'exploration développement précoce incluent l'électroencéphalographie (EEG), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie par spectroscopie proche infra-rouge (NIRS) qui permettent de caractériser l'activité et l'anatomie cérébrale, l'étude des vocalisations et des mouvements volontaires qui permet de caractériser le comportement, ainsi que la méthode de suivi du regard ou eye tracking. Cette dernière technique consiste en la mesure des mouvements oculaires afin d'enregistrer l'exploration visuelle de stimuli présentés sur un écran (situation la plus courante en contexte expérimental). En effet, étant donné que la précision de notre perception est maximale pour le centre de notre champ

puis un examen clinique était réalisé à 2 ans au cours duquel était posé ou non le diagnostic d'un TSA. Pendant l'eye tracking, un film de 3 min leur était présenté montrant une femme au centre l'écran, entourée de 4 animaux à chaque coin de l'écran. Le film était subdivisé en plusieurs séquences au cours desquelles la femme soit s'adressait en souriant à l'enfant en faisant face à la caméra, soit préparait un sandwich, soit tournait la tête vers l'un des jouets après avoir fait face à la caméra, soit tournait la tête dans la direction opposée au jouet en mouvement après avoir fait face à la caméra. Quel que soit la séquence de la vidéo, les résultats indiquent qu'à 6 mois, les 12 enfants qui furent diagnostiqués atteints d'un TSA à 2 ans regardaient moins longtemps l'écran dans son ensemble, et en particulier regardaient moins la personne et son visage que les enfants ayant un développement typique (DT). D'autre part, à 6 mois, les groupes ne différaient pas quant à leur niveau de développement verbal et non-verbal. Cette étude montre que dès 6 mois des signes précoces des TSA peuvent être détectés, sans examen cérébral, au niveau comportemental et attentionnel.

Bien que l'utilisation d'une scène semi-naturelle suggère que les mêmes comportements pourraient être observés en vie réelle, elle rend difficile l'interprétation des résultats. En effet, l'analyse des résultats ne permet pas de savoir pourquoi l'exploration visuelle des enfants DT s'oriente de cette façon et pourquoi celle des enfants atteints d'un TSA est différente.

La préférence visuelle

Le paradigme de préférence visuelle consiste en la présentation côte-à-côte de deux stimulations qui diffèrent sur peu de caractéristiques physiques ou sémantiques. Cette méthode permet de savoir précisément quelle information est privilégiée par l'attention visuelle et modifie l'exploration visuelle.

Ce paradigme a été utilisé dans plusieurs travaux de recherche pour étudier l'attention portée au mouvement biologique, terme attribué aux mouvements naturels propres aux êtres vivants. En effet, détecter les mouvements biologiques, en particulier humains, est essentiel pour orienter son attention vers les mouvements des autres personnes plutôt que vers les mouvements physiques des objets. Pour étudier la perception du mouvement biologique humain, le corps humain peut être remplacé uniquement par des points lumineux à l'emplacement de chaque articulation et de la tête sur un arrière-plan sombre. Cette manipulation permet d'ôter toutes les informations autres que le mouvement biologique mais il est toujours possible de reconnaître l'humain. Dès les premiers jours après la naissance, le mouvement biologique humain est une cible privilégiée de l'attention et cette préférence visuelle serait un précurseur de la capacité à attribuer une intention aux autres.

Klin, Lin, Gorrindo, Ramsay, & Jones (2009) ont testé la présence de cette préférence chez de jeunes enfants atteints d'un TSA en utilisant des films où la personne en mouvement était représentée par des points lumineux. Ils ont recrutés 76 enfants âgés en moyenne de 2 ans, dont 21 atteints d'un TSA, 39 présentant un développement typique (DT) et 16 présentant un retard de développement sans TSA (RD). Les auteurs ont enregistré leur exploration visuelle pendant qu'ils regardaient 10 films de 30,5 s., avec d'un côté de l'écran, le mouvement biologique d'une personne exécutant des routines sociales familiales des jeunes enfants (mouvement original), et de l'autre côté, le même mouvement inversé (la tête en bas et diffusée à rebours), accompagnés des vocalisations correspondant au film original. Il a été montré que la présentation inversée altère la reconnaissance du mouvement humain, ainsi un temps

Dès les premiers jours après la naissance, le mouvement biologique humain est une cible privilégiée de l'attention et cette préférence visuelle serait un précurseur de la capacité à attribuer une intention aux autres.

de regard plus important pour le mouvement original par rapport au mouvement inversé indiquait que l'enfant détectait et portait davantage attention au mouvement biologique humain. Les résultats indiquent que les enfants atteints d'un TSA n'avaient pas de préférence visuelle, au contraire des enfants DT ou RD qui regardaient plus longtemps le mouvement biologique humain.

Cependant, l'exploration des films a conduit les auteurs à formuler l'hypothèse que le regard des enfants atteints d'un TSA ne s'orientait pas au hasard mais qu'ils privilégiaient les événements de synchronie audio-visuelle (par exemple le personnage claque ses mains au même moment qu'un son de claquement) au détriment du mouvement biologique humain. Afin d'approfondir cette hypothèse, Falck-Ytter, Rehnberg, & Bölte (2013) ont réalisé une étude testant les deux types de préférence visuelle : celle pour le mouvement humain et celle pour la synchronie audio-visuelle. Pour cette étude, les auteurs ont recruté 24 enfants âgés en moyenne de 3 ans et demi, 14 présentant un développement typique (DT) et 10 atteints d'un TSA. Ce protocole conservait la présentation simultanée d'un mouvement biologique humain et de sa version inversée mais différait de celui de Klin et al. (2013) par les deux conditions de synchronie audio-visuelle : dans une première condition, la synchronie était présentée par le mouvement biologique humain, et dans une seconde par sa version inversée. Les enfants DT présentaient une préférence visuelle pour le mouvement biologique lorsque la synchronie lui était associée ; mais, lorsque la synchronie était associée à la version inversée, il n'y avait plus de préférence visuelle. En revanche, les

enfants atteints de TSA ne montraient pas de préférence visuelle, quelle que soit la condition. Cette étude montre que la synchronie audio-visuelle et le mouvement biologique humain sont des cibles privilégiées de l'attention dans le développement typique, mais que cette préférence ne serait pas opérationnelle chez les enfants atteints de TSA (cependant, il n'y a pas de consensus concernant la préférence visuelle pour la synchronie audio-visuelle).

Le paradigme de préférence visuelle permet de spécifier quel mécanisme attentionnel peut être altéré chez les enfants atteints d'un TSA, cependant, il ne permet pas de conclure sur le fonctionnement de l'enfant dans la vie réelle car les stimulations utilisées sont souvent éloignées de la vie quotidienne des enfants.

Les tâches « liées à l'événement »

Comme pour les paradigmes de préférence visuelle, les tâches « liées à l'événement » impliquent un contrôle précis des attributs physiques et sémantiques des stimulations (par rapport aux scènes semi-naturelles). Ces paradigmes se focalisent sur la mesure des caractéristiques des mouvements oculaires tels que la précision ou la latence¹ du mouvement dirigé vers une cible. Ce type d'étude permet de caractériser l'efficacité de l'oculomotricité mais aussi celle de différentes composantes de l'attention.

Elison et al. (2013) ont utilisé l'eye tracking pour enregistrer la latence des mouvements oculaires depuis une cible centrale vers une cible périphérique apparaissant brus-

Les paradigmes d'eye tracking impliquent généralement de faire un choix entre écologie, au plus proche des conditions de la vie quotidienne, et la précision des effets testés, nécessaire pour comprendre quelle fonction cérébrale ou cognitive peut être impliquée.

quement. Les auteurs ont réalisé leur étude auprès de 97 nourrissons âgés en moyenne de 7 mois (dont 56 dont un membre de la famille au moins était atteint d'un TSA). L'enregistrement en eye tracking était réalisé pendant que deux cibles étaient présentées sur un écran

(l'une au centre et l'autre sur un côté) selon deux conditions : soit la cible centrale disparaissait avant l'arrivée de la cible périphérique, soit elle restait présente pendant toute la présentation. Dans cette deuxième condition, un désengagement de l'attention vis-à-vis de la cible centrale est nécessaire avant de pouvoir orienter le regard vers la cible périphérique. Une différence de latence entre les deux conditions reflète donc le temps nécessaire à ce désengagement attentionnel. Un examen par IRM était également réalisé pour produire une image anatomique du cerveau des enfants. A l'âge de 25 mois en moyenne,

un examen clinique des enfants était réalisé sur la base duquel les enfants étaient divisés en plusieurs groupes : 16 enfants atteints d'un TSA et 81 présentant un développement typique (DT) (dont 40 dont un membre de la famille au moins était atteint d'un TSA). Les résultats en eye tracking (enregistré à 7 mois) montrent que dans la deuxième condition, nécessitant le désengagement attentionnel, la latence moyenne des mouvements oculaires était plus longue pour le groupe des enfants avec un TSA (diagnostiqués à 25 mois) que chez les enfants DT. De plus, il existait, uniquement chez les enfants DT, une association entre cette latence et la structure d'une partie du corps calleux² qui serait donc un potentiel substrat cérébral sous-tendant le désengagement de l'attention. Dès 7 mois, les enfants qui seront diagnostiqués atteints d'un TSA présenteraient un dysfonctionnement attentionnel pouvant être lié à une anomalie du développement cérébral affectant le corps calleux.

Bedford et al. (2012) ont utilisé une tâche « liée à l'événement » dans un contexte social en s'intéressant aux mouvements oculaires suivant le regard d'une autre personne. Les auteurs ont recruté 73 nourrissons âgés de 7 mois en moyenne (dont 35 dont un membre de la famille au moins était atteint d'un TSA). Un enregistrement en eye tracking était réalisé à 7 et 13 mois en moyenne pendant que les enfants regardaient un film présentant une personne au centre de l'écran, encadrée par deux objets en bas de l'écran. Au début du film, la personne regardait en bas ; dans un deuxième temps, elle regardait droit vers la caméra (donc vers le sujet) en ayant une attitude communicative ; enfin, elle tournait la tête et son regard vers l'un des deux des objets. Les auteurs ont déterminé pour chaque enfant s'il avait regardé ou non l'objet congruent avec le regard du protagoniste du film juste après le changement d'orientation de son regard et ils ont mesuré le temps d'exploration de l'objet congruent. Une examen clinique était réalisé à 3 ans et les enfants étaient divisés en plusieurs groupes : 12 étaient atteints d'un TSA, 9 présentaient un retard de développement (RD) et 52 un développement typique (DT). Les résultats montrent qu'à 13 mois les enfants atteints d'un TSA ou RD s'orientaient vers le bon objet mais le regardaient moins longtemps que les enfants DT. Les comportements oculaires précurseurs de l'attention conjointe seraient altérés dès 13 mois chez les enfants atteints d'un TSA mais aussi chez des enfants atteints d'autres troubles du développement. Les études d'Elison et al. (2013) et de Bedford et al. (2012) indiquent qu'un dysfonctionnement général de l'attention serait présent dès 7 mois chez les nourrissons qui seront par la suite diagnostiqués atteints un TSA et qu'il pourrait avoir des répercussions sur les fonctions sociales.

Cependant, comme pour les paradigmes de préférence visuelle, il est difficile d'établir une relation claire entre les résultats obtenus dans les tâches « liées à l'événement »

¹ La latence est la durée entre l'apparition de la cible et la production du mouvement.

² Le corps calleux est constitué de l'ensemble des fibres responsables de la transmission d'informations entre les deux hémisphères cérébraux.

ment », très contrôlées, et le comportement dans la vie quotidienne. Les paradigmes d'eye tracking impliquent généralement de faire un choix entre écologie, au plus proche des conditions de la vie quotidienne, et la précision des effets testés, nécessaire pour comprendre quelle fonction cérébrale ou cognitive peut être impliquée.

Proposition d'une méthode d'analyse des données

Falck-Ytter, von Hofsten, Gillberg, & Fernell (2013) proposent une autre méthode d'analyse, sans a priori : leur méthode consiste dans un premier temps à repérer dans l'ensemble du trajet d'exploration, grâce à l'analyse par un algorithme informatique, les parties qui diffèrent entre deux groupes, puis dans un deuxième temps à regarder à quel événement de la stimulation ces différences correspondent. Dans leur étude, un film présentait deux enfants vus de profil, une fille et un garçon, en train de jouer assis chacun d'un côté d'une table. Ce film a été présenté à 39 enfants atteints d'un TSA et 28 ayant un développement typique (DT), âgés en moyenne de 6 ans, pendant que leur exploration visuelle était enregistrée. Les auteurs ont mesuré la distance entre, d'une part les visages de chacun des protagonistes du film ou le jouet, et d'autre part chaque position du regard sur l'écran enregistrée, pour chaque sujet de l'étude. Cette mesure montre que les sujets regardaient à certains moments la fille et à d'autres le garçon, mais leur méthode d'analyse a aussi permis de mettre en évidence que la distance moyenne par rapport au visage de la fille différait entre les groupes à une période précise de l'enregistrement correspondant au moment où le garçon demande le jouet à la fille. Les enfants DT regardaient le visage de la fille alors que le regard des patients en était plus éloigné. Les auteurs concluent que l'exploration visuelle des enfants DT manifesterait leur anticipation de la suite de la scène ce que ne feraient pas les enfants atteints d'un TSA. Cette méthode d'analyse des données permettrait donc d'identifier des mesures liées à l'événement au sein d'un film semi-naturel pour un compromis entre précision et écologie, ainsi que de générer de nouvelles hypothèses.

Conclusion

L'eye tracking met en évidence des signes précoces des TSA, avant la fin de la première année de développement. A l'heure actuelle, la spécificité des anomalies de l'exploration des visages et du désengagement de l'attention dans les TSA par rapport à d'autres troubles du développement (handicap sensoriel, trouble déficitaire de l'attention) reste à démontrer. D'autre part, ces anomalies reposent sur des différences de groupes et ne peuvent donc pas être utilisés comme marqueurs diagnostics. L'analyse de l'exploration visuelle en lien avec les aspects à la fois temporels et spatiaux des stimulations présentées apparaît essentielle pour mieux comprendre ce que révèlent les différences entre les enfants avec et sans TSA sur leurs fonctionnements respectifs.

Bibliographie

- Bedford, R., Elsabbagh, M., Gliga, T., Pickles, A., Senju, A., Charman, T., & Johnson, M. H. (2012). Precursors to social and communication difficulties in infants at-risk for autism: gaze following and attentional engagement. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(10), 2208–2218. doi:10.1007/s10803-012-1450-y
- Chawarska, K., Macari, S., & Shic, F. (2013). Decreased Spontaneous Attention to Social Scenes in 6-Month-Old Infants Later Diagnosed with Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry*, 74(3), 195–203. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.022
- Elison, J. T., Paterson, S. J., Wolff, J. J., Reznick, J. S., Sasson, N. J., Gu, H., ... IBIS Network. (2013). White matter microstructure and atypical visual orienting in 7-month-olds at risk for autism. *The American journal of psychiatry*, 170(8), 899–908. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12091150
- Falck-Ytter, T., Bölte, S., & Gredebäck, G. (2013). Eye tracking in early autism research. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 5(1), 28. doi:10.1186/1866-1955-5-28
- Falck-Ytter, T., Rehnberg, E., & Bölte, S. (2013). Lack of visual orienting to biological motion and audiovisual synchrony in 3-year-olds with autism. *PLoS one*, 8(7), e68816. doi:10.1371/journal.pone.0068816
- Falck-Ytter, T., von Hofsten, C., Gillberg, C., & Fernell, E. (2013). Visualization and analysis of eye movement data from children with typical and atypical development. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(10), 2249–2258. doi:10.1007/s10803-013-1776-0
- Klin, A., Lin, D. J., Gorrindo, P., Ramsay, G., & Jones, W. (2009). Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature*, 459(7244), 257–261. doi:10.1038/nature07868

Voir aussi le site : <http://www.cost-essea.com/>

A l'heure actuelle, la spécificité des anomalies de l'exploration des visages et du désengagement de l'attention dans les TSA par rapport à d'autres troubles du développement (handicap sensoriel, trouble déficitaire de l'attention) reste à démontrer.

Interactions multimodales, synchronie et traitement du signal social : intérêt dans les troubles du spectre de l'autisme

Dans le développement humain, les interactions que va avoir l'enfant avec son environnement vont jouer un rôle fondamental. L'aspect interaction est ainsi consubstantiel au développement lui-même. En particulier, l'attachement ou « bonding » (c'est-à-dire, l'instauration des liens) est un marqueur très important du développement du tout petit. Certains spécialistes de la théorie de l'évolution, notamment Falk (2004), se sont intéressés plus spécifiquement aux paramètres sociaux qui interviennent précocement dans l'instauration précoce de l'attachement (ou bonding). Il a par exemple, été montré que les stimulations vocales parentales ont un impact majeur dans les interactions précoces avec le bébé. En particulier, le mamanaïs, façon très chantante, chaleureuse de parler aux jeunes enfants adoptée par les parents,

stimule à la fois l'engagement relationnel et le développement cognitif de l'enfant. En association avec ces facteurs, les aspects culturels vont également contribuer au développement des interactions.

La question qui se pose d'un point de vue à la fois scientifique et développemental est alors : comment est réalisée la transmission ? Autrement dit, le « caregiver » (le parent) transmet quelque chose de manière implicite ou explicite à son bébé et en même temps, puisque

c'est une interaction, le bébé a une influence sur ce que le parent fait. Les indices sociaux contribuant aux liens pré-

coces qui s'établissent entre un bébé et son parent dans les différentes espèces sont très variables, exception faite de l'ocytocine qui est une hormone indispensable dans l'instauration des liens (par ex., Francis, Champagne, & Meaney, 2000). L'interaction est constituée d'une boucle interactive faisant intervenir une multitude de signaux. Des signaux audio, olfactifs, visuels et physiques vont du bébé vers la mère (par ex. dans l'espèce humaine, les pleurs, l'ocytocine, les regards, le contact physique) et de la même façon, des signaux vont de la mère vers le bébé (le mamanaïs, le mouvement, l'imitation, le contact physique comme le portage). Pour être efficace, l'interaction entre le parent et son bébé doit être synchronique. La synchronie parent/bébé implique la cooccurrence de comportements, affects et de rythmes biologiques et est comprise dans des processus somatiques tels que les rythmes physiologiques et les facteurs hormonaux. Elle débute dès la vie prénatale (par exemple, échanges sensoriels) et continue après la naissance dans l'interaction (par exemple, la prosodie et les émotions). La synchronie entre le parent et son bébé est essentielle dans la communication émotionnelle et la maturation du cerveau social (Feldman, 2007). Du fait d'une part, de sa complexité et d'autre part, de raisons éthiques, il est très difficile d'étudier le phénomène de synchronie entre les parents humains et leur bébé.

Un domaine de recherche récent (Signal Social Processing) s'appuie sur les nouvelles technologies (par exemple, l'analyse de films, l'utilisation de robots) pour étudier ces signaux sociaux et communicatifs complexes et en particulier la synchronie. Grâce à des méthodes de computation, ces nouvelles technologies permettent de pouvoir prendre en compte l'effet d'un partenaire sur l'autre mais aussi, d'extraire des fenêtres temporelles de moments où les deux partenaires interagissent ensemble. Dans ce cadre, des chercheurs de l'Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques (Université Pierre et Marie Curie, Paris) ont exploré les interactions multimodales, le traitement du signal social mais aussi la synchronie dans les troubles du spectre autistique.

Conférence de

David Cohen, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), chef de service du secteur psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, membre du laboratoire Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques au sein du groupe intégration multimodale CNRS UMR 7222, à Paris <http://speapsl.aphp.fr>

Résumé par

Aurore Charrier, psychologue/doctorante à l'ED 356 Cognition, Langage, Education, Aix Marseille Universités

Sophie Biette, parent, membre du CA et du CS de l'arapi

Une partie d'entre-elles se sont plus particulièrement intéressées à la précocité des troubles interactifs dans l'autisme. Saint Georges et al. (2011) ont ainsi montré à partir de l'analyse de films familiaux que les nourrissons qui développeront par la suite un autisme présent, dès le deuxième semestre de vie, une différence significative dans la dynamique interactive par rapport aux bébés ayant un développement normal ou retardé. En outre, cette différence s'accroît lors du troisième semestre. À l'inverse, les auteurs n'ont observé aucune différence dans la réponse donnée par les parents. Ainsi, alors que les comportements intersubjectifs des bébés avec autisme sont diminués, les réponses des parents d'enfants avec autisme diffèrent peu de celles des autres parents. Par contre, des différences apparaissent aux niveaux des stimulations données par les parents : dès les six premiers mois de vie de leur enfant, les parents qui ont un bébé qui sera par la suite diagnostiqué avec autisme ont beaucoup plus de comportements pour soutenir l'interaction (« regulation up ») et ce résultat perdure jusqu'au troisième semestre de vie du nourrisson.

De façon complémentaire à cette étude, Cohen & al., (2013) ont rapporté que comparativement aux bébés ayant un développement normal, ceux qui seront par la suite diagnostiqués autistes présentent moins de comportements intersubjectifs et d'orientation vers les personnes. Par ailleurs, les parents de ces bébés présentent plus de comportements tactiles et de stimulations pour soutenir l'interaction (« regulation up ») comparativement aux autres parents et notamment, ils utilisent davantage le mamans. Dans tous les groupes, le mamans facilite l'interaction sociale. Au troisième semestre, on observe une sorte de réorganisation de l'interaction entre les pères des bébés qui vont être diagnostiqués par la suite avec autisme et leur bébé : les pères de ces enfants sont beaucoup plus présents dans la relation (parlent plus à leur enfant) que dans les dyades typiques. Par ailleurs, les vocalisations des pères sont significativement associées aux réponses intersubjectives et aux comportements des bébés avec autisme.

S'intéressant également aux interactions précoces, des études se sont plus spécifiquement interrogées sur l'impact de l'ocytocine et les routes de sa transmission. Des pères ont été répartis en deux groupes selon qu'ils aient reçu de l'ocytocine par voie nasale ou un placebo. Puis, leurs interactions avec leur nourrisson de 4-5 mois, et en particulier, les tours de parole et la quantité de mouvement, ont été évaluées dans un protocole de still-face. Les pères qui ont reçu l'ocytocine présentent plus d'interactions avec leur bébé, en particulier au niveau de la réciprocité sociale et des regards sociaux. En outre, on observe une augmentation de l'ocytocine chez les bébés

des pères appartenant au groupe ocytocine (Weisman & al., 2012). À partir des enregistrements des 3 dernières minutes de ces passations (correspondant à la phase jeu libre du still-face), les paramètres de proxémie du père (par exemple, le touché, la distance) ont été analysés en fonction des conditions (données non encore publiées). Lorsque le père a reçu de l'ocytocine, tous les paramètres indices et signaux sociaux sont augmentés, et on observe une augmentation de l'ocytocine produite par le bébé.

D'autres recherches dans ce domaine ont souligné combien le rythme de la communication et les émotions produites lors des échanges contribuent à percevoir plus finement dans une perspective dimensionnelle les difficultés des personnes avec autisme. Ringeval & al. (2011) ont, par exemple, évalué et comparé les compétences prosodiques d'enfants

ayant des troubles du langage : soit consécutifs à de l'autisme, à un trouble envahissant du développement non spécifié, ou bien à un déficit spécifique du langage. Ils ont demandé à ces enfants, ainsi qu'à un groupe contrôle d'enfants avec un développement typique, d'imiter des phrases ayant différentes intonations. Un système automatique a été utilisé pour évaluer leur prosodie et calculer des scores de reconnaissance d'intonation. Les résultats montrent que tous les enfants avec des troubles du langage sont en difficultés pour reproduire les contours de l'intonation : leurs scores de reconnaissance sont significativement inférieurs à ceux des enfants avec un développement typique. Par ailleurs, un trouble pragmatique plus important a été trouvé dans les groupes autisme et trouble envahissant du développement.

D'autres recherches dans ce domaine ont souligné combien le rythme de la communication et les émotions produites lors des échanges contribuent à percevoir plus finement dans une perspective dimensionnelle les difficultés des personnes avec autisme.

Ringeval & al. (non publié) ont extrait la prosodie de 70 enfants typiques lors de la lecture de « Frog where are you ? » (Mayer, 1969). Elle a ensuite été classée en fonction de sa variation en événements positifs, négatifs et neutres. La même procédure a été réalisée avec des enfants présentant une dysphasie, un autisme et un sous-groupe d'enfants avec autisme associé à un désordre de développement multiplexe (ou surexpression émotionnelle, MCDD). Ce dernier groupe permet d'appréhender le caractère dimensionnel des troubles autistiques. Dans le groupe avec autisme une grande variabilité interindividuelle était observée et surtout, il était très difficile

de distinguer des émotions à partir de l'analyse de leur prosodie. Un résultat similaire à celui des enfants avec autisme a été obtenu pour les enfants présentant une dysphasie. Dans la sous-catégorie d'enfants avec MCDD, les émotions négatives et positives étaient très proches au plan de la prosodie mais elles se distinguaient des émotions neutres.

Enfin, des expériences robotiques, dans lesquelles le robot apprend en fonction de l'agent avec lequel il interagit, ont montré que le monde spatial est plus instable et dispersé dans l'autisme lors de la réalisation de tâche d'attention conjointe et d'imitation. Il a ainsi, par exemple, été proposé à 18 enfants ayant un développement normal, 18 enfants avec un trouble du spectre autistique (TSA) et 8 adultes une situation de jeu libre d'imitation avec un robot (Boucema et al., soumis). L'enfant imite les postures du robot et inversement. Le robot apprend des états internes en fonction de ce qu'il perçoit dans son environnement visuel. Avec un enfant qui a un TSA, le coût en nombre de neurones nécessaires est significativement plus important comparativement aux enfants ayant un développement normal.

Conclusion

La multidisciplinarité et l'interface entre psychologie et neuroscience est une voie fructueuse non seulement pour étudier le développement typique (Meltzoff et al., 2009) mais également dans pour l'étude du développement perturbé.

Bibliographie

- Cohen, D., Cassel, R. S., Saint-Georges, C., Mahdhaoui, A., Laznik, M. C., Apicella, F., Muratori, P., Maestro, S., Muratori, F., & Chetouani, M. (2013). Do motherese prosody and fathers' commitment facilitate social interaction in infants who will later develop autism? *PlosONE*, 8, 5, e61402.
- Falk, D. (2004). Prelinguistic evolution in early hominins: Whence motherese? *Behavioral And Brain Sciences*, 27, 491–541.
- Feldman, R. (2007). Parent–infant synchrony and the construction of shared timing; physiological precursors, developmental outcomes, and risk conditions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 3-4, 329-354.
- Francis, D. D., Champagne, F. C., & Meaney, M. J. (2000). Variations in maternal behavior are associated with differences in oxytocin receptors levels in the rat. *Journal of Neuroendocrinology*, 12, 1145-1148.
- Mayer, M. (1969). *Frog, where are you?* New York: Dial Press.
- Meltzoff, A. N., Kuhl, P. K., Movellan, J., & Sejnowski, T. J. (2009). Foundation for a new science of learning. *Science*, 325, 5938, 284-288.
- Ringeval, F., Demouy, J., Szaszák, G., Chetouani, M., Robel, L., Xavier, J., Cohen, D., & Plaza, M. (2011). Automatic Intonation Recognition for the Prosodic Assessment of Language Impaired Children. *IEEE Transactions on Audio, Speech and Language Processing* DOI 10.1109/TASL.2010.2090147.
- Saint-Georges, C., Mahdhaoui, A., Chetouani, M., Cassel, R. S., Laznik, M. C., Apicella, F., Muratori, P., Maestro, S., Muratori, F., & Cohen, D. (2011). Do parents recognize autistic deviant behavior long before diagnosis? Taking into account interaction using computational methods. *PlosONE*, 6, 7, e22393.
- Weisman, O., Zagoory-Sharon, O., & Feldman, R. (2012). Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. *Biological psychiatry*, 72, 12, 982–989.

Le double enjeu des nouvelles technologies dans l'autisme : supports d'exploration scientifique et outils pédagogiques

On peut décrire les nouvelles technologies sous trois angles :

- o en tant qu'instruments de mesure : eye tracking, NIRS (spectroscopie proche infrarouge), IRMf, ERPs, MEG...
- o en tant qu'outils créateurs de stimuli pour les protocoles expérimentaux. Cette utilisation est encore rare mais promise à un grand avenir. Elle intéresse en particulier les robots et les agents virtuels animés ;
- o en tant que moyens pédagogiques pour tous et moyens thérapeutiques dans l'autisme. De très nombreux designs s'élaborent tous les jours. Il y a un intérêt exponentiel pour les nouvelles technologies mais les publications scientifiques concernent surtout l'informatique. Enfin, très peu d'études développent des contrôles avant/après pour tester l'efficacité de l'utilisation de ces thérapies innovantes.

En analysant les caractéristiques des robots et des agents animés, il apparaît clairement qu'ils offrent des possibilités décuplées par rapport aux moyens antérieurs. En quoi ? Tout d'abord, ils sont programmables à la carte et pas seulement pour l'application à chaque individu mais aussi pour réaliser des expérimentations indépendantes du contexte. Ils simulent des caractéristiques de l'humain et peuvent éventuellement déshumaniser des caractéristiques de l'humain. Ce sont donc d'importants outils pédagogiques mais aussi d'importants stimuli expérimentaux. Pour finir, ils sont bien adaptés aux spécificités des personnes avec autisme parce que :

- o les comportements sont répétables et donc prédictibles. Or nous savons l'importance de pouvoir prédire et anticiper pour les personnes avec autisme ;
- o ils sont à moitié humains et à moitié objet, ils ne jugent pas, ils ne sont pas là pour vous contrôler. Cela les rend extrêmement agréables et attractifs ;
- o ce sont aussi des versions simplifiées des humains.

Mais alors comment peuvent-ils être utilisés à bon escient notamment dans le domaine des neurosciences ?

Selon Ghazanfar et Tureson (2008), « *les robots sont un support potentiel de la pensée neuroscientifique* » et nous rajouterions que cela devrait inclure aussi l'exploration des processus comportementaux. Cela pourrait alors être un soutien de la pensée scientifique car ces robots permettent de séparer, d'analyser des éléments habituellement enchevêtrés.

Le premier exemple porte sur l'imitation avec des nouveau-nés d'une heure à 87 heures de vie (Soussignan et al., 2011). Il leur a été présenté sur écran 3 types de stimulus : une femme qui tire la langue, une bouche qui est séparé de son contexte, et une bouche robotique. Premièrement, les résultats montrent qu'ils sont capables d'imiter une chose vue en deux dimensions. Deuxièmement, la situation avec le visage n'est pas la mieux imité parce qu'ils regardent beaucoup les yeux et le haut du visage. Troisième élément, les nouveau-nés sont aussi performants avec la bouche robotique qu'avec la bouche humaine. Il est donc possible de réagir de façon anthropomorphique pour des éléments robotiques dès la naissance.

Enfin le dernier résultat indique que lorsqu'on change le stimulus comme présenter la bouche robotique après présentation de la bouche humaine, à chaque fois le nouveau-né réorganise sa réponse comme s'il lui fallait réorganiser son action en fonction de sa perception. Cela signifie que les nouveau-nés sont capables :

- o De relier leurs patterns moteurs à ceux de l'autre,

Conférence de
Jacqueline Nadel, CNRS
USR 3246 Centre Emotion/UPMC,
La Salpêtrière, Paris

Résumé par
Pauline Santacreu, doctorante
Centre de Recherche en Psychologie
de la Connaissance, du Langage et
de l'Émotion (PsyCLÉ), E.A. 3273,
Équipe 1. Université d'Aix-Marseille

Revu par
Bernadette Salmon,
Parent et responsable d'association,
Marseille, Membre du Conseil
d'Administration de l'arapi

o D'accommoder leur répertoire moteur au fur et à mesure de leur perception. Cela signifie donc que le couplage perception-action est déjà en marche à la naissance.

Nous avons ensuite souhaité voir comment un enfant non verbal, avec un faible niveau de fonctionnement est capable de reconnaître « être imité » et comment il peut lui-même sélectionner dans son répertoire quelque chose qui va être imité.

Pour cela nous avons utilisé Robota créée par Aude Billard à Lausanne, à l'École Polytechnique. Elle a un répertoire extrêmement faible : elle peut seulement lever et abaisser le bras. Nous constatons que l'enfant avec autisme reconnaît être imité, qu'il est capable de choisir dans son répertoire quelque chose ce qui va permettre à Robota d'imiter. Il est donc conscient d'être l'agent dans la situation.

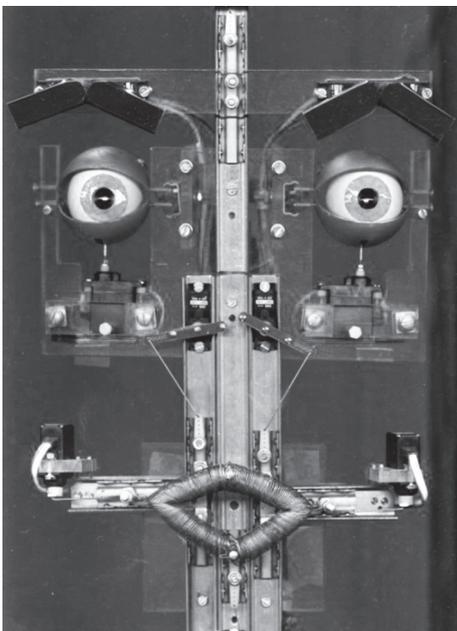


Figure 1 : Roboto

humaines. Le répertoire émotionnel a été conçu à partir du FACS de Ekman & Friesen, validé par un chercheur certifié du FACS et par un expert du FACS, Les yeux, la bouche, les sourcils, et les paupières sont mus par 12 servomécanismes reliés à un servo-contrôleur de série à 12 canaux avec une vitesse variable indépendante. Un logiciel interne génère les schémas émotionnels et commande des différents servomoteurs en conséquence. À un stade pré-expérimental, la reconnaissance des expressions robotiques a été testée chez 20 adultes ayant un score moyen similaire à Ekman (Nadel et al., 2006).

Lorsqu'on présente directement à des adultes ou des enfants des expressions émotionnelles, on trouve immédiatement une résonance de mimique sans aucune demande préalable. Lorsqu'ils regardent Roboto, ils sont aussi en résonance émotionnelle.

Mais est-ce que cela est aussi valable pour les enfants avec autisme ? Nous constatons que de jeunes garçons

avec un autisme de haut niveau manifestent aussi une résonance émotionnelle.

Pour autant, s'agit-il d'empathie ? Cela pourrait simplement être une réponse à un mouvement (résonance motrice) puisqu'il y a 2 composantes pour toute réponse émotionnelle : la réponse au mouvement du visage et la réponse à l'émotion.

Pour vérifier cela, nous nous sommes intéressés à la surprise, qui est une émotion cognitive et non empathique, montrant l'anticipation de quelque chose qui ne se produit pas ou la non anticipation de quelque chose que se produit. On ne partage pas la surprise avec quelqu'un d'autre de manière empathique. C'est vraiment la seule émotion de ce genre. Nous constatons qu'une jeune fille, de très bas niveau de fonctionnement n'ayant pas d'expression de surprise dans son répertoire habituel, exprime de manière prototypique l'émotion. Cela indique donc que ce n'est vraisemblablement pas de l'empathie qui se dégage mais bien une sensibilité au mouvement. Il n'est donc pas sûr que l'on améliore l'empathie en stimulant la résonance émotionnelle motrice mais la stimulation du répertoire moteur des expressions émotionnelles peut permettre de faciliter leur usage.

Nous nous sommes ensuite demandés comment le cerveau perçoit l'émotion désincarnée du visage afin de voir ce qui vient du signal émotionnel en tant que tel et ce qui vient du traitement du visage (Dubal et al., 2010 ; Chammat, et al., 2011). Dans cette situation, nous avons travaillé avec l'enregistrement de potentiels évoqués. Nous avons présenté à des adultes typiques des diapositives d'humains et de robots dans des situations de joie, de tristesse, ou neutre. Les participants ont à appuyer sur un bouton à droite pour dire si c'est émotionnel et à gauche pour dire si c'est neutre. Un contre-balancement a été effectué. Au niveau comportemental, nous ne notons pas de différence de temps de réaction entre le robot et le visage humain. Il y a le même effet significatif de l'émotion dans les deux cas : on répond plus vite à une expression émotionnelle qu'à une expression neutre.

De même, au niveau du potentiel évoqué, les résultats indiquent une distinction entre expressions neutres ou émotionnelles mais pas en fonction du média (robot ou humain). C'est l'onde P1, d'origine amygdalienne, qui a une amplitude beaucoup plus grande et plus rapide dans le cas émotionnel, ce qui est valable pour les deux présentations. L'onde N170, qui arrive 90 ms après, distingue le visage humain du robot parce qu'il y a un codage pour la reconnaissance du visage humain et un codage visuel différent pour le robot. Très tôt, nous réagissons au signal émotionnel et ce n'est que plus tard qu'on réagit au média (humain versus robot). On peut alors se demander si nous ne sommes pas biaisés pour lire les signaux émotionnels partout (figure 2).

Mais est-ce aussi le cas pour les personnes avec autisme ?

Pour répondre à cette question, Han, Tijus et Nadel (2013) ont créé une plateforme combinant les techniques de morphing qui permettent de présenter des stimuli dynamiques avec une exploration en eye tracking. Dans ce cadre-là, nous avons pour l'humain et pour le robot les mêmes régions d'intérêt (les yeux, la bouche pour discerner correctement l'émotion). Pour le robot, nous avons en plus un élément qui bouge lié au servomécanisme et donc qui n'est pas un signal émotionnel.

Il y a dans cette étude trois groupes de sujets :

1. adolescents avec autisme ayant un niveau à 7 ans d'âge développemental et en moyenne 17 ans en âge chronologique,
2. adolescents typiques appariés sur l'âge chronologique,
3. enfants appariés sur l'âge développemental.

Nous avons deux stimuli (l'humain et le robot), et les centres d'intérêts principaux pour détecter les signaux émotionnels (les yeux et la bouche).

Les résultats montrent un effet d'interaction entre le groupe et les stimuli. Les adolescents avec autisme accordent une attention moindre aux yeux et à la bouche robotique (s'intéressant autant au mouvement servomécanique) par rapport aux yeux et à la bouche humaine alors que les deux groupes typiques ont une attention égale pour la bouche et les yeux indifféremment pour l'humain ou le robot. L'exploration des schémas émotionnels robotisés par des adolescents à faible fonctionnement atteints de TSA a révélé qu'ils ne privilégient pas l'information véhiculée par un changement dans les caractéristiques expressives à un changement dans le mouvement mécanique. Ces résultats en eye tracking convergent avec les études de l'activité cérébrale en IRMf (Pelphrey et al., 2007) faisant état d'une activation normale des régions impliquées dans le traitement du mouvement en contraste avec l'activation atypique des régions impliquées dans le traitement des visages émotionnels.

Ces différents éléments nous ont conduits à réaliser un travail interdisciplinaire où se pose la question des difficultés de fixation de l'attention sur les expressions faciales chez les personnes avec autisme. Un facteur pouvant expliquer cette difficulté pourrait être lié à une faible capacité pour contrôler son regard. Notre idée était de pouvoir aider les personnes avec autisme à améliorer eux-mêmes le contrôle de leur regard sur la base d'un feedback. Nous avons alors mis au point une plateforme composée d'un système d'eye tracking et d'un système de lentille asservis au regard (Grynszpan et Nadel, en préparation). Cela nous a permis d'analyser les possibilités de contrôle du mouvement des yeux. Nous avons utilisé deux conditions :

1. exploration visuelle libre, et
2. exploration visuelle guidée, le champ visuel est complètement flouté sauf une zone déterminée par le sujet lui-même : lorsqu'il regarde un point, ce dernier s'éclaire alors que tout le reste est flouté.

Nous avons conçu des agents animés, ayant des expressions émotionnelles réalistes, intégrés dans des scènes vidéo de lieux connus. Les mouvements de leurs lèvres sont synchronisés avec leur discours. L'agent est confronté à un sujet et signale une situation qu'il/elle connaît. À la fin, l'agent a un propos ambigu qui ne permet pas de comprendre quel est son état mental à l'issue de l'expérience particulière qu'il vient de raconter. La seule façon de lever l'ambiguïté est de regarder ses expressions faciales. Les participants ont ensuite à choisir une réponse parmi trois possibles décrivant l'état mental de l'agent animé.

Deux résultats ont été trouvés :

- o Peu de participants se rendent compte qu'ils sont les agents du défloutage.
- o Mais plusieurs présentations de scénarios flous permettent aux participants atteints de TSA de prendre en compte leur feedback et de contrôler la fixation de leur regard social.

Dans des essais de généralisation à des scénarios joués par des humains, une corrélation entre la fixation sur les visages et l'utilisation de verbes mentaux pour décrire la scène a été constatée.

En conclusion, les robots et les agents animés sont des analyseurs méthodologiques qui permettent de dissocier des processus perceptifs habituellement intriqués. Ils pourraient aider à améliorer des capacités trouvées faibles après analyse des qualitatifs et éventuellement révéler des capacités intactes grâce à l'analyseur.



Figure 2 : Sommes-nous tous programmés pour inférer partout des émotions ?

Références

- Chammat, M., Foucher, A., Nadel, J., & Dubal, S. (2010). Reading sadness beyond human faces. *Brain Research*, Aug 12;1348:95-104. doi: 10.1016/j.brainres.2010.05.051.
- Dubal, S., Foucher, A., Jouvent, R., & Nadel, J. (2010). Human Brain spots emotion in non humanoid robots. *Social, cognitive and Affective Neuroscience*, March1, doi:10.1093/scan/nsq019.
- Ghazanfar, A.A., & Turesson, H.K. (2008). Speech production: how does a word feel? *Current Biology*, Dec 23;18(24):R1142-4. doi: 10.1016/j.cub.2008.10.033.
- Grynszpan, O., Nadel, J., Martin, J-C., Simonin, J, Bailleul, P., Wang, Yun, Gepner, D., Le Barillier, F., & Constant, J. (2012). Self-monitoring of gaze in High Functioning Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, DOI 10.1007/s10803-011-1404-9.
- Han, B. (2013). *Exploration des particularités visuelles dans l'autisme à partir de stimuli morphés*. Thèse de doctorat en Psychologie cognitive de l'Université Paris-8.
- Magrelli, S., Noris, B., Jermann, P, Ansermet, F., Nadel, J, & Billard, A. (2013). A wearable camera detects gaze peculiarities during social interactions in young children with Autism Spectrum disorders. *IEEE transactions on autonomous mental development*.
- Magrelli, S., Jermann, P, Noris, B., Ansermet, F., , F., Nadel, J, & Billard, A. (2013). Social orienting of children with autism to facial expressions and speech: a study with a wearable eye tracker in naturalistic settings. *Frontiers in Psychology*, doi:10.3389/fpsyg.2013.00840
- Nadel, J., Simon, M., Canet, P., Soussignan, R., Blancard, P., Cañamero, L., & Gaussier, P. (2006). Human responses to an expressive robot. In *Procs of the Sixth International Workshop on Epigenetic Robotics*. (pp. 79-86).
- Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G, & Labar KS. (2007). Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism. *Social cognitive and affective neuroscience*, Jun;2(2):140-9. doi: 10.1093/scan/nsm010.
- Soussignan, R., Courtial, A., Canet, P., Danon-Apter, G., & Nadel, J. (2011). Human newborns match tongue protrusion of disembodied human and robotic mouths. *Developmental Science*, Mar;14(2):385-94.
- Voir aussi la revue *Enfance*, 2007/1. L'enfant, le robot et l'ordinateur. Collectif coordonné par Jaqueline Nadel et Arnaud Revel.

Réalité virtuelle et compétences sociales

« **P**arce que les ordinateurs offrent un environnement hors contexte dans lequel les personnes avec autisme se sentent à l'aise, les thérapeutes et les enseignants [peuvent utiliser] les outils de la réalité virtuelle pour enseigner les compétences de la vie ... et les compétences sociales », National Autistic Society (NAS, UK, 2001). De plus en plus, les technologies de réalité virtuelle (RV) sont employées pour les loisirs, la formation et l'éducation. Leur utilisation auprès d'enfants avec un trouble du spectre de l'autisme offre des avantages particuliers. En effet, la RV en permettant de créer des interfaces en 3D peut fournir des simulations de situations réalistes et authentiques, le tout dans un environnement soigneusement contrôlé et sécurisé. Etant donné les difficultés sociales rencontrées par les enfants avec autisme, cette technologie revêt de nombreux avantages pour étayer le développement des compétences sociales et de celles impliquées dans la vie quotidienne. Par exemple, elles peuvent servir de support aux jeux de rôles chez les jeunes enfants ou favoriser le développement de compétences clés telles que traverser la route, alors qu'elles pourraient être dangereuses appréhendées en situation réelle. Par ailleurs, les marges de manœuvre et de création offertes sont très larges laissant, entre autres, la possibilité de contrôler les caractéristiques de la situation d'immersion, aménager l'espace, introduire des pictogrammes et autres signaux visuels, simuler des contextes de la vie réelle ou donner vie à des environnements imaginaires. L'ensemble des paramètres sur lesquels on a un contrôle permet d'une part d'adapter l'outil aux besoins spécifiques de l'enfant (ou de l'adulte) et d'autre part de lui proposer un cadre d'apprentissage ludique et motivant. On peut ainsi établir les conditions optimales d'apprentissage ou de perfectionnement de certaines compétences. On peut jouer sur la progressivité en incluant, par exemple, petit à petit des personnages dans la simulation de situations réelles qui posent problème à la personne autiste.

Avant 2000, quelques études préliminaires ont été réalisées sur les bénéfices de l'utilisation de cette technologie dans les troubles du spectre autistique. Ces dernières n'ont fourni que peu de données de validation et les champs d'application concernés restaient limités. Depuis, de nombreuses recherches ont vu le jour. Elles montrent, de façon plus systématique et précise, l'intérêt d'utiliser la

RV dans le cadre de l'autisme. Les premières études ont permis de montrer que les enfants autistes, mêmes très jeunes et sans capacités langagières, ou avec des troubles de l'intégration sensorielle, étaient capables d'utiliser et de traiter correctement la RV pour réaliser des tâches sociales telles que faire « la queue » pour prendre le bus ou dans une cafétéria, trouver le bon endroit pour s'installer... (Parsons, Mitchell & Leonard, 2004). Le problème reste de savoir dans quelle mesure l'apprentissage réalisé est utilisé dans la vie quotidienne. Wallace & al. (2010) ont testé les réactions d'adolescents avec un autisme de haut niveau lors de la présentation de scènes virtuelles très réalistes créant un fort sentiment d'immersion (par ex. : le couloir d'une école reconstitué par projection sur les murs et le plafond d'une pièce ce qui donne la sensation au sujet de se trouver réellement dans le couloir). Les adolescents avec autisme n'ont pas mal « vécu » cette situation et les auteurs n'ont relevé aucune

expérience sensorielle négative chez les participants. Ces deux études suggèrent que la RV peut d'une part, être efficacement utilisée par les enfants avec autisme et d'autre part, qu'elle offre la possibilité de recréer des scènes réalistes non agressives, non dangereuses qui pourraient permettre de travailler par jeux de rôle avec un fort ancrage social. En outre, dans une revue d'études s'intéressant aux applications possibles de la RV pour l'éducation des personnes avec autisme, Parsons et Cobb (2011) ont montré que :

- (1) les enfants autistes interprètent correctement les RV ;

Conférence de
Sarah Parsons
responsable du centre pour la justice sociale et l'éducation inclusive à l'Université de Southampton, partenaire des projets « COSPATIAL » (2009-2012) et « Shape » (2012-2013), S.J.Parsons@soton.ac.uk

Résumé par
Aurore Charrier, psychologue doctorante à l'ED 356 Cognition, Langage, Education, Aix Marseille Université

Patrick Chambres, enseignant chercheur-psychologue, Université Blaise-Pascal UMR CNRS 6024 LAPSCO, Clermont-Ferrand
Président de l'arapi

- (2) en situation d'immersion, ils ont, tout autant que les personnes avec un développement normal, l'impression d'être présent dans l'endroit réel ; et
- (3) leur ressenti n'est pas négatif vis-à-vis de ce sentiment ;
- (4) l'utilisation de la RV permet d'individualiser le travail ; enfin,
- (5) des transferts d'apprentissages se produisent dans le monde réel (par ex. : traverser la rue de façon sûre dans le quotidien après l'avoir appris en toute sécurité à l'aide de la RV).

Cependant pour ce dernier point (5), les données empiriques de validation restent encore limitées et bien souvent, elles concernent qu'un petit groupe de participants. Les auteurs concluent donc par l'idée qu'il est essentiel de poursuivre les recherches pour explorer tout le potentiel de la RV.

En accord avec cela, de 2009 à 2012, un programme « COSPATIAL » (COmmunication and Social PARticipation : collaborative Technologies for Interaction And Learning), financé par la commission européenne

Deux principaux objectifs étaient poursuivis : d'une part, promouvoir des stratégies d'intervention pour tous les enfants, incluant ceux avec des besoins éducatifs spécifiques et d'autre part, développer les interactions puisqu'il est généralement montré que la collaboration permet de mettre en œuvre des apprentissages qui sont plus efficaces qu'en situation individuelle...

(1,65 M d'euros), a été réalisé pour explorer l'utilisation de technologies collaboratives destinées à étayer les compétences sociales chez les enfants avec un trouble du spectre autistique. Ce programme, qui rassemblait divers experts (psychologues, éducateurs, enseignants, ingénieurs informatique...) était le prolongement des recherches antérieures sur la RV, et consistait à créer un espace virtuel commun partagé (environnement virtuel collaboratif) permettant aux utilisateurs de communiquer, collaborer et être reliés entre eux. Deux principaux objectifs étaient poursuivis : d'une part, promouvoir des stratégies d'intervention pour tous les enfants, incluant ceux avec des besoins éducatifs spécifiques et d'autre part, développer les interactions puisqu'il est généralement montré que la collaboration permet de mettre en œuvre des apprentissages qui sont plus efficaces qu'en situation individuelle (Nind & Wearmouth, 2006). Ce projet comportait plusieurs avantages. Facile d'utilisation, très ouvert et dynamique, il permettait par ailleurs que plusieurs utilisateurs travaillent en même temps. Une équipe pluridisciplinaire, incluant des enseignants, psychologues et éducateurs a participé à la conception de cet outil. Des tests préliminaires entrepris dans des écoles ont permis la sélection de 4 prototypes ayant une approche centrée sur l'apprenant. Deux de ces prototypes

(*Block Challenge* et *Talk2U* ; <http://cospatial.fbk.eu/cve>) offrent des environnements virtuels collaboratifs (CVE) et les deux autres (*No Problem* et *Join In* ; <http://cospatial.fbk.eu/sas>), proposent des « surfaces actives partagées » (Shared Active Surfaces, correspondant à des systèmes informatiques basés sur de larges « surfaces » interactives horizontales ou verticales, c'est à dire une sorte de grande tablette numérique permettant un travail collaboratif par binômes). Quelles sont les activités concernées dans ces prototypes ?

Dans *Block Challenge*, il s'agit de construire des tours avec des blocs dont la réalisation nécessite une collaboration des deux partenaires. Chaque enfant pilote un avatar dans l'environnement de jeu.

Talk2U est un jeu de conversation sociale dans lequel un professeur virtuel facilite les échanges des enfants en introduisant des concepts clés (initier la conversation, la maintenir, changer de sujet, la terminer) ;

No Problem permet de proposer diverses vignettes ciblant différentes situations sociales que les enfants expérimentent dans un jeu de rôle. Ils y apprennent différentes solutions conversationnelles possibles et en voient les conséquences. L'animateur attribue les rôles aux enfants et anime une discussion une fois le jeu de rôle achevé ;

Join In, grâce à une tablette tactile, permet à trois utilisateurs de fonctionner en même temps : une paire d'enfants qui doivent interagir et un éducateur ou un thérapeute qui contrôle, voire intervient dans le déroulement des échanges. Là encore il s'agit de présenter des vignettes exposant un problème social. Les enfants suggèrent des façons de le résoudre et considèrent les conséquences possibles de chaque solution. Puis, ils choisissent la meilleure solution qui est censée conduire à une expérience sociale positive. Ils ont ensuite la possibilité de conduire un jeu qui intègre les solutions qu'ils viennent d'élaborer pour poursuivre leur apprentissage.

Les divers essais ont montré que les enfants étaient capables d'utiliser ces environnements dans lesquels ils coopèrent, ils ont des interactions sociales de bonne qualité, ils communiquent, apprennent ce qu'est le tour de parole...

Une étude a ensuite été menée dans différentes écoles, auprès de 11 paires d'enfants ayant un trouble du spectre autistique, âgés de 7 à 14 ans. Pendant 3 mois, les participants ont joué pendant 20 à 40 minutes une ou deux fois par semaine avec *Block Challenge* et *Talk2U*, à raison de 3-4 semaines par activité. Les enfants ont été répartis en deux groupes. Le premier groupe a commencé les sessions d'apprentissage par *Talk2U* (CVE) et *No Problem* (SAS) puis, *Block Challenge* (CVE) et *Join In* (SAS) leur étaient proposés. Pour le groupe 2, l'ordre était inversé : les enfants débutaient par *Block Challenge* et *Join In* pour finir par *Talk2U* et *No Problem*. Une épreuve de « vie réelle » (conversation spontanée entre deux enfants qui servait de ligne de base) leur était proposée au début et à la fin de l'étude, ainsi qu'à mi-parcours. En plus de cette mesure sociale, des évaluations cognitives et sociocognitives ont eu lieu avant et après l'expérimentation. Bien qu'il soit difficile de conclure sur les effets des designs proposés et notamment sur le transfert des apprentissages dans la vie de tous les jours, des résultats encourageants et prometteurs sont apparus. Les prototypes SAS (*No Problem* et *Join In*) ont surtout eu un impact sur les compétences collaboratives des enfants : par exemple la collaboration dans *Block Challenge* était observée 70 % du temps, ce qui est très intéressant mais inférieur au temps qu'y consacrent les enfants ordinaires (généralement 85 % du temps). En outre, le niveau de sollicitation par l'adulte dont ils avaient besoin pour réaliser la tâche diminuait au fil des entraînements ce qui est globalement positif avec néanmoins, pour l'instant, peu d'éléments sur le transfert des acquis aux situations réelles. Les interventions basées sur la communication sociale ont essentiellement eu un effet sur la conversation réciproque et de nombreux indices ont permis de penser à la généralisation des acquis dans les situations sociales courantes. Enfin, le dernier bénéfice de cette recherche est d'avoir permis d'explorer l'utilisation de la technologie au sein de l'école, et il est apparu que, pour l'instant, la mise en œuvre était relativement compliquée.

Conclusion

Les technologies RV, grâce à leur capacité à représenter des scénarios de la vie réelle et à créer des situations adaptées pour favoriser la communication et les interactions dans un environnement sécurisé et ludique, semblent être particulièrement intéressantes à utiliser dans les troubles du spectre autistique. Cependant, en termes de recherche, ce potentiel unique reste à l'heure actuelle largement sous-exploré et nécessite une poursuite rigoureuse des investigations qui impose notamment une plus grande prise en compte de ces technologies comme outils « ordinaires » de l'enseignement en classe.

Bibliographie

- National Autistic Society (UK) (2001). Computer applications for people with autism. Accessed online at www.nas.org.uk (accessed April 2006; text now changed).
- Nind, M., & Wearmouth, J. (2006). Including children with special educational needs in mainstream classrooms: implications for pedagogy from a systematic review. *Journal of Research in Special Educational Needs*, 6, 3, 116-124.
- Parsons, S., & Cobb, S. (2011). State-of-the-art of Virtual Reality technologies for children on the autism spectrum. *European Journal of Special Needs Education*, 26, 3, 355-366.
- Parsons, S., Mitchell, P., & Leonard, A. (2004). The use and understanding of virtual environments by adolescents with autistic spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 449-466.
- Wallace, S., Parsons, S., Westbury, A., White, K., White, K., & Bailey, A. (2010). Sense of Presence and Atypical Social Judgments in Immersive Virtual Reality: responses of adolescents with Autistic Spectrum Disorders. *Autism*, 14, 3, 199-213.

Recherche, développement et suivi d'une application numérique : çATED-autisme

Au cours de cette conférence, les orateurs présentent une application numérique fonctionnelle sur tablette tactile et téléphone intelligent pour personnes ayant un trouble envahissant du développement (TED). L'application çATED (Communication, Autisme et Troubles Envahissants du Développement) est issue du projet de Recherche, Développement et Étude « çATED-autisme » mené par une équipe pluridisciplinaire de chercheurs en éducation et en informatique des Universités de Nantes et du Maine, regroupés au sein du Centre de Recherche en Education de Nantes (CREN-EA 2661), par les professionnels du Centre de Ressources Autisme des Pays de la Loire (CRA), par une équipe hospitalo-universitaire de recherche de l'Université d'Angers et des ingénieurs de la société SII Ouest Centre Atlantique. Ce projet de recherche est prévu pour une durée de 3 ans

Conférence de

Patrice Bourdon,

Maître de conférences

en sciences de l'éducation,

Université de Nantes/Espé

Membre titulaire du CREN - EA 2661

Marine Guffroy, Doctorante

en informatique SII Nantes et

Université du Maine, Le Mans

Philippe Teutsch,

Maître de conférences

en informatique, Université du

Maine, Le Mans, Membre titulaire du

CREN - EA 2661

Résumé par

Mélissa Gaucher, Doctorante

en psychologie, Laboratoire

des Sciences Appliquées du

Comportement, Université

du Québec à Montréal

Sophie Biette, parent, membre

du CA et du CS de l'arapi

(2013-2016). Il vise le développement et le suivi d'une application éducative sur tablette tactile et téléphone intelligent pour personnes ayant un TED. La démarche proposée par les chercheurs à l'origine de l'application est l'utilisation des nouvelles technologies pour passer de supports de médiation papier et matériel à un support unique de communication numérique et mobile, facile à transporter et à utiliser dans les différents lieux de vie des personnes avec autisme. L'application a été développée à l'origine pour répondre aux

besoins des enfants avec autisme dans un cadre scolaire. Toutefois, elle est utilisable dans tous les contextes, pour toutes les personnes présentant un TED et ayant besoin d'une médiation visuelle tant pour comprendre que pour s'exprimer.

Les particularités des personnes avec autisme ont amené les concepteurs à créer une application visant à pallier leurs limites et à miser sur leurs forces. Ainsi, l'applica-

tion s'appuie sur l'acuité et la mémoire visuelles et tient compte de leurs difficultés sur le plan de la communication et des fonctions exécutives (planification des tâches et activités, repérage dans le temps), de leur anxiété parfois générée par les événements à venir et leur durée. La communication tant expressive que réceptive s'effectue, ici, par images, que ce soit pour faire une demande au sujet des activités à venir, comprendre et suivre l'organisation de l'emploi du temps, suivre une consigne. L'application, vise à être un support à l'interaction sociale appropriée entre la personne autiste et son entourage, commode et utilisable partout.

Alors que les classeurs de pictogrammes, les horaires visuels papiers peuvent être encombrants, coûteux en temps de fabrication et pas toujours simples à utiliser dans tous les milieux, l'application çATED utilise les nouvelles technologies numériques pour pallier ces lacunes. Au-delà de cette question pratique, l'objectif de l'application est de permettre aux personnes ayant un TED de développer, dans le plus grand nombre de situations possibles, leur autonomie, leurs compétences d'organisation, leurs capacités à savoir se repérer dans l'espace et dans le temps des activités quotidiennes, et leurs habiletés de communication verbale, grâce à un outil programmable et transportable.

En 2011, la première version, çATED 1.1, fut rendue disponible gratuitement sur les téléphones intelligents par l'AppStore (Apple). Depuis l'été 2013, la version 2.2 est également disponible, toujours gratuitement, sous GooglePlay (Android), permettant ainsi à un plus large public d'avoir accès à l'application.

Présentation de l'application

Cette nouvelle version çATED 2.2 est disponible sur téléphone intelligent et sur tablette tactile, outil de plus en plus présent dans les foyers, dans les classes et tout autre lieu d'accueil. Elle a été adaptée suite aux commentaires des usagers de la première version. Elle permet de gérer un agenda, d'organiser des tâches, et se montre facilement modulable par les parents et professionnels.

L'application contient déjà une variété de tâches, laquelle peut être modifiée en ajoutant des pictogrammes, des photos, afin de servir les besoins de chaque utilisateur. Les pictogrammes utilisés dans l'application peuvent donc être ceux qui sont déjà connus et utilisés en support papier par la personne. Du texte peut être inscrit sous les pictogrammes, et avec la nouvelle version, il est désormais possible d'y ajouter également du son. En fonction

des besoins et de la compréhension, cette ressource sonore peut être un mot ou une phrase. L'objectif est ici de favoriser le développement du langage réceptif et expressif, mais aussi l'initiation d'interactions sociales appropriées.

Selon les préférences, la compréhension, et les particularités de l'utilisateur, l'application peut indiquer seulement l'activité en cours, ou présenter également l'activité précédente et la suivante. Cet enchaînement de tâches peut être présenté à l'horizontale ou à la verticale pour ainsi s'adapter aux habitudes et à la compréhension du déroulement des activités de chacun. Le passage du support papier au support numérique est ainsi facilité. Avec cette nouvelle version de l'application, il est également possible de décomposer les tâches en sous-tâches pour favoriser l'enchaînement. La figure 1 présente l'exemple de la tâche « se laver les mains » avec les sous-tâches correspondant. Cette option vise à développer la planification et l'organisation, la modulation proposée permettant de s'ajuster aux besoins et aux progrès de la personne.

Les heures de début et de fin des tâches ou activités peuvent être programmées dans l'agenda. Le parent ou le professionnel peut choisir de faire apparaître ces heures ou non au-dessus de l'image correspondant à l'activité en cours dans le menu de l'application. Lorsqu'une activité débute, une minuterie visuelle indique en rouge le temps restant pour aider à se repérer dans le temps par rapport à l'activité ; cela permet d'en voir clairement le début et la fin. Le graphisme utilisé pour la durée est celui du time-timer. L'objectif est de développer peu à peu la perception du temps.

Par ailleurs, des ensembles de tâches peuvent être créés, des « lots », pour regrouper les activités qui se suivent habituellement. Par exemple, pour la routine du matin, un lot pourrait être créé incluant les activités suivantes : se lever, prendre le petit-déjeuner, se brosser les dents, s'habiller, préparer le cartable. Les lots permettent une facilité d'utilisation supplémentaire lors de la programmation de l'agenda pour les activités quotidiennes routinières.

Cette application répond donc au double objectif de compensation et d'apprentissage, du fait de sa modularité.

Questions de recherche et développements

Pour les chercheurs en sciences de l'éducation associés au projet, il s'agit d'identifier les processus d'appropriation de l'application dans une visée d'apprentissage en milieu familial, scolaire, et médico-social, auprès d'un public, pour le moment, jeune. L'observation et le recueil de données sur l'utilisation réelle et contextualisée de l'application permettront d'adapter l'outil afin de le rendre aussi fonctionnel que possible, tant pour les personnes qui l'utilisent que pour leurs accompagnateurs, qui le programment.

Pour les chercheurs en informatique, les études concernent l'interaction humaine médiatisée (IHM). La problé-

matique porte sur l'adaptation, voire la remise en cause, des recommandations méthodologiques pour la conception et l'évaluation des environnements interactifs innovants. Le principe de conception collective centrée utilisateur sera revisité pour tenir compte de la spécificité des situations, des activités et des acteurs concernés.

À ce jour, l'application permet l'organisation d'un agenda, et remplace les horaires visuels traditionnels et l'utilisation de minuteries visuelles pour favoriser le repérage dans le temps. Elle comportera, à terme, une interface de dialogue et d'assistance à la communication et remplacera ainsi à la fois les horaires visuels et les classeurs de communication par images.

http://www.fondation.univ-nantes.fr/1381311504785/0/fiche___actualite/

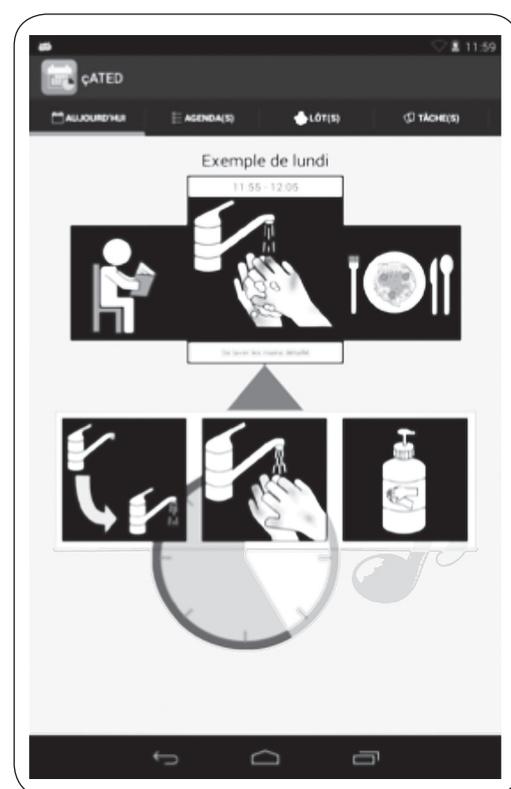


Figure 1. Décomposition d'une activité en sous-tâches

Bibliographie

- Greff, E. (2013). *Recueil d'applications pour tablettes tactiles concernant les élèves avec autisme*. Institut National Supérieur de formation et de recherche pour l'éducation des jeunes Handicapés et les Enseignements Adaptés, France.
- Grynszpan, O. (2005). *Interfaces Hommes-Machines multimédias: conception d'applications éducatives adaptées à l'autisme de haut niveau (thèse de doctorat non publiée)*. Université de Paris 11.
- Grynszpan, O. (2007). Étude exploratoire des interfaces homme-machines éducatives pour l'autisme. *Enfance*, 59(2), 189-204.
- Hayes, G.R., Hirano, S., Marcu, G., Monibi, M., Nguyen, D.H., & Yeganyan, M. (2010). Interactive visual supports for children with autism. *Personal Ubiquitous Computing*, 14(7), 663-680.

Enseigner la reconnaissance des émotions chez des enfants et adolescents avec autisme de haut et bas niveaux de fonctionnement à l'aide d'un serious game, « Jestimule »

Jestimule signifie Jeu Educatif pour la STimulation MULTisensorielle d'Enfants et adolescents atteints de troubles envahissants du développement. Financé (2010-2012) par la Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services (DGCIS) en réponse à un appel à projet national « Serious Game », il a été conçu en partant de l'observation et la connaissance clinique de personnes atteintes de TED. Des échanges avec des

Conférence de

Sylvie Serret

PH, CRA PACA Antenne de Nice
Hôpitaux pédiatriques de Nice
CHU-Lenval,
Service Universitaire de Psychiatrie
de l'enfant et de l'adolescent.

résumée par

Muriel Tyan, Doctorante,
Université Aix-Marseille
(Pr Carole Tardif)
Psychologue Clinicienne
Achrafieh, Beyrouth, Liban

Patrick Chambres,
enseignant chercheur-psychologue,
Université Blaise-Pascal
UMR CNRS 6024 LAPSCO,
Clermont-Ferrand
Président de l'arapi

adultes atteints du syndrome d'Asperger a aussi permis d'affiner ces connaissances de base. Il est utilisable par des jeunes de bas et de haut niveau de fonctionnement et vise l'apprentissage des émotions.

Les troubles du spectre autistique se définissent à partir de la triade autistique qui regroupe les intérêts ritualisés et restreints, les anomalies qualitatives de la communication et du comportement, et par un déficit de l'interaction sociale. Le trouble

dans l'interaction sociale semble être, avec le temps, le trouble qui évolue le moins bien et c'est une des raisons pour lesquelles il attire l'attention des chercheurs.

Nous nous sommes intéressés aux modalités particulières du fonctionnement des personnes avec autisme : elles ont des capacités avec des pics de compétences tels que la pensée visuelle, l'attention aux détails, le raisonnement logique et la mémoire, mais on retrouve aussi des troubles et des déficits divers tels les troubles sensoriels, de la planification, de la communication, une lenteur d'exé-

cution, des routines et rituels. Ainsi, si on s'intéresse aux pics de compétences de ces personnes, elles ont un centre d'intérêt spécifique sur les chiffres qui sera centré, selon leurs compétences intellectuelles, sur les opérations, les mathématiques ou la physique (pour les personnes avec un haut niveau de fonctionnement). Ses personnes s'intéressent aussi aux lettres et on retrouve une hyperlexie chez certaines personnes. Des auteurs parlent même d'une comorbidité, une pathologie associée au trouble. Ceci nous amène en particulier à l'usage des Technologies de l'Information et de la Communication (TICs) qui ont été détaillées par Sarah Pearson, avec tous les avantages que présente le support informatique pour ses personnes, notamment en leur permettant de stimuler, exploiter leurs compétences et contourner leurs déficits. En accord avec Laurent Motttron (2004), nous pensons que les pics de compétences existent bien, et qu'il est de notre devoir de les rendre fonctionnels et de les étendre à d'autres domaines.

Objectif de l'outil

C'est dans ce contexte que nous avons créé JeStiMuLe. Nous avons ciblé les interactions sociales réciproques et une partie de la cognition sociale. En partant de leurs pics de compétences, leur « intelligence autistique », nous avons essayé de modéliser un traitement logique de l'information sociale pour compenser le traitement intuitif qui est déficitaire chez les personnes avec autisme. Ceci a été possible en s'appuyant sur les TICs, en utilisant leur fonctionnement répétitif intéressant pour les apprentissages. Nous avons cherché à contourner les secteurs déficitaires en visant, notamment, une utilisation du système par des jeunes qui sont sans compétences verbales. Nous nous sommes donc adressés à l'hétérogénéité du trouble autistique c'est-à-dire en intégrant les compétences présentes chez les hauts et bas niveaux d'autisme, en ciblant chez les deux leurs cognitions sociales. Le but est d'essayer d'identifier les capacités à développer le traitement de l'information sociale, malgré les déficits, pour arriver à comprendre les émotions.

Description de l'outil

Le principe de ce « serious game », comme dans les autres, c'est apprendre en jouant. L'utilisateur va jouer dans une réalité virtuelle telle qu'on la trouve dans les jeux vidéo classiques et, en même temps, il va apprendre de façon autonome, sans contrainte ou injonction externe, de façon intuitive, par une suite d'essais et erreurs, en utilisant ou non le langage verbal. Dans le cas où l'apprentissage verbal n'est justement pas possible, nous avons développé une interface spécifique avec la machine qui repose sur un codage couleur des émotions.

Nous sommes partis de la roue des émotions mise au point par le psychologue américain Robert Plutchik (voir Figure 1). Il a mis au centre les émotions de base en les déclinant selon un code couleur. Ceci va dans le sens de ce qu'un adulte Asperger a dit sur le fait que « les émotions, c'est comme une palette de couleur, mais je n'ai accès qu'aux émotions vives ». Ce qui est du registre de la déclinant des émotions et les couleurs pâles il n'y a pas accès.

Nous avons choisi les 6 émotions de base : la joie, la colère, la peur, la tristesse, la surprise et le dégoût, et nous leur avons attribué les couleurs de la roue de Plutchik avec, à chaque couleur, une expression émotionnelle. Nous avons ajouté l'expression de la douleur qui est une émotion problématique pour les enfants/adolescents et adultes autistes. En tant que cliniciens il nous semblait important de traiter cette émotion, nous lui avons attribué la couleur noire. Nous avons aussi ajouté la mimique neutre associée à la couleur blanche, et enfin la grimace en la codant avec l'image de poubelle puisqu'elle ne manifeste pas d'émotion et qu'elle n'est donc pas pertinente. Par ailleurs, à chaque expression faciale émotionnelle sont associées trois attitudes émotionnelles différentes.

Description du jeu

Comme c'est un jeu multi-sensoriel, nous avons inséré des stimuli tactiles pour donner une dimension physique à l'émotion. En effet, une émotion cela ne se voit pas seulement, cela se ressent, cela se vit. Nous avons donc ajouté des capteurs sur la manette de jeu qui donne un pattern tactile pour chaque émotion (vibrations de la manette) et, chaque fois qu'une émotion est exprimée, la manette vibre selon un certain codage.

JeStiMuLe est constitué de deux phases (phase d'apprentissage et phase d'expérimentation)

Une *phase d'apprentissage* dans un environnement à 2 dimensions à partir d'une série de jeux destinés à reconnaître les émotions du visage et les gestes émotionnels mis en œuvre par les avatars. Il y a notamment l'apprentissage du code de couleur à partir de l'association entre une couleur et l'expression du visage qui y est associée.

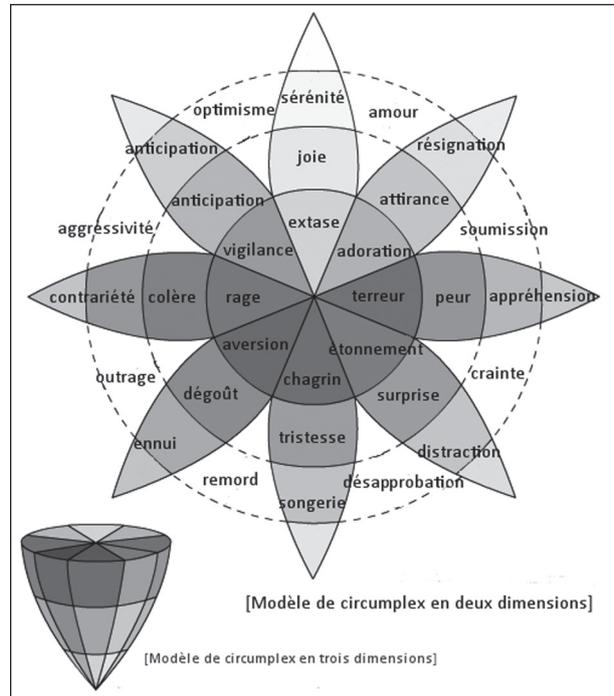


Figure 1 : La roue des émotions de Plutchik

Pour aider l'enfant à focaliser le regard sur le visage et comprendre les émotions exprimées par ces visages nous avons mis un point un curseur qui se déplace dans l'écran et l'enfant ne pourra voir apparaître la couleur uniquement si le curseur est positionné sur le visage du personnage. Nous avons demandé aux enfants de mémoriser toutes les associations visage/gestes et couleur, ils doivent aussi devenir capables de catégoriser les visages selon les émotions. Pour les enfants non verbaux des règles implicites d'apprentissage ont été utilisées. Le jeu est de complexité croissante. Au tout début il s'agit de cliquer sur une couleur pour voir apparaître un personnage, toujours le même, qui exprime une émotion, ce qui permet d'apprendre le codage couleur (voir figure 2, page suivante). Ensuite des variations sont introduites, on y inclut progressivement, notamment, des personnages différents puis des personnages d'âges différents.

Nous avons tenu compte des difficultés rencontrées par les jeunes pour modifier le système. Par exemple, certains enfants en grande difficulté, choisissaient la couleur de l'émotion suggérée par la scène sociale en l'accordant avec la couleur des vêtements de l'avatar.

Pour la *phase d'expérimentation*, en 3D, nous avons cinq espaces de vie insérés dans une petite ville. Il y a une salle de spectacle, un restaurant et un point magasin. L'enfant se balade dans cet univers en déplaçant l'avatar comme il le souhaite et peut aussi interagir avec les personnages quand il le veut. Quand l'avatar approche d'une situation clé, les personnages se mettent en action. L'enfant cible le visage d'un personnage et doit donner le



Figure 2.
Appariement entre les expressions émotionnelles et le code couleur

code couleur qui correspond à l'état d'esprit dans lequel ce personnage est censé être (ou le mot émotion pour les plus compétents). Si la réponse est correcte l'enfant gagne une pièce de puzzle. Cette phase d'expérimentation peut s'adresser à des enfants non lecteurs et non verbaux quand il est question juste de donner la couleur ; toutes les situations sociales y sont intégrées. Pour les enfants verbaux et plus ou moins lecteurs le jeu se fait avec le choix des mots émotionnels (ce qui permet de décliner tous les synonymes des émotions concernées). Enfin, pour les enfants de meilleur niveau, le jeu implique des expressions idiomatiques (expressions particulières à une langue et qui n'ont pas nécessairement d'équivalent littéral dans d'autres langues ; par exemple « il est aux anges » pour exprimer la joie). Le choix de la modalité de réponse se fait par l'accompagnant en fonction des capacités du joueur. Ce choix peut également évoluer tout au long de l'utilisation du serious game. Dans certaines scènes l'enfant doit reconnaître l'expression émotionnelle du personnage, dans les autres il doit deviner ce qu'est cette expression en fonction de la nature de la scène, sachant que le personnage, avant la réponse, porte un masque.

Dans la phase d'expérimentation, on a trois modules chacun constitué de 30 scènes. Le premier module est considéré comme le module de base puisqu'il contient toutes les catégories d'événements qui nourriront ensuite les deux autres modules.

Les différentes scènes y sont déclinées en intégrant toutes les caractéristiques physiques de l'environnement, On retrouve la même émotion dans différentes situations ce qui permet à l'enfant d'aller vers la généralisation de ses acquis. De fait, lorsqu'il a appris à identifier une émotion dans un contexte social particulier, par raisonnement analogique et par exploitation des similitudes entre les scènes sociales, il devient petit à petit capable d'inférer l'émotion des personnages.

Le but du jeu est simple et ludique : chaque fois qu'une émotion est reconnue ou anticipée dans l'une des 30 scènes, on gagne une pièce de puzzle et une fois que le puzzle est reconstitué on a fini le module.

Une étude a été conduite pour appréhender la faisabilité et l'utilité d'un tel environnement virtuel. Il s'agissait notamment de répondre aux questions suivantes :

- Le système créé convient-il, en termes d'utilisation, à la population hétérogène des personnes avec un trouble du spectre autistique ?
- Est-il en capacité d'enseigner la reconnaissance des émotions pour ses personnes ?

Les enfants, accompagnés d'un éducateur, jouaient avec le système virtuel une heure, deux fois/semaine, pendant quatre semaines au maximum pour éviter le sur-apprentissage. Ce qui fait une utilisation du système de 8 h au maximum.

L'étude était multicentrique avec quatre centres d'inclusion (un hôpital de jour, un Sessad, le Centre Ressource Autisme, un IME). Quarante participants ont été inclus au départ dont seuls 33 ont fait le protocole complet. Parmi les 7 enfants ayant quitté le protocole 2 enfants, très déficitaires, l'ont été car ils ne sont pas parvenus à utiliser convenablement la manette de jeu qui pilote l'avatar. Ainsi, 92 % des jeunes ont pu faire bon usage de cet environnement virtuel d'apprentissage des émotions.

Caractéristiques de l'échantillon

Dans la population des 33 participants, on a 23 autistes, 4 syndrome d'Asperger et 6 TED-NS. Trente et un garçons et 2 filles, avec une moyenne d'âge de 11 ans (écart type de 6 à 17 ans), Le niveau intellectuel est de 69 avec une dispersion allant de 35 à 129. Dix sept enfants sont dans le champ de la déficience intellectuelle avec une moyenne de QI à 47 ; 16 enfants et adolescents ne présentent pas de déficience intellectuelle, avec une moyenne à 94. Dix neuf enfants sont lecteurs et 14 non lecteurs. La moyenne d'âge de compréhension syntaxique ou sémantique se situe aux alentours de 4 ans. La scolarisation des enfants était en moyenne de 15 heures/semaines avec certains enfants scolarisés à temps plein et d'autres pas. Les enfants avaient en moyenne 10h/semaine de prise en charge.

Le jeu a été bien compris par 84 % des participants. Le code couleur a été relativement facile à apprendre par l'ensemble des enfants. Les patterns tactiles ont été assez

bien acceptés par les enfants avec un ajustement de la réponse de la manette (forte réaction, moyenne, faible). Il est parfaitement possible de retirer les patterns tactiles quand ils sont mal supportés par l'enfant, ce qui a été le cas pour l'un des participants. La phase d'apprentissage est nettement moins motivante que la phase de jeu proprement dite (phase d'expérimentation).

Evaluation de l'objectif du jeu (enseigner la reconnaissance et l'inférence des émotions)

Les tâches dans le jeu sont faites pour évaluer le potentiel d'apprentissage des émotions à partir du visage et des gestes de l'avatar. Le transfert de ses apprentissages à d'autres situations a été appréhendé en utilisant d'autres stimuli, notamment des photos de visages, de gestes émotionnels et de situations sociales différentes. Mais la généralisation à des situations écologiques n'a pas encore été examinée.

L'évaluation du potentiel d'apprentissage du jeu, réalisée après l'entraînement, met en avant des progrès statistiquement significatifs dans 13 situations sur 14. Seule la situation de peur n'a pas entraîné de progrès significatif.

En ce qui concerne le transfert vers les 21 photos de visages, de gestes et de situations sociales, quatre ne sont pas statistiquement significatives. Nous avons aussi examiné la corrélation entre le niveau intellectuel des enfants et le niveau de compétence construit dans l'environnement virtuel. Aucune corrélation significative n'a été mise au jour. Il en va de même pour la corrélation entre le niveau intellectuel et la performance de transfert. En d'autres termes, leurs apprentissages étaient indépendants du niveau intellectuel. En revanche, on trouve une corrélation positive entre ce que les enfants ont appris et le niveau de transfert : ainsi, s'ils ont appris peu, ils transfèrent peu ; ceux qui ont appris beaucoup ont transféré beaucoup, ce qui va dans le sens des données de la littérature actuelle.

Points de force de l'outil « JeStiMuLe »

JeStiMuLe est un jeu qui a capté l'attention des participants et a répondu aux besoins des utilisateurs. Les innovations comme le code couleur, les avatars, les patterns tactiles, la réalité virtuelle ont été motivantes et les personnes avec autisme ont pu ainsi construire de nouvelles compétences assez rapidement à propos des émotions et les transférer à des situations comparables, ceci indépendamment des compétences intellectuelles initiales.

Ces résultats ont été obtenus après un entraînement très court (33 participants ont fait en moyenne 6 séances de 45 minutes). Ceci montre une fois de plus que les personnes avec autisme peuvent apprendre rapidement quand on utilise leurs pics de compétences. JeStiMuLe, en s'appuyant sur « l'intelligence autistique », semble en mesure d'aider à développer l'apprentissage des compétences sociales en favorisant un traitement logique de l'information sociale.

Les limites de cet outil et surtout de cette étude pilote

JeStiMuLe est un prototype avec encore beaucoup de manques, et notamment un nombre de situations sociales offertes trop faible. En ce qui concerne l'étude, pour certaines tâches, il n'y a pas suffisamment d'exemples de situations et les résultats doivent donc être pris avec précaution. Par ailleurs, ce qui est problématique, c'est qu'il n'y a pas de population témoin.

Mais cette investigation pilote est néanmoins encourageante et mérite d'être poursuivie surtout en ce qui concerne l'utilisation des TIC qui sont en général des outils pédagogiques ludiques. Ils doivent trouver leur place à côté des médiateurs traditionnels de l'accompagnement de la personne avec autisme qu'on peut utiliser en institution, en ambulatoire et à domicile.

Bibliographie

- Baron-Cohen, S., Golan, O., Wheelwright, S. & Hill, J. J. (2004). *Mind Reading: the interactive guide to emotions*. London, UK: Jessica Kingsley Limited. (www.jkp.com/mindreading).
- Billstedt, E., Gillberg, C., & Gillberg, C. (2005). Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(3), 351-60.
- Ekman, P. (1999). Basic emotions. In *Handbook of cognition and emotion*. (eds T. Dalgleish & M. Power), 45-60. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
- Golan, O., Ashwin, E., Granader, Y., Mc Clintock, S., Day, K., Leggett, V., & Baron-Cohen, S. (2010). Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 40(3), 269-79.
- Jaimes A., Sebe N., 2007. Multimodal human-computer interaction: A survey. *Computer Vision and Image Understanding*. 108 (1-2): 116-34.
- McConnell, D. (2002). Action Research and Distributed Problem Based Learning in Continuing Professional Education. *Distance Education*, 23(1), 59-83.
- Mottron, L. (2004). *L'autisme, une autre intelligence : Diagnostic, cognition et support des personnes autistes sans déficience intellectuelle*. Ixelles : Mardaga.
- Panyan, M. V. (1984). Computer technology for autistic students. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 14, 375-82.
- Plutchik R. (1980). *Emotion: Theory, research, and experience: Theories of emotion*. New York: Academic (1). 3-33.

Présentation et évaluation du dispositif FilHarmonie, outil d'aide à l'autonomie

Présentation du progiciel

FilHarmonie est un progiciel (logiciel applicatif : voir aussi le site suivant <http://www.filharmonie.mobi/index.php>) destiné aux personnes (pré-adolescents, adolescents, adultes) souhaitant acquérir une plus grande autonomie dans leur vie quotidienne tout en conservant un lien direct avec leur entourage. Il fonctionne avec un téléphone portable. Initialement conçu pour les personnes présentant un trouble du spectre autistique, il peut aussi être utilisé par des personnes présentant des troubles de la mémoire, de la planification ou de l'orientation (AVC, Alzheimer, etc.). Il vise donc, principalement, la structuration de l'environnement et l'autocontrôle, mais avec des personnes qui ont la motivation pour

l'utiliser. A terme, ce qui est recherché, c'est l'amélioration de la qualité de vie.

Il s'agit d'un système ouvert et personnalisable. Il se compose de deux interfaces, une que l'on retrouve sur internet et qui va permettre à l'utilisateur et à son référent (un parent, un professionnel) de paramétrer les objectifs à atteindre et de décomposer les tâches à accomplir en fonction des besoins

spécifiques de l'utilisateur. Ces informations sont ensuite transmises automatiquement à une seconde interface sur smartphone qui sert de support à l'utilisateur pour l'accompagner tout au long de la réalisation de la tâche. Cette interface fonctionne comme un agenda visuel en indiquant en temps et en heure les tâches à accomplir. Aux besoins des rappels peuvent être paramétrés pour préparer l'utilisateur au changement d'activité.

FilHarmonie utilise également la technologie GPS pour assurer une aide et un suivi au déplacement. Il permet ainsi à l'utilisateur, selon ses besoins ou ses compétences, de bénéficier d'un guidage souple (un simple trait bleu qui relie l'endroit où je suis et l'endroit où je vais) ou « dur » (qui, par messages sonores successifs, indique qu'il faut tourner à droite ou à gauche, et fournit ainsi le chemin à suivre), pour pouvoir se déplacer de façon autonome. Quand l'utilisateur est à moins de 10 mètres de son but un signal est émis par le système. FilHarmonie peut en plus détecter si l'utilisateur diverge, tourne en rond ou s'arrête trop longtemps. Il peut ainsi en cas de situation critique ou de comportements inadaptés envoyer directement un message au référent qui pourra prendre le relais. Pour l'utilisateur, un mode « SOS retour à la maison » qui peut par exemple indiquer le trajet pour regagner son domicile (ou un autre endroit prédéfini) quel que soit l'endroit où il se trouve est disponible. De nombreux jeunes utilisent cette fonction, même quand ce n'est pas vraiment nécessaire, sans doute pour les rassurer. Ce mode assure aussi un lien direct avec le référent en cas de problème.

Le système fonctionne en binôme, celui qui programme et organise les tâches et celui qui ensuite fait usage de ce système tout en étant connecté à celui qui supervise à distance le déroulement des tâches. L'utilisateur est donc largement indépendant (mais pas seul). Il est mis en situation de réussite grâce à la décomposition des tâches et aux rappels qui lui sont fournis. La réussite dépend beaucoup de la qualité, la finesse de la préparation des programmes (par exemple, outre le trajet pour aller à la poste le système indiquera que les machines à timbrer sont à gauche en entrant). Par ailleurs, le référent peut à tout moment consulter un journal d'alerte pour vérifier que l'objectif se déroule sans difficulté et il est automatiquement averti en cas de problème ce qui réduit la probabilité de se trouver dans une situation insurmontable. Le système a montré son utilité sur des traumatisés crâniens, des personnes ayant eu un AVC, des personnes qui ont des troubles de la mémoire, populations pour lesquelles il a été développé une boîte vocale pour prendre des notes qui seront reprises en fin de journée.

Conférence de
Annie Coya

Co-fondateur et chargé
de projet, Société Alzariane
projet FilHarmonie.

résumée par

Quentin Guillon, Doctorant
en Psychologie
Université Toulouse II
URI Octogone, EA 4156

Patrick Chambres,
enseignant chercheur-psychologue,
Université Blaise-Pascal
UMR CNRS 6024 LAPSCO,
Clermont-Ferrand
Président de l'arapi

Evaluation du dispositif

Quatre personnes présentant un autisme sans déficience intellectuelle associée ou un syndrome d'Asperger ont participé à une pré-étude. Ces personnes sont âgées de 15 à 22 ans et suivent ou ont suivi une scolarisation. Elles ont été choisies parce qu'elles souhaitent toutes développer leur autonomie vis-à-vis de leur entourage, autonomie qui leur pose de nombreux problèmes. Leur psychologue référent (équipe de Bernadette Rogé, Toulouse) les a par ailleurs accompagnées durant toute la période de test. L'une de ces quatre personnes vit seule chez elle.

Quatre domaines ont été évalués avant et après 3 mois d'utilisation de FilHarmonie : l'estime de soi, la qualité de vie, l'autonomie et le niveau de stress. Pour limiter la lourdeur du protocole, un questionnaire de référence et un questionnaire d'évolution, comportant chacun 20 items (5 items par dimensions étudiées) ont été créés à partir d'échelles en 10 points préexistantes. Ces questionnaires ont été proposés aux utilisateurs et aux familles. Une grille d'autonomie a été proposée aux parents pour leur permettre d'objectiver les compétences de leur enfant (est-ce qu'il met la table ? Est-ce qu'il se déplace seul ? ...).

Pour la première personne, un jeune homme âgé de 22 ans, l'évaluation pré-test montre des niveaux d'autonomie, de qualité de vie et d'estime de soi faibles et à l'inverse, un niveau de stress élevé. La perception des parents est assez similaire pour le niveau de stress et la qualité de vie. Ils jugent en revanche le niveau d'autonomie et d'estime de soi différemment avec des scores supérieurs à ceux de l'utilisateur. Après 3 mois d'utilisation, des améliorations sont notées dans tous les domaines par l'utilisateur et ses parents. Pour l'utilisateur, l'amélioration la plus nette se situe au niveau de l'autonomie. Pour les parents c'est dans le domaine de la qualité de vie que l'amélioration est la plus probante.

Pour la seconde personne, une jeune fille âgée de 17 ans, l'évaluation pré-test met en évidence des niveaux estimés d'autonomie, de qualité de vie, de stress et d'estime de soi moyen-faible. Il y a, par ailleurs, une bonne concordance entre le ressenti de la personne et l'impression des parents. Après 3 mois d'utilisation de FilHarmonie (utilisation uniquement pendant le week-end et les vacances scolaires), une absence d'amélioration sur le plan de l'estime de soi, une amélioration faible dans le domaine de l'autonomie et une réduction du stress sont observées. Une amélioration est notée en ce qui concerne la qualité de vie. Il n'y a pas de grands écarts entre les perceptions de l'utilisateur et celles des parents.

Pour la troisième personne, un jeune homme âgé de 20 ans, l'évaluation pré-test montre des niveaux d'autonomie et de qualité de vie faibles. Le niveau d'estime de soi est perçu comme assez bon par la personne mais faible par ses parents et le niveau de stress est élevé. Après 3 mois, des améliorations légères sont notées dans tous les domaines et il y a un bon accord entre les estimations de l'utilisateur et de ses parents.

Pour la quatrième personne, un adolescent âgé de 15 ans, l'évaluation pré-test indique des niveaux estimés d'autonomie, de qualité de vie et d'estime de soi faibles ainsi qu'un niveau de stress élevé. Après 3 mois, l'utilisateur fait état d'une amélioration probante en ce qui concerne l'estime de soi. Les améliorations sont moins marquées pour les autres domaines.

Plusieurs témoignages positifs de professionnels et de parents viennent par ailleurs compléter ces premiers résultats encourageants. L'utilisation de FilHarmonie, pour une des personnes, a permis de résoudre certains problèmes survenant au moment d'aller se coucher après le film du soir. Une autre famille témoigne que le simple fait d'avoir le smartphone FilHarmonie permettait de rassurer l'utilisateur.

Conclusion

Le progiciel FilHarmonie apporte une aide directe aux personnes souhaitant acquérir une plus grande autonomie dans leur vie quotidienne. C'est un dispositif qui s'appuie sur les nouvelles technologies de l'information et de la communication et qui fonctionne à partir d'un smartphone. La pré-étude réalisée est encourageante et montre que même si les résultats sont variables d'un utilisateur à l'autre, des améliorations sont perçues sur le plan de l'autonomie, de la qualité de vie et de l'estime de soi. Perception que partagent en partie les parents.

TABLE RONDE : L'alliance entre les associations de familles et la recherche médicale et scientifique

Les associations de parents concernés par l'autisme sont devenues, au fil du temps, des médiateurs de la recherche scientifique et médicale auprès des familles et du public concerné. Les chercheurs font appel à elles pour mener des protocoles de recherche qui incluent des enfants ou des adultes. Les associations développent un grand nombre de supports de diffusion (électronique, audiovisuel et papier) et produisent de l'information de qualité, claire et en langue française. Elles organisent de nombreux événements, congrès, colloques qui donnent une large place aux chercheurs pour présenter leurs travaux et les perspectives de la recherche. Elles jouent également un rôle important dans la formation des parents

La table ronde avec les associations de familles a réuni

Danièle Langlois (Autisme France),

Christine Meignien

(Sesame Autisme)

Christel Prado (Unapei)

Michel Favre

(Autisme Europe et Proaid autisme)

Florent Chapel (Collectif autisme)

et **Catherine Barthélémy** (arapi).

Elle était animée par

Dominique Donnet-Kamel,

responsable de la Mission

Associations de malades

au siège de l'Inserm, Paris,

autour de deux thèmes,

l'information scientifique

et la formation des aidants.

et sont les premières à fonder le contenu de celles-ci sur des connaissances scientifiques et médicales évaluées et fondées sur les preuves. Cette activité d'information scientifique et de formation des parents n'est pas simple et requiert de la part des associations un engagement important. La table ronde a permis d'aborder quelques unes des questions et difficultés auxquelles les associations font face, de mettre à plat la nature des activités

menées et de favoriser une réflexion collective pour identifier les solutions et éventuellement les pistes à explorer ensemble.

Catherine Barthélémy rappelle qu'en 1983, lorsque le Pr Lelord a créé l'arapi, son objectif était de valoriser auprès des familles toutes les avancées des recherches en neurodéveloppement de l'enfant. L'arapi a ainsi été fondée sur une parité entre professionnels et parents et l'Uni-

versité d'automne représente la clé de voûte de ce dialogue autour des avancées de la recherche entre familles et professionnels. Toutes les associations présentes manifestent l'intérêt qu'elles ont pour la recherche et l'importance que celle-ci revêt pour les familles. Mais toutes relèvent combien il est difficile de suivre, comprendre et surtout de discriminer les informations pertinentes dans le flux ininterrompu d'informations qui parviennent aux familles. Les parents sont obligés de devenir experts pour accompagner leur enfant sans avoir de formation scientifique. Ils sont souvent assez perdus face aux annonces. Les associations développent beaucoup d'initiatives pour favoriser la circulation de l'information, font une veille de l'actualité scientifique, par exemple le blog science d'Autisme France, organisent des services d'écoute et de conseil, et font de nombreuses réunions où les familles peuvent rencontrer les scientifiques et échanger avec eux ; sans parler de la diffusion sur leurs sites de documents faisant l'état des connaissances.

Mais ce n'est pas suffisant pour **Florent Chapel** : il faudrait que les parents puissent disposer d'un service téléphonique d'appel, comme il en existe pour d'autres maladies, un « autisme info service », et avoir accès aux compétences de juristes, médecins et scientifiques. Ce service devrait être construit pour répondre aux interrogations des parents concernant la recherche, ce qui est acquis aujourd'hui, les pistes de recherche en cours, celles qui sont sérieuses, celles qui requièrent d'être validées, dans quels délais, etc. **Christel Prado** complète cette proposition en mentionnant l'étude qu'elle a réalisée pour le Conseil économique social et environnemental à partir de l'expérience d'une association québécoise. Celle-ci avait rassemblé sur son site toutes les recherches en cours dans l'autisme, dans l'optique de donner aux familles une information leur permettant de connaître ce qui existe.

Danièle Langlois

relève que l'on ne peut parler d'accès à l'information scientifique, c'est-à-dire aux articles des chercheurs qui paraissent dans les revues scientifiques spécialisées, si on ne donne pas aux familles les outils qui leur permettront

de les lire. Le premier obstacle pour ces dernières est la langue anglaise, le second obstacle est leur prix. Il s'agit ensuite de les décrypter et d'en comprendre l'intérêt : quel est le résultat, sa signification, en quoi requiert-il une duplication, pourquoi un essai clinique randomisé, que signifie le double aveugle ? **Michel Favre** mentionne l'existence des séminaires de l'Inserm pour les associations de malades (voir encadré ci-dessus), et suggère que de telles formations pourraient être organisées autour de la lecture des articles scientifiques. **Christel Prado** souligne que l'enjeu pour les associations est d'accompagner les personnes dans le quotidien. Il ne leur appartient pas de juger du choix des parents. Celui-ci témoigne de l'engagement des parents à être acteurs dans la vie de leur enfant. L'association en revanche peut conseiller les parents à faire un suivi médical de leur enfant, par exemple dans le cas des régimes sans gluten et sans caséine pour s'assurer qu'il n'y a pas de carence alimentaire.

Enfin **Christine Meignien** et **Danièle Langlois** ajoutent également qu'il importe d'écouter les attentes et les besoins des associations en matière de recherche. Les prochaines recommandations attendues de la Haute autorité de santé sur les adultes montrent le besoin important d'indicateurs concernant le médicament chez l'adulte. **Michel Favre** regrette pour sa part que la recherche soit quasiment absente du troisième plan autisme et que la proposition de créer une grande cohorte de personnes autistes et de leurs familles n'ait pas été retenue.

Le second volet de la table ronde était consacré à la formation des aidants dans le cadre du troisième plan autisme. **Danièle Langlois** a participé avec toutes les associations présentes aux groupes de travail chargés de proposer un

Les familles ont besoin de vivre

Jean-Louis Agard, vice-président de l'arapi : *A Toulouse, un papa, médecin généraliste, a remarqué qu'il y avait plusieurs études sur le fardeau familial dans la maladie d'Alzheimer. Dans le cadre du Sessad de Toulouse, on a pris en compte cette question du coût humain pour les familles, et en complément des formations on a réfléchi aux moyens de leur libérer du temps pour qu'elles puissent se reposer. Ainsi dans le cadre de l'Ecole des parents qui délivre des formations, on a organisé un réseau avec des étudiants, supervisés par les professionnels, pour aider les familles à prendre du repos.*

Des séminaires

pour les associations de familles et de malades

Dominique Donnet-Kamel : *L'Inserm propose aux associations de malades et de familles les séminaires de formation « Ketty Schwartz ». Leur objectif est de familiariser les associations aux concepts et méthodes de la recherche, et de les aider à renforcer leur compréhension des questions scientifiques et médicales qui les concernent. « Test génétiques », « Inflammation et maladies », « biothérapies cellulaires et géniques », « Maladies autoimmunes », « Lire un protocole de recherche clinique » sont autant de thèmes abordés par ces séminaires. Plusieurs centaines de participants venant de près de 350 associations de malades y ont participé. Le dernier, sur les « Fonctions cognitives » a réuni plus de 350 personnes d'associations de familles très diverses.*

L'Inserm diffuse en accès libre les dossiers documentaires et les vidéos : <http://www.inserm.fr/associations-de-malades/seminaires-de-formation>

cahier des charges pour la formation des aidants familiaux. *C'est une révolution culturelle*, tient-elle à souligner, *d'intégrer dans une politique de santé publique un volet dédié à la formation des familles et de le concevoir en s'appuyant sur les associations les représentant.* La collaboration entre professionnels et familles est un facteur de succès pour les enfants eux-mêmes. Toutefois, le sujet est difficile car il ne s'agit pas non plus de surcharger les familles qui le sont déjà. L'évolution des travaux a bien montré l'importance de l'apport des associations : fallait-il se contenter d'une formation généraliste à l'autisme ? L'enjeu pour les associations est de renforcer les capacités des familles à faire face au quotidien des enfants. Il s'agit en conséquence de partager avec elles les concepts et les outils issus des programmes Teacch ou ABA, indispensables si on veut utiliser l'analyse fonctionnelle du comportement, le séquençage des tâches, la communication visualisée et apprendre comment on fait un pictogramme, un agenda, etc. Au final, on est arrivé à bien définir les modules de base et les modules complémentaires sur Teacch, ABA et également sur l'épilepsie.

La situation des familles est très difficile, leur besoin de formation et leur envie sont très forts. Elles ne cessent de trouver des astuces, des trucs pour gérer le quotidien,

Non, ce n'est pas le rôle des parents

C'est aux parents d'accompagner les professionnels pour les amener à faire des formations, remarque-t-on. Une participante s'insurge : *Les parents sont déjà suffisamment surchargés pour ne pas endosser cette responsabilité. Il devrait relever du devoir des professionnels de remettre à jour leurs connaissances !*

l'alimentation, le sommeil, les soins, rappelle **Christine Meignien**. Il est essentiel qu'elles soient reconnues pour leur compétence propre comme co-partenaire dans l'accompagnement des enfants.

Florent Chapel tient à évoquer le travail réalisé par le collectif du 7 janvier sur les formations conformes et non conformes aux recommandations de bonnes pratiques de la HAS. Il estime qu'un info service tel qu'il l'a proposé dans la première partie de la table ronde pourrait renseigner les familles sur les formations validées et éviter qu'elles ne se perdent. **Christel Prado** rappelle que ce sont les parents qui sont dans les conseils d'administration des associations gestionnaires de services, ils sont les employeurs et il leur appartient d'être vigilants sur le choix des formations et d'accompagner les professionnels dans l'évolution de leurs connaissances et de leurs pratiques.

L'Ancra et les formations des familles.

Olivier Masson, président de l'Ancra : *l'organisation du plan de formation des aidants prévoit que les formations, coordonnées par l'Ancra, seront organisées par les centres de ressource autisme qui procéderont par appel d'offre. Le partenariat avec les associations de familles est essentiel. L'Ancra étudie également le projet d'un site web d'information qui pour progresser requiert également le partenariat avec les associations de familles.*

La précarité augmente

Jean-Louis Agard, vice-président de l'arapi : *Une dimension nouvelle apparaît pour les associations, c'est la grande précarité de certaines familles, notamment monoparentales. Pour la première fois dans leur histoire, certaines associations en viennent à soutenir financièrement ces familles. Comment atteindre ces dernières et les faire participer aux formations ?*

Comment analyser le coût familial, le coût économique, l'impact sur le travail des parents, le temps passé ? Ce que l'on sait, indique **Christel Prado**, c'est que les aidants sont des aidantes, les autistes le sont toute leur vie, et les aidantes vont sacrifier une partie de leur vie auprès de leur enfant. L'indemnisation prévue est inférieure à 4 euros de l'heure, imposable ! Lors de la réunion du Conseil national consultatif des personnes handicapées (CNCPH), toutes les associations ont été d'accord pour interpeller les autorités, lors de la présentation de la loi égalité homme et femme, sur le volet de la violence sociale faite aux femmes lorsque les enfants ont des besoins spécifiques. Des études étrangères existent sur ces questions, on sait que plus le diagnostic est précoce meilleur est le pronostic pour la personne, mais comment évaluer le coût humain au quotidien, le renoncement des mères, le poids sur la vie du couple ? Comment étudier l'irruption des drames, tels les infanticides ?

Florent Chapel est convaincu de l'utilité d'une étude socio-économique sur les coûts de prise en charge et de non prise en charge dans les discussions avec les pouvoirs publics. **Michel Favre** tient à illustrer cette question par l'histoire de ce grand père qui a voulu soutenir la prise en charge de son petit fils. Cela lui a coûté 30 000 euros par an. Il n'a pu tenir que trois ans !

Catherine Barthélémy relève combien la sagesse et l'inventivité des parents se sont clairement manifestées tout au long de cette table ronde et confirme 30 ans après l'acuité de la vision du fondateur de l'arapi. Elle est totalement d'accord avec la proposition de créer un service téléphonique, et réitère sa conviction de l'intérêt d'un Institut national de l'autisme. Elle adhère à la nécessité de s'intéresser aujourd'hui à l'apport des recherches en économie.

L'importance de « ne pas trouver »

Au cours de cette conférence, Roberto Toro démontre, à travers des exemples de travaux de recherche sur la neuroanatomie de l'autisme, les limites méthodologiques des études publiées, qui conduisent souvent à énoncer à tort des données comme étant positives et statistiquement significatives, alors qu'elles ne le sont peut-être pas en réalité.

D'emblée, Roberto Toro pointe que le contexte politique et social actuel pousse les chercheurs à trouver, à avoir des explications aux phénomènes qu'ils observent. L'homme n'aime pas ne pas savoir et cherche des explications. Lorsqu'une belle explication, pertinente, est avancée par une équipe de recherche, on est prompt à l'accepter sans trop se poser de questions. Une belle explication, c'est comme un bel objet mystérieux... on souhaiterait qu'elle existe ! Pourtant, dans une démarche scientifique rigoureuse, les résultats négatifs apportent autant d'informations que les résultats positifs : il est important « de ne pas trouver », pour approcher les phénomènes que l'on cherche à démontrer. Mais seuls les résultats positifs sont publiés et reçoivent un écho largement diffusé dans la littérature scientifique, avec parfois l'annonce sans réserve de méthodes prometteuses.

1. De quels outils doit-on disposer pour trouver ?

Roberto Toro fait l'hypothèse que cette « araignée sauteuse » présentée figure 1 existe. Elle est magnifique et on souhaiterait qu'elle existe réellement. Le défi est de la trouver. Le problème est que sa taille nous est complètement inconnue. Est-ce qu'une loupe sera un outil suffisamment puissant pour la trouver ? Si elle est extrêmement petite, la loupe ne suffira pas et un microscope sera plus adéquat. En d'autres termes, avec les outils dont nous disposons, quelles sont nos chances de trouver cette merveilleuse araignée ?

C'est la question qui se pose à tout chercheur devant un phénomène à décrire. Quelle est la puissance des outils qu'il utilise pour ses démonstrations ? D'où le rappel ci-dessous de la définition statistique de la puissance d'un test, critère indispensable pour valider tout résultat scientifique au cours d'une recherche comparative.

La figure 2 (*page suivante*) présente deux courbes gaussiennes de distribution normale, représentant chacune une population distincte. Supposons qu'il s'agisse à gauche de la distribution de la taille des femmes françaises et à droite de la distribution de la taille des hommes français. Cet exemple montre qu'il existe une différence importante des moyennes μ , de presque deux écart-types (2σ),

entre les deux populations. Cette différence correspond à ce qu'on appelle la taille de l'effet. Dans ce cas précis (grande taille de l'effet), un très petit échantillon suffirait pour vérifier qu'il existe réellement une différence entre la taille des femmes et celle des hommes, et ce avec une probabilité de plus de 80 %.

On considère qu'une différence d' 1σ entre deux groupes de comparaison représente une grande différence, donc une grande taille d'effet ; une différence d' $1/2\sigma$ correspond à une taille d'effet moyenne, et une différence d' $1/4\sigma$ représente une petite taille d'effet. Plus on s'attend à une différence importante entre deux groupes, moins le nombre de participants (n) devra être important pour montrer cette

différence, avec une probabilité d'au moins 80 % que cette différence existe réellement. Cette probabilité est ce qu'on appelle la puissance du test. Dans une étude où une grande taille d'effet est attendue, un effectif de $n=35$ suffit pour avoir 80 % de chance de trouver effectivement cette différence. Si une taille d'effet moyenne est

Conférence de
Roberto Toro
Chercheur, URA 2182 Génétique humaine et fonctions cognitives, Institut Pasteur, Paris

Résumé par
Mélissa Gaucher, doctorante en psychologie, Laboratoire des Sciences Appliquées du Comportement Université du Québec à Montréal

Pascaline Guérin, pédopsychiatre, Unité de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent Hôpital Armand Trousseau (Assistance Publique/Hôpitaux de Paris) pascaline.guerin@trs.aphp.fr



Figure 1. Photo d'une araignée sauteuse.

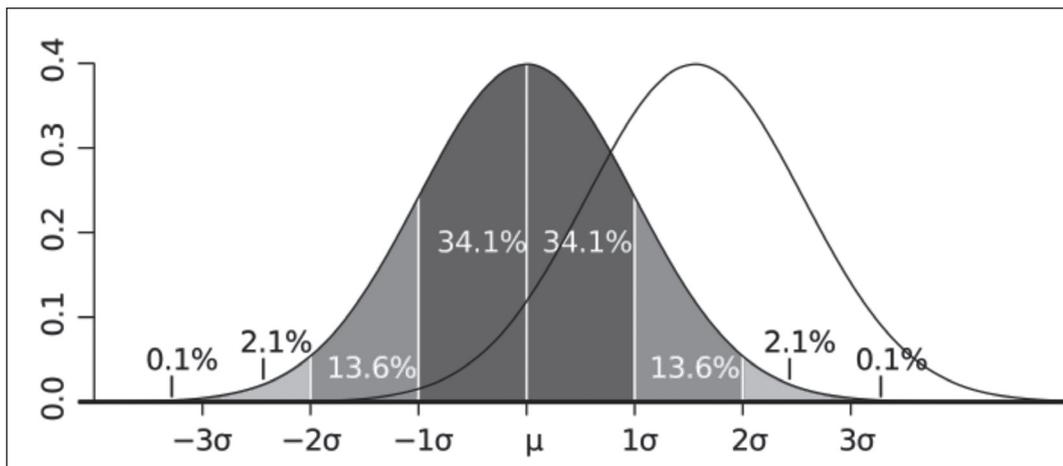


Figure 2. Courbes gaussiennes de distribution normale

escomptée, un effectif de $n=130$ est nécessaire, et si la taille d'effet est petite, l'effectif doit être de $n=500$. Plus le nombre de participants est important, plus la puissance statistique du test, c'est-à-dire sa capacité à mettre en évidence un effet lorsqu'il existe, est élevée.

2. Exemple appliqué à la neuroanatomie du cerveau chez les personnes avec autisme

« Le corps calleux est plus petit chez les personnes avec autisme » : voilà une affirmation qui pourrait être soutenue au vu des conclusions, allant dans ce sens, des différentes études d'imagerie recensées dans le tableau ci-contre. Il pourrait s'agir de la découverte de « l'araignée sauteuse ».

Cependant, chez l'homme, le corps calleux mesure en moyenne 6 cm^2 soit 1σ d'environ 1 cm^2 . Si la différence de taille du corps calleux était importante entre les per-

sonnes avec développement typique et les personnes ayant un TED (c'est-à-dire $\geq 1\sigma$), il faudrait au moins 35 participants pour avoir 80 % de chances de trouver cette différence. Or l'examen du tableau 1 montre que :

1. la taille de l'effet varie d'une étude à l'autre,
2. et les puissances du test, calculées à partir d'une taille d'effet attendue faible de 0.3σ et de l'effectif des échantillons propre à chaque étude, sont très inférieures à 80 %.

Par conséquent, les chercheurs avaient très peu de chance de trouver une différence et pourtant ils en trouvent une, parfois importante (Boger-Megiddo et al., 2006 ; Frazier, et al., 2012 ; Hardan et al., 2009). C'est exactement comme si on concluait que « l'araignée sauteuse » était géante alors qu'elle ne mesurerait en réalité qu'à peine 1 mm et que par conséquent on n'aurait pas dû la trouver. En somme, les chercheurs trouvent plus souvent qu'ils ne le devraient, bien que la précision de leurs outils ne leur permette pas de trouver ce qu'ils cherchent, et pourtant ils le trouvent tout de même.

3. Qu'est-ce qui pousse les chercheurs à trouver à tout prix ?

Le contexte socio-économique et politique actuel pousse les chercheurs à trouver. Lorsqu'ils trouvent, ils ont beaucoup plus de chances de publier leur recherche, dans de grandes revues de surcroît. Les publications visent à diffuser la connaissance, mais servent également à la renommée de celui qui publie : elles constituent l'un des principaux facteurs d'évaluation de la qualité scientifique de la production d'un candidat à un poste universitaire, d'un enseignant-chercheur ou d'un laboratoire. Plus les publications sont jugées bonnes, plus elles permettent d'obtenir des fonds nécessaires aux financements de postes ou de protocoles de recherche. Les chercheurs postdoctoraux qui n'arrivent pas à publier les résultats de leurs recherches ont beaucoup moins de chances de réaliser une carrière universitaire que ceux qui publient. La pression est forte, au détriment de la rigueur méthodologique exigible pour une science de qualité.

Année	Premier auteur	n	Taille d'effet	Puissance statistique $0,3\sigma$
1987	Gaffney	48	0.27	14 %
1995	Egaas	102	0.33	32 %
1997	Piven	71	0.39	24 %
1999	Elia	33	0.16	12 %
1999	Manes	44	0.31	16 %
2005	Rice	20	0.37	10 %
2006	Vidal	50	0.40	18 %
2006	Boger-Megiddo	55	0.58	19 %
2007	Just	36	0.08	14 %
2009	Hardan	45	0.77	17 %
2011	Anderson	92	0.47	29 %
2011	Hong	34	0.08	14 %
2012	Frazier	38	0.44	15 %

Tableau 1. Taille d'effet et puissance statistique d'études ayant porté sur la taille du corps calleux chez les personnes ayant un TED.

Pourtant, il est important de ne pas trouver ! S'il n'y a pas de différence entre groupes comparés, il est important de le savoir : il s'agit d'une découverte en soi. Le savoir empêche de répéter les mêmes études, pensant à chaque fois qu'il s'agit d'un protocole original. De même, quelle fiabilité accordée aux résultats dits positifs d'études dont la puissance statistique n'excède pas en moyenne 20 %, comme c'est le cas des recherches en neurosciences (Button et al., 2013). Avec des puissances statistiques aussi faibles, les chercheurs ne devraient pas trouver...

4. Que faire pour améliorer la fiabilité des résultats publiés ?

La puissance statistique d'une étude peut être facilement calculée à l'aide du logiciel G*Power (Faul, Erdfelder, Lang & Buchner, 2007) et devrait être accessible à la lecture de tout article. Nous avons vu que, pour augmenter cette puissance, il faut augmenter les effectifs.

Les chercheurs et les laboratoires n'ont pas les moyens financiers ni humains d'inclure dans leurs études des cohortes de 500 participants. Une solution consisterait dans le partage des données entre laboratoires et la mise en place de recherches collaboratives. Le projet ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange), conduit par le professeur Di Martino à l'Université de New York, vise à colliger le maximum de données d'imagerie cérébrale (IRMf) de sujets avec autisme et de sujets témoins, et ce à partir de 16 sites internationaux. Ainsi, cette base de données comporte des informations phénotypiques et d'imagerie pour 1 112 participants (539 ayant un TED et 573 témoins) et est mis à disposition des chercheurs collaborateurs.

En reprenant l'hypothèse de départ : « *le corps calleux est plus petit chez les personnes avec autisme* », une étude, menée par Lefebvre et collaborateurs (article en préparation) à partir de la base de données du projet ADIBE, a consisté à examiner la taille du corps calleux chez 694 sujets. Il n'a été retrouvé aucune différence significative ($p = .56$) entre les sujets ayant un TED et des sujets témoins, en considérant pourtant une taille d'effet très faible ($\delta = 0.046$). Ainsi, faisant état d'une excellente puissance statistique de 98 %, cette étude permet ainsi avec fiabilité de rejeter l'hypothèse d'une différence de taille du corps calleux dans l'autisme, hypothèse pourtant avancée par les études dont il a été montré précédemment que leur puissance était tout à fait insuffisante pour accréditer la réalité d'une telle affirmation.

En conclusion, Roberto Toro délivre 3 recommandations :

1. Publier les résultats négatifs, tout aussi informatifs que les résultats positifs.

D'ailleurs, si on prend en compte la puissance statistique des études publiées, il est probable que seuls 10 % des chercheurs qui publient « trouvent », alors que les 90 % restants « n'ont pas trouvé ».

2. Lors de la lecture d'articles scientifiques, vérifier la puissance statistique des études qui y sont publiées, afin d'apprécier objectivement la robustesse des affirmations faites par les chercheurs.

3. Ne pas laisser aux chercheurs l'administration de leurs données. En effet, les participants aux études n'auraient pas intérêt à ce que les données les concernant et recueillies grâce à eux restent dans les mains d'un seul chercheur. Si la recherche est publique, les bases de données devraient également l'être, mais la concurrence entre chercheurs, dont la carrière dépend de leurs publications, est un frein à la mise en place d'un tel partage. Pour l'instant, cette idée peut donc sembler utopique.

***Pourtant, il est important de ne pas trouver !
S'il n'y a pas de différence entre groupes comparés, il est important de le savoir : il s'agit d'une découverte en soi.***

Références

- Anderson, J.S., Druzgal, T.J., Froehlich, A., DuBray, M.B., Lange, N., Alexander, A.L., ... Lainhart JE. (2011). Decreased interhemispheric functional connectivity in autism. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1134-1146. doi: 10.1093/cercor/bhq190.
- Boger-Megiddo, I., Shaw, D.W., Friedman, S.D., Sparks, B.F., Artru, A.A., Giedd, J.N., Dawson, G., & Dager, S.R. (2006). Corpus callosum morphometrics in young children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(6), 733-739.
- Button, K.S., Ioannidis, J.P.A., Mokrysz, C., Nosek, B.A., Flint, J., Robinson, E.S.J., & Munafò, M.R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 365-376. doi:10.1038/nrn3475
- Egaas, B., Courchesne, E., & Saitoh, O. (1995). Reduced size of corpus callosum in autism. *Archives of Neurology*, 52(8), 794-801.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G. & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. doi: 10.3758/BF03193146
- Frazier, T.W., Keshavan, M.S., Minshew, N.J., & Hardan, A.Y. (2012). A two-year longitudinal MRI study of the corpus callosum in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(11), 2312-2322. doi: 10.1007/s10803-012-1478-z.
- Gaffney, G.R., Kuperman, S., Tsai, L.Y., Minchin, S., & Hassanein, K.M. (1987). Midsagittal magnetic resonance imaging of autism. *British Journal of Psychiatry*, 151, 831-833.
- Hardan, A.Y., Pabalan, M., Gupta, N., Bansal, R., Melhem, N.M., Fedorov, S., Keshavan, M.S., & Minshew, N.J. (2009). Corpus callosum volume in children with autism. *Psychiatry Research*, 174(1), 57-61. doi: 10.1016/j.psychres.2009.03.005.
- Hong, S., Ke, X., Tang, T., Hang, Y., Chu, K., Huang, H., ... Liu, Y. (2011). Detecting abnormalities of corpus callosum connectivity in autism using magnetic resonance imaging and diffusion tensor tractography. *Psychiatry Research*, 194(3), 333-339. doi: 10.1016/j.psychres.2011.03.009.
- Just, M.A., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., Kana, R.K., & Minshew, N.J. (2006). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral Cortex*, 17(4), 951-961.
- Manes, F., Piven, J., Vrancic, D., Nanclares, V., Plebst, C., & Starkstein, S.E. (1999). An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 11(4), 470-474.
- Piven, J., Bailey, J., Ranson, B.J., & Arndt, S. (1997). An MRI study of the corpus callosum in autism. *American Journal of Psychiatry*, 154(8), 1051-1056.
- Rice, S.A., Bigler, E.D., Cleavinger, H.B., Tate, D.F., Sayer, J., McMahon, W., ... Lainhart, J.E. (2005). Macrocephaly, corpus callosum morphology, and autism. *Journal of Child Neurology*, 20(1), 34-41.
- Vidal, C.N., Nicolson, R., DeVito, T.J., Hayashi, K.M., Geaga, J.A., Drost, D.J., ... Thompson PM. (2006). Mapping corpus callosum deficits in autism: an index of aberrant cortical connectivity. *Biological Psychiatry*, 60(3), 218-25.

Quelles questions pose l'autisme ? Comment y répondre ?

L'autisme reste un trouble du développement qui pose plusieurs questions, le Pr Franck Ramus a abordé trois questions scientifiques principales :

- Qu'est-ce que l'autisme ?
- Quelles sont les causes de l'autisme ?
- Quels sont les meilleurs moyens de prendre en charge les personnes autistes ?

1. Définition de l'autisme

Selon le DSM-IV et la CIM-10 l'autisme fait partie de la catégorie des troubles envahissants du développement, cette dernière englobe plusieurs types : syndrome de Rett, le syndrome d'Asperger, les TED non spécifiés, etc. Ces classifications, basées sur les symptômes, ont plusieurs limites bien connues :

- Le continuum normal/pathologique est difficile à établir car ces notions sont purement statistiques. La normalité est définie par ce qui est observé chez la majorité des individus de la population. Par contre, l'anormalité est ce qui est observé chez une minorité d'individus. Mais il n'y a pas dans la distribution une frontière claire entre le normal et le pathologique et la frontière qu'on place entre ces deux notions est arbitraire. Cela n'a aucune connotation péjorative ou morale (Ramus, 2012). En médecine, le seuil est fixé à 2 écarts-types au-delà de la moyenne de la population et la convention reste purement arbitraire.

- **Le continuum entre les catégories diagnostiques : où placer les frontières ?**

Si les catégories diagnostiques définies dans les classifications sont imparfaites, c'est parce qu'on ne travaille jamais sur une cartographie complète ; on travaille uniquement sur des données limitées qui ont des frontières incertaines, ces frontières peuvent être plus naturelles si on collecte plus de données sur les phénotypes, les différents types de troubles (comment ils se regroupent, comment ils sont associés et comment ils se distinguent ?). C'est pour cela qu'on révisé régulièrement les classifications en fonction de l'état des connaissances et c'est ce qui a été fait dans le DSM qui a essayé de repérer dans les données où émergent les frontières les plus naturelles.

Le DSM-5 arrive avec une nouvelle classification des TED nommés troubles du spectre de l'autisme (TSA). Les modifications qui ont été faites dans la classification actuelle des TSA ont pris en considération la cartographie

qui a été constituée depuis 25 ans sur la base de plusieurs recherches, et parmi celles-ci la recherche de Schultz et ses collaborateurs (2000). Ces chercheurs ont comparé

les caractéristiques cérébrales de deux groupes ayant deux pathologies différentes : le premier groupe comprend 8 personnes avec autisme typique, le deuxième groupe est composé de 6 personnes avec le syndrome d'Asperger. Des séquences vidéo présentant des visages ont été montrées à ces personnes ; les données de l'IRM qui a examiné les activations neuronales dans la région qui représente des visages lors de la passation de ces séquences n'ont montré aucune différence entre les personnes avec autisme typique et les personnes ayant un syndrome d'As-

perger. Ces résultats ont amené cette équipe à regrouper les deux pathologies examinées (l'autisme typique et le syndrome d'Asperger) pour poursuivre leurs études.

Une autre recherche a été réalisée en génétique par Lundström et collaborateurs (2012). L'objectif était l'estimation de la proportion de facteurs génétiques (l'héritabilité) influençant la susceptibilité à l'autisme chez les paires de jumeaux monozygotes et dizygotes. 11 535 jumeaux ont été étudiés. Les résultats montrent que l'héritabilité pour l'autisme typique est de 60 %. Par contre le calcul de l'héritabilité pour les TSA chez les jumeaux monozygotes, en élargissant le phénotype pour y inclure les paires de jumeaux dont l'un a un autisme et l'autre un syndrome d'Asperger, est de 88 %.

Ces résultats suggèrent que les facteurs génétiques sous-jacents sont plus cohérents pour expliquer la transmis-

Conférence de

Franck Ramus

Institut d'Etude de la Cognition,
Ecole Normale Supérieure,
CNRS, Paris

Résumé par

Asma Achachera, doctorante en psychopathologie développementale dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Montpellier et l'Université de Tlemcen (Algérie)

Tsouria Amel Guelai, Doctorante en psychopathologie développementale dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de Montpellier et l'Université de Tlemcen (Algérie)

Ghislain Magerotte, Service Universitaire Spécialisé pour personnes avec Autisme (SUSA), Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation, Université de Mons-Hainaut (Mons, Belgique), Membre du CS de l'arapi

sion des TSA que de l'autisme typique, ce qui suggère une plus grande homogénéité biologique de l'ensemble des TSA plutôt que de l'autisme typique. La conclusion de cette recherche est en contradiction avec l'idée que l'autisme typique serait un sous-type très distinct d'un point de vue génétique mais est en accord avec les études de génotype moléculaire (parmi ces études, celle de Persico et Bourgeron, 2006) qui ont montré dans des études successives qu'une même mutation d'un même gène pourrait engendrer un autisme atypique chez un garçon et un syndrome d'Asperger chez son frère ; ceci suggère donc que les facteurs génétiques sont communs entre ces deux pathologies.

Ces résultats peuvent justifier la classification actuelle de l'ensemble des TSA dans la DSM-5.

2. Comment explorer les causes de l'autisme ?

SI les TSA sont caractérisés par des symptômes comportementaux, la recherche des causes de l'autisme cherche essentiellement à expliquer ces troubles. La figure 1, ci-contre, englobe les différents facteurs qui peuvent expliquer l'autisme.

Si on parle des symptômes comportementaux (troubles des interactions sociales, troubles de la communication, comportements stéréotypés et intérêts restreints), il faut aussi prendre en considération les troubles associés tels que la déficience intellectuelle et les problèmes d'équilibre, etc. Ces derniers peuvent informer sur les facteurs causaux qui sont impliqués. Mais si on pose la question des types de traitement de l'information impliqués dans ces symptômes, la réponse englobe plusieurs facteurs.

Au niveau cognitif : Les symptômes comportementaux sont expliqués par une pluralité de déficits cognitifs :

- Le déficit de la mentalisation (Baron-Cohen, et al, 1985) : incapacité à attribuer des états mentaux aux autres et à soi-même, qui peut expliquer une partie des symptômes dans les interactions sociales, la communication et peut être la déficience intellectuelle quand c'est le cas ;
- Le déficit de langage qui participe au trouble de la communication ;
- Le déficit des fonctions exécutives qui peut jouer un rôle très important dans l'apparition des comportements stéréotypés et dans la déficience intellectuelle lorsqu'elle est présente ;
- La faible cohérence centrale, l'attention extrême portée sur les détails avec une négligence des perceptions globales, joue certainement un rôle dans l'apparition des comportements stéréotypés et des intérêts restreints ;
- Le déficit de la perception du congénère peut expliquer celui des interactions sociales et de la communication ;

- Le sur-fonctionnement perceptif, proposé par Laurent Mottron (2003) qui a parlé d'une certaine capacité perceptive supérieure à la moyenne.

Au niveau cérébral, plusieurs différences ont été remarquées au niveau :

- de l'amygdale, ce qui peut expliquer un certain nombre de déficits au niveau de la perception des visages, des émotions, etc. ;
- du sillon temporal supérieur, ce qui peut expliquer les troubles des interactions sociales et le déficit de la perception des mouvements biologiques.

D'autres différences ont été remarquées au niveau du gyrus para-cingulaire, du cervelet, d'une croissance excessive du nombre de neurones et d'une perturbation de la connectivité neuronale.

Toutes ces différences ont été rapportées plusieurs fois dans l'autisme, ce qui peut justifier les liens hypothétiques et quelques fois démontrées entre certaines de ces différences cérébrales et certaines différences cognitives.

Au niveau génétique : l'autisme pourrait être expliqué par des gènes qui codent des protéines exprimées dans la synapse. De même certains gènes liés à la migration neuronale sont aussi des facteurs qui peuvent jouer un rôle, bien qu'ils ne soient pas exclusivement impliqués dans l'autisme.

Au niveau environnemental : un certain nombre de facteurs ont un effet sur la probabilité de développer un autisme tels que la souffrance périnatale, la thalidomide, acide valproïque, etc.

Il est important de reconstituer tous les éléments biologiques, cognitifs et comportementaux pour comprendre les causes de l'autisme. Il faut aussi prendre en compte les troubles associés à l'autisme comme l'épilepsie, le retard mental.

3. Comment savoir quelles pratiques thérapeutiques sont efficaces ?

Pour répondre à cette question, il nous semble intéressant de poser la question suivante :

Peut-on se fier au fait que les cliniciens « voient bien que ce qu'ils font marche ? »

La réponse sera non : les cliniciens croient que leur intervention sur un patient améliore ses capacités, mais ces observations informelles peuvent être vraies comme elles peuvent être fausses ; elles ne fournissent aucune preuve scientifique.

Que faut-il faire pour montrer l'efficacité de ces interventions ?

Il s'agit de faire des mesures objectives sur des patients avant le traitement et après le traitement pour quantifier les améliorations. Mais il ne suffit pas d'observer que l'état des patients s'améliore pour savoir que l'interven-

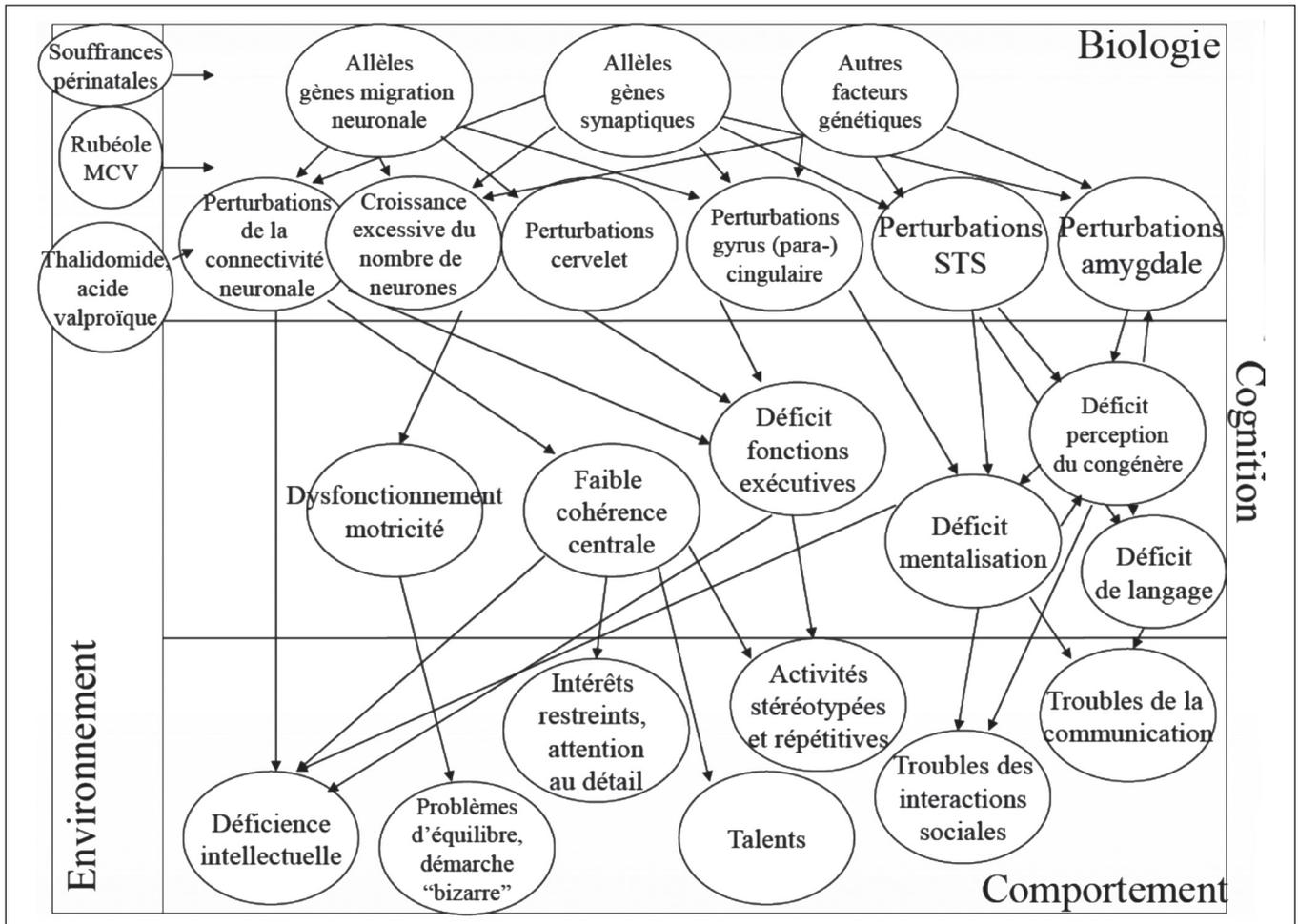


Figure 1 : Les causes de l'autisme.

tion est efficace car il y a d'autres questions qui se posent. L'état des patients s'améliore par rapport à quoi ?

- Par rapport à la rémission spontanée ou par rapport au développement ?
- Par rapport au placebo ?
- Par rapport à un autre traitement ?

L'influence de la rémission spontanée et du développement :

Beaucoup de maladies tendent vers une rémission spontanée, d'autres sont influencées par le développement de l'enfant qui améliore ses capacités. Il faut savoir si l'amélioration de l'enfant qu'on observe est supérieure à l'amélioration qu'on aurait observée sans traitement dans le contexte du développement normal.

L'effet du placebo :

Il est nécessaire de comparer l'effet du traitement-cible sur un groupe de patients à l'effet d'un non traitement ou d'un traitement contrôle sur un autre groupe de patients.

Ces essais ne peuvent donner que des résultats valables en moyenne sur des groupes. On sait bien qu'un traitement efficace sur un groupe n'est pas nécessairement efficace sur tous les individus du groupe. Il est donc nécessaire de faire davantage de recherches sur les patients qui résistent à un traitement.

En France beaucoup de gens croient que ces méthodes expérimentales ne peuvent s'appliquer qu'aux médicaments, qu'elles ne sont pas applicables en psychiatrie et en psychologie. Cette idée limite les recherches scientifiques dans ces domaines.

La consultation de la base de données de l'Organisation Mondiale de la Santé a montré que depuis le 1er janvier 2012, 3 201 essais cliniques dans le monde portaient sur des psychothérapies et des interventions comportementales, dont seulement 56 études en France. Cela inclut 775 recherches internationales portant sur des enfants dont 13 en France. La France contribue ainsi à 1,7 % de la recherche mondiale sur les interventions non médicamenteuses en psychologie et en psychiatrie, alors que dans les autres domaines elle contribue à 4,75 % de la recherche scientifique mondiale.

Plusieurs arguments justifient la limite de ce type de recherches en France :

- L'argument éthique :

Les chercheurs français pensent qu'il n'est pas éthique de mettre des enfants dans un groupe placebo alors qu'il y a des interventions efficaces à leur proposer. Mais en vérité, ce qui n'est pas éthique, c'est de ne jamais se donner la possibilité de savoir si ce que l'on propose aux patients est efficace ; car on ne pourra jamais connaître l'efficacité

de ces méthodes si on ne fait pas des essais cliniques.

Des solutions sont proposées pour ces questions éthiques :

- D'abord il faut se détacher de l'idée que le traitement proposé est nécessairement plus efficace que le traitement contrôle. Tant qu'on n'a pas prouvé qu'une intervention est efficace, il n'y a pas lieu de supposer que son effet est supérieur au traitement contrôle.
- Ensuite le groupe contrôle peut suivre un traitement « as usual » : le groupe contrôle est composé de patients déjà pris en charge qui ne sont pas inclus dans le groupe d'intervention.
- Enfin le groupe contrôle peut être composé de patients de la liste d'attente. En utilisant cette solution on aura la possibilité d'appliquer l'intervention à un premier groupe expérimental et comparer les résultats avec le groupe de la liste d'attente. Dans un deuxième temps, on applique l'intervention au groupe de la liste d'attente en cessant de la proposer au premier groupe. Ensuite on vérifie si le premier groupe se stabilise après l'intervention et si le second groupe progresse lorsqu'il reçoit l'intervention. Avec une telle méthodologie, on obtient des preuves très concluantes.

- La question des effectifs :

Parmi les points importants qu'on peut remarquer dans les recherches sur l'autisme, c'est le fait de faire des essais cliniques sur de petits échantillons, où on a peu de chance de détecter les résultats statistiquement significatifs et de pouvoir tirer des conclusions correctes.

- Le problème de publication sélective :

Souvent dans les publications scientifiques seules les recherches ayant des résultats positifs sont publiées, ce qui engendre un biais lorsqu'on fait des méta-analyses. On obtient des estimations exagérées de l'efficacité des interventions en additionnant tous les essais cliniques positifs publiés sur de petits échantillons.

Il est recommandé lorsqu'on fait des méta-analyses de sélectionner uniquement les études sur de grands échantillons.

Pour avoir des résultats fiables il est recommandé d'améliorer les méthodes et augmenter les effectifs.

- Le flux des informations :

Il faut noter qu'il est difficile pour les chercheurs de faire le tri des articles qui sont publiés dans la littérature. En septembre 2013, 462 articles publiés sur l'autisme sont répertoriés dans la base des données PubMed. Quelques recherches présentent des résultats qui ne seront pas répliqués. Pour illustrer l'impact de telles études, un article publié en 2011 indiquait un taux d'héritabilité de l'autisme de 38 % sur un échantillon de 384 autistes. Ces résultats ont fait croire aux personnes non spécialistes que les facteurs génétiques n'étaient pas pertinents. L'année suivante, une étude suédoise sur 11 535 sujets a trouvé un taux d'héritabilité de 88 % pour les TSA. Ces résultats sont conformes avec ceux des années 1970.

Pour éviter ce type de problème, le public non spécialisé devrait lire uniquement les grandes synthèses produites par les institutions telles que l'Inserm et la HAS.

Conclusion

Toutes les hypothèses sur les catégories diagnostiques, sur les causes et sur les interventions pour l'autisme peuvent être testées scientifiquement quelle que soit leur nature et quel que soit leur niveau de description à condition de formuler des hypothèses bien précises pour pouvoir faire des prédictions claires.

Il est recommandé de faire des essais cliniques en psychologie et en psychiatrie en se basant sur les mêmes méthodes scientifiques utilisées en médecine pour pouvoir aider les personnes atteintes de troubles neuro-développementaux, notamment les personnes avec autisme, qui seront les premiers bénéficiaires de ces recherches.

Références

- Baron-Cohen, , Leslie, A.M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21 (1), 37-46.
- Lundström, S, Chang, Z., Råstam, M., Gillberg, C., Larsson, H., Anckarsäter, H., & Lichtenstein, P. (2012). Autism spectrum disorders and autistic like traits: similar etiology in the extreme end and the normal variation. *Archives of General Psychiatry*, 69 (1), 46-52 doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.144.
- Mottron, L. (2003). Une perception particulière. *Cerveau et psycho*, (4) 72-75
- Persico, AM, & Bourgeron, T. (2006). Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends in Neuroscience*, 29 (7), 349-58.
- Ramus, F. (2012). Vraies limites et faux problèmes des classifications internationales des troubles mentaux. Récupéré sur <http://franck-ramus.blogspot.com/2012/05/vraies-limites-et-faux-problemes-des.html>
- Schultz, R.T., Gauthier, I., Klin, A., Fulbright, R.K., Anderson, A.W., Volkmar, F., Skudlarski, P., Lacadie, C., Cohen, D.J., & Gore, J.C. (2000). Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Archives of General Psychiatry*, Apr;57(4):331-40..

Quelques commentaires suscités par la conclusion de l'Université d'automne de l'arapi, faite par Franck Ramus

Jacqueline Nadel, directrice de recherche au CNRS

En conclusion de l'Université d'Automne de l'arapi, fêtant les 30 ans de l'association, Franck Ramus nous a proposé de réfléchir sur 3 questions : Qu'est-ce que l'autisme ? Quelle en est la cause ? Et quels sont les meilleurs moyens de prise en charge ? Les Arapiens baignant dans l'espoir de voir résolues en une heure les 3 questions qui les hantent depuis 30 ans, ont tout d'abord révisé le DSMIV-R et le DSM5, puis ont plongé dans les arcanes de l'épistémologie de la nosographie. Du normal au pathologique, la grande thématique de la psychologie des années 50 portée par Lagache (1949) peut bien être invoquée, rajeunie sur le thème du phénotype élargi, il n'en reste pas moins que les classifications prennent en compte les recouvrements symptomatologiques. La proposition de substituer à la définition comportementale une définition génotypique de l'autisme est déjà en marche comme l'indiquent les remaniements du DSM IV-R conduisant au DSM5. On y viendra évidemment lorsque cette définition sera prête.

A propos des causes possibles de l'autisme, le comportement est traité comme une simple résultante de troubles du fonctionnement cérébral, lui-même à causalité génétique. J'objecterais que l'expérience phénoménologique révélée par le comportement est une cause tout autant qu'une résultante, tant il est vrai que le développement cérébral est tributaire des aspects épigénétiques pour exprimer sa plasticité et que les facteurs génétiques ne s'exprimeraient pas sans expérience. Les troubles du spectre de l'autisme sont développementaux et leurs causes ne sauraient être que la traduction d'une dynamique épigénétique probabiliste entre facteurs génétiques, cérébraux et comportementaux (cf. le modèle développemental trifactoriel de Gottlieb, 2007)

De même une conception scientifique du développement est absente des propositions liées à la question des programmes d'intervention. En effet, l'approche adoptée est celle d'un modèle médical de type pharmacologique puisqu'on y parle de patient (celui qui reçoit l'intervention comme un médicament), de rémission spontanée (une amélioration qui ne devrait rien à l'intervention, en analogie avec une maladie qui tend naturellement vers la guérison), et de résistance au traitement (dans le cas

d'une intervention sans effet, comme le sont certains médicaments sur certains individus). Quel intérêt peut bien avoir une telle approche analogique pour étudier l'efficacité d'un programme d'intervention destiné à combattre un développement déviant ? Le seul intérêt est de prouver et non éprouver une amélioration, d'adopter l'idée d'une évaluation externe dont Franck Ramus suggère que la plupart des cliniciens (mais de quels cliniciens s'agit-il ?) se passent, sur la base d'une intime conviction (« ils savent que ça marche »). Cette intime conviction s'apparente à l'effet Rosenthal consistant à dresser des conclusions biaisées par un a priori. L'observation participante où l'observateur est partenaire de l'interaction qu'il observe ne tient pas la route, nous sommes d'accord. Et nous sommes tous persuadés qu'il faut mesurer objectivement les effets d'un programme d'intervention.

Pour une mesure objective, Franck Ramus propose deux types de comparaisons : comparer un développement avec intervention à un développement spontané, ou comparer un groupe avec un « traitement » X à un groupe bénéficiant d'un autre « traitement » (dit contrôle). Pour justifier le premier type de comparaison, F. Ramus rappelle qu'il ne suffit pas de mesurer une amélioration mais qu'il faut aussi se poser la question de savoir si celle-ci est due à l'intervention ou au développement « normal » (que j'appellerai « spontané » pour éviter l'ambiguïté du terme « normal »). Evidemment, tout développementaliste sait que les enfants quels qu'ils soient ont la fâcheuse tendance de se développer tout seuls : non seulement ils changent de taille, de poids et de pointure de baskets mais ils gagnent des compétences cognitives et particulièrement, dans le cas de l'autisme, des compétences sociales.

Alors il faut, nous propose F. Ramus, chercher à savoir si l'amélioration qu'on observe est supérieure à celle qu'on aurait observée sans le traitement, juste du fait du développement « spontané ». Cette proposition est stupéfiante par la conception du développement qu'elle dévoile : une conception linéaire. Il semble, si l'on en croit cette proposition, que l'on puisse pronostiquer le développement « spontané » en dessinant en pointillé une pente en continuité avec l'évolution qui précède. Il ne reste plus alors

qu'à comparer la pente du développement provoqué à celle du développement spontané inféré, la différence entre les deux, si elle est significative, fournissant la preuve scientifique des effets de l'intervention.

Il y a malheureusement plusieurs problèmes derrière cette proposition et les implicites qu'elle véhicule. Tout d'abord le développement n'est pas linéaire, il est plastique et cette plasticité prend des formes diverses, depuis la vicariance des moyens (Lautrey, 1993 ; Reuchlin, 1978), l'hétérochronie des domaines de développement (Zazzo, 1969), le changement de fonctions des comportements jusqu'à la redescription des situations menant, comme l'a si bien montré Karmiloff-Smith (1992), à réorganiser les solutions. Ces formes de plasticité ouvrent à des régressions, des stagnations, des réorganisations, des pertes de moyens au profit d'autres plus économiques, au gré de rencontres avec des expériences positives ou négatives.

En bref, nous ne sommes pas en retard, nous sommes en lutte. Depuis 30 ans nous luttons pour prendre une place qui nous était refusée.

Bref la soustraction en question est soumise à bien des vicissitudes, qui rappellent la pertinence de l'option moderne pour un modèle développemental probabiliste trifactoriel (génétique, cérébral et expérientiel). Sans compter qu'une intervention n'empêche pas le développement « spontané », elle le module, le « détermine » un peu plus, mais les apprentissages induits peuvent interférer avec un développement « spontané », le freiner ou le seconder. Comment alors mesurer la part de l'induit et du « spontané » dans le produit dynamique réalisé ? Un tel type de mesure relève de l'illusion.

Reste la solution des comparaisons « avant-après » entre le groupe bénéficiant de l'intervention et un groupe contrôle ou un groupe sans intervention, considéré placebo. Franck Ramus nous explique comment gérer ces comparaisons. Il prône l'utilisation apparemment inconnue en psychiatrie et en psychologie françaises (mais de quelle psychologie et de quelle psychiatrie parle-t-il ?) des méthodes scientifiques utilisées en médecine. Selon lui, nous sommes loin d'appliquer ces méthodes en France car « les chercheurs français » (mais de quels chercheurs s'agit-il ?) ne pensent pas éthique de mettre en place un groupe de comparaison, au motif que celui-ci serait privé des bénéfices supposés du groupe expérimental.

Notons d'abord qu'un groupe sans programme d'intervention n'est pas un placebo. Un groupe placebo serait un groupe mis dans la condition de se croire traité alors qu'il ne l'est pas, comme on peut administrer un comprimé inefficace mais déclaré efficace : l'espérance d'effet serait alors contrôlée entre les deux groupes. Si ce cas existait, ce serait de toute façon la seule chose contrôlée. En effet, si l'on veut comparer toutes choses égales d'ailleurs, comme disait Claude Bernard (1865), il faut appairer le nombre de séances d'intervention, leur durée, leur condition, le profil des enfants. Bref il faut contrôler. Est-ce simple ? Si c'était simple, il y aurait pléthore de

ces comparaisons. C'est ce que semble nous dire Franck Ramus en citant 3 201 études en 2012/2013 dont 775 sur l'enfant tout en soulignant notre maigre apport (1,7 % soit 13 pour la France). Pourtant, laissons la parole à Howlin, Magiati et Charman, dans un article paru en 2009 dans l'*American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities* (Dawson, Magiati & Charman, p. 23). Ils écrivent: « *Recent reviews highlight limitations in the evidence base for early interventions for children with autism. We conducted a systematic review of controlled studies of early intensive behavioral interventions for young children with autism. Eleven studies met inclusion criteria (including two randomized controlled trials).* »

Onze études contrôlées d'interventions concernant l'autisme jusqu'en 2009. A moins d'une augmentation exponentielle en 2012/2013 que mes investigations et celles de plusieurs collègues ne valident pas, on ne doit pas parler de la même chose, Franck ?

En bref, nous ne sommes pas en retard, nous sommes en lutte. Depuis 30 ans nous luttons pour prendre une place qui nous était refusée. Nous avons dépensé notre énergie pour exister. Nous avons reconstruit ce que l'on nous détruisait au fur et à mesure. Oui il reste beaucoup à faire. Mais nous avons déjà fait beaucoup et convaincu certains. On peut dresser des bilans négatifs, on peut y adhérer, mais ce qui compte, c'est ce que nous allons faire maintenant. Alors comme dernier commentaire sur la conclusion de 30 ans de lutte : avançons sans plus nous retourner.

Références

- Claude Bernard (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris: Flammarion (Rééd.).
- Howlin, P., Magiati, I., & Charman, T. (2009). Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 114, 1, 23-41.
- Gottlieb, G. (2007). Probabilistic epigenesis. *Developmental Science*, 10, 1, 1-11.
- Karmiloff-Smith, A. (1992). *Beyond modularity*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Lagache, D. (1949). *L'Unité de la Psychologie*. Paris : PUF Quadrige (Rééd.).
- Lautrey, J. (1993). A plea for a pluralistic approach of cognitive development. In R. Case & W. Edelman (Eds.), *The new structuralism in cognitive development: Theory and research in individual pathways* (pp.185-216). Basel: Karger.
- Reuchlin, M. (1978). Processus vicariants et différences individuelles. *Journal de Psychologie*, 2, 133-145.
- Zazzo, R. (1969). *Les déficiences mentales*. Paris : Colin.

*Les apports et les limites
de la nouvelle édition du DSM-5
qui introduit la terminologie de
« troubles du spectre de l'autisme »*

Le DSM-5 est arrivé, et après ?

*René Cassou de Saint Mathurin
psychiatre, La Rochelle, secrétaire général de l'arapi*

Le long chemin de Kanner (et Asperger) au DSM-5

La nouvelle version du DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, traduit de l'anglais : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA, DSM-5, qui fait suite au DSM IV, 1994 et DSM IV TR, 2000) est sortie au mois de mai 2013. Cette arrivée ne s'est pas faite sans débat, principalement de ce côté-ci de l'Atlantique, mais également aux Etats-Unis, notamment autour d'Allan Frances, qui avait participé à la rédaction du DSM-IV, et dont les critiques portaient principalement sur le risque de « pathologiser » des situations ou des comportements « normaux » et d'ouvrir la porte, sous la pression de l'industrie pharmaceutique, à des traitements médicamenteux de ces situations, opinion qui a été largement relayée dans les médias français. Notons que ce débat public a été voulu par les concepteurs eux-mêmes, puisque les « drafts » (les « brouillons ») du DSM-5 ont été mis en ligne dans l'année 2012, avec un appel aux commentaires des lecteurs. Au-delà des polémiques, l'objet de ce texte est de regarder, dans le domaine de l'autisme, ce que cette nouvelle édition apporte, notamment en termes de changements qui vont bien au-delà de l'abandon des chiffres romains des précédentes éditions (DSM III, III-R, IV, IV-TR) pour les chiffres arabes (les révisions intermédiaires de cette nouvelle édition étant désignées comme les révisions d'un logiciel 5.1, 5.2...), que nous détaillerons plus loin. En outre, cette nouvelle version du DSM anticipe très probablement ce que sera la CIM-11 (Classification Internationale des Maladies, publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé, CIM 10, 1994), qui est en cours d'élaboration, et dont une version provisoire peut être trouvée sur ce lien : <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/f/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f437815624>.

En effet les deux classifications, DSM et CIM, sont fortement corrélées et sont la référence en matière de diagnostic de l'autisme, ou encore TED (trouble envahissant du développement, DSM IV et CIM 10) ou encore TSA (trouble du spectre de l'autisme, DSM-5).

Il y a maintenant 70 ans que Léo Kanner a décrit 11 enfants (Kanner 1943), qui présentaient ce qu'il a appelé des « troubles autistique du contact affectif » (*Autistic disturbances of affective contact*). Même si Kanner n'a pas formalisé de critères diagnostiques, tous présentent comme symptômes nucléaires de leurs troubles ce qu'il appelle « aloneness » (et que nous désignons maintenant comme troubles socio-communicatifs) et « sameness » (que nous désignons comme comportement et intérêts répétitifs et restreints) ; il a également pressenti toute l'étendue du spectre autistique (dans sa publication concernant le suivi sur 20 ans des 11 cas de Kanner publiée en 1971). Par exemple, il décrit le cas de Donald T, qui a suivi des études, a travaillé comme caissier dans une banque jusqu'à sa retraite, et a eu une qualité de vie tout à fait satisfaisante, grâce au soutien de sa famille et de la communauté où il vivait. Cependant, la majorité des personnes avec autisme décrites par Kanner présentaient un handicap sévère, et étaient institutionnalisés en hôpital psychiatrique à l'âge adulte. La prééminence des conceptions psychodynamiques qui existaient dans les années 50-60 a conduit à considérer l'autisme comme un trouble correspondant à un retrait actif de l'enfant face à une situation relationnelle insupportable et à le confondre avec la schizophrénie infantile. On connaît bien en France les conceptions de Bettelheim, mais ces conceptions étaient largement représentées outre-Atlantique (M. Malher, L. Despert, L. Bender...) et, Kanner lui-même, après avoir initialement insisté sur le caractère inné du trouble et la distinction claire entre autisme et schizophrénie, soulignera aussi les particularités de la personnalité observées chez les parents (le phénotype élargi) comme pouvant contribuer aux troubles autistiques. Il reviendra finalement sur cette position pour l'abandonner à la fin des années 60¹. De ce fait, ces conceptions psychogéniques de l'autisme ont probablement contribué à figer une représentation de l'autisme comme un trouble (« l'autisme

¹ « And in 1969, Kanner told the first annual meeting of the then National Society for Autistic children "I herewith especially acquit you people as parents" (Feinstein, 2010).

de Kanner ») avec un handicap très sévère de la communication et des interactions sociales.

Néanmoins, à la fin des années 60 et durant les années 70-80, on a assisté à une remise en cause des conceptions psychogéniques de l'autisme, principalement due aux données apportées par les études épidémiologiques, tout d'abord en séparant clairement autisme et psychose (schizophrénie) infantile (Kolvin, 1971) et en montrant l'implication de facteurs génétiques (Folstein et Rutter, 1977)².

Puis c'est l'étude de Camberwell (Wing & Gould, 1979) qui ouvrira la voie des classifications modernes. Cette étude épidémiologique portait sur tous les enfants âgés de moins de 15 ans, nés entre 1956 et 1970 et bénéficiant d'une éducation spécialisée. Lorna Wing et Judith Gould montrent qu'à côté d'enfants présentant un tableau typique d'autisme (4,9/10 000) (autisme « nucléaire ») d'autres enfants (22,5/10 000) partagent avec eux une triade de déficiences caractérisée par des troubles des interactions sociales, de la communication et de l'imagination (activités et intérêts répétitifs et stéréotypés). C'est cette triade qui a conduit à introduire le diagnostic de trouble envahissant du développement (TED) dans le DSM III (1980), afin d'identifier les enfants chez qui ces déficiences étaient présentes, mais qui ne les présentaient pas toutes, ou les présentaient avec un degré de sévérité moindre que dans les formes typiques d'autisme, ou encore chez qui ces troubles étaient mis en évidence à un âge postérieur à celui nécessaire pour faire un diagnostic d'autisme.

Ainsi, on voit bien ce qu'entraîne l'introduction du diagnostic de « trouble envahissant du développement », permettant une meilleure reconnaissance d'enfants dont les troubles sont similaires à ceux d'enfants avec autisme d'une part, mais d'autre part engendrant les problèmes liés au diagnostic de « troubles envahissants du développement non spécifiés » (TED NS = PDD NOS) qui constitue une catégorie assez floue englobant tout ce qui ressemble à l'autisme, sans répondre strictement aux critères diagnostiques de l'autisme.

C'est également à la suite de cette étude que Lorna Wing a introduit le diagnostic de syndrome d'Asperger (en référence aux enfants décrits en 1944 par Hans Asperger) pour distinguer les 6 enfants (sur 35 000) qui présentaient la triade caractéristique mais pas de retard de langage (dans ses aspects formels : phonologique, lexicaux et syntaxiques) et des interactions sociales inadéquates plutôt qu'un retrait social massif.

C'est probablement l'utilisation de ces nouvelles classifications, en permettant aux cliniciens et aux chercheurs de repérer et de diagnostiquer plus finement des enfants

présentant simultanément des troubles qualitatifs des interactions sociales, de la communication et des comportements et intérêts répétitifs et restreints, qui a conduit à une augmentation importante de la prévalence observée. En effet, on est passé en 20 ans d'une prévalence autour de 5/10 000 pour l'autisme typique, et environ 25/10 000 pour les troubles apparentés, à une prévalence estimée à +/- 1% dans les années 2000, cette augmentation de la prévalence s'accompagnant d'une diminution relative de la proportion de sujets présentant un retard mental associé (de 75 % à 25-30 %) (Chakrabarti & Fombonne, 2005).

Du DSM-IV au DSM-5

Le DSM IV :

L'algorithme du DSM-IV pour l'autisme infantile était le suivant :

- Au moins 6 symptômes dans les 3 domaines suivants :
 - Altération qualitative des interactions sociales (au moins 2/4),
 - Altération qualitative de la communication (au moins 1/4),
 - Caractère restreint, répétitif et stéréotypés des comportements, des intérêts et des activités (au moins 1/4).
- Début avant 3 ans ;
- Priorité du diagnostic de syndrome de Rett ou du trouble désintégratif sur le trouble autistique lorsque les critères pour ces troubles étaient présents.

Ces troubles, appartenant à la catégorie des « troubles apparaissant habituellement dans l'enfance » étaient regroupés dans le chapitre « Troubles envahissants du développement » (trouble du spectre de l'autisme), avec 5 troubles distincts : trouble autistique, syndrome d'Asperger, TED non spécifié/ autisme atypique (défini par défaut : *tableaux cliniques qui ne répondent pas aux critères du trouble autistique en raison de l'âge de début, d'une symptomatologie atypique ou limite, ou de l'ensemble de ces critères*), trouble désintégratif de l'enfance, syndrome de Rett.

Les limites de ce modèle catégoriel (c'est-à-dire définissant les troubles mentaux en catégories mutuellement exclusives, à partir de la présence ou de l'absence de certains symptômes) sont apparues :

- l'augmentation de la prévalence a mis en évidence un continuum dans la sévérité des troubles autistiques dans des populations avec des troubles cliniquement repérables (Walker et al., 2004), et sur une répartition continue de « traits autistiques » dans la population générale (Constantino et al., 2004) ;

² Notons que la dernière version de la classification française (CFTMEA R-2000) ne reconnaît pas ces données : « Pour la sous-catégorie 1.0 "Psychoses précoces", apparaît la dénomination conjointe "Troubles envahissants du développement" : l'introduction de cette terminologie est justifiée car, dans l'ensemble, c'est bien la même problématique qui se trouve couverte par les deux termes ; cependant, ceci n'inclut pas une adhésion des pédopsychiatres français aux théories étiologiques réductrices qui ont fait rejeter le concept de psychose, tant par le DSM que par la CIM 10. »

- la distinction entre syndrome d'Asperger et trouble autistique, si elle a eu le mérite d'attirer l'attention des cliniciens sur les personnes avec autisme sans déficience intellectuelle, est apparue comme peu justifiée, ce que L. Wing soulignait déjà dans son article de 1981 (Frith, 2004 ; Macintosh & Dissanayake, 2004) ;
- l'impossibilité de faire le diagnostic de syndrome d'Asperger (puisque'il existe un critère de priorité qui exige que l'on fasse le diagnostic de trouble autistique, plutôt que celui de syndrome d'Asperger lorsqu'une personne répond à la fois aux critères du trouble autistique et du syndrome d'Asperger, ce qui survient dans la presque totalité des cas) (Mayes et al., 2001) ;
- alors que les critères permettaient aux cliniciens de distinguer entre présence ou absence de troubles envahissants du développement, ils ne permettaient pas à des cliniciens experts de faire mieux que le hasard pour faire le diagnostic des différents sous-types de TED (Mahoney et al., 1998). Une étude multicentrique publiée en 2012 et réalisée auprès de centres experts dans le domaine de l'autisme (Lord et al. 2012) a montré des variations considérables de la répartition des diagnostics au sein de chaque sous-type de TED, qui semble en relation avec les particularités des pratiques diagnostiques de chaque centre ;
- la découverte du gène MECP2 et la variété de ses expressions phénotypiques a remis en question la place du syndrome de Rett comme TED spécifique, et renouvelé le débat qui avait eu lieu entre Michael Rutter et Christopher Gillberg lors de l'introduction du syndrome de Rett dans la CIM-10 (Rutter, 1994, Gillberg, 1994) ;
- les études épidémiologiques ont montré le caractère tout à fait exceptionnel du trouble désintégratif de l'enfance.

Le DSM-5 :

Dans le domaine de l'autisme, le DSM-5 introduit de profonds changements :

- les troubles du spectre de l'autisme sont inclus dans les troubles neuro-développementaux avec les déficiences intellectuelles, les troubles de la communication (du langage), le TDA/H (trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité), les troubles spécifiques des apprentissages, les troubles affectant le développement moteur (trouble du développement de la coordination, mouvements stéréotypés, tics) ;
- les catégories du DSM-IV (trouble autistique, trouble désintégratif, syndrome d'Asperger, TED non spécifié) disparaissent au profit d'une seule catégorie : trouble du spectre de l'autisme ;
- le syndrome de Rett disparaît comme TED spécifique (puisque la découverte du gène MECP2 rattache ce syndrome à une cause génétique connue, et a permis l'identification de variants phénotypiques). Bien entendu, cette disparition n'interdit pas de porter le dia-

- gnostic de trouble du spectre autistique, comme on le ferait chez n'importe quel autre patient porteur d'une anomalie génétique (sclérose tubéreuse, X fragile...) ;
- les critères diagnostiques sont modifiés et une évaluation dimensionnelle des symptômes et de leur sévérité est introduite ;
- une nouvelle catégorie est créée : « Trouble socio-communicatif », rattachée au trouble de la communication (langage), pour identifier des patients présentant un trouble socio-communicatif isolé, qui n'est pas associé à des comportements et des intérêts répétitifs et restreints (ce trouble correspond à ce qui est aussi désigné trouble sémantique-pragmatique).

L'algorithme diagnostique du DSM-5 comprend 4 critères A, B, C, D qui doivent tous être remplis.

Les critères A et B concernent les symptômes et sont répartis en 2 facteurs :

- Critère A comportement socio-communicatif,
- Critère B intérêts et activités stéréotypés, qui inclut maintenant les anomalies sensorielles.

Le critère C est un critère d'âge au diagnostic, qui permet d'éviter les problèmes posés pour les enfants, principalement avec un trouble autistique sans déficience intellectuelle, qui arrivent tardivement pour un diagnostic : « *Les symptômes doivent être présents depuis la petite enfance (mais peuvent ne devenir totalement manifestes que lorsque la demande sociale excède les limites des compétences)* ».

Le critère D est un critère de handicap, rendu nécessaire par l'évaluation dimensionnelle de la symptomatologie. Les symptômes doivent être à la fois être présents et constituer un handicap et pas seulement une originalité dans le développement : « *Les symptômes limitent et handicapent à la fois le fonctionnement quotidien* ».

A titre d'exemple, voici les indications pour le critère A (comportement socio-communicatif) :

Déficits persistants dans la communication et les interactions sociales quelles que soient les situations, que l'on ne peut expliquer par un retard global et qui s'expriment dans les 3 domaines suivants :

1. *Déficits dans la réciprocité socio-émotionnelle; allant d'anomalies dans l'interaction sociale et les habiletés conversationnelles, par une réduction du partage des intérêts, des émotions et des affects, jusqu'à un manque total d'interaction sociale.*
2. *Déficits dans les comportements de communication non verbale utilisés dans les interactions sociales; allant d'une mauvaise intégration entre la communication verbale et non-verbale, par des anomalies du contact oculaire et du langage corporel ou un déficit dans la compréhension et l'usage de la communication non verbale, jusqu'à une absence totale d'expression faciale ou de gestes*
3. *Déficits dans l'établissement et le maintien des relations, correspondant au niveau de développement (au-*

delà de celles personnes habituellement en charge de l'enfant) ; allant de difficultés à ajuster son comportement en fonction des différents contextes sociaux en raison de difficultés à partager un jeu d'imagination et à se faire des amis jusqu'à une apparente absence d'intérêt pour autrui.

Le caractère dimensionnel de l'évaluation des symptômes apparaît donc clairement.

Pour le critère B (*Répertoire restreint et répétitif du comportement, des intérêts ou des activités se manifestant par au moins deux des symptômes suivants*), les anomalies sensorielles (qui n'étaient pas mentionnées dans le DSM-IV) sont introduites :

4. *Hyper ou hyporéactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour des aspects sensoriels de l'environnement, (comme une indifférence apparente*

...cette approche dimensionnelle donne une image plus fidèle de la variété de l'expression des troubles autistiques, tout en préservant l'idée d'un noyau commun, qui constitue le handicap autistique.

à la douleur, à la chaleur ou au froid, une réaction négative à certains sons ou textures, un flairage ou une manipulation excessive des objets, une fascination pour les lumières ou les objets en rotation).

Enfin le DSM-5 impose de coter :

- la sévérité, évaluée en fonction du besoin d'accompagnement, et évaluée suivant les deux facteurs qui contribuent au diagnostic (communication sociale et intérêts restreints/comportements répétitifs) avec 3 degrés de sévérité :
 - Niveau 3 : nécessite un accompagnement très important
 - Niveau 2 : nécessite un accompagnement important
 - Niveau 1 : un accompagnement est nécessaire
- l'existence d'une déficience intellectuelle, d'un trouble du langage, ou d'un autre trouble neuro-développemental associé (par exemple, TDAH).
- l'existence d'un facteur génétique, médical ou environnemental connu.

Forces et faiblesses du DSM-5

Le regroupement des 5 sous-catégories de TED en une seule « troubles du spectre de l'autisme » correspond aux données de la recherche, qui montrent la difficulté pour des cliniciens experts à distinguer « autisme, syndrome d'Asperger et TED non spécifié », et paraît mieux adapté à ce que l'on observe dans la pratique clinique quotidienne auprès de personnes avec autisme car cette approche dimensionnelle donne une image plus fidèle de

la variété de l'expression des troubles autistiques, tout en préservant l'idée d'un noyau commun, qui constitue le handicap autistique.

Le regroupement des symptômes en deux domaines rend mieux compte de ce qui est observé cliniquement, en permettant de distinguer ce qui est de l'ordre de l'usage social du langage (troubles pragmatiques), ce qui constitue un usage stéréotypé du langage (ex : écholalie), et ce qui est une atteinte spécifique du langage, comme on peut l'observer dans d'autres troubles du développement, ou les troubles spécifiques du langage, et qui nécessitent des modalités d'interventions différentes (et complémentaires).

La modification de l'algorithme diagnostique et la formulation plus explicite des critères conduit à une meilleure cohérence interne des diagnostics et à une meilleure spécificité. Cette meilleure spécificité s'est-elle faite au prix d'une perte de la sensibilité ?³ Des études reprenant de manière rétrospective des échantillons de population diagnostiqués avec les critères du DSM-IV ont en effet pu faire craindre que près de 40 % des sujets (notamment ceux sans déficience intellectuelle) perdent leur diagnostic avec le DSM-5, et potentiellement l'accès aux services dont ils ont besoin (Mattila et al., 2011 ; Frazier et al., 2012, MacParland et al., 2012 ; Matson et al., 2012 ; Tahery & Perry, 2012 ; Barton et al., 2013 ; Mayes et al., 2013). Certains auteurs ont donc suggéré une modification de l'algorithme diagnostique en diminuant le nombre de symptômes exigés pour le diagnostic, augmentant ainsi la sensibilité. La réduction du nombre de symptômes nécessaires de trois à deux pour le domaine socio-communicatif n'a finalement pas été retenue, car l'utilisation prospective des critères du DSM-5 ne semble finalement pas modifier de manière significative la sensibilité du diagnostic (et donc l'accès aux soins) (Mazefsky et al., 2012 ; Huerta et al., 2012 ; Kent et al. 2013). L'inquiétude d'une inflation des diagnostics avec l'utilisation du DSM-5 est donc injustifiée, mais la poursuite des recherches vérifiant que l'algorithme retenu optimise le rapport sensibilité/spécificité apparaît nécessaire.

La meilleure prise en compte des comorbidités et des pathologies médicales associées, l'évaluation dimensionnelle des symptômes et de la sévérité des troubles en fonction de leurs besoins d'accompagnement semblent devoir se traduire dans les projets individualisés des personnes avec autisme.

Le rattachement des troubles du spectre de l'autisme à la catégorie des troubles neuro-développementaux constitue une reconnaissance des mécanismes et processus qui sous-tendent les troubles du spectre de l'autisme. Au cours des trente dernières années, des données convergentes, issues des recherches en génétique, des travaux d'imagerie, d'électrophysiologie, de neurophysiologie

³ *Sensibilité* : probabilité d'identifier une personne malade au sein de l'ensemble des personnes atteintes (vrais positifs + faux négatifs) ; *spécificité* : probabilité d'identifier une personne non atteinte au sein de l'ensemble des personnes indemnes (vrai négatifs + faux positifs).

et de neuroanatomie, ont confirmé les observations cliniques et les hypothèses neuropsychologiques faites dans les troubles du spectre de l'autisme (Pelphrey et al., 2011 ; Geschwind, 2009 ; Hill & Frith, 2003).

Mais le débat entre « lumpers et splitters », c'est à dire entre ceux qui veulent rassembler en une seule catégorie, et ceux qui souhaitent diviser en plusieurs sous-catégories, n'est pas clos. Même, si pour le clinicien, il y a manifestement intérêt à identifier les besoins communs aux personnes avec autisme, tout en adaptant les interventions aux particularités de chaque individu, la question se pose probablement différemment dans le domaine culturel et politique, et celui de la recherche scientifique. Dans le domaine culturel et politique, l'introduction du concept de syndrome d'Asperger (même si sa validité a été discutable dès l'origine) a permis une meilleure reconnaissance des troubles autistiques et du handicap spécifique associé, et a contribué à une meilleure information et une meilleure acceptation de l'autisme par la société, ainsi qu'une meilleure reconnaissance des besoins de l'ensemble des personnes avec autisme. A l'inverse, cette meilleure visibilité des personnes « Asperger » et la possibilité de faire entendre leur voix ne doit pas faire oublier toutes celles qui présentent un autisme plus sévère, et dont le handicap nécessite pour certaines un accompagnement constant de leur famille et de la communauté.

Dans le domaine de la recherche, il faut aussi pouvoir identifier des populations homogènes, et donc probablement créer des sous-catégories au sein des troubles du spectre de l'autisme. La voie à suivre est probablement celle proposée par Thomas Insel au NIMH (Insel & Landis, 2013), et qui a pu être présentée à tort comme une remise en cause de la validité du DSM-5. Le NIMH propose une classification des troubles psychiatriques (RDoC Research Domain Criteria <http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/nimh-research-domain-criteria-rdoc.shtml>), fondée sur des biomarqueurs. Nous ne disposons pas actuellement de biomarqueurs utiles au diagnostic clinique des troubles du spectre de l'autisme, et c'est même l'impossibilité de pouvoir distinguer les différentes sous-catégories de TED en fonction des données génétiques, neurophysiologiques, d'imagerie, etc., qui valide la possibilité de regrouper ces troubles dans le spectre de l'autisme. Dans le même temps, la recherche sur les biomarqueurs dans le domaine de l'autisme est extrêmement active : la balle est donc maintenant dans le camp des chercheurs qui doivent identifier les biomarqueurs associés à certains troubles du spectre de l'autisme. Le DSM-5 a échoué dans son projet de fonder une classification des troubles psychiatriques sur des biomarqueurs, et nous devons donc pour l'instant nous satisfaire pour la pratique clinique d'un outil en devenir, imparfait mais nécessaire (en attendant un DSM-x ou une CIM-x reposant sur des biomarqueurs des troubles psychiatriques, les paris sont ouverts sur la valeur de x...).

Enfin, le trouble socio-communicatif (*social (pragmatic) communication disorder*) qui a été introduit pour décrire des patients présentant des troubles socio-communicatifs

analogue à ceux rencontrés dans les troubles du spectre de l'autisme, en l'absence de comportements répétitifs et restreints, pose la question de sa validité et de sa spécificité vis-à-vis des troubles du spectre de l'autisme et des troubles spécifiques du langage. La validité et la place de ce trouble devront être précisées (Norbury, 2013 ; Gibson et al., 2013)

Si les données manquent pour que la dimension « neuro » ainsi que des biomarqueurs puissent clairement contribuer au diagnostic dans le DSM-5, reste la dimension développementale que l'on peut appréhender à travers :

- **les signes précoces** (avant les 3 ans de l'enfant) On sait que pour environ 1/3 des cas, les troubles du spectre de l'autisme font suite à une régression autour de la deuxième année (Barger, 2013), et que pour l'ensemble des enfants présentant un trouble du spectre de l'autisme, la symptomatologie va évoluer au cours de la première enfance (Yirmiya & Charman 2010). Pour permettre le diagnostic précoce, ne devrait-on disposer de critères diagnostiques en fonction du développement (à défaut de pouvoir identifier des bio-électro-marqueurs faciles à recueillir - EEG, Tierney et al. 2013 -, des observations comportementales quantifiées, traduisant les anomalies du neuro-développement sous-jacent – par exemple eye tracking, auraient probablement leur place) ;

Dans le domaine de la recherche, il faut aussi pouvoir identifier des populations homogènes, et donc probablement créer des sous-catégories au sein des troubles du spectre de l'autisme.

- **les trajectoires individuelles de développement** (Fein et al., 2013 ; Howlin et al., 2014, Russell, 2012). Dans quelle mesure les classifications diagnostiques actuelles nous aident-elles à décrire ces trajectoires, à les prévoir si possible et à planifier l'accompagnement des personnes avec autisme pour leur permettre une qualité de vie acceptable ?

- **l'âge et le genre**. Il existe un déséquilibre important dans la recherche et l'offre de services en fonction de l'âge, et les avancées du DSM-5 (troubles autistiques envisagés dans une perspective dimensionnelle, modification du critère d'âge) doivent pouvoir être traduites en projets de recherche et d'accompagnement auprès d'adultes avec autisme. De la même façon, il existe peu d'études en fonction du genre : alors que le sexe ratio est de 1 fille pour 4 garçons dans une population clinique, avec des filles qui ont souvent une déficience intellectuelle plus importante et une moins bonne évolution, le sex-ratio observé dans des études en population générale est plus faible (1/2) (Kim et al., 2011 ; Russell et al., 2010), et conduit à penser que les filles pourraient présenter moins de comportements répétitifs et moins de difficultés à l'école et donc être sous-

diagnostiqués (Mandy et al., 2012).

Ces différents points sont abordés dans le texte de cette édition du DSM et méritent de trouver toute leur place dans les versions futures de la classification.

En guise de conclusion, reprenons le titre d'un récent éditorial du *Journal of Child Psychology and Psychiatry* (Stringaris, 2013) « *The new DSM is coming-it needs tough love...* »⁴. Au-delà des critiques qui peuvent être faites sur le caractère réducteur de ces classifications, reconnaissons également leur force : s'appuyant sur des données empiriques, elles peuvent être évaluées et permettre au chercheur comme au clinicien d'en connaître les limites : « *il vaut mieux ignorer absolument où l'on est, et savoir qu'on l'ignore, que de se croire avec confiance où l'on n'est pas* » (Cassini, 1722).

Ne rejetons donc pas le DSM pour ce qu'il n'est pas, mais reconnaissons ce travail collectif qui donne aux cliniciens un outil utilisable au quotidien pour le diagnostic, permettant ainsi aux personnes avec autisme d'accéder aux services et aux soins qui leur sont nécessaires, intégrant les données récentes dans le domaine de l'autisme et ne le considérons pas comme un outil figé, mais comme un guide qui évoluera avec les apports de la recherche clinique et fondamentale.

Bibliographie

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.

Barton, M., Robins, D., Jashar, D., Brennan, L., & Fein, D. (2013). Sensitivity and Specificity of Proposed DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder in Toddlers. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(5): 1184-1195.

Chakrabarti, S. & Fombonne, E. (2005). Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *The American journal of psychiatry*, 162(6): 1133-1141.

Fein, D., Barton, M., Eigsti, I.M., Kelley, E., Naigles, L., Schultz, R.T., Stevens, M., Helt, M., Orinstein, A., Rosenthal, M., Troyb, E. & Tyson, K. (2013). Optimal outcome in individuals with a history of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2): 195-205.

Feinstein, A. (2010). *A History of Autism: Conversations with the Pioneers*. New York: Wiley.

Frazier, T.W., Youngstrom, E.A., Speer, L., Embacher, R., Law, P., Constantino, J., Findling, R.L., Hardan, A.Y., & Eng, C. (2012). Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(1): 28-40 e23.

Frith, U. (2004). Emmanuel Miller lecture: confusions and controversies about Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(4): 672-686.

Geschwind, D.H. (2009). Advances in autism. *Annual review of medicine*, 60: 367-380.

Gibbs, V., Aldridge, F., Chandler, F., Witzlsperger, E. & Smith, K. (2012). Brief report: an exploratory study comparing diagnostic outcomes for autism spectrum disorders under DSM-IV-TR with the proposed DSM-5 revision. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(8): 1750-1756.

Gibson, J., Adams, C., Lockton, E., & Green, J. (2013). Social communication disorder outside autism? A diagnostic classification approach to delineating pragmatic language impairment, high functioning autism and specific language impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(11): 1186-1197.

Gillberg, C. (1994). Debate and argument: having Rett syndrome in the ICD-10 PDD category does not make sense. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(2): 377-378.

Greaves-Lord, K., Eussen, M.L., Verhulst, F.C., Minderaa, R.B., Mandy, W., Hudziak, J.J., Steenhuis, M.P., de Nijs, P.F., & Hartman, C.A. (2013). Empirically Based Phenotypic Profiles of Children with Pervasive Developmental Disorders: Interpretation in the Light of the DSM-5. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Aug;43(8):1784-97. doi: 10.1007/s10803-012-1724-4.

Hill, E.L. & Frith, U. (2003). Understanding autism: insights from mind and brain. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 358(1430): 281-289.

4 Une traduction littérale est difficile, l'auteur suggère qu'il faut l'adopter, sans lui faire de cadeau : « Qui aime bien, châtie bien ».

- Howlin, P., Savage, S., Moss, P., Tempier, A., & Rutter, M. (2014). Cognitive and language skills in adults with autism: a 40-year follow-up. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(1): 49-58.
- Hudziak, J.J., & Novins, D.K. (2012). Proposed criteria for autism spectrum disorder in the DSM-5. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(4): 343.
- 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.
- Insel, T.R., & Landis, S.C. (2013). Twenty-five years of progress: the view from NIMH and NINDS. *Neuron*, Oct 30;80(3):561-7. doi: 10.1016/j.neuron.2013.09.041.
- Kanner, L. (1971). Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *Journal of autism and childhood schizophrenia*, 1(2): 119-145.
- Kaufmann, W. E. (2012). DSM-5: The New Diagnostic Criteria For Autism Spectrum Disorders. Téléchargé de <http://www.autismconsortium.org/symposium-files/WalterKaufmannAC2012Symposium.pdf>
- Kent, R.G., Carrington, S.J., Le Couteur, A., Gould, J, Wing, L., Maljaars, J., Noens, I., van Berckelaer-Onnes, I. & Leekam, S.R. (2013). Diagnosing Autism Spectrum Disorder: who will get a DSM-5 diagnosis? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(11): 1242-1250.
- Kim, Y.S., Leventhal, B.L., Koh, Y.J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E.C., Cheon, K.A., Kim, S.J., Kim, Y.K., Lee, H., Song, D.H., & Grinker, R.R. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*, 168(9): 904-912.
- Kolvin, I. (1971). Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *British Journal of Psychiatry*, 118(545): 381-384.
- Lai, M.-C., Lombardo, M.V., Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S. (2013) Subgrouping the Autism "Spectrum": Reflections on DSM-5. *PLoS Biol* 11(4): e1001544. doi:10.1371/journal.pbio.1001544.
- Lauritsen, M. B. (2013). Autism spectrum disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry*, Feb;22 Suppl 1:S37-42. doi: 10.1007/s00787-012-0359-5.
- Lord, C., Petkova, E., Hus, V., Gan, W., Lu, F., Martin, D.M., Ousley, O., Guy, L., Bernier, R., Gerds, J., Algermissen, M., Whitaker, A., Sutcliffe, J.S., Warren, Z., Klin, A., Saulnier, C., Hanson, E., Hundley, R., Piggot, J., Fombonne, E., Steiman, M., Miles, J., Kanne, S.M., Goin-Kochel, R.P., Peters, S.U., Cook, E.H., Guter, S., Tjernagel, J., Green-Snyder, L.A., Bishop, S., Esler, A., Gotham, K., Luyster, R., Miller, F., Olson, J., Richler, J. & Risi, S. (2012). A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 69(3): 306-313.
- Lohr, W.D. (2012). DSM-5 and Autism. Changes are in the air. Téléchargé de <http://louisville.edu/education/kyautismtraining/videos/DSM-5%20autism.pdf>
- Macintosh, K.E. & Dissanayake, C. (2004). Annotation: The similarities and differences between autistic disorder and Asperger's disorder: a review of the empirical evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(3): 421-434.
- Mahoney, W. J., Szatmari, P. MacLean, J.E. Bryson, S.E. Bartolucci, G., Walter, S.D. Jones, M.B. & Zwaigenbaum, L. (1998). Reliability and accuracy of differentiating pervasive developmental disorder subtypes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(3): 278-285.
- Mandy, W. P., Charman, T. & Skuse, D. H. (2012). Testing the construct validity of proposed criteria for DSM-5 autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(1): 41-50.
- Martin, A. (2013). The new definition of ASD (DSM5). Vidéo à <https://imfar.confex.com/imfar/2013/webprogram/Session2755.html>
- Matson, J.L., Hattier, M.A. & Williams, L.W. (2012). How does relaxing the algorithm for autism affect DSM-V prevalence rates? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(8): 1549-1556.
- Matson, J. L., Kozlowski, A.M., Hattier, M. A., Horovitz, M. & Sipes, M. (2012). DSM-IV vs DSM-5 diagnostic criteria for toddlers with autism. *Developmental neurorehabilitation*, 15(3): 185-190.
- Mattila, M. L., Kielinen, M., Linna, S.L., Jussila, K., Ebeling, H., Bloigu, R., Joseph, R.M., & Moilanen, I. (2011). Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(6): 583-592 e511.
- Mayes, S.D., Black, A. & Tierney, C.D. (2013). DSM-5 under-identifies PDDNOS: Diagnostic agreement between the DSM-5, DSM-IV, and Checklist for Autism Spectrum Disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(2): 298-306.
- Mayes, S., Calhoun, D.S.L., & Crites, D.L. (2001). Does DSM-IV Asperger's disorder exist? *Journal of abnormal child psychology*, 29(3): 263-271.
- Mazefsky, C.A., McPartland, J.C., Gastgeb, H.Z. & Minshew, N.J. (2013). Brief Report: Comparability of DSM-IV and DSM-5 ASD Research Samples. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, May;43(5):1236-42. doi: 10.1007/s10803-012-1665-y.
- McPartland, J.C., Reichow, B., & Volkmar, F.R. (2012). Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(4): 368-383.
- Norbury, C.F. (2013). Practitioner Review: Social (pragmatic) communication disorder conceptualization, evidence and clinical implications. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Oct 9. doi: 10.1111/jcpp.12154.
- Norbury, C.F. (2013). Practitioner Review: Social (pragmatic) communication disorder conceptualization, evidence and clinical implications. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Oct 9. doi: 10.1111/jcpp.12154.
- Pelphrey, K.A., Shultz, S., Hudac, C.M., & Vander Wyk, B.C. (2011). Research review: Constraining heterogeneity: the social brain and its development in autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(6): 631-644.
- Pina-Camacho, L., Villero, S., Fraguas, D., Boada, L., Janssen, J., Navas-Sanchez, F.J., Mayoral, M., Llorente, C., Arango, C. & Parellada, M. (2012). Autism spectrum disorder: does neuroimaging support the DSM-5 proposal for a symptom dyad? A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging studies. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(7): 1326-1341.

- Russell, G., Ford, T., Steer, & Golding, J. (2010). Identification of children with the same level of impairment as children on the autistic spectrum, and analysis of their service use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(6): 643-651.
- Rutter, M. (1994). Debate and argument: there are connections between brain and mind and it is important that Rett syndrome be classified somewhere. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(2): 379-381.
- Stringaris, A. (2013). Editorial: The new DSM is coming--it needs tough love. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(5): 501-502.
- Taheri, A. & Perry, A. (2012). Exploring the proposed DSM-5 criteria in a clinical sample. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(9): 1810-1817.
- Tanguay, P.E. (2011). Autism in DSM-5. *American Journal of Psychiatry*, 168(11): 1142-1144.
- Tierney, A.L., Gabard-Durnam, L., Vogel-Farley, V., et al. Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2012;7(6):e39127.
- Tsai, L.Y. (2012). Sensitivity and specificity: DSM-IV versus DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *American Journal of Psychiatry*, 169(10): 1009-1011.
- Turygin, N., J. L. Matson, J. Beighley and H. Adams (2013). The effect of DSM-5 criteria on the developmental quotient in toddlers diagnosed with autism spectrum disorder. *Developmental neurorhabilitation*, 16(1): 38-43.
- Via, E., Radua, J., Cardoner, N., Happe, F. & Mataix-Cols, D. (2011). Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder? *Archives of general psychiatry*, 68(4): 409-418.
- Volkmar, F.R., Reichow, B., & McPartland, J. (2012). Classification of autism and related conditions: progress, challenges, and opportunities. *Dialogues in clinical neuroscience*, 14(3): 229-237.
- Walker, D.R., Thompson, A., Zwaigenbaum, L., Goldberg, J., Bryson, S.E., Mahoney, W.J., Strawbridge, C.P., & Szatmari, P. (2004). Specifying PDD-NOS: a comparison of PDD-NOS, Asperger syndrome, and autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(2): 172-180.
- Wilson, C.E., Gillan, N., Spain, D., Robertson, D., Roberts, G., Murphy, C., Maltezos, S., Zinkstok, J., Johnston, K., Dardani, C., Ohlsen, C., Deeley, P.Q., Craig, M., Mendez, M., Happé, F., & Murphy, D.M. (2013). Comparison of ICD-10R, DSM-IV-TR and DSM-5 in an Adult Autism Spectrum Disorder Diagnostic Clinic. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(11): 2515-2525.
- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological medicine*, 11(1): 115-129.
- Wing, L. & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9(1): 11-29.
- Yirmiya, N., & Charman, T. (2010). The prodrome of autism: early behavioral and biological signs, regression, peri- and post-natal development and genetics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(4): 432-458.

Christopher Gillberg est un chercheur reconnu depuis des décennies. Au début du congrès IMFAR (International Meeting For Autism) organisé par l'INSAR en mai dernier à San Sebastian en Espagne, le président de séance, Thomas Bourgeron, l'a présenté en des termes très élogieux : « *dans mon cerveau, de nombreuses synapses lui sont dédiées* ». C'est dire si Christopher Gillberg est une personnalité du monde de l'autisme et, au moment où paraissent les critères du DSM-5, il s'est interrogé sur la définition de ce trouble dans sa conférence au titre accrocheur « *How severe is autism – really ?* »

L'autisme est-il vraiment si grave ?

« **J**e vais faire de mon mieux pour vous choquer, au moins un peu, en affirmant que l'autisme ne représente peut-être qu'une toute petite partie d'un vaste tableau, que l'autisme n'est peut-être pas aussi sévère que nous souhaiterions qu'il le soit. Je considère bien sûr que l'autisme est un problème pertinent. Cependant aujourd'hui nous disposons d'arguments qui devraient nous conduire à refocaliser notre énergie afin de ne plus réfléchir uniquement à l'autisme, mais plutôt à l'ensemble des troubles neurodéveloppementaux qui l'accompagnent. »

« *Nature never draws a line without smudging it.* »
 (« *La nature ne tire jamais un trait sans l'estomper.* »)
 Lorna Wing

Où placer les frontières ?

On a souvent tendance à penser l'autisme comme une pathologie distincte, et pourtant les cas d'autisme pur sont extrêmement rares. Pour illustrer la difficulté à définir la ligne de démarcation entre le normal et le pathologique, Christopher Gillberg s'appuie sur des études épidémiologiques menées par son équipe du « Gillberg Neuropsychiatry Centre » (www.gnc.gu.se) en Suède. Le premier exemple est tiré d'une étude menée à Bergen sur plus de 9 500 enfants de 7 à 9 ans (Posserud et al., 2009) avec comme outil le ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire, Ehlers et al., 1999) rempli par les enseignants et les parents. Quelques milliers d'enfants n'ont aucun signe d'autisme, un millier présente un signe d'autisme, encore un millier ont 2 signes d'autisme, etc. jusqu'à 42 symptômes d'autisme, sur un maximum possible de 54, présents chez un tout petit nombre d'enfants. C'est une courbe de distribution normale sans coupure nette entre la pathologie et la norme. On y voit aussi que l'autisme est plus fréquent chez les garçons que chez les filles, bien que cette tendance soit moins nette lorsque le questionnaire est rempli par les parents. Ce questionnaire est celui le plus fréquemment utilisé pour dépister l'autisme chez les enfants d'âge scolaire.

Le deuxième exemple est une étude menée en Suède avec le questionnaire A-TAC (Hansson et al., 2005), visant à dépister l'autisme, les tics, les TDAH (trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité) et autres comorbidités, auprès d'une grande cohorte de jumeaux (Anckarsäter et al., 2011). Lorsqu'on regarde les résultats sur 19 131 jumeaux, on retrouve le même type de distribution sans coupure nette entre le développement typique et la pathologie (Larsson, et al. 2005).

Dans la première étude citée, une population importante présente des signes d'autisme. Si on considère qu'un score de 10 ou plus sur l'ASSQ rempli par les enseignants représente une suspicion d'autisme, 8 % de la

population se retrouvent dans ce groupe « à risque ». Si on utilise plutôt un score de 15, environ 3 % seraient atteints d'autisme. Mais le diagnostic n'a été posé que chez 0,6 % des enfants. Ainsi seulement 1 enfant sur 5 ayant reçu un score évocateur d'« autisme » en serait vraiment atteint.

A partir de 1943 (avec Léo Kanner), et plus particulièrement avec Michael Rutter vers 1994, l'autisme, considéré comme un trouble spécifique, le mieux défini et le plus clairement délimité en pédopsychiatrie, et aussi le plus sévère. En 1983, l'équipe de Christopher Gillberg a démontré que les traits autistiques étaient très fréquents dans la population générale, chez les enfants présentant un TDAH, et plus particulièrement chez ceux qui présentaient un TDAH et une dyspraxie. Ainsi il y a 30 ans déjà cette équipe a démontré que 0,7 % des enfants de 7 ans présentaient un autisme. Lorsque les gens parlent aujourd'hui d'une épidémie, ces études anciennes les contredisent. Le taux d'autisme dans la population générale y était déjà exactement le même qu'aujourd'hui.

Conférence de
Christopher Gillberg
 Professeur de psychiatrie de l'enfant
 et de l'adolescent
 à l'Université de Göteborg, Suède
 Résumé par **Virginie Schaefer**,
 secrétariat de l'**arapi**

« *All the lonely people, where do they all come from?* »
(« *Tous ces gens seuls, d'où viennent-ils ?* »)
Les Beatles (John Lennon, Paul McCartney),
« *Eleanor Rigby* »

Un spectre de l'empathie ?

Depuis de longues années Wing et Gillberg proposent un continuum ou spectre de l'autisme. Avec Mary Coleman, Gillberg avait même proposé plusieurs spectres de l'autisme, ensuite « plusieurs variétés d'autismes ». Aujourd'hui « autisme » s'emploie au pluriel : « autismes ».

Il ne s'agit pas d'un spectre, il s'agit de centaines de spectres, le spectre de la délétion 22q11, le spectre du 22q13, le spectre de la sclérose tubéreuse, le spectre de l'X-fragile, le spectre du 16p, etc. Le concept de spectre unique de l'autisme n'est pas pertinent, même si en analysant des quantités importantes de données sur de grandes populations, les symptômes semblent se situer sur un spectre. Les problèmes sous-jacents ne forment pas un spectre unique.

Il y a presque 25 ans, en 1991, les équipes de Gillberg ont proposé que l'autisme soit un spectre de compétences à l'empathie et que certaines variantes de ce « trouble » puissent être qualifiées de légères, de modérées ou de sévères. Cette hypothèse a été méprisée par beaucoup (Gillberg, 1992 ; Wing et al., 2011).

Que penser de ces personnes : Hans Christian Anderson, Sir Arthur Conan-Doyle, Alain Robbe-Grillet, Emmanuel Kant, Ludwig Wittgenstein, Albert Einstein, Bela Bartok, Eric Satie, Anton Bruckner, Wassili Kandinsky, Paul Klee, Edward Hopper ou Stanley Kubrick ? Ont-elles des points communs ? Qui le sait ? Christopher Gillberg avoue son ignorance. Mais de nombreux auteurs suggèrent qu'elles ont toutes des traits autistiques marqués.

« Tous ces gens seuls... » Ces personnes étaient certainement solitaires, mais d'où venaient-elles ? Avaient-elles de l'autisme ? Étaient-elles sévèrement handicapées ? Ludwig Wittgenstein, par exemple, a eu effectivement des difficultés importantes mais il a pourtant déclaré : « dites à tous que j'ai eu une vie fantastique ! ».

Et si l'autisme n'expliquait pas tout ?

« Je propose d'éviter dorénavant de se focaliser uniquement sur l'autisme. Dès qu'il s'agit d'une personne 'avec autisme', il faudrait se demander si chez elle l'autisme est vraiment la seule difficulté et même si ce trouble est vraiment le plus sévère qu'elle présente. »

Christopher Gillberg lance le concept d'« ESSENCE » (*Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations*, syndromes précoces symptomatiques requérant des examens cliniques neuro-développementaux, Gillberg, 2010) pour souligner le fait que ce qui est perçu comme un syndrome est simplement un ensemble de symptômes qui apparaissent ensemble.

Ces troubles, qui surviennent avant l'âge de 5 ans, pré-sagent pour l'avenir des difficultés scolaires, addictions, troubles psychiatriques, problèmes d'empathie ou un style de vie a-social. Par ordre de prévalence, ce groupe de syndromes comprend les TDAH (5-7 %), les troubles du langage (5 %), la dyspraxie (5 %), la déficience intellectuelle (2 %), les troubles du spectre de l'autisme, qui n'arrivent donc qu'en 5^e place, (1,2 %), les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), tics et syndrome de Tourette (1 %), les syndromes phénotypiques comportementaux liés à une mutation génétique... Chacun de ces derniers syndromes est rare, avec une prévalence entre 1 enfant sur 2 000 et 1 enfant sur 20 000, mais pris ensemble ils touchent environ 1 % de la population générale. Cette proportion augmentera au fur et à mesure lorsque nous comprendrons davantage les mécanismes génétiques et physiopathologiques à l'origine de ces nombreux troubles. Suivent l'épilepsie, plus particulièrement le syndrome de Landau-Kleffner et les convulsions fébriles répétées qui sont un signe d'alerte d'un syndrome précoce sous-jacent (0,6 %), et le trouble réactionnel de l'attachement (0,5-1 %). Ce dernier trouble a été longtemps considéré comme tout à fait indépendant du cerveau, bien que toutes les études menées ont démontré que le cerveau est toujours impliqué. Si on tient compte des comorbidités, il est évident que ce trouble réactionnel est souvent associé à d'autres : des troubles pragmatiques du langage, des traits autistiques, un TDAH, une dyspraxie, une déficience intellectuelle... Comme les autres troubles du groupe « ESSENCE ». Enfin, il n'est pas certain que le syndrome appelé PANS (*Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome*, syndrome neuropsychiatrique à début aigu chez l'enfant) fasse partie de ces « ESSENCE » mais il existe bien un groupe d'enfants qui, vers l'âge de 5 ans ou un peu plus, développe de façon soudain des symptômes associés au TDAH, aux troubles de langage, etc.

Pour illustrer cette proximité des troubles du groupe et le chevauchement des symptômes, Gillberg définit deux syndromes :

Qu'est-ce que l'autisme ? Selon Gillberg : les « autismes » sont un groupe de troubles d'origine multifactorielle qui, lorsqu'ils sont handicapants, sont TOUJOURS associés à d'autres troubles développementaux neurologiques (troubles spécifiques du langage, dyspraxie, TDAH, tics, TOC, épilepsie et autres troubles médicaux) et il existe presque autant de causes qu'il existe de cas. Les « cas » sans comorbidité ne sont ni repérés durant leurs jeunes années, ni handicapants, bien que ces personnes soient parfois considérées comme des « solitaires », « originaux », « geeks », voire « génies ». Le fonctionnement synaptique et les gènes Clock¹ jouent un rôle important dans les cas handicapants mais les facteurs environnementaux (prématurité, syndrome d'alcoolisation fœtale, exposition à des toxines, infections, traumatismes, carence en vitamine D...) contribuent à la présentation clinique, et y sont fréquemment associés, pouvant

1 Les gènes Clock (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) code un facteur de transcription qui régule la persistance et la période des rythmes circadiens.

même être parfois à l'origine de l'autisme. Des anomalies ou variations des réseaux neuronaux par défaut et de la connectivité sont presque toujours mises en évidence. Un déficit de la perception sociale des visages, lié à des régions cérébrales spécifiques, existe dans un sous-groupe important. Des troubles de l'éveil et du sommeil peuvent être fréquents. Aucune frontière nette ne sépare l'autisme des traits autistiques, ni ne sépare les traits autistiques de la « normalité ». Qu'il soit handicapant ou non, l'autisme ne disparaît jamais, il perdure toute la vie. Le degré du handicap, par contre, peut fluctuer au fil des années. Il est en général un « effet » des comorbidités davantage que de l'autisme comme tel.

Qu'est-ce que le TDAH ? Selon Gillberg : le TDAH est le plus souvent d'origine génétique et, lorsqu'il est handicapant, est presque TOUJOURS associé à d'autres troubles (troubles oppositionnel avec provocation, dyspraxie, déficience intellectuelle, tics, Tocs, TSA, anxiété, épilepsie). Donc le tableau est assez similaire à ce qu'on voit pour l'autisme. Lorsqu'on reçoit un « cas » dans un service, il ne s'agit pas d'un TDAH mais d'une association de plusieurs troubles. Si un « cas » d'autisme ou de TDAH se présente avant l'âge de 5 ans, il n'est jamais, et vraiment jamais, « pur ».

Dans le TDAH, des symptômes similaires surviennent suite à des formes variées de dysfonctionnement cérébral, provoqués par des causes environnementales (prématurité, syndrome d'alcoolisation fœtale, exposition à des toxines, infections ou, récemment évoquée, carence en vitamine D...) avec ou sans prédisposition génétique. Le développement du cerveau est atypique chez les enfants atteints de TDAH. Des données récentes suggèrent l'implication d'une anomalie des systèmes de récompense liés à la dopamine. Des anomalies ou variations des réseaux neuronaux par défaut et de la connectivité sont impliquées. Les fonctions exécutives sont déficientes mais ces anomalies ne sont pas toujours repérées avec les tests standard. Des troubles de l'éveil et du sommeil peuvent être fréquents dans un sous-groupe. Chez beaucoup la perception des erreurs est déficiente. Le TDAH et les TSA sont liés dans certaines familles. Les troubles bipolaires et le TDAH le sont peut-être dans d'autres. Le syndrome de Tourette et le TDAH le seraient aussi dans d'autres. Il n'y a pas de frontière nette entre le TDAH et la « normalité ». Alors, si on parle du spectre de l'autisme, il faudrait aussi parler du spectre du TDAH. Le TDAH ne disparaît pas, les symptômes restent présents tout au long de la vie, mais le degré du handicap peut fluctuer au fil des années.

Et alors le concept « ESSENCE » ?

De quoi se plaignent les parents ? Les parents amènent les enfants présentant ces associations de troubles en consultation chez un orthophoniste, un pédopsychiatre, un neuropédiatre, un pédiatre, un généticien, un psychologue... Quels sont les premiers symptômes qui amènent une famille à consulter pour un enfant de moins de 5 ans ? Un retard de développement global, un développement anor-

mal de la coordination ou de la perception, des troubles de la communication et du langage, une hyperactivité ou une impulsivité, un déficit de l'attention ? Il peut s'agir d'un enfant qui n'écoute pas, qui ne semble pas entendre. Mais en testant on voit qu'il entend. Dans ce cas il faut toujours penser à un TDAH ou à un TSA. Les familles consultent aussi pour des troubles de l'interaction ou de la réciprocité sociale, des troubles du comportement comme la résistance au changement, observés même chez des enfants de moins d'un an. Aujourd'hui des parents demandent même si leur enfant est autiste. Parfois il existe des tics ou des TOC bien que ces symptômes soient rares avant l'âge de 5

ans. De plus en plus souvent les troubles de l'humeur ou une dysrégulation émotionnelle sont les symptômes évoqués, surtout lorsque l'enfant présente un TDAH. Des troubles du sommeil et de l'alimentation qui durent depuis plus de 6 mois sont aussi signalés.

Alors quels sont les signes précoces de l'autisme ? A partir d'études prospectives et d'études rétrospectives menées sur des vidéos, des troubles de la coordination motrice durant la première année sont vraisemblablement les premiers signes. Suivent les troubles de la perception et du comportement, des mouvements répétitifs chez au moins 80 % des enfants, des troubles du langage, une absence de réaction à son propre prénom. Ce dernier symptôme est plus fréquemment évoqué chez les enfants américains qu'en Suède ; le laboratoire de Gillberg n'a pas pu répliquer ce résultat chez une cohorte suédoise. Serait-ce un effet du style de communication des Américains qui mentionnent sans cesse le prénom de leur interlocuteur ? L'initiation de l'attention conjointe est peut-être un marqueur très significatif. L'hyperactivité et l'impulsivité sont aussi très fréquentes chez les jeunes enfants avec autisme. L'hypoactivité est signalée dans 10 à 25 % des cas. Des troubles du sommeil sont présents chez 40 % des enfants, de la sélectivité alimentaire et autres troubles de l'alimentation dans 50 % des cas, un retard global du développement dans 20 %, des sautes d'humeur importantes dans 10 %.

Dans le TDAH on voit exactement les mêmes problèmes sauf l'absence d'initiation de l'attention conjointe qui n'a pas été identifiée comme un signe spécifique de ce trouble, mais on ne l'a peut-être simplement pas cherché dans ce contexte.

Il faut souligner l'impossibilité actuelle de distinguer, chez un très jeune enfant, un TSA d'un TDAH en observant les premiers symptômes.

Combien de personnes sont atteintes des syndromes précoces ESSENCE ? Au moins 10 % des enfants de moins de 18 ans sont atteints par un « trouble neuropsychia-

Aucune frontière nette ne sépare l'autisme des traits autistiques, ni ne sépare les traits autistiques de la « normalité ». Qu'il soit handicapant ou non, l'autisme ne disparaît jamais, il perdure toute la vie.

trique neurodéveloppemental » ou l'ont été pendant leur enfance. La moitié de ces personnes ont été repérées avant l'âge de 6 ans et plus de la moitié aurait toujours des difficultés à l'âge adulte.

Le chevauchement, la comorbidité et la coexistence sont la règle. Un problème ne survient jamais de façon isolée. Plus haut il a été question d'autisme et de TDAH mais cette situation est commune à l'ensemble des syndromes neurodéveloppementaux. Par exemple lorsqu'un enfant est amené en consultation pour un syndrome de Tourette, il présente toujours d'autres troubles : TDAH, troubles obsessionnels compulsifs, dépression, anxiété mais sûrement davantage qu'un simple problème de tics, sinon il ne serait pas venu en consultation.

« C'est le point le plus important de cette conférence : les patients sont adressés aux services spécialisés parce qu'ils présentent des comorbidités. Ils ne consulteraient pas s'ils n'avaient qu'un seul problème. »

Si on examine leur histoire, la plupart ont présenté des symptômes avant l'âge de 5 ans. Les filles ne sont souvent identifiées qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte et portent la plupart du temps un diagnostic hors « ESSENCE » : dépression, anxiété, difficultés relationnelles familiales.

***Le chevauchement,
la co-morbidité
et la coexistence sont la règle.
Un problème ne survient
jamais de façon isolée.***

Des études de population basées sur les archives suédoises démontrent que plus de la moitié des adultes atteints d'un trouble psychiatrique chronique ont présenté plus jeune un

trouble « ESSENCE » : autisme, TDAH, syndrome de Tourette, déficience intellectuelle, troubles du langage. Donc la psychiatrie adulte devra tenir compte de ces difficultés qui ne sont pas du seul ressort de ceux qui travaillent sur le développement ou en pédiatrie (Gillberg, 1983 ; Nylander, 2009 ; Gillberg, 2010).

Si 10 % de la population sont concernés par un trouble « ESSENCE », il s'agit clairement d'un problème de santé publique. Pour certains sous-groupes il existe des réponses thérapeutiques, plus particulièrement pour les TDAH, jusqu'à un certain point pour l'autisme, la déficience intellectuelle et les troubles du langage. Pour certains de ces sous-groupes, comme l'autisme et les troubles spécifiques du langage, il existe de très bons outils de dépistage avec une valeur prédictive positive élevée et une bonne sensibilité. Alors ne faudrait-il pas s'en servir ? C'est le cas au Etats-Unis mais dans les pays d'Europe il y a une telle crainte du dépistage que cela ne se fait pas.

Tous ces gens seuls, où vont-ils ?

Qu'est-ce qui prédit la trajectoire d'une personne avec autisme ? Dans des études suédoises de population dans lesquelles les enfants ont été suivis dès l'âge de 2 ans et demi et jusqu'à l'âge de 40 ans, la présence d'un retard ou d'un trouble de langage et d'un QI faible est signe de

troubles encore sévères à l'âge adulte. Il s'agit d'un fait établi depuis de longues années. Des troubles médicaux, dont l'épilepsie, sont aussi signes d'une évolution médiocre mais ne sont pas toujours pris en compte. Des études démontrent également que la présence d'un TDAH, de troubles de l'attention, d'une hyperactivité, de troubles des fonctions exécutives permettent de présager une moins bonne évolution. Des études récentes suggèrent qu'il en est de même pour des troubles de l'apprentissage non-verbal. Selon d'autres travaux, la précocité des interventions permettraient de prédire la trajectoire future de l'enfant. Mais, malgré ce que prétendent certains, ces résultats ne sont pas encore confirmés. Lorsque les études sur l'intervention précoce sont menées sur une large population dans une situation proche de la vie réelle, les améliorations rapportées ne sont pas aussi spectaculaires que dans certaines recherches prometteuses.

Mais dans toutes les études jusqu'à aujourd'hui, la sévérité de l'autisme comme telle n'augure pas du pronostic. Un score d'autisme très élevé sur l'ASSQ, le SDQ, l'ADOS ou autre ne révèle pas grand' chose sur l'avenir d'un enfant. Ce qui peut en donner une idée est le degré de déficience intellectuelle, de troubles de langage, d'épilepsie, de troubles médicaux... Par exemple, les deux-tiers des garçons diagnostiqués avec un syndrome d'Asperger présentent une évolution « moyenne ou bonne ». Ceux dont l'évolution est au contraire médiocre présentaient davantage de troubles associés. Lorsque les comorbidités étaient moindres, l'évolution a été très bonne (Gillberg & Steffenberg, 1987 ; Billstedt et al, 2007 ; Fernell et al, 2011 ; Eriksson et al, 2013, Hagberg et al., 2013).

Pourquoi dépister les troubles « ESSENCE » ? Peut-on les guérir ? Pas vraiment, sauf peut-être dans quelques cas rares. On cherche des nouveaux traitements et même s'il est impossible de guérir ces enfants, des aides existent pour presque tous. Les méthodes psychoéducatives, la formation des parents à ces méthodes, un environnement adapté, des programmes personnalisés... et parfois des traitements pharmaceutiques. Un traitement médicamenteux peut, par exemple, vraiment améliorer le pronostic de certaines personnes atteintes de TDAH.

Alors que faire si un trouble « ESSENCE » est évoqué chez un très jeune enfant ? Le meilleur moyen d'obtenir des renseignements pertinents est de l'observer dans sa vie quotidienne, à la crèche ou à l'école maternelle. Il faut porter une attention particulière à l'attention conjointe, l'attention et l'écoute, le comportement, la communication, le niveau d'activité, l'impulsivité, la régulation émotionnelle. Il existe de nombreux questionnaires, américains mais aussi européens et scandinaves, qui peuvent être remplis par les parents ou les enseignants. L'entretien avec les parents et l'examen neurologique et psychiatrique de l'enfant sont essentiels. D'autres examens : tests de l'audition et de la vision, mesures de la taille, du poids et du périmètre crânien, consultation génétique, dépistage de troubles métaboliques, devraient être faits. Parfois, et certainement bien plus souvent qu'aujourd'hui, il faut également faire un EEG, plus particulièrement durant le

sommeil. Une évaluation du fonctionnement intellectuel et des forces et faiblesses du fonctionnement neuropsychologique devrait être faite le plus rapidement possible ; elle ne devrait surtout pas être différée d'année en année (Kadesjö et al., 2004 ; Hansson et al., 2005).

Un diagnostic ne suffit pas

Selon Christopher Gillberg, en Suède la question du QI et du fonctionnement intellectuel est trop souvent mise de côté, le diagnostic d'autisme occultant toutes les autres difficultés. Ainsi les parents ne sont pas conseillés sur l'ensemble des difficultés de leur enfant, ni même informés de la déficience intellectuelle, modérée ou sévère, qu'il présente. Cette information est probablement bien plus importante que le diagnostic spécifique et unique d'autisme. Pour tous il faut un projet d'intervention « sur mesure » tenant compte de tous les problèmes de l'enfant et non seulement de son autisme. Il ne suffit pas de dire « c'est de l'autisme », ni « c'est une dyspraxie ». Aucun enfant amené en consultation avant l'âge de 5, ou même de 7 ans, ne présente un trouble isolé. La formation des parents, l'élaboration d'un projet personnalisé et la compréhension des difficultés de l'enfant sont essentielles, mais aussi la compréhension des difficultés de nature « ESSENCE » chez les parents qui présentent eux-mêmes souvent des difficultés apparentées, des « phénotypes élargis ».

Les méthodes psychoéducatives, les moyens de communication alternatifs et augmentatifs, un environnement adapté aux troubles « ESSENCE » et les approches comportementales sont les interventions à privilégier, tout au long de la vie, tant qu'un traitement plus rationnel de ces troubles ne sera pas mis au point. Quelques pistes émergent actuellement pour des sous-groupes.

Conclusions

Les TSA ne forment pas un spectre distinct. Ce terme est pourtant consacré dans le DSM-5 qui vient de paraître. C'est dommage parce que cette vision va durer 5, 10 ou 20 ans. Les TSA et les TDAH ne sont que deux syndromes parmi un groupe de troubles neurodéveloppementaux précoces, « ESSENCE ». Ces syndromes se chevauchent génétiquement, symptomatiquement, par les comorbidités au cours de la vie et par les dysfonctionnements et particularités cérébrales impliqués. Ces troubles sont clairement dans la plupart des cas d'origine génétique mais les facteurs environnementaux jouent sûrement aussi un rôle important. Il faudra mieux comprendre les facteurs épigénétiques, et autres, en cause. Ces troubles perdurent jusqu'à l'âge adulte.

Les TDAH sont courants (environ 5 %) et même l'autisme est relativement fréquent (environ 1 %). Mais il ne s'agit pas d'une épidémie récente. Il y a 30 ans l'autisme était aussi fréquent qu'aujourd'hui.

D'autres troubles psychiatriques émergent ou deviennent visibles au cours du temps et ce sont ces troubles (dépression, anxiété...) qui seront diagnostiqués à l'âge adulte.

L'autisme en tant que tel a des évolutions différentes. Sans doute un enfant qui présente des traits autistiques marqués au début de sa vie les gardera durant de longues années et probablement toute sa vie. Ce ne sera pas une personne « comme tout le monde » mais cela ne veut pas dire qu'il aura une évolution défavorable, comme illustré plus haut par la liste de gens célèbres qui avaient un comportement nettement « autistique » durant leur enfance. Les enfants chez qui on évoque précocement un autisme présentent de façon concomitante d'autres difficultés.

On sait qu'un enfant atteint de déficience intellectuelle aura la plupart du temps une évolution défavorable, ne vivra pas de façon autonome à l'âge adulte. Les troubles spécifiques du langage conduisent vers un tableau similaire. Il en est de même pour les TDAH dont l'évolution est peut-être encore moins favorable, tout au moins si on pouvait examiner un cas « pur » de ces troubles.

...il faudra améliorer les connaissances et les diffuser le plus largement possible, mais cet effort doit porter sur l'ensemble des troubles neurodéveloppementaux... et non plus seulement sur l'autisme.

Les personnes de sexe féminin sont souvent mal diagnostiquées ou négligées. Il reste du chemin pour mieux comprendre l'expression du phénotype de l'autisme chez les filles.

Un diagnostic précoce peut avoir un impact sur la vie des enfants et de leurs familles mais...

« ESSENCE » n'est pas un diagnostic. Il s'agit simplement d'un nouveau mot pour désigner un concept ancien. Les troubles neurodéveloppementaux se chevauchent tout au long de la vie et sont très difficiles à distinguer les uns des autres avant l'âge de 5 ans. Il faut poursuivre les efforts pour mieux les caractériser tout en gardant à l'esprit que si un problème apparaît chez un très jeune enfant il sera certainement associé à d'autres. Chaque enfant qui présente des troubles majeurs de l'ensemble « ESSENCE » doit être suivi ; il faudrait imaginer des filières « ESSENCE » pour y parvenir. Un diagnostic plus fin est nécessaire mais durant les premières années « ESSENCE » sera peut-être souvent la seule étiquette fiable à poser. Surtout, évitons de dire « ça disparaîtra lorsqu'il sera plus grand », une telle évolution favorable est vraiment très rare.

Les données sur l'intervention précoce sont encore bien minces. Il est possible que l'accent trop important mis sur l'autisme chez les jeunes enfants soit une grosse erreur. Il est toutefois possible de dépister les troubles du groupe « ESSENCE » et d'y intervenir précocement. Pour cela il faudra améliorer les connaissances et les diffuser le plus largement possible, mais cet effort doit porter sur l'ensemble des troubles neurodéveloppementaux, dont les TDAH et la déficience intellectuelle, et non plus seulement sur l'autisme.

Pour voir la conférence au complet et en VO : <https://imfar.confex.com/imfar/2013/videogateway.cgi/id/336?recordingid=336>

Bibliographie

- Anckarsäter, H., Lundström, S., Kollberg, L., Kereke, N., Palm, C., Carlström, E., Långström, N., Magnusson, P.K., Halldner, L., Bölte, S., Gillberg, C., Gumpert, C., Råstam, M., & Lichtenstein, P. (2011). The Child and Adolescent Twin Study in Sweden (CATSS). *Twin Research in Human Genetics*, Dec;14(6):495-508.
- Allely, C.S., Gillberg, C., & Wilson, P. (2013). Neurobiological abnormalities in the first few years of life in individuals later diagnosed with Autistic Spectrum Disorder: A review of recent data. *Behavioural Neurology*, Aug 20. doi: 10.3233/BEN-130350
- Billstedt, E., Gillberg, I.C., & Gillberg, C. (2007). Autism in adults: symptom patterns and early childhood predictors. Use of the DISCO in a community sample followed from childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Nov;48(11):1102-10.
- Cederlund, M., Hagberg, B., Billstedt, E., Gillberg, I.C., & Gillberg, C. (2008). Asperger syndrome and autism: a comparative longitudinal follow-up study more than 5 years after original diagnosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Jan;38(1):72-85. Epub 2007 Mar 6.
- Coleman, M. & Gillberg, C. (2012). *The autisms*. Oxford University Press.
- Ehlers, S., Gillberg, C., & Wing, L. (1999). A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Apr;29(2):129-41.
- Eriksson, M.A., Westerlund, J., Hedvall, Å., Åmark, P., Gillberg, C., & Fernell, E. (2013). Medical conditions affect the outcome of early intervention in preschool children with autism spectrum disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry*, Jan;22(1):23-33. doi: 10.1007/s00787-012-0312-7. Epub 2012 Jul 27.
- Fernell, E., Hedvall, Å., Westerlund, J., Höglund Carlsson, L., Eriksson, M., Barnevik Olsson, M., Holm, A., Norrelgen, F., Kjellmer, L., & Gillberg, C. (2011). Early intervention in 208 Swedish preschoolers with autism spectrum disorder. A prospective naturalistic study. *Research in Developmental Disabilities*, Nov-Dec;32(6):2092-101. doi: 10.1016/j.ridd.2011.08.002. Epub 2011 Sep 15.
- Gillberg, C. (1983). Perceptual, motor and attentional deficits in Swedish primary school children. Some child psychiatric aspects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Jul;24(3):377-403.
- Gillberg, C. (1992). The Emanuel Miller Memorial Lecture 1991. Autism and autistic-like conditions: subclasses among disorders of empathy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Jul;33(5):813-42.
- Gillberg, C. (2010). The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Research in Developmental Disabilities*, Nov-Dec;31(6):1543-51. doi: 10.1016/j.ridd.2010.06.002.
- Gillberg, C. & Steffenburg, S. (1987). Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: a population-based study of 46 cases followed through puberty. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Jun;17(2):273-87.
- Hagberg, B.S., Nydén, A., Cederlund, M., & Gillberg, C. (2013). Asperger syndrome and "non-verbal learning problems" in a longitudinal perspective: neuropsychological and social adaptive outcome in early adult life. *Psychiatry Research*, Dec 15;210(2):553-8. doi: 10.1016/j.psychres.2013.06.006. Epub 2013 Jul 18.
- Hansson SL, Svanström Röjvall A, Rastam M, Gillberg C, Gillberg C, & Anckarsäter H. (2005). Psychiatric telephone interview with parents for screening of childhood autism - tics, attention-deficit hyperactivity disorder and other comorbidities (A-TAC): preliminary reliability and validity. *British Journal of Psychiatry*, Sep;187:262-7.
- Kopp, S., Kelly, K.B., & Gillberg, C. (2010). Girls with social and/or attention deficits: a descriptive study of 100 clinic attenders. *Journal of Attention Disorders*, Sep;14(2):167-81. doi: 10.1177/1087054709332458.
- Kadesjö, B., Janols, L.O., Korkman, M., Mickelsson, K., Strand, G., Trillingsgaard, A., & Gillberg, C. (2004). The FTF (Five to Fifteen): the development of a parent questionnaire for the assessment of ADHD and comorbid conditions. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 13 Suppl 3:3-13.
- Larson, T., Lundström, S., Nilsson, T., Selinus, E.N., Råstam, M., Lichtenstein, P., Gumpert, C.H., Anckarsäter, H., & Kerekes, N. (2005). Predictive properties of the A-TAC inventory when screening for childhood-onset neurodevelopmental problems in a population-based sample. *BMC Psychiatry*, Sep 25;13:233. doi: 10.1186/1471-244X-13-233.
- Nylander, L., Holmqvist, M., Gustafson, L., & Gillberg, C. (2009). ADHD in adult psychiatry. Minimum rates and clinical presentation in general psychiatry outpatients. *Nordic Journal of Psychiatry*, 63(1):64-71. doi: 10.1080/08039480802416323.
- Posserud, M.B., Lundervold, A.J., & Gillberg, C. (2009). Validation of the autism spectrum screening questionnaire in a total population sample. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Jan;39(1):126-34. doi: 10.1007/s10803-008-0609-z.
- Unenge Hallerbäck, M., Lugnegård, T., & Gillberg, C. (2012). Is autism spectrum disorder common in schizophrenia? *Psychiatry Research*, Jun 30;198(1):12-7. doi: 10.1016/j.psychres.2012.01.016. Epub 2012 Mar 14.
- Wentz, E., Lacey, J.H., Waller, G., Råstam, M., Turk, J., Gillberg, C. (2005). Childhood onset neuropsychiatric disorders in adult eating disorder patients. A pilot study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, Dec;14(8):431-7.
- Wing, L., Gould, J., Gillberg, C. (2011). Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV? *Research in Developmental Disabilities*, Mar-Apr;32(2):768-73. doi: 10.1016/j.ridd.2010.11.003.

D'autres informations et publications sur ces sujets sont disponibles (en anglais) sur le site du Centre de neuro-psychiatrie Gillberg : <http://www.gillbergcentre.gu.se/english>