



**HAL**  
open science

# Troubles du spectre autistique et Trouble anxieux social : l'implication particulière du regard : état des connaissances et étude de la réactivité anxieuse au regard dans les TSA et le Trouble anxieux social

Aly Jouni

► **To cite this version:**

Aly Jouni. Troubles du spectre autistique et Trouble anxieux social : l'implication particulière du regard : état des connaissances et étude de la réactivité anxieuse au regard dans les TSA et le Trouble anxieux social. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01217378

**HAL Id: dumas-01217378**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01217378>**

Submitted on 19 Oct 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Université de BORDEAUX

Année 2015

Thèse n° 3078

Pour l'obtention du grade de Docteur en médecine de l'Université Bordeaux

## **Troubles du Spectre Autistique et Trouble Anxieux social : l'implication particulière du regard**

Etat des connaissances et étude de la réactivité anxieuse au regard dans les  
TSA et le Trouble anxieux social.

Présentée par

**Aly JOUNI**

Soutenue publiquement le 22/09/2015

Sous la direction du Docteur Anouck AMESTOY

### Membres du Jury

---

M. Manuel BOUVARD, PU-PH Université BORDEAUX 2	Président du jury
M. Roland JOUVENT, PU-PH Université Paris VI	Rapporteur
M. Bruno AOUIZERATE, PU-PH Université BORDEAUX 2	Examineur
Mme Stéphanie BIOULAC, Docteur en médecine	Examineur
M. Olivier DOUMY, Docteur en médecine	Examineur
Mme Anouck AMESTOY, Docteur en médecine	Directeur

# REMERCIEMENTS

---

**Au Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD,**

***Docteur en médecine, Psychiatre, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Coordinateur Régional du DES de Psychiatrie, Chef du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.***

Nous souhaitons ici vous témoigner notre profond respect et vous remercier pour la confiance que vous nous avez accordée depuis nos premiers pas en tant qu'interne jusqu'au début de notre pratique en tant que Médecin. Nous souhaitons vous remercier encore pour la bienveillance que vous témoignez envers les jeunes médecins et l'importance que vous attribuez à la transmission de vos connaissances cliniques.

# REMERCIEMENTS

---

**A notre rapporteur,**

**Monsieur le Professeur Roland JOUVENT,**

***Docteur en médecine, Psychiatre, Professeur à l'Université Paris VI,  
Praticien Hospitalier, Chef du service de Psychiatrie du Groupe  
Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.***

Vous nous avez fait l'honneur d'être le rapporteur de notre travail de thèse sur lequel vos commentaires auront été précieux. Nous sommes d'autant plus fier que vous ayez accepté d'être membre du jury en ce jour important pour notre carrière.

# REMERCIEMENTS

---

**Aux membres du Jury,**

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE,**

*Docteur en médecine, Psychiatre, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Chef de service du CERPAD, Pôle 3-4-7, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.*

C'est un honneur pour nous que vous ayez accepté de juger notre travail. Nous souhaitons vous témoigner notre profonde admiration pour votre rigueur scientifique et votre précision clinique qui resteront pour nous exemplaires à l'aube de notre pratique professionnelle.

**Madame le Docteur Stéphanie BIOULAC,**

*Docteur en médecine, Psychiatre, Praticien Hospitalier au sein du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant de l'Adolescent, Responsable du Service Universitaire d'Hospitalisation pour Enfants et Adolescents, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Merci pour ton attitude bienveillante et ta confiance, accordée à un moment charnière de ma pratique d'interne. Tes conseils et ton expérience m'auront aidé à me réaliser en tant que jeune médecin. Mon passage au SUHEA aura achevé d'asseoir ma conviction de vouloir devenir pédopsychiatre.

**Monsieur le Docteur Olivier DOUMY,**

*Docteur en médecine, psychiatre, Praticien Hospitalier au sein du CERPAD, Pôle 3-4-7, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Ton sens clinique aiguisé et les discussions sémiologiques passionnantes que nous avons pu tenir resteront des souvenirs mémorables. La précision, l'empathie et l'engagement dont tu fais preuve dans ta pratique auprès des patients sont pour moi un exemple.

# REMERCIEMENTS

---

**A notre Directeur de Thèse,**

**Madame le Docteur Anouck AMESTOY**

***Docteur en médecine, Psychiatre, Praticien Hospitalier au sein du Pôle  
Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant de l'Adolescent, Coordinatrice du  
Centre Ressource Autisme, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux***

Merci d'avoir cru d'emblée en ce sujet de thèse, ton engouement, ton investissement et ton expertise ont été moteurs pour moi. Merci pour ton soutien et tes conseils et d'avoir toujours respecté le sens que je souhaitais donner à ce travail. Enfin, je voulais te témoigner un remerciement plus profond encore pour la confiance que tu m'accordes au début de ma carrière professionnelle. Ce sera un honneur pour moi de travailler à tes côtés.

# REMERCIEMENTS

---

A ma famille, pour tout.

A Sophie, d'être à mes côtés.

Et à ceux qui nous entourent, les Aïdibés, les Mayets et les Morins (et à Coco pour les étés au Cap ferret).

A Santé Navale, parce que navalais un jour...

Au secteur deux : Sophie, Pierre, Elena, Tuenfes et Jouin. Et à Sabine (invitée d'honneur).

Au garçons et aux EVDG : Becheau, Bidou, Bounat, Castillo, Chibrou (et Sandra), Corco, Fanch et Le portugais.

A Sophie, Claire et Sophia parce qu'on en a vu du pays

Aux copains, Lolo et JC, Dincy et Bru, Titi et Flo, Romich et Tom, Marie et Krebs, l'Apollo et la Cueva.

Aux années « Fac » et aux co-internes, pour les apéros (et les sous-colles...) Manon, Mega et cousin, AG, Alice, Julian, Olivia, Marine, Maité et Bougonne.

A toutes les équipes qui m'ont accueilli au cours de mes années d'internat et au contact desquelles je n'ai cessé d'apprendre.

Au CEA, Cécile, Claire, Aline et Yoann pour l'accueil dans leur équipe (et les points jardins, danse et natation). C'est un réel plaisir de travailler avec vous.

A tous les patients et les familles qui ont participé à cette étude.

Aux médecins qui m'ont aidé à recueillir mes données et particulièrement aux Dr Olivier DOUMY et Vincent LEROY

Remerciements particuliers à Nico sans qui cette thèse aurait été bien plus fastidieuse.

# ABREVIATIONS

---

<b>ABCL</b>	Adult behaviour Checklist
<b>AD</b>	Autistic Disorder/Trouble Autistique
<b>ADI-R</b>	Autism Diagnostic Interview-Revised
<b>ADOS</b>	Autism Diagnostic Observation Schedule
<b>APA</b>	American Psychiatric Association
<b>AQ</b>	Autism Quotient
<b>AS</b>	Syndrome d'Asperger
<b>ASD-CA</b>	Autism Spectrum Disorder- Comorbidity for Adults
<b>ASD-CC</b>	Autism Spectrum Disorder- Comorbidity for Children
<b>ASD-DA</b>	Autism Spectrum Disorder- Diagnostic for Adults
<b>ASD-DC</b>	Autism Spectrum Disorder- Diagnostic for Children
<b>BISCUIT</b>	Baby and Infant Screen for Children with AUtlsm Traits
<b>CARS</b>	Childhood Autism Rating Scale
<b>CASI</b>	Child and Adolescent Symptom Inventory
<b>CBCL</b>	Child vehaviour Checklist
<b>CERPAD</b>	Centre Expert Régional Pour l'Anxiété et la Dépression
<b>CIM</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>CPNI</b>	Coolidge Personality and Neuropsychological Inventory
<b>CRA</b>	Centre Ressource Autisme
<b>CSI</b>	Childhood Symptom inventory
<b>DBC</b>	Developmental Behaviour Checklist
<b>DISC</b>	Diagnostic interview Schedule for Children
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
<b>ECI</b>	Early Childhood inventory
<b>EDD</b>	Détecteur de la direction des yeux
<b>EEG</b>	Electroencéphalogramme
<b>ET</b>	Ecart-Type
<b>GARS</b>	Gaze Anxiety Rating Scale



<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>ICC</b>	IntraClass Correlation
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases
<b>ICV</b>	Indice de Compréhension Verbal
<b>ID</b>	Détecteur d'intentionnalité
<b>IRM</b>	Imagerie en Résonance Magnétique
<b>IRP</b>	Indice de Raisonnement Perceptif
<b>K-SADS-E</b>	Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia- Epidemiological Version
<b>KID-SCID</b>	Structured Clinical interview for DSM-IV Childhood Diagnoses
<b>LSAS</b>	Liebowitz Social Anxiety Scale
<b>M</b>	Moyenne
<b>MASC</b>	The Movie for the Assessment of Social Cognition
<b>MINI</b>	Mini International Neuropsychiatric Interview
<b>MS</b>	Mutisme sélectif
<b>NCS-R/A</b>	National Comorbidity Survey-Replication/Adolescent
<b>OFC</b>	Cortex OrbitoFrontal
<b>PEP-R</b>	PsychoEducational Profile-Revised
<b>PFC</b>	Cortex PréFrontal
<b>PIC-R</b>	Personality Inventory for Children Revised
<b>PS</b>	Phobie Sociale
<b>QI</b>	Quotient Intellectuel
<b>ROR</b>	Rubéole-Oreillons-Rougeole
<b>SAM</b>	Mécanisme d'attention partagée
<b>SAS-A</b>	Social Anxiety Scale- Adolescent
<b>SCAS-R</b>	Spence Children's Anxiety Scale-Revised
<b>SCICA</b>	Semistructured Clinical Interview for Child and Adolescent
<b>SCQ</b>	Social Communication Questionnaire
<b>SPAI-C</b>	Social Phobia and Anxiety Inventory-Children
<b>SPIN</b>	Social Phobia Inventory
<b>SRS-2</b>	Social Responsiveness Scale-2

<b>STS</b>	Sulcus Temporal Supérieur
<b>TAG</b>	Trouble Anxieux généralisé
<b>TAS</b>	Trouble Anxieux Social
<b>TD</b>	Développement Typique
<b>TDA/H</b>	Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité
<b>TED</b>	Trouble Envahissant du Développement
<b>TED-NOS</b>	TED-Not Otherwise Specified
<b>TOC</b>	Trouble Obsessionnel Compulsif
<b>TOM</b>	Theory Of Mind/Théorie de l'Esprit
<b>TP</b>	Trouble Panique
<b>TSA</b>	Trouble du Spectre Autistique
<b>VABS</b>	Vineland Adaptative Behaviour Scale

## I. Table des matières

I. Table des matières .....	10
II. Introduction .....	14
III. Première partie : Liens épidémiologiques entre le Trouble Anxieux social et les Troubles du Spectre de l'Autisme : Revue de la littérature... 16	
<b>A. Aspects cliniques et sémiologiques .....</b>	<b>16</b>
1) Le Trouble du spectre de l'autisme (TSA) .....	16
1. Définition.....	16
a. Origine du concept <i>d'Autisme</i> .....	16
b. Evolution du concept : de l'Autisme au TSA.....	17
c. Définition actuelle du TSA.....	18
2. Epidémiologie.....	21
a. Prévalence .....	21
b. Facteurs de risque et facteurs protecteurs .....	22
c. Pronostic .....	23
3. Outils diagnostiques et d'évaluation fonctionnelle.....	24
2) Le Trouble Anxieux social .....	26
1. Définition.....	26
a. Historique.....	26
b. Définition actuelle.....	27
2. Epidémiologie.....	29
a. Prévalence .....	29
b. Facteurs de risques et facteurs protecteurs.....	30
c. Pronostic .....	31
3. Outils diagnostiques et d'évaluation fonctionnelle.....	32
3) Synthèse et problématique .....	32
<b>B. Revue de la littérature : Etudes de comorbidité .....</b>	<b>34</b>
1) Etudes chez les enfants .....	34
1. Approche catégorielle.....	34
2. Approche dimensionnelle .....	37
3. Identification de facteurs modérateurs .....	39

a. Impact de l'âge.....	39
b. Impact du QI .....	41
c. Impact du sous-groupe diagnostique .....	43
4. Synthèse.....	46
2) Etudes chez l'adulte. ....	48
3) Trajectoire développementale .....	50
<b>C. Conclusion .....</b>	<b>51</b>

#### **IV. Deuxième partie : Etude du rôle particulier du regard dans les processus cognitifs sociaux..... 54**

##### **A. Fonction du regard chez les sujets à développement typique: « the eye contact effect » ..... 54**

1) Introduction : les apports de l'éthologie .....	54
2) Implication du regard dans les processus cognitifs de bas niveau.....	56
1. Traitement perceptif des visages.....	56
a. Identification.....	56
b. Reconnaissance des genres.....	57
c. Reconnaissances des émotions .....	58
2. Effet du regard sur l'attention .....	59
a. Capture de l'attention visuo-spatiale par le regard : effet « stare-ina-crowd » .....	59
b. Direction du regard et attention conjointe .....	60
3. Synthèse :.....	61
3) Le regard au service de la Théorie de l'esprit .....	62
1. La Théorie de l'Esprit :.....	62
a. Rappels : définition et concept.....	62
b. Développement et évaluation de la TOM.....	63
2. Les précurseurs de la TOM, le rôle central du regard et l'hypothèse de Simon Baron-Cohen .....	64
a. Le Détecteur d'intentionnalité : « ID ».....	65
b. Le détecteur de direction des yeux : « EDD » .....	65
c. Les représentations dyadiques .....	66
d. Le mécanisme d'Attention partagée : « SAM » .....	66

4) Corrélats neuroanatomiques : Effet du regard sur le « cerveau social »	67
1. «Le cerveau social » : définition et rappels .....	68
2. 3 modèles d'activation du « Cerveau Social : .....	69
a. Le modèle « Affective arousal ».....	69
b. Le modèle « communicative intention detector » .....	71
c. Le modèle « fast-track modulator » .....	72
3. Synthèse.....	74
<b>B. Fonctionnement atypique du regard dans les TSA :.....</b>	<b>74</b>
1) Etat des connaissances au début des années 90. ....	74
2) Les particularités du cerveau social dans les TSA. ....	75
1. Proposition de modèles d'activation atypique du cerveau social .....	75
a. Le modèle « affective arousal » .....	75
a.a Le modèle « Hyperarousal » .....	76
a.b Le modèle « Hypoarousal ».....	76
b. Le modèle « communicative intention detector » .....	77
c. Le modèle « fast-track modulator » .....	77
2. Discussion de ces modèles à la lumière des nouvelles techniques scientifiques.....	78
a. Etudes comportementales en eye-tracking.....	78
a.a Etudes chez l'adulte. ....	78
a.b Etudes chez l'enfant .....	79
b. Apport de l'imagerie fonctionnelle et précision du rôle de l'amygdale.....	81
c. Etudes des réponses physiologique et électrophysiologique à la direction du regard. ....	83
3) Etudes longitudinales et perspectives développementales .....	85
4) Synthèse.....	87

<b>V. Troisième Partie : Evaluation de la réactivité anxieuse au regard dans une population d'adultes présentant un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et dans une population d'adultes non TSA présentant un Trouble Anxieux Sociale.....</b>	<b>89</b>
<b>A. Contexte et problématique.....</b>	<b>89</b>
<b>B. Objectifs de l'étude :.....</b>	<b>91</b>
<b>C. Matériel et méthode :.....</b>	<b>91</b>
1) Description de la population : .....	91
2) Protocole .....	92
1. Information et recueil de données .....	92
2. Outils de mesure .....	94
3) Analyse statistique.....	96
<b>D. Résultats.....</b>	<b>97</b>
1) Caractéristiques démographiques.....	97
2) Comparaison des résultats obtenus aux questionnaires dans les deux groupes. ....	98
1. Echelle d'anxiété sociale de Liebowitz .....	98
2. Social Responsiveness Scale-2 .....	98
3. Gaze Anxiety Rating Scale .....	99
3) Observation des scores obtenus à la GARS au sein du groupe TSA en fonction de l'anxiété sociale rapportée à l'échelle de Liebowitz.....	100
4) Corrélations de Pearson intragroupes.....	102
1. Groupe TSA.....	102
2. Groupe PS.....	103
5) Impact de l'âge et du QI .....	104
<b>E. Discussion.....</b>	<b>105</b>
<b>VI. CONCLUSION .....</b>	<b>115</b>
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>139</b>

## II. Introduction

Dans le dictionnaire Littré, le diagnostic médical est « l'art de reconnaître les maladies par leurs symptômes et de les distinguer les unes des autres ». Est-ce une science ou un art ? Le terme *diagnostic*, de par son étymologie, implique une capacité de discernement reposant sur des connaissances (*gnosein*). Diagnostiquer, pour un médecin, c'est reconnaître une pathologie ou une affection à la lumière de ses connaissances et de son expérience. Hugues Rousset, Professeur de médecine écrit à ce sujet : « L'art du diagnostic est celui de l'observation, celui d'une observation *intelligente*. C'est une science appliquée au sens de la « technè » grecque qui associe dans un même terme, la connaissance de l'homme de science, et la compétence de l'artisan mûrie par l'expérience(1). » Le diagnostic est une action primordiale à toute action du médecin auprès du patient et ce n'est qu'à la lumière de ce diagnostic que le médecin pourra tenter de le soigner. Il est alors bien normal que cette question soit au centre de la formation médicale et bien souvent au centre des préoccupations de l'interne, jeune médecin en devenir. C'est elle qui est naturellement à l'origine de notre choix de mener ce travail de thèse que nous présenterons dans le cadre de l'obtention du grade de Docteur en médecine.

La pratique médicale est passionnante du fait que le médecin est souvent confronté aux limites de ses observations et des connaissances qu'il doit sans cesse repousser. Dans notre cas personnel, nous avons régulièrement été confronté à cette limite. En particulier, nous nous sommes questionné sur les similitudes comportementales que pouvaient présenter des patients souffrant d'un Trouble du Spectre Autistique et des patients atteints d'un Trouble Anxieux sociale. C'est dans le cas précis de ces deux troubles que nous allons tenter d'améliorer notre discernement.

Dans la première partie de cette thèse, après un bref rappel nous sur les concepts historiques et actuels sous-tendant les deux troubles nous proposerons un état des connaissances sur les liens épidémiologiques observés entre eux afin de définir l'ampleur de la question. Dans la seconde

partie, nous tenterons ensuite d'apporter une réponse partielle à la question de la confusion clinique en tentant de distinguer ces deux troubles à travers l'étude d'un symptôme particulièrement confondant qui est le contact oculaire atypique observé dans les TSA et chez les patients ayant un Trouble anxieux social. Enfin, dans une dernière partie et dans une perspective d'application clinique plus immédiate, nous présenterons une étude réalisée dans le cadre de notre thèse et comparant la réactivité anxieuse au regard dans une population de patients avec TSA et dans une population de patients avec Phobie sociale.



### III. Première partie : Liens épidémiologiques entre le Trouble Anxieux social et les Troubles du Spectre de l'Autisme : Revue de la littérature.

#### A. Aspects cliniques et sémiologiques

##### 1) Le Trouble du spectre de l'autisme (TSA)

###### 1. Définition

###### a. Origine du concept d'Autisme

Le terme « autisme » du grec « autos » (« soi-même ») est employé pour la première fois en 1911 par le psychiatre suisse Eugen Bleuler dans un article intitulé « *Dementia preacox oder Gruppe der Scizophrenien* » (« Démence précoce ou le groupe des schizophrènes ») pour décrire dans la schizophrénie adulte le repli sur soi des patients, en réponse à la dissociation de leurs pensées et de leurs affects

Ce terme est repris et différencié de la schizophrénie en 1943 dans les travaux du pédopsychiatre Leo Kanner. Il décrit le cas de huit garçons et trois filles, dont le jeune Donald, 5 ans qui était « *plus heureux quand isolé, ne pleurait presque jamais à la recherche du contact maternel, ne semblait pas se rendre compte du retour de son père au domicile, et paraissait indifférent aux visites de ses proches... se détournait des sourires, faisait des mouvements stéréotypés avec ses doigts... faisait tourner avec grand plaisir tout ce qu'il pouvait faire tourner... Les mots avaient pour lui un sens littéral spécifique et inflexible... Quand il entrait dans une pièce, il se désintéressait complètement des personnes et se concentrait immédiatement sur les objets.* »(2).

Au même moment, en 1944, le pédiatre Hans Asperger décrit un syndrome proche chez 4 garçons, dont Fritz, 6 ans qui « *apprit à parler très tôt... apprit rapidement à utiliser des phrases et s'exprimait vite « comme un adulte »... n'a jamais su s'intégrer dans un groupe d'enfant pour jouer... ne comprenait pas le sens du mot « respect » et restait complètement indifférent à l'autorité des adultes... manquait de distance et parlait sans retenue même aux inconnus... il était impossible de lui apprendre les formules de politesse... un autre phénomène étrange... était la répétition de certains mouvements et habitudes stéréotypés.* »(3). Les travaux d'Hans Asperger auront moins de

succès et il faudra attendre les années 1980 et les travaux de Lorna Wing pour voir apparaître le nom de Syndrome d'Asperger (4,5), réhabilitant ses écrits sur ce qu'il appelait la psychopathie autistique de l'enfance.

Ces rapports de cas décrivent pour la première fois de manière claire le syndrome que l'on nomme actuellement Autisme ou Trouble du spectre de l'Autisme.

#### b. Evolution du concept : de l'Autisme au TSA

Le spectre des TSA est large allant de l'Autisme de Kanner (initialement « autistic disturbance of affective contact ») au syndrome d'Asperger. La compréhension de l'Autisme a beaucoup évolué depuis les 70 dernières années grâce notamment à une croissance exponentielle de la recherche depuis le milieu des années 1990. L'autisme est actuellement décrit comme un Trouble neurodéveloppemental dont une partie pourrait être attribuée à des facteurs étiologiques identifiés (ex : mutation Mendélienne d'un unique gène) mais probablement le résultat d'interactions complexes entre plusieurs facteurs de risque, génétiques ou non(6). La vision de l'autisme comme une forme de psychose infantile n'est actuellement plus retenue. La première définition opérationnelle qui apparaît dans la troisième édition du Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (DSM-III, APA 1980), est fortement influencée par les travaux de Michel Rutter. Le trouble y est décrit comme la conjugaison d'une altération du développement social et de la communication, une résistance au changement, et un début précoce avant 30 mois(6).

Une nouvelle évolution majeure survient avec la publication de la quatrième édition (DSM-IV, APA 1994 (7)) et la 10<sup>ème</sup> révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10,(8)). Dans cette dernière, l'Autisme est englobé dans les Troubles Envahissant du Développement qui est caractérisé par le développement précoce d'une triade de symptômes :

- Un trouble des interactions sociales,
- Un trouble de la communication,
- Des comportements ou intérêts restreints ou stéréotypés.

Les études citées dans ce travail de revue utilisent pour la plupart les critères diagnostics du DSM-IV ou du DSM IV-TR divisant les TED en sous-groupes. Trois sont principalement utilisés qu'il est important de définir dans un premier temps :

- Le Trouble autistique (parfois appelé Autisme typique dans ce travail) se définit par une altération précoce et significative des trois domaines suscités.
- Dans le Syndrome d'Asperger, les patients présentent une altération des interactions sociales et des comportements restreints ou stéréotypés sans atteinte du langage ni retard de développement cognitif (excepté dans la sphère sociale).
- Le Trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NOS) qui regroupe les enfants présentant une altération significative dans au moins un des trois domaines sans remplir les conditions diagnostic des autres troubles.

On notera l'existence de deux autres sous-groupes : le Syndrome de Rett et le Trouble Désintégratif de l'enfance, non utilisés dans les études recensées et que nous ne détaillerons pas dans ce travail.

### c. Définition actuelle du TSA

Dans le DSM 5(9), dernière version du manuel publiée par l'APA en mai 2013, les différents sous types d'autismes sont regroupés sous le terme diagnostic commun de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et la triade de symptômes est réorganisée en dyade :

#### **A. Déficits persistants de la communication et des interactions sociales dans différents contextes, se manifestant par les trois symptômes suivants (actuels ou dans le passé) :**

1. Manque de réciprocité sociale et émotionnelle, allant de l'approche sociale anormale et du défaut d'alternance dans la

prise de parole, jusqu'à l'absence d'initiation et de la réponse sociale, en passant par la réduction du partage d'intérêts, d'émotions, et d'affects.

2. Défaut d'utilisation des comportements communicatifs non verbaux utilisés pour l'interaction sociale, allant d'une intégration pauvre de la communication verbale et non verbale, jusqu'à une absence totale d'expression faciale et de gestes, en passant par des anomalies de contact visuel et de langage corporel ou un défaut de compréhension et d'utilisation des gestes.
3. Défaut de développement, de maintien, et de compréhension des relations sociales, allant de difficultés à ajuster son comportement pour s'adapter à différents contextes sociaux, jusqu'à une absence d'intérêt pour les gens, en passant par des difficultés à partager des jeux imaginatifs ou à se faire des amis.

**B. Caractère restreint, répétitif, et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants (actuels ou passé) :**

1. Caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements moteurs, de l'utilisation des objets, ou du langage (comme des stéréotypies motrices simples, des alignements de jouets, des balancements d'objets, une écholalie, des phrases idiosyncratiques).
2. Résistance au changement, adhésion excessive à des routines, ou caractère ritualisé des comportements verbaux ou non-verbaux (comme une détresse extrême lors de petits changements, une difficulté avec les transitions, des modèles de pensée rigides, des rituels de salutation, une insistance à prendre le même chemin ou à consommer la même nourriture tous les jours).
3. Intérêts très restreints, fixes, avec un caractère anormal dans leur intensité ou leur contenu (comme un attachement fort ou des préoccupations pour des objets inhabituels, des intérêts excessivement circonscrits ou persévérants).

4. Hyper- ou hypo- réactivité à des stimuli sensoriels, ou intérêt inhabituel pour des caractéristiques sensorielles de l'environnement (comme une indifférence apparente à la douleur, au froid ou à la chaleur, une réponse négative à des sons ou des textures spécifiques, un flairage ou un toucher excessif des objets, une fascination visuelle pour les lumières ou les mouvements).

**C. Les symptômes doivent être présents dans la petite enfance (mais peuvent ne devenir manifestes que lorsque les exigences sociales dépassent les capacités limitées ; ou, par la suite, peuvent être masqués par des stratégies apprises).**

**D. Les symptômes limitent le fonctionnement socio-professionnel ou quotidien.**

**E. Ces symptômes ne sont pas mieux expliqués par une déficience intellectuelle (DI, trouble du développement intellectuel) ou un retard global de développement.** La DI et le TSA étant fréquemment associés, le diagnostic comorbide de TSA et DI nécessite que la communication sociale soit en dessous du niveau attendu pour le niveau de développement global.

Cette nouvelle définition de l'autisme favorise une approche dimensionnelle du trouble en ne proposant qu'un unique diagnostic auquel s'associe des facteurs spécifiques permettant une évaluation plus précise des besoins particuliers de chaque patient (10). Ainsi le trouble se présente : avec ou sans DI ; avec ou sans trouble du langage ; associé à une pathologie médicale ou génétique, ou à des facteurs environnementaux ; associé à un autre trouble neuro- développemental, mental, ou comportemental ; avec catatonie.

Le DSM5 (9) introduit également une échelle de sévérité cotée de un à trois, en fonction de l'impact des symptômes sur le fonctionnement de la personne : on qualifiera de «niveau 1» un TSA qui nécessite des aides conséquentes, et de «niveau 3» un TSA nécessitant peu d'aides.

## **2. Epidémiologie**

### **a. Prévalence**

Dans leur revue de la littérature publiée dans le Lancet Journal en 2014, Lai et al (6) font le constat d'une augmentation considérable de la prévalence depuis la première étude de V. Lotter publiée en 1966(11), qui rapportait un taux d'autisme au Royaume Uni de 4,1/10000. Selon eux, cette augmentation pourrait être expliquée en partie par les modifications du concept et des critères diagnostics mais ils notent que l'on a pu observer une augmentation continue au cours des deux dernières décennies malgré l'utilisation constante des critères publiés dans le DSM IV(12). Ils suggèrent qu'une augmentation des facteurs de risques ne peut être écartée bien que l'augmentation soit probablement consécutive à l'amélioration de la connaissance et de la reconnaissance du trouble et l'âge de diagnostic plus précoce.

La prévalence moyenne de l'autisme se situerait actuellement entre 0,62-0,70% selon des revues de la littératures récentes bien que l'on note une estimation à hauteur de 1-2% dans les dernières études à grande échelle citées par Lai et al (2014)(6). Une étude réalisée en 2011 au Royaume-Uni, dans une population d'adultes uniquement, retrouve un taux de prévalence proche de 0,98%(13).

Lai et al(6) précisent que 45% des individus avec autisme présenteraient une déficience intellectuelle associée ainsi que 32% présenterait une régression (perte des habiletés préalablement acquises ; âge moyen de déclaration 1,78 ans).

Enfin, les mêmes auteurs retrouvent une prévalence 4-5 fois supérieure chez les patients de sexe masculin dans les études récentes, avec une

différence moindre chez les individus avec déficience intellectuelle. Les études à grande échelle rapporteraient, quant à elles, un sex-ratio de 2-3 hommes pour une femme, probablement sans tenir compte de la déficience intellectuelle. Selon eux, ces résultats pourraient être expliqués en partie par une tendance au sous-diagnostic des TSA dans la population féminine. Ils citent des données empiriques qui suggèrent que les femmes avec TSA et haut niveau de fonctionnement cognitif seraient diagnostiquées plus tard que les hommes, indiquant un probable biais diagnostique chez ces derniers. Les femmes nécessiteraient donc de présenter plus de troubles du comportement ou de difficultés cognitives pour être diagnostiquées. Ce biais pourrait être dû aux critères diagnostics des TSA ou à des stéréotypes de genre, ils pourraient encore être dus à une meilleure compensation ou ce qu'ils qualifient de meilleur « camouflage »(6) chez les femmes. Néanmoins, cette prédominance masculine du diagnostic aurait des implications étiologiques conséquentes et pourrait impliquer que les femmes doivent présenter une vulnérabilité (génétique ou environnementale) plus importante que les hommes pour atteindre le seuil diagnostique. Ainsi, les apparentés de femmes atteintes auraient plus de risque de développer un TSA que les apparentés de patients masculins. Une autre hypothèse pourrait être l'existence de facteurs de risque spécifiques chez les hommes. Cette dernière hypothèse renforce l'importance d'une stratification des populations par genre et d'une comparaison entre hommes et femmes afin de démêler le rôle étiologique de ces différents facteurs (génétique, endocrinologique, épigénétique, et environnemental)(cf. Lai et al pour revue (6)).

#### b. Facteurs de risque et facteurs protecteurs

Les études épidémiologiques ont identifié de nombreux facteurs de risque dont aucun ne peut expliquer seul le développement d'un TSA.

Sur le plan génétique, deux études de jumeaux estiment l'héritabilité entre 37 et 90%. (14,15). Pour la majorité des individus avec autisme, la cause du TSA reste inconnue, mais dans plus de 20% des cas, une cause génétique

peut être identifiée (16). On retrouve principalement : des anomalies chromosomiques et CNV (Copy Number Variants ; 10 à 20 % versus 1 à 2 % dans la population générale), et des mutations de séquences codantes (5 à 10 %) (17). Pour les autres cas, le risque semble polygénique, avec la contribution probable de centaines de loci génétiques (9).

Sur le plan environnemental, Lai et al(6) identifient l'âge avancé du père ou de la mère au moment de la grossesse comme un facteur de risque important, les mécanismes sous-jacents sont peu clairs mais des études rapporteraient le rôle potentiel d'une mutation de la lignée des cellules germinales, en particulier lors de la transmission paternelle. Certains auteurs nuancent cette idée, l'âge de reproduction avancé pouvant être dû à la présence chez les parents d'un phénotype proche de l'autisme, qu'on sait déjà être un facteur de risque d'avoir un enfant avec TSA. D'autres facteurs environnementaux pouvant affecter le développement du fœtus comme des complications pendant la grossesse ou l'exposition in utero à des produits chimiques (cf. Lai et al pour revue(6)) ont été étudiés. Des facteurs non spécifiques autour de la période périnatale semblent associés à un risque accru de développer un TSA (prématurité (18), faible poids de naissance(19)).

Par ailleurs, la supplémentation en acide folique avant et au cours de la grossesse semble constituer un facteur protecteur. Lai et al précisent l'absence de preuve en faveur d'une implication du vaccin ROR, des vaccins contenant du Thiomersal ou des vaccinations répétées, dans le développement des TSA(6).

### c. Pronostic

Les patients souffrant de TSA présentent de nombreuses comorbidités responsables d'une augmentation du risque de mortalité(20). Dans une méta-analyse en 2012, Woolfenden et al(21) évaluent ce risque 2,8 fois supérieur (95% CI 1, 8-4,2) à celui des individus sans TSA comparable selon l'âge et le sexe.



Les TSA grèvent aussi le pronostic sur le plan du développement social : 20% des enfants seulement arriveraient à suivre une scolarité ordinaire sans aide spécialisée(22,23) et même en l'absence de déficience intellectuelle associée, les adultes présentent un accomplissement social souvent insatisfaisant (24). La transition vers l'âge adulte implique souvent le délitement du soutien des systèmes scolaire et sanitaire(6). La proportion moyenne des adultes employés ou étudiants à temps plein est évaluée entre 43-46% (6,25). Des facteurs de bon pronostic ont aussi été identifiés comme un haut niveau «d'intelligence» dans l'enfance, la capacité à faire des phrases avant 6 ans, et de meilleurs capacités d'interactions sociales (6).

### ***3. Outils diagnostiques et d'évaluation fonctionnelle***

Les recommandations de l'HAS publiées en 2005, insistent sur l'importance d'un dépistage précoce afin de « limiter l'errance et le stress des familles et leur permettre d'avoir accès à l'information (en particulier conseil génétique) et à des conseils pratiques ». Selon eux, un diagnostic anticipé permettrait « une prise en charge plus précoce de l'enfant avec sa famille limitant pour l'enfant les risques de survenue de « surhandicaps » (par exemple aggravation des troubles ou complications comportementales) et permettant la prise en charge des troubles associés »(26).

L'évaluation diagnostique des TSA doit être multidisciplinaire et utiliser les informations rapportées par un entretien avec les parents ou les donneurs de soins et le recueil des informations au sujet du comportement du patient en communauté (école, activité professionnelle), un entretien avec le patient, une évaluation du fonctionnement cognitif et un examen médical ainsi qu'une recherche active des comorbidités associées(6). De manière non exhaustive, l'HAS (26) met en avant trois échelles utiles au diagnostic:

- l'ADI (Autism Diagnostic Interview (27)), qui est « le guide d'entretien structuré avec les parents le mieux reconnu au plan international ». Néanmoins, ils précisent que « dans le cas d'enfants de moins de 3 ans, il est moins sensible que le jugement d'un clinicien expérimenté (Grade B) ». Actuellement, il est utilisé dans sa version révisée (28).
- L'observation directe du comportement du patient peut se faire dans des situations structurées en utilisant l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule,(29,30))
- Enfin, « la CARS(31) est une échelle d'intensité diagnostique d'utilisation simple qui permet aussi d'apprécier le degré de sévérité des troubles autistiques (Grade B) ».

Afin d'adapter le projet de soins au patient, une évaluation fonctionnelle doit être systématique pour laquelle il n'existe pas de procédure ou de tests standard. Elle doit être adaptée aux besoins de l'enfant et peut donc comporter (26):

- un temps « d'observation clinique dans une situation semi-structurée (de jeux avec un adulte par exemple) et/ou en situation non structurée (en situation de vie quotidienne) »
- Un bilan psychologique afin de « déterminer le profil intellectuel et socio-adaptatif ». Les recommandations citent des tests non spécifiques à l'autisme utiles pour mesurer le niveau de fonctionnement (Brunet-Lézine, tests de Weschler, K-ABC...). L'échelle de Vineland(32) qui permet d'apprécier les capacités socio-adaptatives et fournit une estimation du fonctionnement global (en particulier chez les enfants de bas niveau) car elle repose sur une estimation des capacités en situation ordinaire ; et le PEP-R(33) destiné spécifiquement aux personnes autistes et qui permet aussi une description du comportement et des compétences développementales dans différentes situations. Une évaluation neuropsychologique peut être utile en complément.
- Un examen du langage et de la communication nécessaire « pour évaluer les aspects formels (parole et langage sur les versants expressif

et réceptif ainsi que les praxies) et pragmatiques (attention conjointe et autres actes de communication) ainsi que le langage écrit si besoin, voire le langage gestuel. » Ils citent pour exemple l'Echelle d'Evaluation de la Communication Sociale Précoce (34) et la grille de Whetherby pouvant être utilisées « pour décrire le profil de communication en particulier chez les enfants avec peu ou pas de langage ».

- Un examen du développement psychomoteur et sensorimoteur afin « d'examiner la motricité (globale et fine), les praxies et l'intégration sensorielle. Les tests, non spécifiques à l'autisme, sont à adapter. »

Enfin, un examen médical à la recherche de comorbidité ou d'un diagnostic différentiel doit être réalisé de manière systématique. Il doit comporter un examen de l'audition et de la vision, un examen neurologique et une consultation génétique. D'autres explorations complémentaires seront réalisées en fonction des points d'appels cliniques (EEG, Imagerie cérébrale, bilan neurométabolique...)(26).

## **2) Le Trouble Anxieux social**

### **1. Définition**

#### **a. Historique**

La phobie sociale (ou Trouble anxieux social) est caractérisée par une peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou de performance durant lesquelles le patient est en contact avec des gens non familiers. Cette anxiété conduit généralement à l'évitement de la situation redoutée(7).

La conception du trouble a largement évolué pour se distinguer de la simple timidité et s'individualiser comme une entité diagnostique à part entière. Le terme « Phobie sociale » est publié pour la première fois dans les années 80 dans le manuel diagnostique de l'APA (DSM-III). Actuellement, il est reconnu comme un des troubles mentaux les plus fréquents, avec un fort risque de comorbidité et présentant un impact majeur sur la qualité de vie de patients.

b. Définition actuelle

La Phobie social est actuellement définie selon les critères sémiologiques publiés dans le DSM-IV TR publié en 2004 par l'APA(35) :

**A. Peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance durant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation d'autrui.** Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante

*NB : chez l'enfant, on doit retrouver des éléments montrant la capacité d'avoir des relations sociales avec des gens familiers en rapport avec l'âge, et l'anxiété doit survenir en présence d'autres enfants et pas uniquement dans les relations avec les adultes.*

**B. L'exposition à la situation sociale redoutée provoque de façon quasi-systématique une anxiété qui peut prendre la forme d'une attaque de panique liée à la situation ou facilitée par la situation**

*N.B.: chez l'enfant, l'anxiété peut s'exprimer par des pleurs, des accès de colère, des réactions de figement ou de retrait dans les situations sociales impliquant des gens non familiers*

**C. Le sujet reconnaît le caractère excessif ou irraisonné de la peur**

*NB : chez l'enfant, ce caractère peut être absent*

**D. Les situations sociales ou de performance sont évitées ou vécues avec une anxiété et une détresse intenses**

**E. L'évitement, l'anticipation anxieuse ou la souffrance dans la (les) situation(s) redoutée(s), sociale(s) ou de performance, perturbent, de façon importante, les habitudes de l'individu, ses activités professionnelles (ou scolaires) ou bien ses activités sociales ou ses**

relations avec autrui, ou bien le fait d'avoir cette phobie s'accompagne d'un sentiment de souffrance important

**F. Chez les individus de moins de 18 ans, la durée est d'au moins 6 mois**

**G. La peur ou le comportement d'évitement n'est pas lié aux effets physiologiques directs d'une substance, ni à une affection médicale générale et n'est pas mieux expliqué par un autre trouble mental (TP avec ou sans agoraphobie, Trouble anxiété de séparation, Dymorphophobie corporelle, TED ou personnalité schizoïde)**

**H. Si une affection médicale générale ou un autre trouble mental est présent, la peur décrite en A doit être indépendante de ces troubles ; par exemple, le sujet ne redoute pas de bégayer, de trembler dans le cas de la maladie de Parkinson ou de révéler un comportement alimentaire anormal dans l'Anorexie mentale**

**I. On peut distinguer une anxiété sociale de type généralisée ou spécifique:**

- **Phobie Sociale non généralisée** (spécifique ou simple): Elle est limitée à une ou deux situations. Le patient évite quelques situations, en général, parler en public ou prendre des repas avec plusieurs personnes non familières.
- **Phobie Sociale généralisée**: La peur s'étend à la plupart des situations sociales, comme démarrer ou soutenir des conversations, participer à des petits groupes, avoir des rendez-vous, parler à des figures d'autorité. Les sujets ayant une phobie sociale généralisée ont habituellement peur à la fois des situations de performances et d'interaction sociale.

## **2. Epidémiologie**

### **a. Prévalence**

La phobie sociale est un trouble anxieux fréquemment retrouvé en pratique clinique. Les études épidémiologiques à grande échelle retrouvent une prévalence importante dans la population générale. En 2012, Kessler et al(36) étudient la prévalence des troubles psychiatriques aux Etats Unis en utilisant les données conjuguées de l'US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)(37) et du supplément adolescent de cette enquête (NCS-A)(38) regroupant ainsi une population très large de personnes âgés d'au moins 13 ans. Ils retrouvent une prévalence vie entière de la Phobie sociale de 10,7% (taille d'effet 0,4) plaçant ce trouble en troisième position après le Trouble dépressif Majeur (14,4%) et les Phobies spécifiques (15,6%). Cette prédominance est renforcée lorsqu'on considère la prévalence du trouble au cours des 12 derniers mois, ceci pouvant s'expliquer par sa stabilité dans le temps au contraire des épisodes dépressifs.

Une prévalence importante est déjà retrouvée à l'adolescence. Dans la population de la NCS-A (âge 13-18 ans), Burstein et al(39) retrouve une prévalence de 8,6% (4,8% vs 3,8% respectivement pour les sous types généralisés ou non). Ces résultats laissent estimer la précocité de l'apparition du trouble dans le développement. Dans la même étude, les auteurs évaluent l'âge de déclaration de la Phobie sociale (sous types confondus) à 9,2 ans en moyenne.(39).

Considérant la prévalence vie entière, des résultats similaires de 3,9-13,7% sont retrouvés en Europe(40) et dans une étude française étudiant une population de consultations en psychiatrie libérale (10-20%)(41).

La phobie sociale semble plus fréquente chez les femmes avec un sex-ratio évalué autour de 1,4 (36). Cette tendance est retrouvée chez les adolescents dans l'étude de Burstein et al(39) avec des chiffres de prévalence respectif de 9,2 vs 7,9% chez les filles et les garçons.

## b. Facteurs de risques et facteurs protecteurs

Une étude américaine, menée à l'initiative de l'Institut National de Santé Mentale en 1992, a évalué la présence d'une phobie sociale dans une population de 13000 adultes incluse dans « l'Epidemiologic Catchement Area Study ». Les auteurs ont mis en évidence plusieurs facteurs semblant favoriser le développement d'une phobie sociale. Deux facteurs de risque intrinsèques que sont un âge jeune (18-29 ans) et le sexe féminin et des facteurs environnementaux comme un niveau d'étude inférieur, le célibat ou encore un bas niveau socioéconomique. (42)

Des recherches récentes se sont penchées sur la question de l'héritabilité du trouble et le rôle de l'environnement familial. Ainsi il apparaît que la présence de traits de tempérament héritable comme l'inhibition comportementale serait un facteur prédisposant au développement d'une phobie sociale(43). Les études familiales rapportent un risque de développer une phobie sociale compris entre 2 et 6 chez les parents au premier degré(44). Les études de jumeaux confirment que les traits d'anxiété sociale sont héritable(45) et que la susceptibilité de développer le trouble impliquerait des facteurs génétiques spécifiques et non spécifiques(46).

En 2012, Knappe et al(47) étudient le rôle spécifique de l'environnement familial chez 1053 adolescents. Ils isolent un modèle familial favorisant incluant une surprotection maternelle associée à une attitude rejetante du père et peu de marques d'affection partagées. Par ailleurs, ils identifient l'existence de complications à la naissance comme un facteur favorisant une attitude surprotectrice de la mère associée à une absence de marques d'affections. Ce modèle parental aurait tendance à limiter l'exposition des enfants aux situations sociales et de ce fait à majorer leur dépendance et à limiter l'acquisition des habiletés sociales.

### c. Pronostic

L'anxiété sociale est un trouble d'évolution chronique avec peu de rémissions spontanées. Dans leur étude sur la population de la NCS-R, Ruscio et al(48) estiment un taux de rémission compris entre 20 et 40% après 20 ans d'évolution et de seulement 40 à 60% après 40 ans. La fréquence des rémissions semble corrélée négativement au nombre de situations anxiogènes vécues par le patient.

Comme les autres troubles anxieux et troubles de l'humeur, la Phobie sociale présente un impact fonctionnel propre (comme une réduction de l'efficacité professionnelle), un impact financier, et une qualité de vie réduite(49). Malgré cela, des études montrent qu'uniquement la moitié des patients recherchent un accès aux soins et que cette recherche est souvent tardive après 15-20 ans d'évolution des symptômes(50). L'anxiété sociale est communément à l'origine de refus scolaire anxieux. Selon une étude, il s'agirait de l'unique trouble (anxieux ou de l'humeur) significativement associé à un arrêt de la scolarité précoce(51).

L'impact de ce trouble sur le fonctionnement du patient et sa qualité de vie est très probablement renforcé par la présence d'un fort taux de comorbidité. En effet, les patients souffrant une phobie sociale présenteraient un risque accru d'épisode dépressif majeur associé à une intensité et un taux de récurrence plus importants(52). Ces patients seraient aussi plus à risque de développer d'autres troubles anxieux et d'être exposés à des abus de substances et addictions(39,52,53).

Enfin, Pelissolo et al retrouvent que 27% des patients présenteraient un risque suicidaire élevé et 13,5% auraient un antécédent de passage à l'acte suicidaire(53).



### **3. Outils diagnostiques et d'évaluation fonctionnelle**

Le diagnostic de Phobie sociale repose sur l'observation clinique des symptômes détaillés dans le DSM-IV-TR(35) ou la CIM-10(54).

L'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz(55) est particulièrement citée quant à l'évaluation de la sévérité des symptômes et traduit en français(56). Ce questionnaire évalue l'anxiété et l'évitement selon deux sous-échelles, portant sur les interactions sociales et des situations de performance.

Une version spécifique de l'échelle de Liebowitz est validée chez les adolescents, la Liebowitz Social Anxiety Scale for Children and Adolescents (LSAS-CA(57)). Une revue de la littérature publiée en 2012 par Tulbure et al(58), cite d'autres échelles utiles dans l'évaluation des symptômes chez l'adolescent qui semblent montrer une certaine pertinence clinique: la Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C(59)) et la Social Anxiety Scale for Adolescents (SAS-A(60)) ainsi que la Social Phobia Inventory (SPIN(61))

Compte tenu du taux de comorbidité important et de leur impact fonctionnel et sur la qualité de vie, d'autres échelles non spécifiques de la Phobie sociale pourront être utilisées afin d'évaluer au mieux les troubles du patient. On citera en particulier les échelles évaluant la dépression qui doit être recherchée aussi bien en tant que complication qu'en tant que diagnostic différentiel fréquent.

### **3) Synthèse et problématique**

Une des définitions de la comorbidité que l'on peut retrouver dans la littérature la décrit comme l'« Association de deux ou même plusieurs maladies ou troubles différents et indépendants, tels qu'ils sont individualisés par les classifications en cours. Ainsi, une affection comorbide a existé ou peut survenir durant l'évolution clinique d'un patient qui a une maladie étudiée (A.R.

Feinstein, 1970)... Le type de cette association est divers : biais de sélection (au sein de populations particulières), relation de causalité (entre un trouble et l'autre), facteurs étiologiques communs, manifestations distinctes d'un même trouble, stades différents d'une même maladie (fausse comorbidité dans les deux derniers cas). »(62). Cette définition est intéressante car elle insiste sur les intrications complexes que l'on peut observer entre deux troubles posant parfois même la question de l'unicité de ces derniers.

Dans leur revue de la littérature, Lai et al évaluent à plus de 70% le taux de pathologies comorbides (médicales, développementales ou psychiatriques) chez les patients présentant un TSA. Selon eux, 42 à 56% des patients présenteraient un trouble anxieux associé dont le plus communément retrouvé serait la Phobie sociale(6).

La Phobie sociale et les TSA sont deux affections chroniques responsables d'une altération dans le domaine des habiletés sociales. Selon Jérôme Favrod : « Les habiletés sociales sont les comportements verbaux et non-verbaux résultant de processus cognitifs et affectifs qui permettent de s'ajuster à la vie dans la communauté. C'est l'ensemble des capacités spécifiques qui nous permettent de répondre à une situation sociale de façon jugée compétente. (63) » Bien que probablement non soutenue par les mêmes mécanismes physiopathologiques, l'expression de ce déficit commun peut être confondante et souvent faire ignorer le diagnostic de comorbidité. Compte tenu de l'impact fonctionnel important de la phobie sociale, on peut se demander si cette confusion (en limitant l'accès à une prise en charge adaptée aux patients présentant un TSA) ne serait pas responsable d'une péjoration du pronostic en particulier en terme de qualité de vie.

Dans la partie suivante, nous nous proposons de réaliser une revue des études épidémiologiques de comorbidités publiées dans la littérature scientifiques afin d'apporter quelques réponses sur l'ampleur de l'association entre les deux troubles.

## **B. Revue de la littérature : Etudes de comorbidité**

### **1) Etudes chez les enfants**

La question de la comorbidité chez les individus présentant un TSA est primordiale. Les pathologies associées sont probablement sous estimées du fait des difficultés d'évaluation diagnostique dans cette population particulière. De fait, certains troubles dont l'expression clinique peut apparaître très proches (ex. PS, TOC, TDA/H, etc.) sont particulièrement compliqués à isoler. La majorité des études publiées ces dernières années ont tenté d'explorer la question de la comorbidité dans des populations d'enfants et d'adolescents avec TSA et mettent en évidence une prépondérance des Troubles anxieux dans cette population. Nous proposons d'explorer l'état actuel des connaissances à ce sujet à travers une revue de la littérature scientifique. Par ailleurs, les études citées dans cette partie utilisent différentes approches diagnostiques (catégorielle vs dimensionnelle) que nous tenterons de discuter.

#### **1. Approche catégorielle**

Dans une partie des études, les auteurs ont tenté d'estimer la prévalence des troubles anxieux en tant que comorbidité chez les individus avec TSA en appliquant des échelles d'évaluation diagnostiques.

Dans une étude américaine de 2005, Gadow et al (64) évaluent à la fois l'intensité des symptômes psychiatriques associés et les diagnostics psychiatriques comorbides chez des enfants présentant un TSA. Dans une démarche catégorielle, ils ont utilisé les réponses des parents et des professeurs à la Child Symptom Inventory-4 (CSI-4(65)) dans un large échantillon d'enfants présentant un TSA (n=284) inclus depuis un service spécialisé dans les *troubles du développement*, en comparaison à trois autres groupes : enfants inclus lors d'un séjour en service psychiatrique (n=181), enfants inclus dans un cursus scolaire normal (n=404) et enfants inclus dans un cursus scolaire adapté (n=60). Les auteurs retrouvent des chiffres de prévalence significativement plus importants concernant les troubles de

l'humeur et les troubles anxieux chez les patients avec TSA que chez les patients non TSA ou du groupe d'enfant inclus dans un cursus scolaire classique. Le taux de prévalence de la phobie sociale chez les enfants avec TSA étant estimé à 13,8% chez les garçons et 9,8% chez les filles à la CSI-4 remplies par les professeurs.

Dans une étude allemande de 2006, incluant 94 enfants (6-12 ans) diagnostiqués TED-NOS, De Bruin et al. appuient l'importance de l'évaluation des comorbidités chez les patients TSA en retrouvant un taux de comorbidité psychiatriques de 80,9% après administration de la version allemande de la DISC-IV parent version(66,67), échelle basée les critères diagnostiques du DSM-IV. Dans cette étude, 11,7% des enfants évalués présentaient un diagnostic associé de Phobie sociale. (68)

En 2008, dans une étude américaine, Sukhodolsky et al(69), ont créé un questionnaire-parents comportant 20-item à partir de la Child and Adolescent Symptom Inventory (CASI(70)) — une échelle combinant les items non confondant de la CSI-4 (65) et de l'Adolescent Symptom Inventory-4 (71). Cette échelle évalue la présence de 6 Troubles anxieux (définis selon les critères du DSM-IV) chez les sujets testés en supprimant les items identifiés comme pouvant être confondus avec des symptômes du TDA/H ou des TSA. Inclus à partir de deux essais thérapeutiques, les enfants de l'échantillon (n=171), âgés de 5 à 17 ans, présentaient tous un diagnostic de Trouble du spectre autistique avec ou sans déficience intellectuelle (respectivement 72% vs 28%). Aucun enfant ne recevait de traitement médicamenteux au cours de l'évaluation. Dans cette étude, 73 enfants (42,7%) atteignaient le seuil diagnostique pour au moins un Trouble anxieux, largement au-delà du taux de prévalence vie entière chez les enfants dans la population générale qu'ils estiment autour de 20%. En particulier, 19,9% des enfants inclus et 22,9% des enfants sans déficience intellectuelle atteignaient le seuil diagnostique du TAS.

La même année, dans une étude évaluant les comorbidités psychiatriques à l'aide de la Child and Adolescent Psychiatric Assessment(72), dans une population présentant des troubles du spectre autistique (N=112, âgés de 10 à 14 ans), Simonoff et al rapportent un taux de comorbidité

générale de 70%, 41% des patients présentant au moins deux troubles associés. Le diagnostic le plus associé était la phobie sociale présent chez presque 1/3 de la population étudiée (29.2%, IC 95% [ 13.2-45.1 ])(73).

En 2010, Joshi et al retrouvent des chiffres aussi élevés en utilisant la « Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS-E) (74)» afin d'évaluer la comorbidité psychiatrique chez des enfants avec TSA (*AD* ou *TED-NOS* ; n=217). En comparaison à un groupe apparié sur l'âge et le genre (n=217), les jeunes avec TSA présentaient plus de troubles comorbides que les jeunes non TSA dont les troubles Anxieux (61% vs 42%) incluant un trouble anxieux social (28% vs 16%).

Dans une méta-analyse publiée en 2011, Van Steensel et al vont confirmer cette tendance. Ils se sont intéressés spécifiquement à la comorbidité avec les Troubles anxieux en incluant 31 études pour une population totale de 2121 patients âgés de moins de 18 ans et présentant un TSA. La recherche de trouble anxieux chez les participants devait avoir été évaluée à l'aide de questionnaires ou d'entretiens diagnostiques standardisés. Les auteurs rapportent un taux de prévalence de 39,6% d'enfants présentant un Trouble anxieux associé au TSA. Plus particulièrement, 16,6% présentaient un diagnostic possible de phobie sociale selon les critères du DSM-IV en 3ème position derrière les phobies spécifiques (29,8%) et les TOC (17,4%)(75).

Dans une étude moins puissante publiée en 2012, Amr et al. (76) retrouvent des taux de comorbidité extraordinairement élevés de troubles anxieux dans une population d'enfants avec TSA inclus en Egypte, en Arabie Saoudite et en Jordanie (n=60). 63 % présentait au moins un trouble comorbide à la "semi-structured clinical interview for children and adolescents (SCICA)". Les plus fréquents étant les Troubles Anxieux (58,3%).

Enfin, plus récemment en 2013, Mannion, Leader, et Healy(77) ont utilisée l'Autism Spectrum Disorders Comorbidity-Child Version(78) à la recherche de comorbidités psychiatriques chez des enfants et adolescents avec TSA. Dans leur étude, presque la moitié de la population (46,1%) présentait un trouble comorbide (78,7% en considérant la déficience intellectuelle comme comorbidité). Les auteurs retrouvent que 15,7% des

enfants présentaient un diagnostic associé de Trouble anxieux ce qui reste important bien que moins élevé que dans les autres études. Par ailleurs, les différents troubles anxieux ne sont pas distingués dans leur étude.

## **2. Approche dimensionnelle**

Dans une démarche un peu différente, d'autres auteurs se sont attachés à évaluer l'intensité des symptômes anxieux dans la population des TSA sans rechercher de comorbidité à proprement parler avec un trouble anxieux.

En 2004, Bellini et al (79) incluent 41 adolescents identifiés TSA recrutés dans la *Indiana Resource Center for Autism* (base de données de familles d'enfant avec TSA) et d'un district scolaire de Louisiane. A l'issu d'un auto-questionnaire, la Social Anxiety Scale for Adolescents (SAS-A)(80), 20 jeunes (49%) rapportaient un niveau d'anxiété sociale significatif sur le plan clinique.

Dans la même étude citée plus en amont mais dans une démarche plus dimensionnelle, Gadow et al (2005)(64) se sont intéressés à l'intensité des symptômes psychiatriques associés chez des enfants présentant un TSA. Dans la même population décrite plus haut, il est apparu que les enfants avec TSA présentaient des scores plus sévères que les trois autres groupes dans plusieurs domaines dont le trouble anxieux social.

Dans une étude allemande de 2006, Melfsen et al(81) ont utilisés la version traduite de la Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C(59); SPAI-K(82)) afin de mesurer la présence de symptômes d'anxiété sociale chez des patients présentant un autre diagnostic psychiatrique. Les patients ayant Syndrome d'Asperger (n= 7, âge moyen = 13.7 ans) présentaient des scores comparables à la SPAI-C à ceux des participants ayant une Phobie Sociale (N = 31, âge moyen = 12.2 ans, respectivement 20.8 vs. 29.6) et des scores plus élevés que la population « non-clinique » (n= 1197, âge moyen = 12.5 ans, respectivement 20.8 vs.12.5).

La même année, Farrugia et Hudson(83), comparent les symptômes anxieux présents chez 29 adolescents ayant un syndrome d'Asperger (AS)(âge 12-16 ans), 34 adolescents présentant un Trouble Anxieux et 30 sans

diagnostic clinique. Les adolescents du groupe AS présentaient des scores significativement plus élevés que les deux autres groupes à la majorité des sous-échelles de la Spence Children's Anxiety Scale (SCAS(84)) ; et en particulier à celle évaluant les symptômes de Phobie sociale. A noter que les patients du groupe AS rapportaient aussi un impact plus important sur leur fonctionnement global, associé à plus de « pensées négatives » et plus de problèmes comportementaux.

En 2008, une étude Finlandaise, rapporte elle aussi des scores élevés d'anxiété sociale dans une population d'enfants avec TSA. Les auteurs évaluent les symptômes d'anxiété sociale ou de pathologies internalisées à l'aide de trois échelles : la Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C(59)), la Social Anxiety Scale for Children - Revised (SASC-R(85)), et la Child Behavior Checklist (CBCL(86)) dans une population incluant 54 enfants diagnostiqués Autistes de Haut niveau ou Syndrome d'Asperger (âge =  $11.2 \pm 1.7$  ans) et 305 sujets contrôles (âge =  $12.2 \pm 2.2$  ans). Dans cette étude, les taux d'anxiété sociale rapportés étaient sensiblement plus élevés chez les sujets AS ayant un âge supérieur à 12 ans ( $n=18$ ) que chez les autres participants. Dans ce même sous-groupe, 57,1% des enfants rapportaient un taux d'anxiété social significatif sur le plan clinique, aux auto-questionnaires. Kuusikko et al (87) mettent ainsi en évidence un pattern d'évolution des symptômes anxieux différent chez les individus avec TSA chez lesquels l'anxiété semble se majorer avec l'âge au contraire de ce qui est observé chez les sujets à développement typique. Par la même, ils font l'hypothèse de l'existence de probables facteurs modérateurs de l'expression de l'anxiété et en particulier de l'anxiété sociale chez les individus avec TSA.

Enfin, dans une étude plus récente de 2012, Strang et al(88) retrouvaient que 35% des enfants et adolescents avec TSA sans déficience intellectuelle ( $n=95$ ) présentaient une anxiété clinique significative (56% en considérant les scores dans la zone « borderline ») évaluée à la Child Behavior Checklist(86). Ces auteurs ne retrouvent quant à eux pas d'impact de l'âge ni, par ailleurs, du QI ou des symptômes du TSA sur l'anxiété.

### **3. Identification de facteurs modérateurs**

Comme l'évoquent Kuusikko et al(87) au sujet de l'âge, certains facteurs semblent avoir un impact sur l'expression des symptômes anxieux chez les individus avec TSA. D'autres auteurs ont tenté d'étudier l'impact de différents facteurs modérateurs chez des enfants présentant un TSA. En 2009, White et al(89), publient une revue de la littérature s'étant intéressée à la symptomatologie anxieuse chez des adolescents présentant un TSA et isolent trois facteurs modérateurs qui semblent se dégager :

- l'âge,
- le niveau de fonctionnement cognitif (QI)
- et le sous-groupe diagnostique de TSA.

Dans cette partie, nous proposons d'étudier l'impact de ces différents facteurs. Peu d'études se sont intéressées à la Phobie sociale en particulier dans ce contexte. Les études citées utilisent donc pour la majeure partie des échelles d'évaluation diagnostique non spécifique ou des échelles d'approche dimensionnelle comportant quelques questions sur les troubles anxieux. Ceci étant dit, il nous semble important de discuter ces résultats afin de préciser l'association mise en évidence entre les deux pathologies.

#### **a. Impact de l'âge**

Le trouble anxieux social et les autres troubles anxieux sont des troubles d'évolution généralement chronique et dans lesquels on observe peu de rémissions spontanées. Chez les sujets à développement typique, les symptômes tendent, tout de même, à s'atténuer au fil des années. Au contraire, dans les TSA, l'hypothèse d'une majoration des symptômes anxieux avec l'âge est souvent évoquée.

L'étude de Kuusikko et al(87) qui s'est intéressée spécifiquement à l'anxiété sociale retrouve donc que des enfants diagnostiqués « autistes de haut niveau » ou Syndrome d'Asperger (N=54 ; âge = 11.2 ± 1.7 ans) rapportent plus de symptômes lorsqu'ils sont plus âgés contrairement à ce qu'ils



observent chez les sujets à « développement typique » (N=305 ; âge = 12.2 ± 2.2 ans) chez lesquels les symptômes auraient tendance à être moins retrouvés. Ils proposent alors un modèle intéressant selon lequel la prise de conscience progressive de leurs difficultés sur le plan des habiletés sociales pourrait être à l'origine de l'apparition d'une anticipation anxieuse puis de comportements d'évitements des situations sociales conduisant ainsi les enfants avec TSA à un risque accru de développer un Trouble anxieux social.

D'autres études affichent des résultats contradictoires, comme Strang et al(88) ou encore Sukhodolsy et al (69), qui utilisent un questionnaire-parents comportant 20-item composé à partir de la Child and Adolescent Symptom Inventory (CASI(70)), chez 171 enfants (âge : 5-17) présentant un TSA. Ils ne retrouvent aucune différence d'intensité des symptômes anxieux en fonction de l'âge après avoir divisé leur échantillon en deux groupes autour de l'âge médian ( $t_{169} = 1.28, p = .201$ ).

La méta-analyse publiée par Van Steensel et al en 2011(75) fait état des données contradictoires publiées dans la littérature scientifique de ces dernières années. Ils citent certains auteurs dont Kuusikko et al (87) et Lecavalier (90) qui retrouvent, en effet, que les enfants souffrant d'un TSA rapporteraient plus de symptômes anxieux lorsqu'ils sont plus âgés, alors que d'autres études ne mettent pas en évidence de différence en fonction de l'âge : Ando and Yoshimura 1979(91); Pearson et al. 2006(92); Meyer et al. 2006(93); Sukhodolsky et al. 2007(69); White and RobersonNay 2009(94). Néanmoins, l'analyse réalisée avec « l'âge moyen » en tant que facteur modérateur confirme une association significative entre un âge plus avancé et l'anxiété rapportée. Cette association étant spécifiquement retrouvée pour le Trouble anxieux généralisé mais les résultats concernant la Phobie sociale en particulier ne sont pas conclusifs.

En résumé, les résultats concernant l'impact de l'âge sont contradictoires, mais l'hypothèse commune proposant une corrélation positive

de l'anxiété avec l'âge contrairement à ce qui est observé chez les sujets à développement typique tend à se confirmer. Elle est appuyée notamment par la méta-analyse de Van Steensel et al (2011)(75) qui considère pourtant des études aux résultats divergents. Un modèle est proposé par des auteurs selon lequel avec l'âge, la prise de conscience de leurs difficultés sur le plan des habiletés sociales pourrait être à l'origine d'un risque accru de développer une Phobie sociale(87).

#### b. Impact du QI

Dans leur revue de la littérature, Settapani et al en 2012(95) rappellent l'hypothèse fréquente selon laquelle la Phobie sociale aurait une plus forte prévalence chez les patients présentant un TSA avec des capacités cognitives plus élevées. Ils citent en particulier, Attwood(96) qui écrit que bien que l'on pense parfois les enfants souffrant d'un TSA montrent peu d'intérêt pour les interactions sociales, certains seraient particulièrement conscients de leur difficultés sur ce plan ce qui serait source de détresse morale. Cette hypothèse étant la plus communément retrouvée.

En 2005, dans deux études menées par la même équipe(64,97), les auteurs ont demandé aux parents et professeurs d'enfants présentant un TSA de remplir deux hétéroquestionnaires évaluant les principaux diagnostics du DSM-IV : la Early Childhood Inventory-4 (ECI-4(98)) pour les enfants entre 3 et 5 ans (n=182) et la Child Symptom Inventory-4 (CSI-4(65)) pour les enfants entre 6 et 12 ans (n=301). Les analyses réalisées dans la première étude de Weisbrot et al(97) incluant les deux groupes d'enfants retrouvent une corrélation positive entre l'intensité de la symptomatologie anxieuse et un QI moyen plus élevé. La seconde, incluant uniquement le groupe des 6-12 ans rapporte aussi que les enfants ayant un QI plus élevés (>70) présentent des symptômes psychiatriques plus sévères bien que le QI n'ait pas été relevé chez tous les participants.

Dans leur étude chez des enfants présentant un Trouble envahissant du développement, Sukhodolsky et al (69) retrouvent aussi que les enfants ayant

un  $QI < 70$  ( $n=106$ ) ont tendance à moins souvent atteindre le seuil diagnostique des troubles anxieux que les enfants présentant un  $QI > 70$  ( $n=48$ ) selon les symptômes rapportés par les parents.

Enfin, dans une étude plus récente publiée en 2013, Hallet et al (99), incluent 146 familles de jumeaux comportant au moins un enfant présentant un TSA et 80 familles de jumeaux « contrôles » afin de préciser l'expression phénotypique de l'anxiété chez les enfants avec TSA. L'évaluation des symptômes anxieux est faite à l'aide de la Revised Child Anxiety and Depression Scale(100) qui comporte 47 items (auto-questionnaire et questionnaire-parents), évaluant la symptomatologie anxieuse selon la classification du DSM-IV. Les auteurs retrouvent une unique corrélation positive significative entre un  $QI$  plus élevé et les symptômes d'anxiété sociale rapportés par les parents ( $ICC = .45$  ( $p < .05$ )).

D'autres études rapportent quant à elles des résultats contradictoires. Notamment, dans leur méta-analyse, Van Steensel et al(75) retrouvent une association significative entre un  $QI$  moyen plus bas et des taux de prévalence plus élevés des symptômes anxieux en général et du Trouble anxieux social en particulier. Cette association restant stable lorsqu'ils incluent d'autres facteurs modérateurs comme l'âge moyen ou le sous-groupe diagnostique de TSA. Ils retrouvent par ailleurs qu'un  $QI$  moyen plus élevé semble associé spécifiquement à quelques troubles anxieux comme le TOC et l'Anxiété de séparation. Ils proposent alors un modèle différent selon lequel les enfants avec TSA ayant un  $QI$  plus bas pourraient avoir plus de difficultés à s'adapter en situation sociale par rapport à des enfants ayant moins d'altération du fonctionnement cognitif et qui pourraient compenser leur déficit via un apprentissage des habiletés sociales. Ils insistent en évoquant que cette prise de conscience de leur échec dans ce domaine pourrait être génératrice d'anxiété (en particulier sociale).

Enfin, Amr et al.(76) retrouvent des résultats similaires et observent que la présence d'un diagnostic psychiatrique associé au TSA chez les enfants de leur population ( $n=60$ ) était associé à un  $QI$  significativement plus bas.

En résumé, le sens de l'association entre le QI et l'anxiété chez les patients avec TSA est moins évident. En effet, bien que la plupart des études semblent retrouver une association positive entre un QI élevé et l'anxiété rapportée, la méta-analyse de Van Steensel et al(75) réfute cette hypothèse. Ils proposent un modèle alternatif selon lequel les enfants avec TSA ayant un QI plus bas disposeraient de moins bonnes capacités de compensation de leur déficit (en particulier social) et seraient de ce fait plus enclins à développer des symptômes de Phobie sociale. Ce modèle s'oppose à l'hypothèse la plus souvent énoncée qui voudrait que les enfants avec un QI plus élevé présentent une meilleure conscience de leurs troubles et de ce fait développent des symptômes anxieux en réaction.

### c. Impact du sous-groupe diagnostique

Certaines études se sont intéressées aux sous-groupes diagnostiques définis au préalable dans ce travail à la recherche d'un impact sur l'expression de l'anxiété chez les patients avec TSA.

Dans les deux études de Weisbrot(97) et Gadow (64), détaillées dans la partie précédente, les auteurs ont évalué l'impact éventuel du sous-groupe diagnostique. A noter que dans l'étude de Gadow et al les auteurs semblent considérer les sous-groupes diagnostiques de TSA dans un continuum de sévérité allant de l'Autisme (le plus sévère) jusqu'au Syndrome d'Asperger. Dans cette étude, ils retrouvent un impact de la *sévérité* du TSA sur l'expression des symptômes psychiatriques associés dans le groupe d'enfants âgés de 6 à 12 ans (n=301). Ainsi, les enfants diagnostiqués Autistes présentaient moins de symptômes psychiatriques associés (anxiété, dépression), et ces derniers étaient moins sévères, que chez les enfants TED-NOS ou Syndrome d'Asperger dans cet ordre. Malgré l'impact du QI observé (cf. partie précédente), les données ne leur permettent pas de conclure quant à une influence du fonctionnement cognitif sur la différence observée entre les sous-groupes diagnostiques. Des résultats similaires sont retrouvés par Weisbrot et al qui observent que les parents et professeurs rapportaient plus de

symptômes anxieux chez les enfants diagnostiqués Syndrome d'Asperger que chez les enfants diagnostiqués Autistes.

Par contre, en 2007, Sukhodolsky et al (69) ne retrouvent, quant à eux, aucune association entre la sévérité de l'anxiété et les différents diagnostics dans leur échantillon : Autisme versus Syndrome d'Asperger ou TED-NOS ( $t_{169}=.86$ ,  $p=.389$ ) selon les rapports des parents.

Dans leur revue publiée en 2009, White et al (89) citent plusieurs études ayant examiné l'expression des symptômes anxieux en fonction du sous-groupe diagnostique de TSA et rapportent des résultats mitigés.

Dans la plus ancienne, en 1999, Tonge et al (101) ont comparé les symptômes psychiatriques chez des enfants « Autistes de haut niveau » ( $n=75$ ) ou ayant un Syndrome d'Asperger (AS) ( $n= 52$ ). La psychopathologie était évaluée par un questionnaire-parents, la Developmental Behaviour Checklist (DBC(102)). Bien que les deux groupes présentaient des scores élevés (respectivement 65% vs 85% présentaient un niveau d'atteinte clinique significatif), les enfants du groupe AS présentaient plus de symptômes. Les enfants de ce groupe présentaient aussi des scores plus élevés à la sous-échelle d'anxiété de la DBC.

En 2004, Kanai et al (103) rapportent que les enfants TED-NOS ( $n=53$ ) présentaient plus de *réactions anxieuses* que les enfants Autistes ( $n=21$ ) mises en évidence à l'aide de la Childhood Autism Rating Scale (CARS-Tokyo Version(104)). A noter qu'aucun enfant ne présentait de déficience intellectuelle ( $QI<70$ ). Les conclusions de cette étude restent cependant limitées, considérant qu'un seul item de la CARS a été utilisé comme variable.

En 2006, Pearson et al (92) ont inclus 51 enfants avec TSA en utilisant le questionnaire-parents : Personality Inventory for Children-Revised (PIC-R; Wirt, Lachar, Klinedinst, & Seat, 1984) pour comparer le fonctionnement comportemental et émotionnel d'enfants avec Trouble Autistique ( $n=26$ ) et d'enfants avec TED-NOS ( $n=25$ ). Après contrôle sur le QI verbal (significativement plus élevé chez les enfants TED-NOS), ils ne trouvaient pas de différence entre les scores moyens concernant l'anxiété, bien que les

deux groupes présentaient des scores approchant les seuils cliniques significatifs de symptômes anxieux. 1/3 des enfants avec Trouble Autistique et la moitié des enfants avec TED-NOS atteignaient le seuil clinique significatif de l'anxiété à la PIC-R. Le QI verbal n'était pas corrélé à l'anxiété rapportée par les parents dans l'échantillon.

Enfin en 2007, Thede et Coolidge (105) ont comparé des enfants avec Autisme de haut Niveau (n=15) et des enfants avec Syndrome d'Asperger (n=16). La Coolidge Personality and Neuropsychological Inventory (CPNI(106)), était administrée aux parents des enfants avec TSA et à un groupe contrôle comparable selon l'âge et le genre. L'unique différence significative retrouvée concernait le domaine du Trouble anxieux généralisé, les enfants avec Syndrome d'Asperger paraissant plus anxieux. Dans ce même groupe, des scores plus élevés étaient retrouvés aux échelles d'obsession-compulsion, d'évitement et de « personnalité dépressive ». Thede et Coolidge concluent que les enfants avec Syndrome d'Asperger seraient plus à risque de développer un trouble anxieux ou un trouble de la personnalité associé (obsessionnelle ou évitante). Il faut considérer néanmoins les nombreuses limitations de cette étude et en particulier la constitution des groupes basée sur le rapport des parents et une échelle non publiée au moment de l'étude.

Plus récemment, Davis et al ont recherché en 2011 et 2012(107,108) l'impact des difficultés de communication chez 99 enfants avec TSA (AD (n=33) ou TED-NOS (n=33)) ou sans TSA (n=33) en utilisant l'Autism Spectrum Disorders Diagnostic for Children(109) and Comorbidity for Children(78) scales pour évaluer les symptômes anxieux. Les résultats mettent en évidence que l'anxiété est moins importante alors que les difficultés de communication augmentent chez les enfants avec AD. Mais à l'inverse, que l'anxiété se majore avec les difficultés de communication dans le groupe TED-NOS en comparaison aux individus sans TSA. Ces résultats soulèvent une question d'importance qui est celle d'un impact différent des altérations observées dans les TSA en fonction du sous-groupe diagnostique considéré.

Enfin, en 2015, Jang et al(110) ont tenté d'évaluer le lien entre la *sévérité* des symptômes de TSA (Autism Spectrum Disorder-Diagnostic Child Version (ASD-DC(109)) et les comorbidités psychiatriques (Autism Spectrum Disorders-Comorbidity Child Version (ASD-CC(78)) chez 207 enfants avec TSA âgés de 2 à 16 ans. Après application d'une régression linéaire, des scores plus élevés à la ASD-DC prédisaient des scores élevés à l'échelle de comorbidité (ASD-CC) pour plusieurs troubles. La *sévérité* du TSA prédirait aussi la majoration des comportements d'évitements.

En résumé, l'association paraissant la plus stable dans les résultats cités concerne les sous-groupes diagnostiques de TSA. La majorité des études rapportent une anxiété plus présente chez les patients avec syndrome d'Asperger que chez les patients avec TED-NOS et les patients Autistes, dans cet ordre. Cette association reste difficile à affirmer de manière définitive compte tenu des nombreux facteurs de confusion, notamment les particularités de chaque diagnostic (autres que le QI et le QI verbal) non contrôlées de façon exhaustive.

#### **4. Synthèse**

Une association forte entre TSA et Troubles Anxieux semble évidente chez l'enfant quelque soit l'approche diagnostique utilisée. Les études catégorielles rapportent des chiffres de prévalence des troubles anxieux de 15,7% à 61% et du Trouble anxieux Social compris entre 11,7% à 29,2%. Ces résultats sont renforcés par les résultats d'études utilisant une approche dimensionnelle qui mettent en évidence que les enfants avec TSA ont tendance à rapporter plus de symptômes anxieux que les enfants dans la population générale. Une étude retrouvait même que la symptomatologie rapportée pourrait être plus sévère chez les enfants TSA que chez les enfants présentant un trouble anxieux caractérisé sans trouble du développement (83).

Les études semblent corroborer l'existence d'un impact effectif des trois facteurs modérateurs que seraient l'âge, le niveau de fonctionnement cognitif

ou le sous-groupe diagnostique de TSA même si le sens des associations reste peu clair. Les résultats concernant l'âge et le niveau de fonctionnement cognitif sont controversés. Néanmoins, une idée centrale reste au centre des différentes hypothèses énoncées par les auteurs : la capacité d'insight des patients TSA. En effet, quelque soit les résultats et le modèle proposé, une hypothèse partagée voudrait que la prise de conscience des troubles (en particulier du trouble touchant les habiletés sociales) soit un élément favorisant l'apparition ou la majoration de l'anxiété sociale. Au contraire des sujets à développement typique chez lesquels la prise de conscience des troubles est corrélée le plus souvent à une atténuation des symptômes anxieux.

Les résultats de ces études sont tout de même à interpréter avec précaution du fait de nombreuses limites.

Malgré la littérature grandissante sur le sujet, on compte un faible nombre d'études incluant souvent de petits effectifs de patients, limitant considérablement la puissance et la possibilité d'extrapolation des résultats retrouvés. Par contre, si les enfants présentent rarement une déficience intellectuelle dans les études citées, les populations restent assez variables en ce qui concerne les sous-groupes diagnostiques de TSA inclus.

Par ailleurs, les outils diagnostiques utilisés sont très variables et les résultats sont souvent basés sur des hétéro-questionnaires posant la question de la subjectivité de l'évaluation. Par ailleurs les chiffres élevés qui ressortent d'études utilisant des auto-questionnaires (cf. Kuusikko et al 2008(87)) soulèvent aussi la question de la capacité des enfants avec TSA à évaluer leur propre symptomatologie (un défaut d'insight étant commun dans les TSA).

Peu d'études utilisent des échelles spécifiques pour l'évaluation de l'anxiété sociale, la majorité s'intéressant aux comorbidités psychiatriques ou aux troubles anxieux dans leur ensemble. Dans une revue de la littérature française publiée en 2012, Soussana et al(111) retrouvent un taux de prévalence des troubles anxieux de 42% chez les enfants et adolescents présentant un TSA sans déficience intellectuelle mais les auteurs insistent sur le problème du faible nombre d'outils fiables disponibles pour évaluer l'anxiété dans cette



population. Bien qu'une étude(69) qui a tenté de constituer un questionnaire adapté en supprimant les items symptômes confondant retrouve aussi des chiffres de prévalence élevés de TAS, nous sommes obligés d'envisager la possibilité que l'association retrouvée soit renforcée par une confusion entre les différents troubles.

Récemment, Bitsika et al(112) ont observé des variations importantes des scores à la Child and Adolescent Symptom Inventory(70) et la KID-SCID Clinical Interview(113) en fonction de la personne qui y répondait (auto ou hétéro-questionnaire) chez 140 garçons avec TSA et 50 non TSA. Le taux de prévalence de la Phobie sociale allait de 10% à 15,7% selon les réponses des enfants ou des parents, respectivement. Les résultats confirmaient, par ailleurs, la tendance des garçons avec TSA à présenter significativement plus d'anxiété que les garçons non TSA. Une autre étude publiée en 2015 par White et al. (114) compare les scores obtenus à la Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC(115)) chez des enfants et adolescents avec (n=465) et sans TSA (n=451). Ils retrouvent des différences importantes dans les caractéristiques psychométriques de cette échelle dans les deux groupes suggérant une utilisation différente de cette dernière. Cette étude suggère une prudence accrue lors de l'utilisation de cette échelle pour évaluer l'anxiété, dont l'expression pourrait être sensiblement différente chez les individus avec TSA. Ces résultats illustrent les limites soulevées dans les études suscitées.

## **2) Etudes chez l'adulte.**

Bien que la majorité des études de comorbidité dans la population des individus avec TSA publiées dans la littérature scientifiques ces dernières années concernent les enfants et les adolescents nous observons un impact de l'âge sur les comorbidités et en particulier sur l'apparition ou la majoration de symptômes anxieux.

Les études réalisées chez l'adulte confirment la persistance des symptômes anxieux chez les individus avec TSA. En 2009, Hofvander et al(25)

retrouvent une comorbidité importante de troubles anxieux chez 122 adultes avec TSA (Autistes, TED-NOS ou Syndrome d'Asperger) à la seconde place derrière les « Troubles de l'humeur » (n=65, 53%). Plus précisément, ils retrouvent une prévalence de 13%(n=16) de trouble anxieux social dans le sous-groupe TED-NOS/AS, juste en dessous du TAG (n=18, 15%).

En 2011, Lugnegård et al(116) retrouvent la présence probable d'au moins un Trouble anxieux chez 56%(n=30) des individus avec TSA sans déficience intellectuelle inclus (n=54) dont 11 présentaient les critères compatibles avec la présence de deux troubles anxieux comorbides (évalués à l'aide du « Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders » (117)). Le trouble le plus représenté étant le TAS (n=12, 22%) à égalité avec le TAG et devant les autres troubles anxieux (Trouble panique (13%), Agoraphobie (15%) et TOC (7%)).

Joshi et al en 2012(118) confirment ces résultats en retrouvant des prévalences vie entière, respectivement de 57 et 50% de troubles de l'humeur et de troubles anxieux aux premiers rangs des comorbidités observées dans une population de 63 adultes avec TSA avec ou sans déficience intellectuelle. De plus, ces symptômes constituaient les principaux motifs de consultation initiaux (respectivement 54 et 52%). Dans cette étude, le trouble anxieux le plus représenté était le TAS (prévalence vie entière : 56% et actuelle 40%) et tous les patients avec un antécédent de TAS présentaient un diagnostic de TSA sans Déficience intellectuelle.

Dans une perspective plus dimensionnelle, White et al(119) ont évalué la prévalence des TSA dans une grande population d'étudiants (n=667). Ils trouvaient des chiffres importants oscillant entre 0,7 et 1,9% d'individus présentant un profil clinique compatible avec un TSA sans déficience intellectuelle selon le principe diagnostique appliqué (utilisation respectivement catégorielle ou dimensionnelle à l'Autism-spectrum Quotient(120)). Dans cette même population, ils observent que les 13 participants présentant un score supérieur au seuil diagnostique pour les TSA rapportaient significativement plus de symptômes d'anxiété sociale (mesurés à la SPAI-23(121)) qu'un groupe

contrôle présentant des scores moins élevés à l'AQ. Par ailleurs, les symptômes de TSA sans déficience intellectuelle étaient significativement corrélés à la présence de symptômes d'anxiété sociale mais aussi de dépression et au risque d'agressions subies.

Enfin, en 2014, Bishop-Fitzpatrick et al(122) ont mis en évidence une anxiété plus importante (rapportée par les patients et l'examineur à la suite d'un entretien semi-structuré) dans une population d'adulte avec TSA sans déficience intellectuelle (n=38) que dans une population de « *volontaire sain* » (n=37). De plus, les résultats montraient une corrélation significative entre le stress perçu et le niveau d'altération du fonctionnement social.

### **3) Trajectoire développementale**

A notre connaissance, deux études récentes ont examiné la trajectoire développementale des symptômes anxieux dans une population de TSA.

En 2011, Davis et al(123) ont évalué la présence de symptômes anxieux au cours du développement dans une population de 131 individus portant le diagnostic d'Autisme à l'aide de trois hétéro-questionnaires remplis par des proches (BISCUIT Partie 2(124), ASD-CC(78), et la ASD-CA(125)). Ils mettent en évidence un schéma commun d'évolution des symptômes anxieux qui semblent croître pendant l'enfance pour diminuer au début de l'âge adulte avant une nouvelle période d'ascension. Cette étude ouvre beaucoup d'hypothèses mais les résultats souffrent de nombreuses limitations en particulier méthodologiques. Néanmoins, elle montre l'importance de développer d'autres études évaluant la trajectoire des symptômes comorbides au fil du temps chez les individus avec TSA afin d'identifier des périodes potentiellement critiques et de définir des mesures d'accompagnement adaptées.

Très récemment, en 2015, Gotham et al(126) ont publié une étude longitudinale évaluant la présence de symptômes anxieux ou dépressif entre les âges de 6 et 24 ans dans une population d'individus avec TSA (n=109) en

comparaison à une population d'individus avec un retard de développement mais sans TSA. Les questionnaires (Parent-rated Child Behavior Checklist (CBCL(86)), Adult Behavior Checklist (ABCL(127)), et sous échelles d'anxiété et de dépression de la Developmental Behaviour Checklist(102)) étaient collectés tous les 3 à 6 mois pendant de l'âge de 9 ans à l'âge de 24 ans. Les résultats de cette étude montrent que l'anxiété était corrélée positivement au QIV. Contrôlés sur le QIV, les symptômes anxieux et dépressifs étaient plus importants chez les individus avec TSA que dans la population contrôle. Par ailleurs, la présence de symptômes internalisés était prédictive de moins bonnes capacités de régulation émotionnelle à l'âge scolaire et de difficultés sociales et d'un accomplissement personnel moins satisfaisant à l'âge adulte appuyant sur l'importance d'une prise en charge précoce de ces difficultés. A noter que dans cette étude, le genre féminin était associé à un plus grand risque d'accroissement des symptômes anxieux et dépressifs au cours du développement ainsi qu'un bas niveau d'éducation maternel était lié à un risque de majoration des symptômes internalisés dans une sous-population d'enfants avec TSA « moins verbaux ».

### **C. Conclusion**

Le taux de comorbidités générales (médicales, développementales ou psychiatriques) chez les enfants avec TSA est évalué autour de 70%(6). Les troubles psychiatriques prennent une place majeure avec des taux de troubles anxieux associés allant de 15,7%(128) à 61%(129) dont la Phobie sociale qui est particulièrement fréquente (11,7%(130) à 29,2%(73)). L'association paraît d'autant plus claire lorsque l'on considère les symptômes anxieux dans une démarche plus dimensionnelle avec des taux d'atteinte clinique significative pouvant aller jusqu'à 57,1% (87) chez les enfants avec TSA. L'impact de différents facteurs modérateurs a été montré avec néanmoins des difficultés à conclure sur le sens des associations retrouvées. Il semble néanmoins que dans la population des TSA on observe un schéma d'évolution différent des

troubles anxieux au cours du développement. De plus, les études revues chez l'adulte rapportent une stabilité des chiffres de prévalence observés chez les enfants. La majoration de la symptomatologie anxieuse avec l'âge avançant pourrait être en lien avec la confrontation des individus avec TSA à de nouvelles épreuves sociales plus complexes au cours de la vie et une prise de conscience optimisée de leur difficulté au fur et à mesure de leurs apprentissages.

Les résultats présentés dans ces études comme la pratique clinique restent néanmoins limités par la présence de nombreux symptômes confondants dans les différents troubles. Cette confusion est particulièrement marquée dans le cas du trouble anxieux social et peut même évoquer chez certains patients la question d'un continuum avec les TSA. Dans ce contexte d'absence d'outils adaptés, il nous paraît risqué d'appliquer une démarche diagnostique catégorielle avec un risque de sur ou de sous diagnostic et une approche dimensionnelle paraîtrait plus adaptée. Il nous semble que cette démarche, en évaluant l'intensité des symptômes présentés permet d'évaluer l'impact des troubles sur le fonctionnement du patient et apporte des réponses essentielles et parfois suffisantes quant aux adaptations de la prise en charge à apporter.

Au delà de la limitation des résultats obtenus, le constat déjà fait de l'absence d'outil d'évaluation spécifique implique la nécessité dans la recherche future de l'élaboration d'outils adaptés compte tenu de la forte prévalence de la phobie sociale chez les patients TSA et de son impact fonctionnel prévisible. En effet, l'impact des troubles anxieux est considérable dans la population des TSA comme le montrent Kerns et al en 2015(131) qui ont observé que la présence de troubles anxieux associés au TSA était corrélée à une augmentation des comportements d'automutilation, des symptômes dépressifs et une augmentation du stress parental. Améliorer la fiabilité du diagnostic clinique de comorbidité permettrait une amélioration considérable de la qualité

de vie des patients avec TSA qui pourraient bénéficier ainsi de prises en charge adaptées.

La capacité d'insight semble jouer un rôle prépondérant dans l'association observée entre l'anxiété sociale et les TSA et influencerait différemment sur l'anxiété que ce qui est observé chez les sujets neurotypiques (c.à.d. Une diminution de l'anxiété avec la prise de conscience des troubles). Une perspective de recherche intéressante serait donc de tenter de préciser le rôle de l'insight dans la pathogénèse des troubles anxieux chez les individus avec TSA.

Dans l'optique de tenter d'éclaircir la confusion clinique existante, nous avons décidé dans ce travail de nous attacher à comprendre le fonctionnement d'un symptôme particulièrement confondant qu'est l'altération du contact oculaire souvent présente dans les deux troubles. Dans la partie suivante, nous étudierons donc le rôle du regard dans le cas particulier des processus cognitifs sociaux dans la population neurotypique puis nous tenterons de comprendre les particularités du fonctionnement du regard dans les Troubles du Spectre de l'Autisme à travers une revue de la littérature scientifique récente.

#### **IV. Deuxième partie : Etude du rôle particulier du regard dans les processus cognitifs sociaux.**

##### **A. Fonction du regard chez les sujets à développement typique: « the eye contact effect »**

###### **1) Introduction : les apports de l'éthologie**

De nombreuses espèces d'animaux vertébrés (reptiles, oiseaux, primates humains ou non) perçoivent le regard et d'autres indicateurs attentionnels et utilisent ces informations dans leurs interactions sociales. Chez les primates, les yeux jouent un rôle pivot dans les expressions faciales. Bien qu'ils ne soient pas analysés séparément des autres éléments du visage (comme le nez, la bouche et les muscles entourant les yeux), ils constituent un stimulus important. Par exemple, chez certains primates, une réponse autonome ainsi que des modifications électrophysiologiques ont été mises en évidence en réponse à la détection d'un contact oculaire. Aussi un contact oculaire direct peut induire une forte réponse de peur ou de fuite, indépendamment des mouvements faciaux (ex. expression faciale) associés.

La capacité à suivre le regard d'un autre individu en direction d'un objet, individu ou événement spécifique est aussi observée chez des primates non humains comme les macaques et les singes suggérant un rôle du regard dans la transmission des connaissances entre individus de la même espèce sans impliquer systématiquement de mécanisme aussi sophistiqué que la Théorie de l'Esprit. La morphologie particulière des yeux dans l'espèce humaine rend la possibilité de suivre le regard encore plus aisée. En effet, la majorité des primates ont les yeux très sombres comparés aux humains et Kobayashi et Koshima(132) ont montré que, des 88 espèces de primates, seuls les humains présentent des yeux à l'iris sombre et à la sclère blanche, la direction du regard devenant repérable à la direction de l'iris.

Enfin, il est actuellement communément admis que les yeux sont vecteurs d'informations plus complexes intervenant dans les processus cognitifs sociaux. Par exemple, le phénomène bien connu de contagion du bâillement (par l'observation du bâillement d'un autre individu) est décrit comme

intimement lié à la capacité d'empathie. Ce phénomène qui serait lié à un processus cognitif avancé n'a été mis en évidence que chez certains primates que sont les humains et les chimpanzés et de manière plus étonnante, dans une étude récente, chez le chien(133).

Nous voyons donc qu'en plus de délivrer une information spatiale sur la localisation des objets, le regard paraît impliqué dans des processus cognitifs plus complexes chez les primates. L'utilisation prépondérante du regard comme signal social par les humains et les autres primates(cf. Emery et al. 2000 pour revue détaillée(134)) a pu être engendrée par les modifications morphologiques, environnementales ou de l'habitat survenues au cours de l'évolution. La prise d'importance du regard dans ce contexte pourrait être en lien avec le développement de la capacité d'attribution d'états mentaux présente chez les humains (et potentiellement chez les « grands singes »). Forts de ces observations, de nombreux auteurs ont tenté d'approfondir le rôle du regard dans l'espèce humaine chez laquelle on observe la plus grande complexité en terme d'interactions sociales.

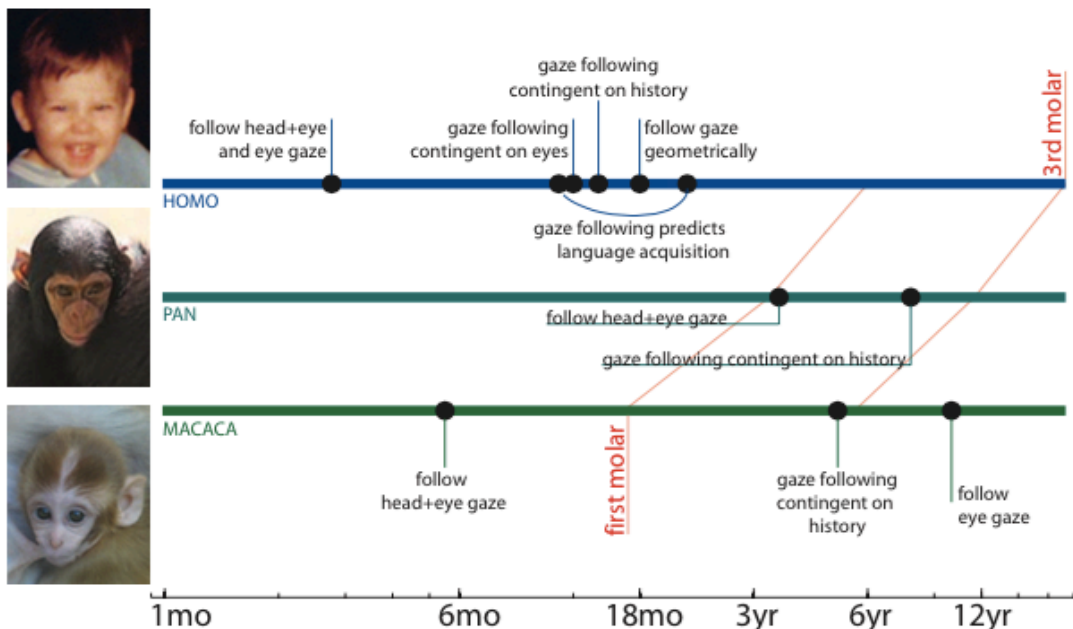


Figure 1. Ontogénèse de la capacité de suivi du regard chez les primates. Issu de Sheperd et al. 2010(134)



## **2) Implication du regard dans les processus cognitifs de bas niveau**

### **1. *Traitement perceptif des visages***

La littérature scientifique rapporte un rôle central des yeux et des autres caractéristiques « internes » (nez, bouche) dans le traitement perceptif et la reconnaissance des visages chez les humains, au contraire des caractéristiques « externes » (cheveux, front, oreilles ou contour du visage)(135). De toute, la région des yeux semble être la plus observée et une source d'information très utile quelque soit la tâche étudiée (cf.(136) pour revue détaillée).

#### **a. Identification**

Les yeux, tout comme le visage, sont caractérisés par une grande variabilité interindividuelle: leur couleur, forme, distance inter-orbitaire, inter pupillaire sont autant d'indices variables permettant de définir un individu. Des travaux étudiant le regard ont montré que les yeux constituent un élément clef dans la reconnaissance de l'identité faciale et sont primordiaux à l'identification quand le visage est flouté par un bruit de fond(137). De même, lorsque les yeux sont masqués, les performances de détection de visage et de reconnaissance de l'identité semblent fortement perturbées, ce qui ne serait pas le cas lorsque la bouche, le nez ou encore la ligne front-cheveux sont masqués(138). Certains auteurs rapportent un impact significatif sur la capacité de reconnaissance des visages familiers lorsque des éléments adjacents aux yeux (sourcils dans l'étude) sont occultés(139).

Enfin, deux études réalisées chez des patients prosopagnosiques qui échouent après des traumatismes cérébraux à reconnaître les visages familiers, identifient la difficulté à extraire les informations véhiculées par la région de yeux comme un élément clé de leur handicap. Ces patients montreraient plutôt une tendance à s'attarder sur la région de la bouche(140,141).

Plusieurs travaux retrouvent quant à eux une influence plutôt de la direction du regard sur la reconnaissance de l'identité proposant que les visages présentant un regard direct seraient reconnus plus rapidement(142). Cet effet étant retrouvé très tôt et de façon stable au cours du développement de l'enfant (cf. Itier et al 2009(136) pour revue détaillée).

La littérature converge et s'accorde sur le rôle central de la région des yeux dans le traitement perceptif et la reconnaissance des visages, déjà proposé par Ellis et al. en 1979(143).

#### b. Reconnaissance des genres

Des auteurs mettent en avant un rôle des yeux dans la discrimination des genres(144,145). Confirmant l'importance et le pouvoir informatif d'un regard mutuel, une étude a mis en évidence une plus grande rapidité dans la catégorisation (genre) des visages qui présentaient un regard direct vers les participants, avec une différence significative; sans influence de l'orientation du visage (Visage de  $\frac{3}{4}$ ) (Temps de réaction de 534ms) ou de face (Temps de réaction de 525ms). Ce résultat appuie l'hypothèse d'un effet propre du regard(146) sur les performances de catégorisation par genre.

A l'opposé, Vuillemier et al. retrouvent un délai statistiquement significativement plus long, au cours d'une tâche de catégorisation du genre, de visages dont le regard est dirigé directement vers l'observateur (1055 vs. 1007 ms). De plus, ils notent un effet modulateur à la fois de l'orientation( $\frac{3}{4}$  ou de face) de la tête et de la correspondance des genres entre le visage observé et l'observateur(147).

Les données scientifiques semblent donc moins consensuelles quant à l'effet induit par le regard lors de la discrimination du genre. Néanmoins, les auteurs s'accordent sur la place centrale du regard au cours de cette tâche cognitive.

### c. Reconnaissances des émotions

Des éléments en faveur d'un rôle particulier du regard direct dans la transmission de l'intensité émotionnelle d'une émotion ont été mis en évidence depuis de nombreuses années. Des travaux plus récents suggèrent, plus précisément le rôle différent d'un regard direct ou dévié en fonction de l'émotion affichée. Par exemple, dans deux études, Adams et al. retrouvent une catégorisation plus rapide et précise de visages exprimant la joie et la colère et que ces émotions sont perçues comme plus intenses si ces visages présentent un regard direct que lorsqu'ils présentent un regard dévié ; alors que l'inverse est retrouvé pour des expressions comme la peur et la tristesse(148,149). Ils suggèrent alors qu'un regard direct favoriserait la perception des émotions dites « d'approche » (*approach-oriented*, colère et joie) alors qu'un regard dévié favoriserait les émotions dites « d'évitement » (*avoidance-oriented*, peur et tristesse). Les auteurs mettent en lien ces résultats avec un mécanisme probable de détection du danger en situation de menace. D'autres n'ont par contre pas réussi à reproduire ces résultats(150,151). Bindemann et al, ont par ailleurs montré que la catégorisation de l'émotion variait en fonction du nombre d'expressions incluses dans le paradigme utilisé évoquant que les résultats initiaux d'Adams et Kleck soient le reflet d'un probable effet paradigme dépendant plutôt qu'un effet réel du contact oculaire sur la catégorisation des expressions faciales.

De leur côté, Graham et La Bar mettent en évidence un impact de la direction du regard dans l'interprétation des expressions, en particulier dans le cas d'expressions faciales « ambiguës »(152). En effet, lorsque les émotions sont couplées à un déplacement du regard chez un individu, ces indices peuvent diriger les actions d'un observateur vers un stimulus de l'environnement ou au contraire l'en éloigner. Le rôle de ces déplacements du regard est d'autant plus important lorsque l'on est confronté à des expressions, comme la peur, dont la valence émotionnelle peut être ambiguë jusqu'à

l'identification précise de la menace(152,153). Ainsi, la combinaison de signaux sociaux comme le contact oculaire, le déplacement du regard et les changements d'expression d'un individu permettent des inférences sur son état interne et la saillance d'évènements environnementaux. Cette dyade serait un déterminant puissant de l'attention et des actions dans le contexte d'une interaction sociale(154). Cette hypothèse évoque d'ores et déjà l'implication du regard dans des processus cognitifs plus complexes impliqués dans la théorie de l'esprit et que nous développerons plus loin dans ce travail.

## **2. Effet du regard sur l'attention**

Le contact oculaire et la direction du regard semblent donc avoir un impact quantitatif et qualitatif sur les réponses des sujets testés au cours de tâches de bases impliquées dans le traitement perceptif des visages. Comme nous l'avons vu à la fin de la dernière partie, il existe une interaction intime entre ces processus et les processus attentionnels. Dans cette partie, nous essaierons donc de préciser l'impact du contact oculaire et du regard sur ces derniers.

### **a. Capture de l'attention visuo-spatiale par le regard : effet « stare-ina-crowd »**

Des auteurs ont évalué l'impact d'un regard direct ou détourné sur l'attention. Quand le regard présenté est direct, on observe un allongement des temps de détection des cibles(155), et encore plus allongé lorsque le regard présenté pointe la position inverse à la cible(156). Plusieurs études appuient l'existence de cet effet de captation de l'attention décrivant le paradigme « stare-ina-crowd-effect ». Les auteurs défendant ce paradigme proposent qu'un regard direct serait plus rapidement repéré au sein d'une multitude de stimuli avec regard dévié qu'un regard dévié dans la situation inverse(voir Itier et al 2009(136) pour revue détaillée).

Ces paradigmes ont aussi été utilisés avec des visages à valences émotionnelles différentes(136) et montrent un impact de l'expression du visage observé. Chez les individus anxieux, en particulier, on observe une orientation plus rapide de l'attention dans la direction pointée par des visages exprimant la peur et plus lente lorsque les visages expriment la colère(157). Les auteurs suggèrent alors une interaction spécifique entre un regard dévié et l'expression de la peur (contrairement aux autres expressions à valences émotionnelles négatives) nourrissant l'hypothèse de l'intrication de ce paradigme avec un mécanisme adaptatif de réaction face au danger.

#### b. Direction du regard et attention conjointe

Il apparaît dans la littérature des preuves selon lesquelles dès la première année les enfants seraient capables de suivre les mouvements de tête de leurs parents(158) et que des nourrissons dès 3 mois présentaient des saccades oculaires dans la direction pointée par le regard de visages présentés sur un écran(159). La possibilité que les nouveau-nés suivent d'emblée le regard (dès lors que la pupille est apparente) à même été suggérée(160) appuyant l'hypothèse selon laquelle la capacité à utiliser le regard comme indicateur dans l'attention se développerait très précocement.

Cette capacité à diriger son attention vers un objet regardé par un autre sujet se nomme « attention conjointe » et constitue un des processus de base impliqués dans l'interaction sociale. Cette capacité se montre d'une importance particulière au cours du développement et dans le déroulement des apprentissages. Par exemple, le suivi du regard à l'âge de 6 mois a été corrélé positivement avec le niveau lexical à 18 mois. De même, la présence de cette capacité à l'âge de 20 mois aurait montré un impact sur l'acquisition de la théorie de l'esprit à l'âge de 44 mois montrant son importance dans le développement des cognitions sociales(161).

La littérature ayant tenté de préciser les mécanismes engagés dans ce processus rapporte un effet d'orientation de l'attention quelque soit le type

d'image présentée (visage humain ou non, objet) pour autant qu'il présente des attributs évoquant un regard (136). Certaines études ayant montré un effet similaire avec uniquement la présence de flèches orientées en lieu et place des yeux notent néanmoins un probable mécanisme neurologique sous jacent différent. Les flèches semblent, en effet, responsables d'une orientation volontaire et brève de l'attention là où un regard dirigé serait à l'origine d'un décalage réflexe et soutenu de l'attention(162-164). L'orientation de l'attention par le regard s'accompagnerait de saccades oculaires brèves dans la direction signalée soutenant l'hypothèse d'un mécanisme réflexe. Dans une perspective évolutionniste, d'aucuns proposent qu'un tel mécanisme serait crucial pour la survie de l'espèce en permettant un repérage rapide des dangers.

D'autres auteurs quant à eux évoquent la possibilité d'une influence du paradigme utilisé proche de celui proposé par Posner en 1987. En utilisant un paradigme différent, ils mettent en évidence une modulation possible de cet effet par la position de la tête observée(165) ou la tâche proposée(166) nuanciant ainsi l'hypothèse d'un mécanisme purement réflexe en relation directe avec un contact oculaire. En effet, en situation écologique, les yeux ne sont qu'une des multiples sources d'information disponible.

### **3. Synthèse :**

Ainsi, à la vue des résultats publiés dans la littérature, le contact oculaire direct semble mieux détecté qu'un regard déviant. Il permettrait par ailleurs un traitement plus approfondi des visages (147,155,167,168) et augmenterait l'intensité de la valence émotionnelle d'une expression faciale(152). Ces effets semblent reposer en partie sur un phénomène de capture de l'attention visuo-spatiale. Senju et al. nommeront ce phénomène l'« eye contact effect ». En plus de moduler les processus cognitifs de bas niveaux impliqués dans les interactions sociales, nous avons déjà pu repérer un engagement de cet effet dans des processus cognitifs plus complexes comme la Théorie de l'Esprit.

Dans la partie suivante, après un bref rappel des concepts principaux, nous étudierons l'impact du regard sur ces processus de haut niveau.

### **3) Le regard au service de la Théorie de l'esprit**

#### **1. La Théorie de l'Esprit :**

##### **a. Rappels : définition et concept.**

La Théorie de l'Esprit (« Theory Of Mind » / TOM) est la capacité d'attribuer des états mentaux à soi-même et à autrui. Pourquoi parler de « théorie » ? Parce que ces états mentaux dont il est question ne sont pas directement observables et que ce système peut être utilisé pour prédire les comportements d'autrui.

La première définition de cette capacité a été proposée par Premack et Woodruff en 1978(169). Dans cette étude, les auteurs proposaient au singe une série d'images figurant une séquence de comportement, puis il lui était demandé de désigner l'image constituant la suite logique de la série. La TOM a donc pour but dès sa description initiale de comprendre les intentions de l'autre et de prédire ses actions. Cette notion est née ainsi à la frontière de la psychologie sociale et de l'éthologie.

Comme l'écrit N. Georgieff(170) : « par TOM, il faut entendre non pas une théorisation scientifique du fonctionnement mental, un savoir construit sur l'esprit, mais une fonction innée et fondamentale propre aux animaux sociaux et à l'homme, permettant d'accéder à la vie psychique d'autrui ». Elle nomme ainsi « métareprésentation » l'activité particulière de représentation des représentations mentales, et non de choses. Ce niveau de cognition permettant dans la vie quotidienne d'anticiper en se les représentant, les croyances, les intentions et les actions d'autrui.

Pour de nombreux auteurs, Piaget est considéré comme le précurseur dans l'étude de l'esprit. Selon lui, l'origine de la pensée humaine n'est pas un élément inné mais se construirait progressivement lorsque l'enfant entre en

interaction avec le monde, s'organisant en unités élémentaires de l'activité intellectuelle. Il appellera « schèmes » ces ensembles organisés de mouvements (sucrer, tirer, pousser, etc.) ou d'opérations (sérieux, classer, mesurer, etc.) dont l'enfant dispose ou qu'il acquiert et développe par son interaction avec le monde environnant. Ces schèmes s'ancrent dans l'esprit, lorsque l'expérience les conforte, ou se modifient lorsqu'ils sont contredits par les faits. Ces descriptions permettront de rendre compte du concept d'égoïsme ouvrant la voie à de nombreux courants de recherche en psychologie de l'enfant.

Parmi les travaux qui en découlent, l'expérience de Wimmer et Perner en 1983 marque un tournant décisif en faisant le lien entre théorie et faits expérimentaux. Pour les auteurs, accéder à la vie mentale d'autrui, c'est aussi distinguer celle-ci de la sienne propre, situer autrui par rapport à un soi.

La première application en psychopathologie sera proposée par Baron-Cohen, Leslie et Frith en 1985(171) dans un article analysant les réponses de trois groupes d'enfants (développement typique, autistes et déficients intellectuels appariés) confrontés à une tâche simple consistant à devoir adopter le point de vue d'un personnage au décours d'une petite scène.

#### b. Développement et évaluation de la TOM

La communauté scientifique s'accorde actuellement sur le fait que les très jeunes enfants ont déjà une très bonne compréhension des conduites humaines. On fixe actuellement autour de la fin de la seconde année de vie la présence d'états et d'objets mentaux permettant d'appréhender les croyances, les désirs et les émotions. Le développement de cette capacité serait aussi précoce que l'acquisition du langage avec lequel il entretient des liens étroits, notamment autour de la pragmatique(172). La prise en compte de cette seconde réalité psychique, distinguée de la réalité physique, captera progressivement les intérêts de l'enfant, dans le jeu et la vie sociale rendant possible, entre autres, le mensonge ou la ruse, la métaphore et le symbole,



mais aussi l'humour(170).

Chez l'homme, la théorie de l'esprit peut être évaluée par un paradigme expérimental bien connu depuis l'expérience de Perner et Wimmer(173) appelé le test de « Fausses croyances ». Ce paradigme se décline sous deux aspects : « le déplacement » ou le « conteneur inattendu », consistant à demander au sujet de l'expérience ce que va faire un personnage confronté à une situation où il ignore que l'objet qu'il désire a été déplacé ou substitué, ce que l'individu testé en revanche sait. Il doit donc se représenter la croyance (fausse dans ce cas) d'autrui. La majorité des enfants à développement typique passent ce test avec succès montrant leur aptitude à adopter le point de vue d'autrui tout en le distinguant de leur propre point de vue et de la réalité objective. Ce dispositif très simple a l'intérêt d'éclairer les différentes composantes de la notion de TOM et le double mouvement à l'œuvre dans l'attribution d'une croyance ou d'une intention à autrui, dans la perception de l'autre : d'une part, la représentation de cette croyance ; d'autre part, la distinction faite entre la croyance de l'autre et la sienne propre(170).

D'autres auteurs partisans de cette hypothèse mentaliste proposeront que le déficit en TOM observé chez les patients TSA serait à l'origine de la pauvreté du jeu de faire semblant, des difficultés à différencier apparences et réalité ou encore des difficultés exécutives ou pragmatiques(172).

## ***2. Les précurseurs de la TOM, le rôle central du regard et l'hypothèse de Simon Baron-Cohen***

En 1995, dans un essai intitulé « Mindblindness : an essay on autism and theory of mind », S. Baron-Cohen, dans une perspective développementale, décompose la TOM en plusieurs niveaux de traitements distincts. Dans cet essai, il résume son modèle évolutionniste et développemental d'un système qu'il qualifie de « lecture mentale » (« mind-reading »). Il propose alors que quatre mécanismes distincts mais interconnectés entrent en jeu dans le fonctionnement de ce système : le premier détecterait l'intentionnalité des mouvements, le second reconnaîtrait la

direction du regard, le troisième aboutirait au partage d'attention pour qu'enfin le quatrième permette la compréhension des états mentaux représentationnels. Dans cette partie nous exposerons ces 4 mécanismes.

a. Le Détecteur d'intentionnalité : « ID »

Dans sa théorie, ID (Intentionality Detector/détecteur d'intentionnalité) est un dispositif perceptif qui interprète les stimuli en mouvement en termes d'états mentaux primitifs (c.à.d. des états volitionnels de type but et désir). États primitifs dans la mesure où il s'agit de donner une signification au mouvement de tout animal permettant une réaction basique d'approche ou d'évitement.

Cette hypothèse se réfère aux travaux d'auteurs comme ceux de :

- Premack en 1990 qui a envisagé que la détection du but serait pré-câblée dans notre espèce, reconnue par un certain type de perception du mouvement.
- Reddy en 1991, qui a montré que les enfants très jeunes sont sensibles aux changements de but d'un adulte
- Heider et Simmel en 1944 qui ont montré que les sujets ont tendance à interpréter de façon anthropomorphique et à prêter de l'intentionnalité à des formes géométriques mises en scènes en mouvement dans un film muet.

Ce mécanisme se rapproche de celui décrit par A. Leslie en 1984(174) dans sa « Théories du corps/ToBy » et le mécanisme de la théorie de l'esprit niveau 1 (TOMM1) qu'il considère comme la base de la théorie de l'esprit chez l'enfant(172).

b. Le détecteur de direction des yeux : « EDD »

« L'EDD » (Eye Direction Detector/détecteur de direction du regard) est le second mécanisme qui ferait partie du patrimoine évolutionniste du bébé humain moderne. A la différence du détecteur d'intentionnalité qui fonctionne au moyen de la vision, du toucher, et de l'audition, « EDD », lui, fonctionne

seulement sur la base visuelle. L'hypothèse de Baron-Cohen est que, chez l'homme, EDD aurait trois fonctions de base :

- Détecter la présence des yeux ou tout stimulus pouvant ressembler à des yeux ;
- Evaluer si les yeux sont dirigés vers lui ou ailleurs ;
- Enfin, il infère de sa propre expérience du fait que si un autre organisme a les yeux dirigés vers un objet alors il voit cet objet. Cette dernière fonction est importante puisqu'elle permet au bébé d'attribuer un état perceptif à un autre organisme (par ex. « maman me voit »).

De ce fait, « EDD » interprète les données sur la base d'un état mental primaire différent de celui sur lequel se base « ID ». « ID » interprète les stimuli en termes d'états mentaux volitionnels (désir et but), tandis que « EDD » les interprète en termes de ce que voit l'agent.

#### c. Les représentations dyadiques

Une fois les deux informations détectées, Baron-Cohen suggère que c'est par la mise en relation dyadique de ces deux représentations que le sujet prend conscience d'un univers partagé illustré par l'exemple suivant :

1. L'agent veut de la nourriture (ID)
2. L'agent me voit (EDD)

#### d. Le mécanisme d'Attention partagée : « SAM »

C'est là qu'intervient le quatrième mécanisme qu'il appelle le mécanisme d'attention partagée (« SAM » : Shared Attention Mechanism). La fonction clé de « SAM » est de créer des représentations triadiques - représentations qui précisent les relations entre un agent, le sujet et un (troisième) objet (l'objet peut être aussi un autre agent). Dans une représentation triadique, l'agent et le sujet sont tous deux intéressés par le même objet (ex. *vous et moi voyons que nous voyons le même objet*).

Cette capacité apparaît très tôt au travers des gestes de pointage protodéclaratif acquis de manière universelle habituellement vers l'âge de 14-15 mois(172).

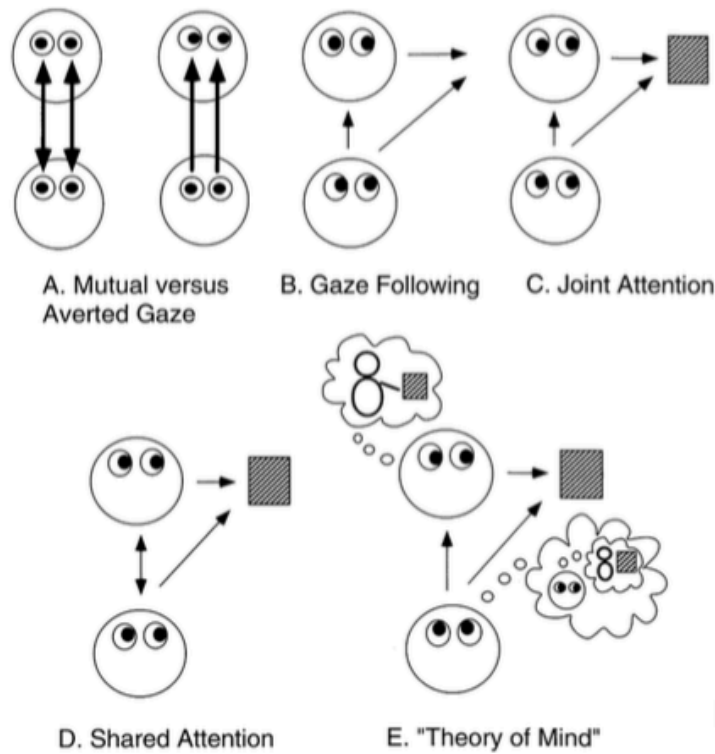


Figure 2 Description schématique des utilisations de la direction du regard en situations sociales, de la détection du regard à la théorie de l'Esprit. Issu de Emery et al. 2000(134).

#### 4) Corrélats neuroanatomiques : Effet du regard sur le « cerveau social »

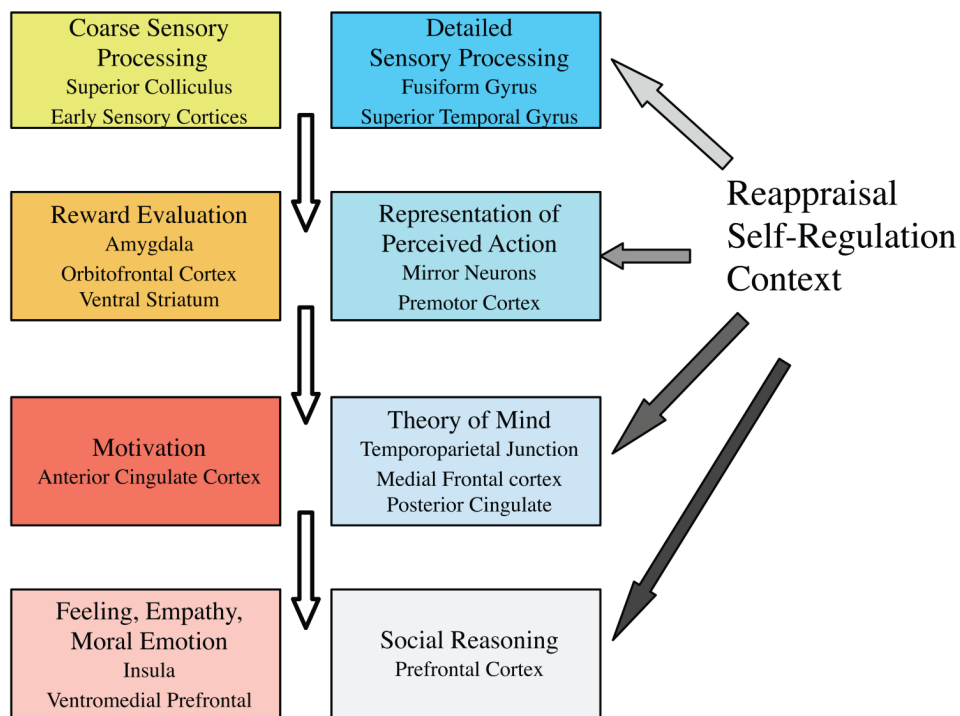
Très tôt dans ses descriptions, la communauté scientifique accorde au regard une place prépondérante dans les processus cognitifs impliqués dans les interactions sociales. L'évolution et l'apparition de l'imagerie fonctionnelle ont permis d'identifier les structures cérébrales mises en jeu dans la TOM. L'état des connaissances permet actuellement d'inclure ces processus dans un ensemble plus complexe impliqué dans la perception, l'analyse et le traitement des informations sociales. Des auteurs ont décrit ce réseau complexe sous le

nom de « cerveau social ». Dans la partie suivante, nous nous attacherons à définir cette hypothèse du « cerveau social », puis nous étudierons les 3 modèles principaux d'activation du cerveau social par le contact oculaire proposés dans la littérature.

### **1. «Le cerveau social » : définition et rappels**

Notre civilisation s'est construite sur des actions collectives sous-tendues par des interactions sociales. Une grande partie de nos compétences sociales repose sur des mécanismes psychologiques et neurobiologiques communs avec les autres espèces de mammifères. La conscience comme nous la décrivons aujourd'hui semble se diviser en trois domaines principaux : la conscience de l'environnement, la conscience de l'esprit des autres individus et la conscience de notre propre esprit. Ces deux derniers domaines semblent nous différencier des autres mammifères(175).

Les avancées scientifiques récentes mettent en évidence un réseau de structures impliqué dans les interactions sociales et la communication, parfois appelé le « cerveau social ». Il est constitué par un réseau de régions corticales et sous-corticales (incluant les cortex préfrontaux médian et ventral, le gyrus temporal supérieur, le gyrus fusiforme, le gyrus cingulaire, et l'amygdale)(175) spécialisé dans l'analyse des informations sociales (le visage, le regard, les actions dirigées, l'empathie ou la théorie de l'esprit...).



**Figure 3. Représentation schématique et non exhaustive des structures cérébrales impliquées dans les processus cognitifs sociaux. Issu de Adolphs 2009(175).**

Il semble que le contact oculaire puisse moduler le développement et l'activation du cerveau social. En effet, la perception d'un contact oculaire direct favoriserait l'activation des structures du cerveau social ; activation aussi influencée par le contexte social et la tâche demandée pour définir précisément la région du cerveau activée(176). Dans une revue exhaustive de la littérature publiée en 2009, Senju et al. identifient 3 modèles de mise en jeu de ce réseau appelé « cerveau social » par le contact oculaire.

## **2. 3 modèles d'activation du « Cerveau Social :**

### **a. Le modèle « Affective arousal »**

Ce modèle repose sur une hypothèse selon laquelle un contact oculaire activerait globalement les systèmes d'excitation du cerveau, pouvant induire une forte réponse émotionnelle(167,176). Plusieurs études ont testé ce modèle en mesurant la réponse autonome induite par la perception d'un regard dans une population typique et retrouvent une augmentation de la température

faciale(177) ou de la conductance cutanée(178,179). Cette réponse, communément associée à l'activation de structures sous-corticales comme l'amygdale, influencerait par la même les perceptions et cognitions. Une autre étude, de Pönkänen et al. met en avant un processus d'activation neurale concordant avec ce modèle en mesurant en particulier une augmentation des potentiels évoqués N170 (décrits comme intervenant dans les processus de reconnaissance faciale(180,181)).

Cette hypothèse est cohérente avec un modèle intégratif incluant d'autres aspects de l'analyse des visages comme la reconnaissance des expressions ou de l'attractivité qui semblent intimement liés à la mise en jeu des systèmes de récompense(182,183). Dans une étude plus récente, des auteurs vont plus loin en décrivant une dégradation des capacités d'attention conjointe chez des usagers de cocaïne qu'ils mettent en lien avec une altération des systèmes de récompenses(184).

Mais plusieurs limitations rendent moins probable l'unicité de ce modèle. D'abord, les études sur l'impact d'un regard perçu rapportent l'activation sélective de structures cérébrales spécifiques alors que ce modèle prédit une activation diffuse des systèmes d'excitations dans leur globalité(176). Par ailleurs, d'autres études prenant en compte la réponse autonome nuancent l'impact du regard. Ainsi, Kampe et al. ne retrouvent(185) pas de relation entre la dilatation pupillaire et l'activation neurale déclenchée par la perception d'un regard. De la même façon, Hietanen et al.(178,179) retrouvent une augmentation de la conductance cutanée lors d'un contact oculaire, même très bref, avec une personne vivante mais ne parviennent pas à reproduire ce résultat lorsque l'observateur est confronté à une image(178). Ce phénomène sera reproduit par Pönkänen et al.(186) qui ayant décrit une réponse cérébrale (potentiels évoqués) plus forte face au regard direct de personnes vivantes ne retrouvent pas ce résultat face à des images. Les auteurs évoquent alors un impact de la composante motivationnelle mise en jeu dans l'interaction avec une personne vivante et décrivent même une modulation de cet effet par l'expression du visage affichée(187). De leur côté, Itier et al.(181) retrouvent une réponse électrophysiologique (potentiels évoqués N170) plus importante

lors de la présentation d'un regard dévié sur une tâche présentant des visages de face. Une étude très récente remet en question la présence du contact oculaire au centre de ce modèle en ne retrouvant aucune différence entre la réponse autonome mesurée lors de l'exposition à un regard masqué ou non par des lunettes de soleil. Cette étude questionne mais reste néanmoins à interpréter avec précautions compte tenu de nombreuses limitations citées dans l'article(188).

Il semble alors que ce modèle bien que largement défendu dans la littérature ne puisse expliquer totalement cet « eye contact effect ». La proposition d'une modulation par la motivation induite par la présence d'une personne réelle suggère l'implication très tôt au cours de cet effet de l'attribution d'états mentaux à autrui. C'est sur cette base que d'autres auteurs défendent un second modèle centré sur l'intention de communiquer.

b. Le modèle « communicative intention detector »

Ce second modèle propose une hypothèse selon laquelle le contact oculaire activerait les structures impliquées dans la mise en jeu de la théorie de l'esprit et les systèmes d'apprentissages, parce que signifiant une intention de communication(cf. Senju et al. 2009(176) pour revue détaillée).

La littérature identifie des structures cérébrales corticales précises sous tendant les mécanismes de la théorie de l'esprit : Cortex préfrontal médian, pôle temporal, sulcus temporal supérieur(189,190) ou encore gyrus fusiforme (191,192). Ce modèle est consistant dans le sens où ces structures cérébrales sont recoupées par celles activées lors d'un contact oculaire. Par exemple, Kampe et al(185) décrivent une activation du cortex paracingulaire et du pôle temporal lors de la perception d'un regard direct sans activation autonome (mesurée par l'augmentation du diamètre pupillaire). Dans une étude récente, Von dem Hagen et al.(193) mettent, eux aussi, en évidence une activation majorée des aires impliquées dans la théorie de l'esprit, en réponse à la



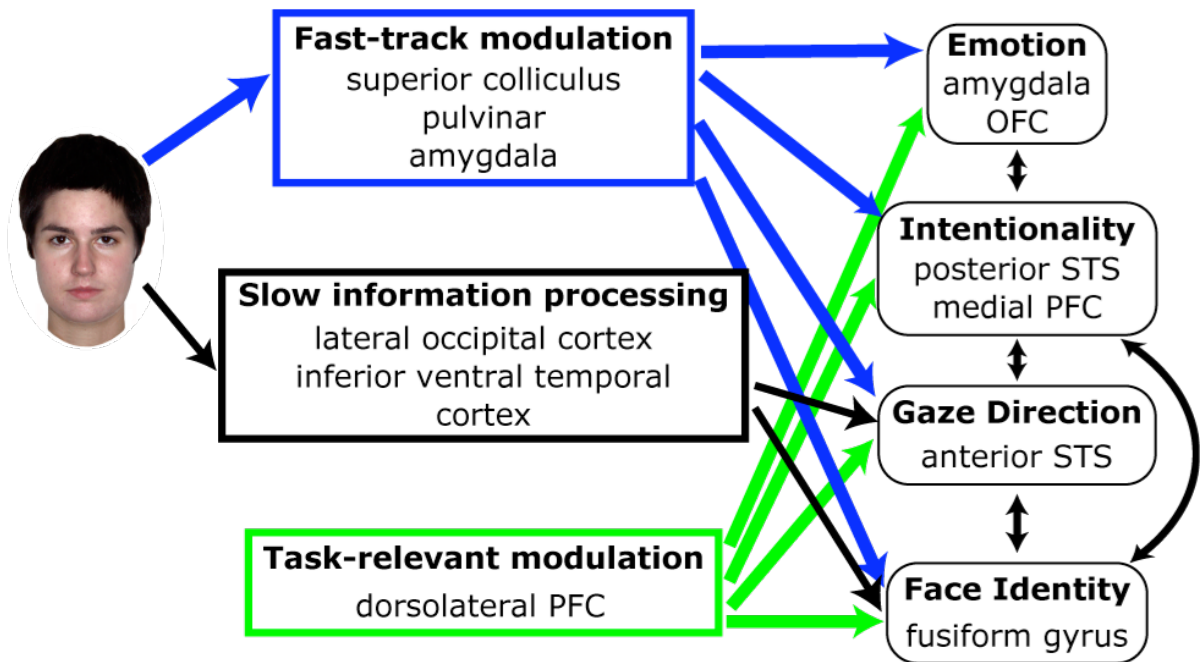
perception d'un regard direct, chez 23 sujets à développement typique. Ils suggèrent alors que la perception d'un regard direct déclencherait l'attribution spontanée d'un état mental à la personne faisant face. A l'opposé, ces derniers retrouvent une hyperactivation des mêmes régions en réponse à un regard dévié chez des sujets TSA évoquant un lien direct entre ce fonctionnement particulier et le déficit en théorie de l'esprit observé dans cette population. Hasegawa et al.(194), quant à eux, retrouvent une activation du sulcus temporal supérieur postérieur droit et du cortex préfrontal médian lors de la perception d'un regard.

Mais, de la même façon que pour le modèle précédent, cette hypothèse est limitée par les résultats des études citées qui rapportent, non seulement, l'activation de structures spécifiques(176,195) mais aussi une modulation par la tâche demandée et le contexte alors que l'on s'attendrait à une activation globale du réseau impliqué dans la TOM.

#### c. Le modèle « fast-track modulator »

Face au constat de la limite des précédents modèles Senju et al. en proposent un troisième concernant l' « eye contact effect » sur le cerveau social : Le « fast-track Modulator Model ».

Ce modèle propose que l' « eye contact effect » emprunte un chemin sous-cortical impliqué dans la détection des visages qui inclurait le colliculus supérieur, le pulvinar et l'amygdale. Ce chemin serait rapide et utiliserait des informations visuelles de basse fréquence spatiale(196) afin de moduler le traitement cortical des visages.



**Figure 4. Illustration du modèle Fast-track modulator. Figure issue de Senju et al. 2009(176)**

STS : sulcus temporal supérieur ; PFC : cortex préfrontal ; OCF : cortex orbitofrontal

Selon les auteurs, la rapidité évoquée de cette voie aurait été démontrée dans plusieurs études avec mesures électrophysiologiques montrant que des événements empruntant ce chemin arriveraient à des latences plus courtes que ceux survenant lors du traitement cortical des visages habituel (ex. N170)(197). La modulation du traitement cortical par une voie sous-corticale serait appuyée par plusieurs études d'imagerie fonctionnelle mettant en évidence une corrélation entre un degré d'activation important des structures sous-corticales suscitées (amygdale, pulvinar et colliculus supérieur) et l'activation des aires corticales impliquées dans le traitement des visages(198,199).

Certains auteurs proposent même un rôle de cette voie sous-corticale dans la préférence faciale des nouveau-nés chez lesquels la voie corticale fonctionne à peine ou encore chez les adultes(200,201). Dans une perspective développementale, ceci suggérerait que les enfants naîtraient avec des connexions diffuses entre cette voie sous-corticale et les structures du cortex. La perception de contacts oculaires modulerait par la suite l'architecture de ce réseau permettant la mise en place de connexions spécifiques au cours du développement entre le « détecteur » de contact oculaire et le réseau cortico/sous-cortical décrit(202).

Les auteurs proposent alors que l'activation de cette voie sous-corticale couplée à une modulation par la tâche et le contexte social modulent directement ou indirectement les structures corticales clés du cerveau social (gyrus fusiforme, sulcus temporal supérieur, cortex préfrontal médian et cortex orbitofrontal)(176).

### **3. Synthèse**

Les modèles préalablement décrits dans la littérature ne semblent pour aucun pouvoir expliquer à lui seul l'effet du contact oculaire sur le cerveau social. En décrivant ce nouveau modèle, Senju et al. évoquent déjà plusieurs questions et limites. D'abord l'« eye contact effect » empruntant cette voie sous-corticale serait donc dépendant de la présence d'information visuelle à basse fréquence spatiale et diminué en leur absence. De plus, cet effet devrait engager un réseau cortical et sous-cortical défini allant à l'encontre de l'hypothèse d'une activation généralisée portée par le modèle « affective-arousal ». Enfin, cette modulation rapide pourrait être en compétition (et parfois dépassée) par d'autres sources de modulation comme une régulation « descendante ou top-down » telle l'orientation de l'attention par la tâche demandée. Cette régulation pourrait alors réduire ou encore supprimer l'« eye contact effect » chez l'adulte.

#### **B. Fonctionnement atypique du regard dans les TSA :**

##### **1) Etat des connaissances au début des années 90.**

Les études historiques publiées avant les années 90 ont largement testé l'hypothèse d'un évitement actif du regard chez les individus avec TSA. Les premières preuves empiriques en faveur de ce modèle viennent d'études comportementales dans les années 60 qui montraient que les enfants autistes passaient moins de temps à regarder les humains en contexte expérimental(203), et particulièrement quand les yeux sont visibles(204). De

nombreux travaux ont été menés, par la suite, ne parvenant pas systématiquement à reproduire ces résultats. Une trentaine d'années plus tard, en 1995, Buitelaar et al.(205) publient une revue d'onze essais contrôlés concluant finalement à l'absence de preuve suffisante en faveur d'un modèle universel et prédominant d'évitement actif du regard dans les TSA. Les auteurs s'accordaient tout de même sur l'existence d'un évitement du regard dans un sous-groupe de patients sans que celui-ci ne soit au premier plan dans les Troubles du Spectre de l'Autisme. Ces premiers résultats suggèrent qu'à défaut d'éviter activement le regard du fait d'une hyperactivation émotionnelle, les patients avec TSA semblent plutôt « oublier le regard » (206).

Les avancées techniques plus récentes (eye tracking, conductance cutanée, électroencéphalographie, la magnétoencéphalographie, IRM fonctionnelle et structurelle) ont permis de préciser les mécanismes neurologiques et cognitifs sous tendant le traitement du regard chez les patients TSA. Ces techniques ont permis d'isoler plusieurs modèles de traitement neural de l'information sociale pouvant dysfonctionner dans les TSA. Dans la partie suivante, nous réviserons les trois modèles d'engagement du cerveau social proposés par Senju et al(176,206) en tentant de mettre en évidence les atypicités éventuellement à l'origine de l'altération du contact oculaire dans les TSA.

## **2) Les particularités du cerveau social dans les TSA.**

### **1. Proposition de modèles d'activation atypique du cerveau social**

#### **a. Le modèle « affective arousal »**

Pour rappel, ce modèle propose que le contact oculaire activerait directement et globalement les systèmes cérébraux d'excitation et de récompense induisant ainsi une réponse émotionnelle directe. Cette réponse serait médiée majoritairement par une structure sous corticale : l'amygdale et produirait l'activation diffuse de structures corticales(176). Chez les TSA, Senju

et al. proposent deux variantes de ce modèle pouvant expliquer les troubles observés.

#### *a.a Le modèle « Hyperarousal »*

Ce modèle largement testé dans les études historiques, voudrait que les patients avec TSA présentent un évitement actif du regard comme réaction adaptative à une interprétation négative du regard d'autrui. Ainsi, les individus avec TSA présenteraient une hyperexcitation physiologique et une tendance à l'interprétation anxieuse du regard, proches des mécanismes décrits dans le trouble Anxieux social(207) et responsables d'un évitement actif du regard(208,209). Dalton et al, proposent par exemple, que les altérations du traitement des visages dans les TSA découleraient d'une hyperactivation émotionnelle engendrant une sensibilité accrue aux stimuli sociaux et une diminution du nombre de contacts oculaires. Ce phénomène se traduisant par une activation atypique du gyrus Fusiforme(209).

Dans une perspective développementale, ce modèle pourrait signifier que la valence négative attribuée au contact oculaire du fait de cet état d'hyperactivation pourrait être responsable de l'apprentissage de comportements inadaptés lors d'exposition à des situations sociales. Ainsi, présent très tôt au cours du développement, il pourrait être à l'origine des difficultés présentes dans les TSA.

#### *a.b Le modèle « Hypoarousal »*

Toujours en considérant le modèle « affective arousal », d'autres auteurs proposent que les difficultés observées dans les TSA pourraient être, au contraire, dues à un défaut d'activation de l'amygdale dès les premières années de développement. Ce défaut d'activation interférerait alors avec la possibilité d'associer une valence émotionnelle positive(210) aux contacts oculaires diminuant ainsi les renforçateurs positifs présents et nécessaire lors de

l'apprentissage des compétences sociales. Ceci aurait pour conséquence un défaut d'expertise du cerveau social dans l'analyse des stimuli sociaux(206).

b. Le modèle « communicative intention detector »

Pour rappel, le modèle « communicative intention detector » propose que le contact oculaire, signifiant une intention de communiquer, activerait directement les mécanismes en jeu dans la TOM. Considérant ce postulat, des auteurs ont fait l'hypothèse que le contact oculaire atypique observé dans les TSA pourrait être le reflet de leurs difficultés communément admises dans la lecture des états mentaux d'autrui(211). Si l'on considère la description de S. Baron Cohen des mécanismes impliqués dans la TOM(211), il pourrait s'agir d'une dysfonction dans la chaîne allant du détecteur des yeux (EDD) au mécanisme permettant de calculer puis d'attribuer un état mental à autrui (qu'il appelle « mécanisme de la théorie de l'Esprit »). Par exemple, dans son essai de 1995, le même auteur propose qu'un défaut dans la capacité d'attention conjointe serait responsable d'une incapacité des individus avec TSA à attribuer une *signification mentale* au regard alors que leur capacité à le détecter (EDD) serait intacte. A noter que selon ce modèle, l'altération du contact oculaire dans les TSA serait dû au dysfonctionnement d'une capacité innée et ne devrait donc pas subir d'influence de l'apprentissage ni évoluer au cours du développement(206).

c. Le modèle « fast-track modulator »

Enfin, dans ce modèle récent proposé par Senju et al, le contact oculaire atypique observé dans les TSA, pourrait être consécutif soit à un défaut dans la voie sous-corticale de détection des visages et du regard (colliculus supérieur, amygdale ou pulvinar), soit à un défaut d'une des structures corticales activées par les connexions spécifiques liées. Ce modèle prédit un défaut de développement (en fonctionnalité ou en spécificité) du « cerveau social » en

lien avec une absence ou tout au moins une diminution de la modulation de l'activité des structures de ce réseau par la voie sous-corticale. Il n'exclue pas pour autant un effet du contact oculaire sur l'activité corticale mais cet effet serait atypique (moins spécialisé et différent) par rapport à celui observé chez les sujets à développement typique. A noter que selon la description faite de ce modèle, les difficultés d'analyse du regard et des visages présentés dans les TSA devraient être plus marquées lorsque les stimuli ne contiennent que des informations visuelles de basse fréquence ou sont présentés brièvement à la vision périphérique(206).

## **2. Discussion de ces modèles à la lumière des nouvelles techniques scientifiques**

- a. Etudes comportementales en eye-tracking
  - a.a Etudes chez l'adulte.

Les études en eye-tracking chez l'adolescent et l'adulte révèlent majoritairement que les individus avec TSA fixent moins les yeux des autres individus que les sujets à développement typique. Et ce, que le regard soit direct, ou dévié. De même, les individus avec TSA s'appuieraient moins sur la partie haute du visage lors de l'analyse de ceux-ci (cf senju et al 2009 pour revue détaillée(206)). Un *pattern* commun semble se dégager des études en eye-tracking qui décrit un excès de fixation de la bouche par rapport aux yeux, en comparaison à ce qui est observé chez des sujets à développement typique. Ce schéma de traitement visuel des visages a été reproduit dans des études plus récentes. Ainsi, en 2010, Nakano et al.(212) ont retrouvé que des individus adultes avec TSA fixaient plus la bouche lors de la visualisation d'un discours filmé que les adultes à développement typique. Alors que certains auteurs défendent l'hypothèse d'un évitement du regard du fait d'une activation émotionnelle à valence négative(209) qui conduirait les sujets avec TSA à se concentrer sur les informations délivrées par la région de la bouche, d'autres pensent au contraire que c'est l'incapacité à utiliser les informations transmises par la région des yeux qui les y contraindrait(213).

Malgré l'existence de plusieurs études n'ayant pas réussi à reproduire ces résultats(214), ce schéma a eu tendance à être généralisé à tous les individus avec TSA y compris les enfants. Néanmoins, parce que le schéma d'analyse des visages évolue au cours du développement, il nous semble important de préciser les résultats obtenus dans les études chez les enfants dans la partie suivante.

#### *a.b Etudes chez l'enfant*

Dans une revue récente de la littérature, Falck-Ytter et al (214) ont considéré les résultats des études en eye-tracking ayant inclus des enfants avec TSA (âgés de 12 ans ou moins) et n'identifient qu'une étude ayant réussi à retrouver l'excès de fixation de la région de la bouche observé chez l'adulte(215). Les autres études ne mettent pas en évidence ce *pattern* de fixation (216) ou au contraire mettent en évidence une plus longue fixation de la région de la bouche chez des enfants à développement typique que chez les enfants avec TSA sans différence concernant la région des yeux(212). Les auteurs proposent alors que l'excès de fixation de la bouche observé chez les adultes avec TSA pourrait être une sorte de mécanisme compensatoire acquis après l'enfance.

Ces résultats suggèrent surtout que la fixation majorée de la région de la bouche serait physiologique et nécessaire au cours du développement. Young et al.(217) observent un lien entre la fixation de la bouche pendant l'interaction des enfants avec leur mère et le niveau de développement du langage. Nakano et al(212), de leur côté, mettent en évidence que la tendance observée chez les enfants à développement typique à regarder plus souvent la bouche des interlocuteurs tend à diminuer au cours du développement alors qu'elle semble persister jusqu'à l'âge adulte chez les individus avec TSA. Enfin, dans un raisonnement inverse, Falck-Ytter et al(216) ont montré que les différences en compétences langagières étaient prédictives du temps de fixation de la bouche chez des individus avec TSA. Ces résultats suggèrent que les différences individuelles sur le plan du développement du langage chez les TSA pourraient



en partie expliquer les différences individuelles sur le plan de fonctionnement du regard ; et que les schéma d'analyse des visages observés dans l'enfance seraient peut être plus stables au cours du développement chez les individus avec TSA que dans la population à développement typique

Si la préférence pour la région de la bouche n'est pas évidente chez l'enfant avec TSA, les données scientifiques rapportent une tendance à fixer les éléments « non sociaux » des scènes d'interactions sociales (ex. des lettres apparaissant dans un discours filmé(212) ou une ombre dans une vidéo présentant une conversation(218)). Des études ont évalué cette préférence pour les caractéristiques non sociales des scènes chez des enfants en bas âge ayant bénéficié d'un diagnostic précoce de TSA. Klin et al(219), d'abord, ont mis en évidence cette préférence chez des nourrissons avec TSA (âge moyen : 2,05 ans) par rapport à des sujets contrôles du même âge chronologique et un groupe de sujet présentant un âge mental comparable. En 2011, Pierce et al(220) ont confirmé une tendance claire à observer les éléments non sociaux (forme géométrique vs scène sociale) chez des enfants avec TSA (âge moyen 26,7 mois) en comparaison à un groupe d'enfant à développement typique et un groupe d'enfant avec retard de développement sans TSA. Néanmoins, bien que les résultats de Pierce et al mettent en évidence que les enfants en bas-âge attachant beaucoup plus de temps à regarder les éléments non sociaux (69%) étaient très à risque de présenter un diagnostic de TSA, beaucoup des enfants avec TSA inclus préféraient la partie sociale de l'image présentée. Enfin, Von Hofsten et al(218) ont tenté d'évaluer si cette préférence pour les stimuli non sociaux était due à un dysfonctionnement des processus cognitifs impliqués dans l'interprétation des stimuli sociaux ou de processus cognitifs plus basiques comme la prédiction d'événement ou la perception des mouvements. Les résultats ont montré que les enfants avec TSA (3-6 ans) montraient des capacités équivalentes aux deux groupes d'enfants à développement typique (1 an et 3 ans) concernant la prédiction d'événement physique. Concernant les tâches sociales, leurs résultats confirment la tendance des enfants avec TSA à regarder moins souvent le visage des

protagonistes et celle des deux groupes à regarder plus souvent la bouche. Par contre, dans cette étude, les enfants avec TSA prédisaient deux fois moins d'événements sociaux (alternance de parole dans une conversation) que les enfants à développement typique. Falck-Ytter et al.(216) précisent ce dernier résultat en mettant en évidence des compétences équivalentes lors d'une tâche de prédiction d'un événement social plus simple consistant à anticiper le but d'une action manuelle (ex. ranger un jouet dans un panier). Ces résultats sont en faveur d'un dysfonctionnement dans la capacité de prédiction des événements sociaux complexes uniquement, sans déficience globale des capacités de prédiction d'action. Notamment, cette conclusion va à l'encontre de l'hypothèse d'une déficience des neurones miroirs (système impliqué dans la compréhension des actions) dans les TSA.

b. Apport de l'imagerie fonctionnelle et précision du rôle de l'amygdale

Plusieurs études ont montré une relation entre la fixation du regard et le fonctionnement de l'amygdale (structure, connectivité). L'étude largement citée de Dalton et al(209), défendant le modèle « hyperarousal », rapporte une corrélation positive entre le nombre de fixation oculaire et l'activité de l'amygdale ainsi que du gyrus fusiforme chez des adultes et adolescents avec TSA, absente chez les sujets contrôles. La même équipe a montré plus tard une corrélation entre le volume de l'amygdale et la durée de fixation oculaire dans la même population(221). Dans une perspective de recherche similaire, Kleinhans et al(199) ont mis en évidence un défaut de connexions fonctionnelles entre l'amygdale et le Gyrus fusiforme chez des patients adultes avec TSA. Ils notent une corrélation négative entre le niveau de connectivité entre ces structures et la sévérité clinique du TSA (mesurées à l'ADOS(222) et l'ADI-R(28)). Ces études mettent clairement en évidence une participation de l'amygdale dans l'atypicité de la fixation du regard et de l'analyse des visages chez les individus avec TSA.

Les premières conclusions évidentes de ces travaux en faveur du modèle « hyperarousal » semblent néanmoins pouvoir être revues. D'abord, l'amygdale n'est pas exclusivement mise en jeu dans l'interprétation émotionnelle négative des stimuli, son activation ne peut donc être réduite à cette action. De plus, selon le modèle « hyperarousal », une augmentation des contacts oculaires devrait interférer négativement avec les autres aspects de l'analyse des visages du fait de la valence négative prêtée à ce stimulus. Or, Dalton et al relèvent une hyperactivation du gyrus fusiforme dans ce contexte allant à l'encontre de cette hypothèse. Ces conclusions sont appuyées par Hadjikhani et al.(223) qui mettent en évidence une augmentation de l'activité du gyrus fusiforme au cours d'une tâche où il était explicitement demandé aux individus adultes avec TSA de fixer le regard. Dans la même étude, les auteurs mettent en évidence une sous activation dans les autres structures du « cerveau social » (STS, cortex frontal inférieur et amygdale droite). Ce faisceau d'arguments semble moins en faveur du modèle « hyperarousal » que du modèle proposé par Senju et al. qui prédit une activation du cerveau social mais qui resterait moins spécialisée et moins fonctionnelle(176).

Plus récemment, dans une étude chez l'enfant, Greene et al(224), ont observé l'activité cérébrale en réponse à des stimuli d'orientation de l'attention, sociaux (yeux) ou non (flèches orientées), dans un groupe avec TSA en comparaison à un groupe d'individus à développement typique. Malgré des performances comportementales similaires, les résultats de l'imagerie fonctionnelle mettaient en évidence une réponse plus importante dans les régions concernées par l'interprétation des stimuli sociaux (réseau d'attention fronto-pariétal, régions impliquées dans l'analyse des données visuelles et striatum) chez les sujets à développement typique que chez les sujets avec TSA (activation majorée uniquement dans le lobule pariétal supérieur). Ces résultats mettent en évidence d'une part que les stimuli sociaux ne sont pas traités avec la même primauté chez les sujet avec TSA et d'autre part que le réseau cérébral engagé dans les processus cognitifs sociaux semble perturbé. Les résultats mettaient aussi en évidence une activation moindre du Sulcus

Temporal supérieur face aux stimuli sociaux chez les enfants avec TSA, à l'inverse de ce qui est observé chez les sujets contrôles. Enfin, sans considérer spécifiquement le regard, SATO et al(225), ont mis en évidence un activation moindre de plusieurs régions cérébrales (Gyrus temporal médian, gyrus fusiforme, amygdale, cortex préfrontal médian, et gyrus frontal inférieur) chez des sujets avec TSA en réponse à l'observation d'expressions faciales dynamiques ou statiques. Ils notent par ailleurs que les processus de régulation impliquant une connectivité bi-directionnelle incluant certaines de ces régions semblent moins efficaces.

Ces résultats apportent un faisceau d'argument en faveur d'une connectivité, impliquant l'amygdale, présente mais moins fonctionnelle dans le « cerveau social » des patients avec TSA. Les études en imagerie fonctionnelle semblent donc plutôt en accord avec le modèle « fast-track modulator » proposé par Senju et al. Ces résultats ne semblent, par ailleurs, pas en faveur des modèles « hypoarousal » ou « communicative intention detector » qui prédisent, tout deux, une sous activation systématique de l'amygdale et du cerveau social indépendamment du nombre de fixations oculaires.

#### c. Etudes des réponses physiologique et électrophysiologique à la direction du regard.

Si l'on considère les différents modèles évoqués, le modèle « hyperarousal » prédit une influence de la direction du regard sur l'activation autonome physiologique et les performances lors de la réalisation d'une tâche. A l'opposé, les modèles « hypoarousal » (par défaut d'activation de l'amygdale) et « communicative intention detector » (du fait d'un défaut de détection de l'intention de communiquer) prédisent une absence d'activation physiologique en lien avec le contact oculaire. Enfin, le modèle « fast-track modulator » qui repose sur un défaut de connectivité dans le cerveau social, prédit que la détection d'un regard direct ne devrait pas avoir d'influence sur la tâche réalisée même s'il déclençait une activation physiologique plus importante(206).

Les données scientifiques rapportent que le regard direct(226) et les visages (indépendamment de la direction du regard) (227) semblent déclencher une hyperactivation physiologique (conductance cutanée) chez les individus avec TSA. D'autres études isolent une activité cérébrale majorée (potentiels évoqués, magnétoencéphalographie) qui pourrait hypothétiquement être en lien avec un état d'hyperexcitation physiologique général(228,229). Ces résultats apportent des éléments en faveur du modèle « hyperarousal » mais restent néanmoins controversés.

D'abord, la conductance cutanée utilisée comme marqueur de la réponse autonome dans les études sus citées constitue un signe d'activation physiologique indépendant d'une quelconque valence émotionnelle négative ou positive. En sus, Senju et al ont mis en évidence l'absence d'influence de la direction du regard sur les capacités d'analyse des visages chez des individus avec TSA(230,231). Les mêmes auteurs n'ont pas réussi à retrouver la majoration de la réponse électrophysiologique décrite chez les individus TSA lors d'une tâche où ils devaient fixer un regard direct. Par ailleurs, des études en eye-tracking chez les adultes TSA ne semblent pas retrouver systématiquement d'évitement sélectif du regard direct mais de la région des yeux sans influence de la direction du regard(232).

Les derniers résultats présentés sont, par contre, en accord avec les autres modèles décrits qui prédisent tous l'absence d'interférence entre le regard direct et l'analyse des visages dans les TSA. Néanmoins, l'activation physiologique mise en évidence va à l'encontre des modèles « communicative intention detector » et « hypoarousal ». La réponse cérébrale majorée et atypique observée pourrait refléter une activation moins spécifique et moins fonctionnelle compatible avec le modèle « fast-track modulator »(206). Notamment, Grice et al. ont rapporté, chez des enfants TSA (âge moyen 61 mois) une topographie plus diffuse de l'activité cérébrale (potentiels évoqués) lors d'un contact oculaire que chez des sujets contrôles du même âge. Cette activité serait proche de celle observée à l'âge de 4 mois chez des enfants à développement typique(228). Ces résultats pourraient signifier un défaut de

spécialisation au cours du développement comme décrit dans le modèle « fast-track modulator model ». Au contraire, ces résultats ne sont pas en faveur du modèle « hypoarousal » qui prédit une limitation de l'activité corticale du fait d'un défaut d'apprentissage au cours du développement.

Enfin, dans une étude récente de 2013, Hasegawa et al(194), ont mis en évidence une corrélation positive entre une activation précoce(150-250ms) du sulcus temporal supérieur postérieur (impliqué dans l'attribution d'une intentionnalité au regard) et les « traits autistiques » mesurés par l'Autism Quotient. Au contraire, l'activité dans le Cortex préfrontal médian (impliqué dans l'attribution d'états mentaux à autrui et la théorie de l'esprit) n'était pas liée à la présence de « traits autistiques ». Ces résultats suggèrent qu'un défaut dans l'analyse d'intentionnalité du regard jouerait un plus grand rôle dans les difficultés présentées par les individus avec TSA qu'un déficit dans la capacité d'attribution d'états mentaux comme le prédirait le modèle « communicative intention detector ».

### **3) Etudes longitudinales et perspectives développementales**

Plusieurs études chez l'enfant ont tenté de mettre en évidence des patterns de fixation du regard prédictifs de l'émergence ultérieure d'un TSA. Dans une étude longitudinale, Young et al(217) ont observé le schéma de fixation du regard chez des enfants de 6 mois. Ils rapportent qu'aucun des enfants ayant montré un pattern de fixation du regard diminué n'a présenté de signe de TSA au cours des 18 mois suivant alors que tous les enfants diagnostiqués TSA au cours de cette période montraient, au contraire, une fixation du regard maternel et une réponse émotionnelle typiques. Dans la même étude, la mise en évidence d'un lien entre la fixation de la bouche pendant l'interaction des enfants avec leur mère et le niveau de développement du langage suggèrent que les différences individuelles sur le plan du développement du langage chez les TSA pourraient influencer sur le

fonctionnement du regard. Cette hypothèse étant renforcée par les résultats d'autres études(212,216).

En 2012, Bedford et al.(233) ont essayé d'évaluer l'impact des capacités de suivi du regard sur le développement de la capacité d'attention conjointe. Ils ont recueilli grâce à une technique d'eye-tracking le suivi du regard aux âges de 7 et 13 mois, d'enfants avec et sans apparentés familiaux avec TSA. Les résultats ne montraient pas de différence entre les deux groupes aux deux âges. Par contre, les enfants présentant des difficultés sociales et de communication (TSA ou développement atypique sans TSA) lors d'une troisième visite à l'âge de 36 mois, faisaient moins attention à l'objet congruent en comparaison des sujets à développement typique des deux groupes. Ces résultats suggèrent que l'émergence subtile de difficultés d'attention conjointe dans la petite enfance pourrait être liée à l'émergence des TSA.

Enfin, Elsabagh et al(234) ont recherché un lien entre la réponse électrophysiologique au regard pendant l'enfance et l'émergence d'un TSA. Pour cela, ils ont enregistré les potentiels évoqués P1, N290, et P400 (considérés par la communauté scientifiques comme précurseurs des potentiels évoqués N170 impliqués dans les processus d'analyse des visages), chez des enfants âgés de 6 à 10 mois, lors de la présentation de visages avec un regard direct ou dévié. L'analyse longitudinale montrait que les caractéristiques des potentiels évoqués P400 (à 6-10 mois) en réponse au changement dynamique de direction du regard (vers l'enfant) étaient associées au diagnostic de TSA à l'âge de 36 mois. Par ailleurs, ils ne retrouvaient pas de différence concernant le temps de fixation des yeux dans les groupes testés pouvant ainsi exclure une éventuelle interférence de cette donnée dans l'interprétation de la réponse cérébrale.

Tous ces résultats sont en faveur de l'émergence précoce de particularités subtiles chez les enfants à risque de développer un TSA, pouvant difficilement être mises en évidence par les protocoles d'études comportementaux.

#### 4) Synthèse

La littérature scientifique s'accorde sur l'observation d'une atypicité du contact oculaire et sur le lien direct entre cette particularité et les altérations du fonctionnement social observé dans les TSA. Falck-Ytter et al(235) ont montré un lien direct entre le fonctionnement correct du regard et les performances socio-adaptatives mesurées par la VABS-II (Vineland Adaptive Behaviour Scale) dans une population d'enfant présentant un TSA. Mais les résultats relevés dans la littérature ne sont pas tous en faveur d'une réduction du contact oculaire chez les individus avec TSA par rapport aux individus à développement typique. Des études récentes suggèrent que cette fixation oculaire réduite ne serait pas observée au cours du développement précoce. Notamment, l'hypothèse d'un excès de fixation de la bouche par rapport à la région des yeux trouve plus de support chez les adultes que chez les enfants avec TSA. Ces résultats ouvrent la perspective intéressante que la diminution des contacts oculaires observée chez les adultes TSA pourrait ne pas être la cause de leur dysfonctionnement social mais plutôt sa conséquence. Par ailleurs, l'idée populaire selon laquelle les enfants avec TSA regardent moins les yeux pourrait en réalité refléter le fait qu'ils font moins attention aux informations sociales dans leur globalité, donc aux personnes en général et aux visages(218).

Les études montrent que des atypicités structurales, de connexions ou encore dans l'activité de l'amygdale semblent impliquées dans le traitement atypique des visages observé dans les TSA et pourrait contribuer à l'orientation atypique de leur regard. Néanmoins, ces observations n'expliquent pas totalement comment le fonctionnement atypique de l'amygdale interviendrait dans la particularité du contact oculaire observée. Les individus avec TSA montrent une sensibilité à la perception d'un contact oculaire dans plusieurs études physiologiques et électrophysiologiques mais ces réponses ne semblent pas avoir d'impact sur les performances au cours des tâches d'analyse des visages. Ces résultats contradictoires suggèrent que ces réponses physiologiques et électrophysiologiques observées, moins spécifiques et moins



fonctionnelles, ne facilitent ni n'interfèrent avec la réponse comportementale au contact oculaire. Ainsi l'« eye contact effect » décrit chez les sujets à développement typique ne semble pas retrouvé chez les individus avec TSA qui ne montrent pas l'effet facilitateur du regard direct (« effet stare-in a-crowd »)(230,231). Les résultats des études chez l'enfant apportent des preuves en faveur d'une réponse neurale diffuse et moins spécifique au contact oculaire mais peu en faveur d'un évitement actif du regard ou d'une absence de réponse. Ces résultats sont concordant avec l'hypothèse d'un fonctionnement moins spécialisé du cerveau social dans les TSA qui serait dû à un fonctionnement atypique de la voie sous corticale de détection du regard (dont l'amygdale) et/ou de sa communication particulière avec les structures corticales du cerveau social ; et ce dès le développement précoce. Néanmoins, les résultats instables observés dans la littérature scientifique et la pauvreté des données développementales ne permettent pas de conclure définitivement sur l'unicité d'un des modèles discutés.

Il est donc important de clarifier les bases développementales de l'évitement du regard qui n'apparaît pas être universel chez les individus avec TSA, mais pourrait être présent dans une sous-population. Le fait que la réduction du nombre de fixations oculaires soit plus observée chez l'adolescent et l'adulte que chez les enfants avec TSA pourrait signifier qu'un évitement actif du regard serait un symptôme secondaire apparaissant ou se majorant à l'adolescence. Un tel comportement pourrait, par exemple, refléter la présence de symptômes comorbides d'anxiété sociale dans cette sous-population. En effet, Corden et al(208), ont mis en évidence une corrélation entre une diminution du temps de fixation des yeux et des difficultés à catégoriser l'expression de visages apeurés, dans un groupe d'individus avec TSA. Ces résultats étaient indépendamment liés à un plus haut niveau d'anxiété sociale rapporté et sans lien avec l'intensité des symptômes de TSA (mesurés par l'ADOS et l'AQ). Ces résultats suggèrent qu'une partie des différences individuelles observées dans les TSA pourraient être dues à des symptômes anxieux comorbides et non à l'altération des compétences sociales en elle même(236).

## **V. Troisième Partie : Evaluation de la réactivité anxieuse au regard dans une population d'adultes présentant un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et dans une population d'adultes non TSA présentant un Trouble Anxieux Sociale.**

### **A. Contexte et problématique**

Le taux de comorbidités générales (médicales, développementales ou psychiatriques) chez les enfants avec TSA est évalué autour de 70%(6). La littérature grandissante sur le sujet retrouve des taux de troubles anxieux associés allant de 15,7%(128) à 61%(129) dont la Phobie sociale qui serait particulièrement fréquente (11,7%(130) à 29,2%(73)). Lorsque l'on considère la symptomatologie anxieuse dans une démarche plus dimensionnelle, certains auteurs relèvent des taux d'atteinte clinique significative pouvant aller jusqu'à 57,1% chez les enfants avec TSA(87). Les études chez l'enfant font état d'une majoration de la symptomatologie anxieuse avec l'âge que les auteurs mettent en lien avec la confrontation des individus avec TSA à de nouvelles épreuves sociales plus complexes au cours de la vie et une prise de conscience optimisée de leurs difficultés au fur et à mesure de leurs apprentissages. En effet, les études réalisées chez l'adulte confirment les chiffres de prévalence élevés comme Joshi et al(118) qui estiment un taux de prévalence vie entière du Trouble anxieux sociale à 56% chez des adultes TSA. Par ailleurs, d'autres auteurs observent une symptomatologie anxieuse plus sévère dans la population TSA sans déficience intellectuelle que chez les patients déficients sur ce plan, bien que cette idée soit controversée dans la littérature (cf. Van steensel et al(237) pour revue détaillée.

Les troubles anxieux sont des affections chroniques pouvant engendrer une aggravation du pronostic fonctionnel et de la qualité de vie des patients. En 2015, Kerns et al. ont observé une majoration des symptômes dépressifs, des comportement auto-agressifs et du stress parental dans une population d'enfants avec TSA (7-17 ans) présentant un Trouble anxieux associé(131). Il

apparaît alors indispensable de pouvoir diagnostiquer ces troubles et de proposer une prise en charge adaptée afin de limiter cet impact. Dans ce domaine, la pauvreté d'échelles adaptées(111,238) et la présence de nombreux symptômes confondant rendent parfois ardue l'identification d'un diagnostic différentiel ou de comorbidité. En particulier, le contact oculaire atypique est un des symptômes observé au premier plan dans les deux troubles. La littérature scientifique a proposé différents modèles pouvant expliquer en partie l'atypicité du regard présentée dans les TSA (cf. Senju et al pour revue détaillée(206)). Ces auteurs ont proposé un modèle récent s'éloignant des hypothèses historiques. Ce dernier suggère l'existence d'un réseau cortico-sous-cortical dont l'amygdale serait au premier plan et impliqué dans le processus de détection des visages. Ce réseau, dans les TSA serait proche de celui observé chez les sujets à développement typique, sans avoir pu acquérir une connectivité aussi fonctionnelle au cours du développement et de ce fait ni la même spécificité ni la même précision(176,206). Ce modèle semble à ce jour fournir l'explication la plus plausible du dysfonctionnement du regard observé dans les TSA. Néanmoins, un sous-groupe dans cette population présenterait tout de même un évitement actif associé à une réactivité émotionnelle comme l'évoquait Dalton et al en 2005(209). De plus, la diminution du nombre de fixations oculaires observée chez l'adolescent et l'adulte par rapport à ce qui est mis en évidence chez les enfants avec TSA questionne sur le présence d'un évitement actif du regard qui pourrait être secondaire à l'apparition de symptômes comorbides d'anxiété sociale dans cette sous-population. Dans ce sens, Corden et al(208) en 2008 ont observé, dans une population avec TSA, qu'une diminution du temps de fixation oculaire était lié à une plus grande difficulté à identifier des émotions à valence négative (comme la peur) et associée à un plus haut niveau d'anxiété sociale rapportée. Ces résultats suggèrent qu'une partie des différences individuelles observées dans les TSA pourraient être dues à des symptômes anxieux comorbides et non à l'altération des compétences sociales en elle même(236). Ce mécanisme proposé se rapproche du modèle d'évitement du regard largement décrit dans le Trouble Anxieux Social(207).

## **B. Objectifs de l'étude :**

A la lumière des faits mis en évidence dans la littérature scientifique, l'objectif principal de notre étude sera de tenter d'évaluer l'anxiété liée au regard chez des personnes présentant un Trouble du spectre autistique puis de comparer les résultats obtenus aux données recueillies dans une population d'adulte présentant un Trouble Anxieux Social.

Ces résultats nous permettront également de tester la validité de l'utilisation dans la population TSA de deux échelles cliniques initialement développées pour l'évaluation du Trouble Anxieux social :

- la GARS(239), une échelle d'évaluation de la réactivité anxieuse face au regard d'autrui.
- et l'échelle d'Anxiété Sociale de Liebowitz(55).

Enfin, nous tenterons d'évaluer la possibilité de discrimination des deux pathologies par l'exploration du déficit des habiletés sociales observé dans les deux troubles et évalué à l'aide de la Social Responsiveness Scale-2, une échelle communément utilisée dans les TSA.

## **C. Matériel et méthode :**

### **1) Description de la population :**

24 patients ont été inclus entre février et juillet 2015 et répartis en deux groupes en fonction du diagnostic.

Le groupe TSA comportait 13 patients présentant un TSA sans déficience intellectuelle et âgés de plus de 18 ans. Ils avaient tous bénéficié d'un diagnostic posé selon les critères actuels de la CIM-10(54) par des médecins cliniciens experts du Centre Ressource Autisme de Bordeaux, service du Pôle de Pédiopsychiatrie Universitaire du Pr. BOUVARD. Les patients avaient reçu un diagnostic de TED-NOS ou Syndrome d'Asperger à la suite de plusieurs entretiens cliniques et de la passation de plusieurs échelles psychométriques dont l'ADI-R(28) et l'ADOS(29) selon les recommandations actuelles de l'HAS(26). Les données des tests neuropsychologiques étaient

obtenues après application de l'échelle de Weschler adaptée à l'âge du patient(240,241) au moment de la passation. Les patients présentaient tous un Indice de Compréhension Verbal ou un Indice de Raisonnement Perceptif supérieur à 75 signifiant l'absence de déficience intellectuelle associée.

Le groupe Phobie Sociale (PS) était constitué de 11 patients présentant un diagnostic de Trouble anxieux social et âgés de plus de 18 ans. Les patients étaient inclus depuis le service du Pr. AOUIZERATE (CERPAD), un centre de consultation expert dans la prise en charge des troubles anxieux et de la dépression, ou issus d'une consultation de psychiatrie libérale. Les patients avaient tous reçus un diagnostic clinique posé par un médecin psychiatre selon les critères actuels de la CIM-10(54) et du DSM-IV-TR(35) à la suite de plusieurs entretiens cliniques. Par ailleurs, le score à l'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz(55) devait être supérieur au seuil diagnostique de 30(242).

Les critères d'exclusion dans les deux groupes comportaient un âge inférieur à 18 ans, une déficience intellectuelle, un épisode thymique caractérisé actuel ou un trouble psychotique selon les critères de la CIM-10(54) et du DSM-IV-TR(35). Par ailleurs, un proche devait être disponible afin de compléter un hétéro-questionnaire, la Social Responsiveness Scale-2.

## **2) Protocole**

### **1. Information et recueil de données**

Les patients TSA, issu de la file active du CRA de BORDEAUX, ont tous reçus à leur domicile une note d'information détaillée avant d'être contacté par téléphone afin de leur proposer de participer à l'étude. Pour ceux qui étaient d'accord, un entretien était fixé avec un médecin participant à l'étude qui pouvait à cette occasion répondre à leurs questions avant de signer conjointement les consentements. Les auto-questionnaires étaient remplis au cours de cet entretien puis la SRS-2 leur était remise qui devait être retournée une fois remplie par pli postal préaffranchi.

Les patients du groupe PS se voyaient proposer de participer à l'étude par leur médecin psychiatre traitant. Selon les disponibilités du médecin et du patient, deux cas de figures se présentaient :

- soit les patients recevaient la note d'information et les questionnaires à remplir à leur domicile avant de nous les retourner par pli postal préaffranchi. Il leur était alors proposé de se mettre en contact avec un médecin participant à l'étude pour toute question ou difficulté à remplir les questionnaires.
- soit ils rencontraient un médecin participant à l'étude lors d'un entretien au cours duquel ils pouvaient poser toutes leurs questions avant de signer les consentements et remplir les deux auto-questionnaires. La SRS leur était alors remis avec un pli postal préaffranchi afin de nous être retournée aisément.

Dans l'éventualité de données manquantes, le médecin responsable de l'étude pouvait être amené à recontacter les participants afin de compléter les données par téléphone, mail ou de convenir d'un nouvel entretien.

Cette recherche était menée sans bénéfice individuel direct, c'est-à-dire qu'elle n'apportait pas d'information immédiate sur les capacités des participants. Elle n'avait pas non plus de valeur de test médical. Les participants étaient en mesure d'interrompre leur participation à n'importe quel moment s'ils le souhaitaient.

## 2. Outils de mesure

L'étude consistait pour les patients à répondre à 3 échelles d'évaluation clinique dont 2 auto-questionnaires et un hétéro-questionnaire :

- **La GARS (Gaze Anxiety Rating Scale). Schneier et al 2011(239). Cf. ANNEXE 1**

Cet auto-questionnaire a été développé à partir d'entretiens avec des patients présentant une Phobie sociale généralisée au cours desquels ont été identifiées une liste de 17 situations dans lesquelles le contact oculaire était fréquemment craint et/ou évité. L'anxiété et l'évitement du contact oculaire dans chaque situation sont cotés de 0 à 3 dans une échelle de type Likert (absent, faible, modéré, sévère). Les scores s'additionnent en deux sous-totaux pour l'anxiété et l'évitement et un score total englobant les deux. Des questions additionnelles précisent les cognitions associées à l'évitement du regard et l'évolution vie entière de la maladie mais ne sont pas comptabilisées dans le score chiffré de la GARS. Dans l'étude présentée par Schneier et al en 2011(239), les scores à la GARS ne différaient pas en fonction du genre et n'était pas corrélés à l'âge chez les sujets contrôles comme chez les sujets avec un Trouble Anxieux Social. Pour les besoins de l'étude, nous avons traduit cette échelle en français puis validée la traduction par une « Back-translation ».

- **L'Echelle d'Anxiété Sociale de Liebowitz en français, Michael R. Liebowitz(55), Yao et al (56). Cf. ANNEXE 2**

Cette échelle pouvant être utilisée comme auto-questionnaire est largement utilisée dans les essais cliniques comme mesure de la sévérité de l'anxiété sociale. Elle évalue l'anxiété et les comportements d'évitement dans 24 situations sociales dont l'une est « en regardant dans les yeux quelqu'un que vous ne connaissez pas très bien. ». Cette échelle a montré de bonnes propriétés psychométriques incluant une sensibilité à la réponse au traitement.

Lors de l'étude pour la validation de la version française de cette échelle, Yao et al(56) ne retrouvaient aucune différence dans les scores d'anxiété et d'évitement en fonction du genre.

Dans la littérature, cette échelle est communément utilisée dans une perspective dimensionnelle en évaluant la sévérité des symptômes de Trouble anxieté social. Néanmoins, certains auteurs ont proposé plusieurs *cut-offs* permettant de l'utiliser dans une démarche diagnostique catégorielle dans le cadre de la recherche. Dans deux études en 2002(242) et 2009(243) des auteurs ont proposé qu'un score total de 30 présentait la meilleure balance entre sensibilité et spécificité pour le diagnostic du TAS. Dans ces mêmes études, les auteurs évaluent un autre cut-off intéressant à 47 présentant une spécificité accrue identifiant 100% des patients non anxieux et avec peu de faux-négatifs (15,81%) par rapport au diagnostic posé par des cliniciens.

- **La SRS-2 (Social Responsiveness Scale) Constantino et al(244).** Cf. ANNEXE 3

La Social Responsiveness Scale est une échelle de 65 items mesurant le déficit dans les habiletés sociales associé aux TSA. Il existe 4 cotations en fonction de l'âge de l'individu testé dont les items diffèrent légèrement. Le formulaire pour adulte, utilisé dans cette étude, peut être rempli par les proches au sens large du terme (parents, conjoints, amis). Un «niveau de lecture moyen» est nécessaire pour remplir l'échelle. Les items sont cotés de 0 à 3 sur une échelle de type Likert (pas vrai, parfois vrai, souvent vrai, presque toujours vrai). Les résultats sont exprimés en un score total et deux sous-totaux concernant les deux domaines atteints dans les TSA selon la description du DSM-5 : « intérêts restreints et comportements stéréotypés » et « Interactions sociales ». Ces deux domaines sont détaillés en 4 sous-scores développés initialement pour proposer un traitement adapté et évaluer l'impact de ce dernier : *conscience sociale* (« *social awareness* », définie comme la capacité à identifier les stimuli sociaux pertinents), *communication sociale* (« *social communication* »), *cognitions sociales* (« *social cognition*»), *motivation sociale* (« *social*



*motivation* »). Chaque score est traduit en T-Score (M=50, SD=10) avant interprétation(245) :

- Un score inférieur ou égal à 59 marque l'absence probable d'un déficit significatif dans le domaine des habiletés sociales
- Un score compris entre 60 et 65 marque un déficit léger à modéré.
- Un score entre 66 et 75 est considéré comme modéré signalant un déficit significatif dans le domaine des habiletés sociales.
- Un score supérieur ou égal à 76 est considéré comme sévère et marque une atteinte clinique interférant clairement au cours des interactions avec sociales.

### **3) Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS 21(*Statistical Package for the Social Sciences*). Dans un premier temps, afin de faciliter la discussion des résultats, nous avons choisi de présenter les comparaisons des moyennes observées dans les deux groupes à l'aide d'un T-test de Student malgré les faibles effectifs inclus. Dans un second temps, afin de vérifier la validité des résultats observés, un test non paramétrique a été appliqué aux résultats : le test U de Mann-Whitney. Pour comparer la répartition des genres dans les deux groupes, en tant que variable nominale un test du khi deux a été appliqué. Des corrélations de Pearson ont ensuite été calculées pour chaque score et sous score dans les deux groupes afin de tenter de préciser l'expression des troubles. Enfin des corrélations entre l'âge et le QI avec les différents scores ont été calculées à la recherche d'un éventuel effet modérateur.

## D. Résultats

### 1) Caractéristiques démographiques

24 participants ont été inclus dans cette étude, 13 dans le groupe TSA et 11 dans le groupe Phobie sociale (cf. Tableau 1). Les groupes différaient significativement selon le genre avec plus de participants féminins dans le groupe phobie sociale mais ne différaient pas selon l'âge (âge moyen : 31,5 ans ; Ecart Type : 12,7). Le QI *verbal* était disponible pour tous les patients TSA mais pour aucun patient du groupe PS.

Dans le groupe TSA, quatre patients avaient un antécédent d'épisode dépressif majeur, un patient avait déjà réalisé une tentative de suicide, deux patients présentaient un antécédent de Trouble déficit de l'attention/hyperactivité, un patient présentait un antécédent de Phobie spécifique et un patient présentait un antécédent de Trouble oppositionnel avec provocation selon les critères de la CIM-10{Pull:1993vk}. Dans le groupe PS, les participants présentaient des diagnostics associés : le plus fréquent était un Trouble Obsessionnel Compulsif présent chez six patients, un patient présentait un Trouble du Comportement Alimentaire, un patient présentait une Phobie spécifique et un patient présentait un Trouble bipolaire sans épisode thymique actuel et un Etat de stress post traumatique selon les critères de la CIM-10{Pull:1993vk}.

**Tableau 1. Caractéristiques démographiques**

		TSA (n=13)	PS (n=11)	p	
Genre N(%)	M	11(84,6)	5(45,5)	,043 <sup>1</sup>	
	F	2(15,4)	6(54,5)		
Age	Moyenne	28,23	35,45	,171 <sup>2</sup>	,207 <sup>3</sup>
	Ecart type	10,879	14,109		
QIV	Moyenne	98,00	-	-	
	Ecart type	20,445			

TSA : Trouble du spectre autistique, PS : phobie sociale, QIV : Quotient intellectuel verbal, M : Masculin, F : féminin, 1 : Khi-deux, 2 : T-test de student, 3 : Test U de Mann-Whitney

## 2) Comparaison des résultats obtenus aux questionnaires dans les deux groupes.

### 1. Echelle d'anxiété sociale de Liebowitz

77% des patients TSA présentaient un score supérieur à 30 compatible avec un Trouble anxieux social à la LSAS avec un score total moyen de 58,6 (ET : 32,1). Les scores totaux étaient significativement plus élevés dans le groupe PS (M : 83,8 ; ET : 22,8). Les patients du groupe PS présentaient des scores plus élevés dans les domaines « situations sociales » et « situation de performance » testés par la LSAS. Néanmoins les deux groupes ne différaient de façon significative que dans le domaine des situations de performance pour les sous-scores d'anxiété (M(ET) = 16,2(9,3) vs 24,4(4,6) ; test U de Mann-Whitney  $p = 0,011$ ) et d'évitement (M(ET) = 12(9,1) vs 20,2(6,6) ; test U de Mann-Whitney  $p = 0,018$ ). (cf. Tableau 2)

Tableau 2. Résultats : Liebowitz Social Anxiety Scale

	TSA (n=13)		PS (n=11)		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type		
Anxiété						
Performance	16,1538	9,28122	24,3636	4,63191	,014	,011
Sociale	17,54	7,954	20,82	6,750	,293	,424
Total	33,69	16,790	45,18	10,619	,063	,082
Evitement						
Performance	12,00	9,083	20,18	6,585	,055	,018
Sociale	14,00	9,174	19,82	7,782	,112	,119
Total	24,92	16,835	38,64	13,025	,039	,035
Total	58,62	32,131	83,82	22,842	,041	,035

TSA : Trouble du spectre autistique, PS : phobie sociale  
1 : T-test de student. 2 : Test U de Mann-Whitney

### 2. Social Responsiveness Scale-2

Dans le groupe TSA, 12 patients (92,3%) présentaient un score compatible avec un déficit des habiletés sociales à la SRS, 1 patient présentait un T-score limite de 59. 38,4% (n=5/13) présentaient un déficit dans les habiletés sociales sévère. Tous les scores étaient significativement plus élevés dans le groupe TSA que dans le groupe PS où uniquement 2 participants (18,2%) présentaient un score total compatible avec un déficit des habiletés sociales (>59).

Néanmoins dans le groupe PS, 3 patients présentaient un T-score limite compris entre 58 et 59 et un patient présentait un T-score total de 73 marquant une atteinte plus sévère dans le domaine des habiletés sociales. Enfin, les patients du groupe PS avaient tendance à présenter une altération plus importante dans le domaine de la « *motivation sociale* » (cf. tableau 3).

**Tableau 3. Résultats : Social Responsiveness Scale**

	TSA (n=13)		PS (n=11)		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type		
Conscience sociale	66,08	12,692	42,73	7,682	,000	,000
Cognitions sociales	70,62	10,340	51,45	9,234	,000	,000
Communication sociale	72,77	8,516	53,00	11,662	,000	,000
Motivation sociale	70,92	6,251	56,18	12,440	,001	,002
Intérêts restreints et stéréotypés	74,46	11,311	53,45	11,818	,000	,001
Interactions sociales	72,69	8,538	52,91	11,510	,000	,000
<b>Total</b>	<b>73,54</b>	<b>8,996</b>	<b>52,36</b>	<b>10,385</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>

TSA : Trouble du spectre autistique, PS : phobie sociale  
 1 : T-test de student. 2 : Test U de Mann-Whitney

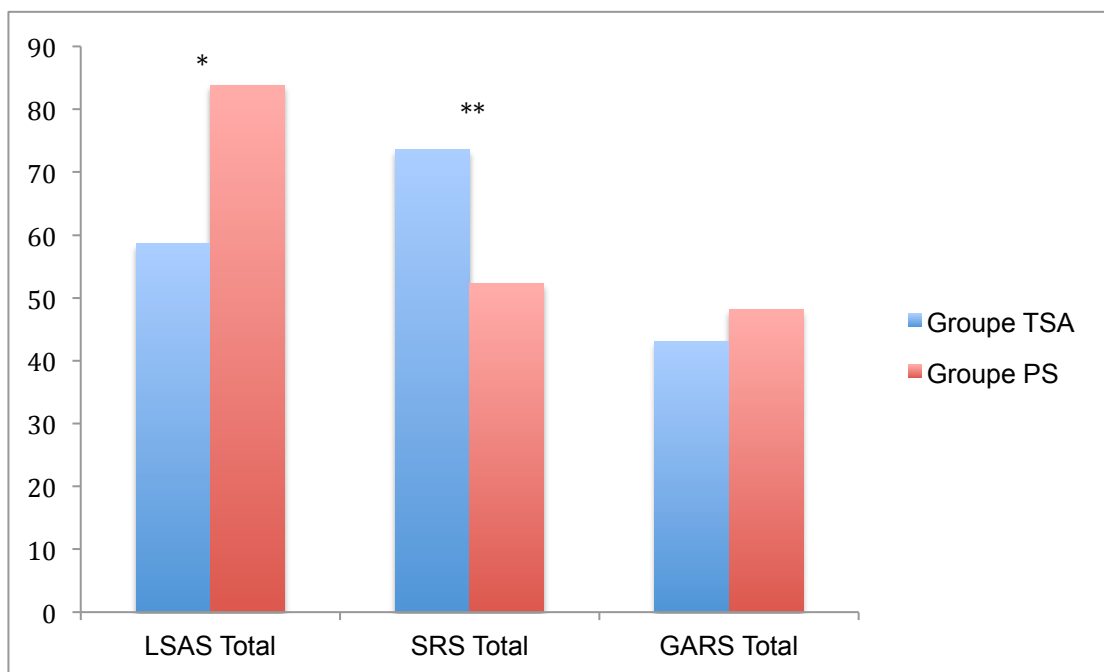
### 3. *Gaze Anxiety Rating Scale*

Les participants des deux groupes présentaient des scores élevés à la Gaze Anxiety Rating Scale sans aucune différence significative entre les groupes. Néanmoins, les patientes du groupe PS présentaient des scores totaux légèrement plus élevés (M(ET) = 43(28,4) vs 48,2(23,3) ; test U de Mann-Whitney p = ,608). Plus précisément, les patients du groupe PS présentaient des scores d'anxiété sensiblement plus élevés (M(ET) = 19,8(11,7) vs 24,5(12)) alors que les moyennes des sous-scores d'évitement étaient quasiment similaires dans les deux groupes (M(ET) = 23,2(18,1) vs 23,7(12,3) respectivement dans les groupes TSA et PS) (cf. tableau 4).

**Tableau 4. Résultats : Gaze Anxiety Rating Scale.**

		TSA (n=13)	PS (n=11)	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
GARS Score Anxiété	Moyenne	19,77	24,45	,345	,608
	Ecart type	11,720	12,003		
GARS Score Evitement	Moyenne	23,23	23,73	,939	,865
	Ecart type	18,079	12,305		
GARS total	Moyenne	43,00	48,18	,634	,608
	Ecart type	28,381	23,250		

TSA : Trouble du spectre autistique, PS : phobie sociale, GARS : Gaze Anxiety Rating Scale.  
 1 : T-test de student. 2 : Test U de Mann-Whitney



**Figure 5 Comparaison des scores totaux moyens aux trois échelles dans les deux groupes.**

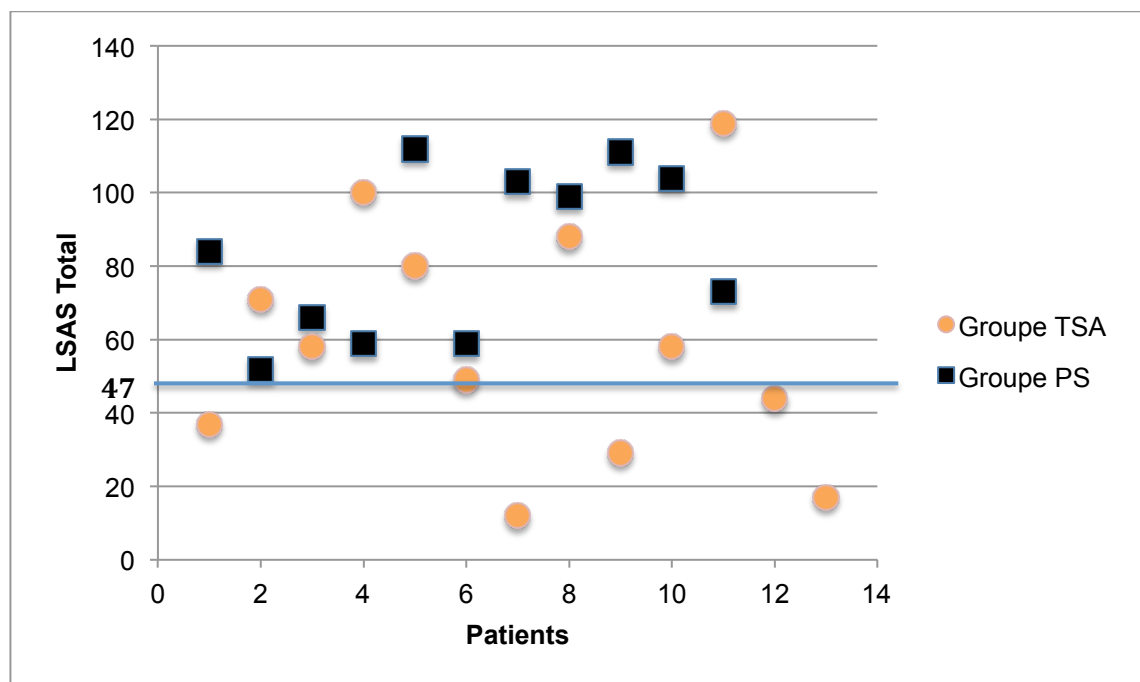
PS : Phobie sociale, TSA : trouble du spectre autistique, GARS : Gaze anxiety Rating Scale, LSAS : Liebowitz social Anxiety Scale, SRS : Social Responsiveness Scale-2.

T-Test de student et test U de Mann-Whitney: \* =  $p < 0,05$  ; \*\* =  $p < 0,01$

### 3) Observation des scores obtenus à la GARS au sein du groupe TSA en fonction de l'anxiété sociale rapportée à l'échelle de Liebowitz.

Nous avons tenté par la suite de diviser les patients du groupe TSA en deux sous-groupes selon l'intensité des symptômes d'anxiété sociale rapportés. Le cut-off de 30 à l'échelle de Liebowitz habituellement utilisé dans les études étant très sensible et identifiant 10/13 patients dans notre groupe TSA, nous

avons délibérément appliqué un cut-off de 47 dont certains auteurs ont montré qu'il présentait une bonne sensibilité en majorant la spécificité(242,243). Par ailleurs, dans notre échantillon le plus faible score observé dans le groupe PS était de 52. L'application de ce cut-off, nous a permis d'isoler un groupe de 8 patients TSA qui présentait un score compatible avec un diagnostic de Phobie sociale (figure 2). Nous avons pu alors observer que ces patients qui avaient un niveau élevé d'anxiété sociale présentaient aussi des moyennes significativement plus élevées pour tous les scores de la GARS (cf. tableau 5).



**Figure 6. Dispersion des scores à la LSAS.**

PS : Phobie sociale, TSA : Trouble du spectre autistique, LSAS : Liebowitz social Anxiety Scale. Test U de Mann-Whitney,  $p = 0,035$

**Tableau 5. Comparaison des scores de la GARS chez les patients TSA après division en deux sous-groupes selon les scores à la LSAS.**

Groupe TSA	LSAS < 47 (n=5)	LSAS > 47 (n= 8)	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
GARS Score Anxiété				
Moyenne	9,6	26,13	,006	,019
Ecart type	8,080	8,839		
GARS Score Evitement				
Moyenne	9,80	31,63	,026	,030
Ecart type	16,544	13,948		
GARS total				
Moyenne	19,40	57,75	,010	,030
Ecart type	23,469	20,485		

TSA : Trouble du spectre autistique, GARS : Gaze anxiety Rating Scale, LSAS : Liebowitz social Anxiety Scale, 1 : T-test de student. 2 : Test U de Mann-Whitney

#### 4) Corrélations de Pearson intragroupes

##### 1. Groupe TSA

Dans le groupe TSA, de manière attendue, les scores d'anxiété et d'évitement de la LSAS étaient fortement corrélés entre eux ( $r = 0,8$  ;  $p < 0,01$ ). L'anxiété liée au regard mesurée par la GARS était fortement corrélée aux symptômes d'anxiété sociale mesurés par la LSAS ( $r = 0,7$  ;  $p < 0,01$ ). L'évitement du regard était corrélé à l'anxiété liée au regard selon les scores de la GARS ( $r = 0,8$  ;  $P < 0,01$ ) et on observait que les participants qui évitaient le plus le regard montraient une tendance à être plus anxieux selon les scores à la LSAS ( $r=0,5$  ;  $p=0,064$ ). Il n'y avait pas de corrélations significatives entre le déficit des habiletés sociales mesuré à la SRS et les scores aux échelles évaluant l'anxiété dans le groupe TSA mais un déficit plus sévère dans le domaine de la *communication sociale* avait tendance à être associé à un évitement plus fréquent des situations de performance et une anxiété liée au regard plus importante. Enfin, les patients les plus évitant à la LSAS montraient une tendance à présenter plus d'intérêts restreints et de comportements stéréotypés ( $r=0,5$  ;  $p=0,07$ ) (cf. tableau 6).

**Tableau 6. Corrélations de Pearson dans le groupe TSA, n=13.**

TSA N=13		GARS			LSAS						SRS								
		A	E	Total	Anxiété			Évitement			Total	AWR	COG	COM	MOT	RRB	SCI	Total	
					P	S	T	P	S	T									
GARS	A	1	,805**	,926**	,860**	,821**	,864**	,756**	,649 <sup>†</sup>	,754**	,847**	,251	,483 <sup>†</sup>	,535 <sup>†</sup>	,497 <sup>†</sup>	,293	,517 <sup>†</sup>	,468 <sup>†</sup>	
	E	,805**	1	,970**	,460 <sup>†</sup>	,539 <sup>†</sup>	,510 <sup>†</sup>	,510 <sup>†</sup>	,395	,498 <sup>†</sup>	,527 <sup>†</sup>	,048	,214	,464	,276	,097	,327	,277	
	T	,926**	,970**	1	,648 <sup>†</sup>	,683 <sup>†</sup>	,682 <sup>†</sup>	,637 <sup>†</sup>	,520	,628 <sup>†</sup>	,685**	,134	,336	,516 <sup>†</sup>	,381	,183	,422	,370	
LSAS	Anxiété	P	,860**	,460 <sup>†</sup>	,648 <sup>†</sup>	1	,897**	,978**	,802**	,755**	,825**	,943**	,224	,460	,388	,381	,314	,423	,395
		S	,821**	,539 <sup>†</sup>	,683 <sup>†</sup>	,897**	1	,970**	,666 <sup>†</sup>	,819**	,782**	,916**	,160	,354	,193	,308	,246	,281	,269
		T	,864**	,510 <sup>†</sup>	,682 <sup>†</sup>	,978**	,970**	1	,758**	,805**	,826**	,955**	,200	,422	,306	,356	,290	,367	,346
	Évitement	P	,756**	,510 <sup>†</sup>	,637 <sup>†</sup>	,802**	,666 <sup>†</sup>	,758**	1	,790**	,950**	,894**	,222	,300	,479 <sup>†</sup>	,439	,491 <sup>†</sup>	,420	,446
		S	,649 <sup>†</sup>	,395	,520	,755**	,819**	,805**	,790**	1	,938**	,912**	,203	,291	,258	,373	,489 <sup>†</sup>	,306	,359
		T	,754**	,498 <sup>†</sup>	,628 <sup>†</sup>	,825**	,782**	,826**	,950**	,938**	1	,956**	,226	,332	,395	,439	,517 <sup>†</sup>	,395	,434
	Total	,847**	,527 <sup>†</sup>	,685**	,943**	,916**	,955**	,894**	,912**	,956**	1	,223	,394	,367	,416	,423	,399	,408	
SRS	AWR	,251	,048	,134	,224	,160	,200	,222	,203	,226	,223	1	,786**	,598**	,806**	,719**	,861**	,866**	
	COG	,483 <sup>†</sup>	,214	,336	,460	,354	,422	,300	,291	,332	,394	,786**	1	,557 <sup>†</sup>	,803**	,500	,854**	,799**	
	COM	,535 <sup>†</sup>	,464	,516 <sup>†</sup>	,388	,193	,306	,479 <sup>†</sup>	,258	,395	,367	,598 <sup>†</sup>	,557 <sup>†</sup>	1	,753**	,671 <sup>†</sup>	,879**	,864**	
	MOT	,497 <sup>†</sup>	,276	,381	,381	,308	,356	,439	,373	,439	,416	,806**	,803**	,753**	1	,784**	,927**	,934**	
	RRB	,293	,097	,183	,314	,246	,290	,491 <sup>†</sup>	,489 <sup>†</sup>	,517 <sup>†</sup>	,423	,719**	,500	,671 <sup>†</sup>	,784**	1	,757**	,862**	
	SCI	,517 <sup>†</sup>	,327	,422	,423	,281	,367	,420	,306	,395	,399	,861**	,854**	,879**	,927**	,757**	1	,983**	
	Total	,468 <sup>†</sup>	,277	,370	,395	,269	,346	,446	,359	,434	,408	,866**	,799**	,864**	,934**	,862**	,983**	1	

PS : Phobie sociale, GARS : Gaze anxiety Rating Scale, A : Anxiété, E : évitement, LSAS : Liebowitz social Anxiety Scale, P : performance, S : sociale, T : total, SRS : Social Responsiveness Scale – 2, AWR : social awareness, COG : social cognition, COM : social communication, MOT : social motivation, RRB : Intérêts restreints et stéréotypés, Sci : Social Interaction  
<sup>†</sup> = p ≤ 0,1 ; \* = p < ,05 ; \*\* = p < ,01.

## 2. Groupe PS

Dans le groupe PS, l'intensité des symptômes d'anxiété sociale était fortement corrélée à la présence de comportements d'évitement mesurés par la LSAS ( $r=0,87$  ;  $p<0,01$ ). Les patients présentant une anxiété sociale plus sévère avaient tendance à présenter plus d'anxiété liée au regard ( $r=0,57$  ;  $p=0,068$ ). L'anxiété liée au regard était particulièrement corrélée à l'anxiété ressentie lors d'exposition à des situations sociales ( $r=0,64$  ;  $p<0,05$ ) mais moins liée à celle ressentie lors de l'exposition à des situations de performance. L'évitement du regard quant à lui était corrélé de manière significative à l'anxiété liée au regard ( $r=0,83$  ;  $p<0,01$ ), mais ne semblait pas lié à l'intensité de l'anxiété sociale mesurée à la LSAS ( $p=0,42$ ). Par ailleurs, les patients qui présentaient des symptômes d'anxiété sociale plus sévères présentaient une altération plus marquée dans le domaine de la *motivation sociale* ( $r=0,71$  ;  $p<0,05$ ) comme les patients qui exprimaient une anxiété face au regard d'autrui ( $r=0,56$  ;  $p=0,073$ ). L'intensité de l'anxiété sociale mesurée à la LSAS était corrélée à une altération



des *cognitions sociales* ( $r=0,63$  ;  $p<0,05$ ) alors que les comportements d'évitement étaient corrélés à un score plus élevé dans le domaine de la *conscience sociale* à la SRS ( $r=0,64$  ;  $p<0,05$ ) (cf. tableau 7).

**Tableau 7. Corrélations de Pearson dans le groupe PS, n=11.**

PS, N=11		GARS			LSAS							SRS							
		A	E	Total	Anxiété			Evitement			Total	AWR	COG	COM	MOT	RRB	SCI	Total	
					P	S	T	P	S	T									
GARS	A	1	,830**	,955**	,319	,637*	,544 <sup>†</sup>	,354	,688*	,553 <sup>†</sup>	,568 <sup>†</sup>	,182	,482	,378	,561 <sup>†</sup>	,013	,384	,380	
	E	,830**	1	,958**	-,110	,407	,211	,076	,483	,301	,270	-,081	,233	,355	,453	,122	,289	,305	
	T	,955**	,958**	1	,106	,544 <sup>†</sup>	,392	,223	,611*	,445	,436	,051	,372	,383	,529 <sup>†</sup>	,071	,351	,358	
LSAS	Anxiété	P	,319	-,110	,106	1	,732*	,901**	,788**	,684*	,771**	,859**	,456	,597*	,296	,512 <sup>†</sup>	,030	,348	,407
		S	,637*	,407	,544 <sup>†</sup>	,732*	1	,955**	,651*	,907**	,832**	,918**	,458	,577 <sup>†</sup>	,522 <sup>†</sup>	,769**	,088	,493	,569 <sup>†</sup>
		T	,544 <sup>†</sup>	,211	,392	,901**	,955**	1	,757**	,875**	,865**	,958**	,490	,627*	,461	,712*	,069	,465	,539 <sup>†</sup>
	Evitement	P	,354	,076	,223	,788**	,651*	,757**	1	,828**	,949**	,893**	,645*	,452	,415	,540 <sup>†</sup>	,219	,356	,500
		S	,688*	,483	,611*	,684*	,907**	,875**	,828**	1	,962**	,956**	,569	,470	,472	,708*	,076	,409	,522
		T	,553 <sup>†</sup>	,301	,445	,771**	,832**	,865**	,949**	,962**	1	,972**	,637*	,495	,477	,663*	,162	,413	,547 <sup>†</sup>
	Total	,568 <sup>†</sup>	,270	,436	,859**	,918**	,958**	,893**	,956**	,972**	1	,591 <sup>†</sup>	,574 <sup>†</sup>	,487	,709*	,124	,452	,562 <sup>†</sup>	
SRS	AWR	,182	-,081	,051	,456	,458	,490	,645*	,569	,637*	,591 <sup>†</sup>	1	,529 <sup>†</sup>	,542 <sup>†</sup>	,515 <sup>†</sup>	,374	,596 <sup>†</sup>	,618*	
	COG	,482	,233	,372	,597 <sup>†</sup>	,577 <sup>†</sup>	,627*	,452	,470	,495	,574 <sup>†</sup>	,529 <sup>†</sup>	1	,801**	,757**	,662*	,915**	,878**	
	COM	,378	,355	,383	,296	,522 <sup>†</sup>	,461	,415	,472	,477	,487	,542 <sup>†</sup>	,801**	1	,764**	,805**	,918**	,967**	
	MOT	,561 <sup>†</sup>	,453	,529 <sup>†</sup>	,512 <sup>†</sup>	,769**	,712*	,540 <sup>†</sup>	,708*	,663*	,709*	,515 <sup>†</sup>	,757**	,764**	1	,503	,832**	,849**	
	RRB	,013	,122	,071	,030	,088	,069	,219	,076	,162	,124	,374	,662*	,805**	,503	1	,805**	,828**	
	SCI	,384	,289	,351	,348	,493	,465	,356	,409	,413	,452	,596 <sup>†</sup>	,915**	,918**	,832**	,805**	1	,970**	
	Total	,380	,305	,358	,407	,569 <sup>†</sup>	,539 <sup>†</sup>	,500	,522	,547 <sup>†</sup>	,562 <sup>†</sup>	,618*	,878**	,967**	,849**	,828**	,970**	1	

PS : Phobie sociale, GARS : Gaze anxiety Rating Scale, A : Anxiété, E : évitement, LSAS : Liebowitz social Anxiety Scale, P : performance, S : sociale, T : total, SRS : Social Responsiveness Scale – 2, AWR : social awareness, COG : social cognition, COM : social communication, MOT : social motivation, RRB : Intérêts restreints et stéréotypés, Sci : Social Interaction.  
 $^{\dagger}$  =  $p \leq 0,1$  ; \* =  $p < ,05$  ; \*\* =  $p < ,01$ .

## 5) Impact de l'âge et du QI

Enfin, un test de corrélations de Pearson a été appliqué à l'âge et au QI afin d'observer un éventuel effet modérateur de ces deux facteurs. Les résultats concernant le QI n'étaient pas conclusifs. Concernant l'âge, dans le groupe TSA, un âge plus élevé était significativement corrélé à une majoration de l'anxiété liée au regard ( $r=0,7$  ;  $p<0,01$ ) et de l'évitement de ce dernier ( $r=0,68$  ;  $p<0,05$ ). L'âge avancé était aussi lié à la présence d'une anxiété sociale et de comportements d'évitements plus marqués, en particulier en situation de performance. Enfin, les patients TSA les plus âgés présentaient une altération plus marquée de leurs capacités de communication sociale. Cet impact de l'âge

n'était pas mis en évidence dans le groupe PS dans lequel une unique corrélation apparaissait avec une altération des *cognitions sociales* (cf. tableau 8 et 9).

**Tableau 8. Corrélations des symptômes avec l'âge dans le groupe TSA.**

TSA, N=13		Age	GARS			LSAS						SRS							
			A	E	Total	Anxiété			Evitement			Total	AWR	COG	COM	MOT	RRB	SCI	Total
						P	S	T	P	S	T								
Age	Corrélation de Pearson p	1	,700**	,683*	,724**	,533*	,371	,470	,822**	,402	,663*	,593*	,129	,247	,605*	,445	,353	,441	,430
		-	,008	,010	,005	,061	,212	,105	,001	,174	,013	,033	,674	,416	,028	,127	,237	,131	,142

TSA : Trouble du spectre autistique, H : Homme, F : femme, GARS : Gaze anxiety Rating Scale, A : Anxiété, E : évitement, LSAS : Liebowitz social Anxiety Scale, P : performance, S : sociale, T : total, SRS : Social Responsiveness Scale – 2, AWR : social awareness, COG : social cognition, COM : social communication, MOT : social motivation, RRB : Intérêts restreints et stéréotypés, Sci : Social Interaction

**Tableau 9. Corrélations des symptômes avec l'âge dans le groupe PS.**

PS, N=11		Age	GARS			LSAS						SRS							
			A	E	Total	Anxiété			Evitement			Total	AWR	COG	COM	MOT	RRB	SCI	Total
						P	S	T	P	S	T								
Age	Corrélation de Pearson p	1	,332	,085	,216	,222	-,021	,083	-,018	-,057	-,035	,019	,106	,605*	,246	,194	,285	,428	,299
		-	,319	,804	,523	,511	,951	,807	,958	,869	,918	,957	,758	,048	,467	,567	,396	,189	,372

PS : Phobie sociale, H : Homme, F : femme, GARS : Gaze anxiety Rating Scale, A : Anxiété, E : évitement, LSAS : Liebowitz social Anxiety Scale, P : performance, S : sociale, T : total, SRS : Social Responsiveness Scale – 2, AWR : social awareness, COG : social cognition, COM : social communication, MOT : social motivation, RRB : Intérêts restreints et stéréotypés, Sci : Social Interaction

## E. Discussion

Les patients du groupe TSA présentaient des scores élevés à la GARS proches des scores observés dans la population avec un trouble anxieux social pour le score total (M(ET)=43(28,4) vs 48,2(23,3)) et les sous-scores d'anxiété (M(ET)=19,8(11,7) vs 24,5(12)) et d'évitement (M(ET)=23,2(18,1) vs 23,7(12,3)). Ces chiffres sont comparables à ceux observés par Schneier et al(239), au cours de l'étude de validation de la GARS dans une population de patients avec un Trouble anxieux social généralisé. Ils retrouvaient un score total moyen de 50(ET=20.9) et des sous-scores proches d'anxiété 26.6(ET=9.9) et d'évitement 23.4(ET=11.4). Par ailleurs, Schneier et al(239) observent une corrélation entre les scores à la GARS et à la LSAS ( $r=0.61$ ,  $p < .001$ ) dans une population de patients ayant une Phobie Sociale. Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de corrélation entre ces deux scores dans le groupe PS mais les scores à la GARS étaient très corrélés à l'anxiété sociale mesurée par la LSAS dans le groupe TSA ( $r=0,69$ ,  $p<0,01$ ). Une tendance de corrélation apparaît néanmoins entre le sous-score d'anxiété de la GARS et l'intensité de

l'anxiété sociale mesurée à la LSAS ( $r=0,57$  ;  $p= 0,068$ ) dans le groupe PS. Nous pouvons imaginer que ces résultats tendraient à se confirmer en présence d'un effectif plus important. En outre, cette corrélation forte dans le groupe TSA pourrait signifier que l'anxiété sociale s'exprime particulièrement par une anxiété et un évitement du contact oculaire dans la population des TSA.

De manière attendue, l'intensité des symptômes de phobie sociale était plus importante dans le groupe PS que dans le groupe TSA ( $M(ET)= 83,8(22,8)$  vs  $58,6(32,1)$ ). Dans notre étude, les patients du groupe PS présentaient des scores comparables à ceux observés dans la littérature. Heimberg et al(246) dans l'étude de validation de la LSAS en anglais publiée en 1999 retrouvaient des scores moyens totaux compris entre 63 ( $ET=23,5$ ) et 78,4( $ET=30,7$ ) dans quatre populations de patients adultes avec PS inclus depuis différents essais cliniques. Dans l'étude de validation de la version française publiée la même année, Yao et al(56) retrouvaient des scores moyens d'anxiété de 41,89( $ET=11,5$ ) et 45,1( $ET=10,1$ ) et des scores moyens d'évitements de 35,7( $ET=13,1$ ) et 36( $ET=11,6$ ) dans deux groupes de patients adultes avec PS contre des scores moyens d'anxiété de 45,2( $ET=10,6$ ) et d'évitement de 38,6( $ET=13$ ) dans notre population.

Peu d'études ont utilisé l'échelle de Liebowitz dans la population TSA mais les scores observés dans cette population dans notre étude se rapprochent des résultats observés dans l'étude récente de Bejerot et al(247) publiée en 2014 :  $M(ET)=33,7(16,8)$  et  $24,9(16,8)$  vs  $30,7(15,9)$  et  $25,9(13,5)$  respectivement pour les scores d'anxiété et d'évitement. La concordance de ces résultats est rassurante quant à la fiabilité d'utilisation de la LSAS dans la population des TSA.

Par ailleurs, les patients avec TSA qui présentaient une anxiété sociale plus sévère à la LSAS (score total > 47) présentaient significativement plus d'anxiété du contact oculaire ( $M(ET)=26,1(8,8)$  vs  $9,6(8,1)$ ) et plus d'évitement du regard ( $M(ET)=31,6(13,9)$  vs  $9,8(16,5)$ ). Le score d'anxiété à la GARS se

rapprochant plus encore du score observé dans le groupe PS (M(ET)=24,5(12)) et de celui observé par Schneier et al(239) chez des patients avec PS (M(ET)=26.6(9.9)). Ces résultats nous renforcent dans l'idée que la LSAS évalue effectivement l'anxiété dans la population TSA. Par contre, le score d'évitement dans le sous-groupe de patients TSA présentant un score élevé à la LSAS était supérieur à celui observé dans le groupe PS et dans l'étude de Schneier(239). Cela pourrait signifier que l'anxiété sociale chez les patients TSA s'exprime en particulier par une anxiété liée au contact oculaire et un évitement du regard important mais nous pouvons aussi penser que cette échelle mesure aussi, en partie, l'évitement du regard lié au TSA en lui-même. Aussi, la GARS, comme la LSAS, semblent assez fiables pour mettre en évidence les symptômes d'anxiété sociale éventuellement associés à un TSA. Néanmoins, la caractéristique comportementale de cette échelle ne permet pas de conclure quant à la part d'évitement actif du regard en comparaison à la diminution du nombre de fixation oculaire en lien avec le TSA.

Notre étude met en avant un impact de l'âge sur la symptomatologie anxieuse dans le groupe TSA. Ainsi, un âge avancé est corrélé à une anxiété plus importante et plus de comportements d'évitement du regard. Ces résultats rejoignent les observations que d'autres d'auteurs ont faites dans des études chez l'enfant(87,237). Chez les patients TSA, l'âge était aussi significativement corrélé à un déficit en *communication sociale* plus sévère. Une hypothèse pourrait être que la majoration de l'anxiété sociale avec l'âge serait responsable d'une altération plus importante des capacités de *communication sociale*. A l'inverse, la majoration du déficit en *communication sociale* observé et la confrontation à des situations sociales plus complexes pourraient aussi être à l'origine d'une majoration des symptômes anxieux comme le suggère aussi l'étude longitudinale de Hallett et al(248).

Contrairement à ce qui est observé dans la littérature, nous ne retrouvons pas d'impact du QI sur la symptomatologie mais cela est probablement en lien avec la taille de l'effectif et la faible distribution du QI dans notre population.

De manière attendue, la SRS identifiait bien le déficit dans le domaine des habiletés sociales présent chez les TSA. De plus, les scores étaient significativement plus élevés dans la population TSA que dans le groupe PS pour les scores totaux (M(ET)=73,5(9) vs 52,4(10,4)) et tous les sous-scores. Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de Pine et al en 2008(249) qui ont utilisé la SRS chez des patients avec un trouble anxieux social et retrouvaient des scores comparables à ceux que nous observons dans notre groupe PS (M(taille d'effet)=55(2.5)). Cette différence entre les groupes confirme que cette échelle identifie majoritairement le déficit dans le domaine des habiletés sociales en le discriminant efficacement des symptômes anxieux. Il semble donc que dans les deux groupes, l'échelle de Liebowitz et la SRS permettent de bien discriminer les deux troubles. Ainsi, on peut imaginer qu'un patient qui présenterait des scores élevés aux deux échelles serait très à risque de présenter les deux troubles de manière associée.

Lorsque l'on observe les résultats à la SRS-2 de manière plus précise, deux sous-domaines apparaissent d'une importance particulière. En effet, la sévérité de l'anxiété sociale semble liée à une altération dans le domaine de la *motivation sociale* chez les sujets à développement typique alors que chez les patients TSA, un déficit en *communication sociale* serait le plus associé à une symptomatologie d'anxiété sociale. Par ailleurs, les patients TSA montrant le plus de comportements d'évitement avaient aussi tendance à présenter plus *d'intérêts restreints et de comportements stéréotypés* sans impact de l'anxiété mesurée sur ce score. Ce dernier résultat pourrait signifier que le sous-score concerné de la SRS-2 mesure en partie l'inhibition anxieuse ou que l'anxiété s'exprime plus souvent sous cette forme (inhibition, isolement, stéréotypies) chez ces patients.

Il apparaît alors que la considération des sous-scores de la SRS pourrait nous aider à discriminer les deux troubles. A ce jour, peu d'études ont tenté de comparer les symptômes confondants présents dans les deux troubles(250). Selon les résultats mis en avant dans notre étude, nous pouvons tenter de dégager des profils différents d'expression de l'anxiété dans les deux populations. Ainsi, les patients TSA présentant une anxiété sociale semblent

plus atteints sur le plan de la *communication sociale*. Ils présenteraient aussi plus d'anxiété liée au regard et un évitement du regard plus marqué et auraient plus *d'intérêts restreints et de comportements stéréotypés*. De plus, ces symptômes semblent s'aggraver avec l'âge. De l'autre côté, les patients présentant une phobie sociale sans TSA présenteraient un déficit plus marqué en ce qui concerne la *motivation sociale* que pour la *communication*. L'âge ne semble pas avoir d'impact majeur sur la symptomatologie observée dans notre groupe PS mis à part sur les *cognitions sociales* qui auraient tendance à s'altérer. Ces résultats concordent avec plusieurs études dont celle menée par Hartley et Sikora en 2009(251) qui retrouvait que le déficit en *communication* était un facteur prédictif de TSA devant une atteinte des autres domaines impliqués dans les interactions sociales. Une autre étude récente de Halls et al(252) met en évidence que les enfants ayant une PS présentaient plus de difficultés dans le domaine de la *communication sociale*, au Social Communication Questionnaire (SCQ)(253), que les enfants anxieux sans Phobie sociale. Ces résultats sont concordants avec l'idée selon laquelle un déficit en *communication sociale* pourrait être génératrice d'un trouble anxieux chez un sous-groupe de patients(254,255). Plus encore, une étude longitudinale menée par Hallett et al(248) a montré que la présence de difficultés de *communication* était fortement liée à la survenue de pathologies internalisées dans une étude longitudinale menée chez 6000 jumeaux. Ce constat est d'autant plus important que des études récentes rapportent qu'un déficit en *communication sociale* prédirait une efficacité moindre de la prise en charge en Thérapie Cognitive et Comportementale(256) suggérant l'importance d'une prise en charge spécifique des difficultés dans ce domaine.

Nos résultats vont dans le sens d'autres études ayant mis en évidence l'utilisation possible de la SRS pour différencier d'autres troubles des TSA(257,258). Dans notre étude, deux patients du groupe PS présentaient une atteinte clinique significative à la SRS avec des scores signifiant une atteinte modérée dans les deux domaines de la dyade définis par le DSM 5(9). Si nous observons de plus près leurs résultats (cf. tableau 10), ces deux patients présentaient un déficit plus important en *communication sociale* qu'en

*motivation sociale* et présentaient aussi plus *d'intérêts restreints et de comportements stéréotypés*. Notamment, l'un des deux patients qui présentaient un profil à la SRS se rapprochant de celui que nous observons chez les patients avec TSA présentait un score élevé à la LSAS alors que le second ne décrivait qu'une anxiété sociale modérée renforçant l'idée selon laquelle la SRS discrimine efficacement l'anxiété du déficit en habiletés sociales. Il semble donc que dans ces deux cas, nous pourrions légitimement considérer la probabilité d'une comorbidité des deux troubles.

**Tableau 10. Résultats à la SRS dans le groupe PS, n=11.**

Groupe PS, n=11	Genre	Age	LSAS Total	SRS						
				AWR	COG	COM	MOT	RRB	Sci	Total
<b>Patient 1</b>	F	18	84	38	46	46	49	58	45	48
<b>Patient 2</b>	H	57	52	44	<b>62*</b>	<b>60*</b>	59	<b>72**</b>	<b>69**</b>	<b>61*</b>
<b>Patient 3</b>	H	24	66	35	39	39	49	45	40	41
<b>Patient 4</b>	F	30	59	47	37	39	37	40	38	38
<b>Patient 5</b>	F	30	112	55	55	56	<b>69**</b>	55	59	59
<b>Patient 6</b>	H	24	59	32	44	48	42	47	43	44
<b>Patient 7</b>	H	37	103	52	<b>62*</b>	<b>80***</b>	<b>69**</b>	<b>78***</b>	<b>71**</b>	<b>73**</b>
<b>Patient 8</b>	F	20	99	44	53	<b>61*</b>	<b>72**</b>	48	<b>60*</b>	58
<b>Patient 9</b>	F	52	111	44	<b>62*</b>	56	<b>71**</b>	52	<b>60*</b>	58
<b>Patient 10</b>	F	46	104	47	58	50	49	45	51	50
<b>Patient 11</b>	H	52	73	32	48	48	52	48	46	46

PS : Phobie sociale, H : Homme, F : femme, LSAS : Liebowitz social Anxiety Scale, SRS : Social Responsiveness Scale – 2, AWR : social awareness, COG : social cognition, COM : social communication, MOT : social motivation, RRB : Intérêts restreints et stéréotypés, Sci : Social Interaction.

\* = atteinte faible, \*\* = atteinte modérée, \*\*\* = atteinte sévère.

En 2013, Cholemkery et al(258) ont tenté d'évaluer la validité de l'utilisation de la SRS afin de différencier les TSA de la Phobie sociale et du mutisme sélectif dans une population d'enfants et adolescents (TSA (N=60), PS (N=38), Mutisme sélectif (MS) (N=43), Développement typique (TD) (N=42) ; âge 6-18 ans). Comme dans notre étude, les patients avec TSA présentaient des scores significativement plus élevés pour tous les scores de la SRS par rapport aux autres groupes. Les différences étaient néanmoins moins marquées pour les domaines de *communication sociale* et de la *motivation sociale* avec les groupes de patient présentant un trouble anxieux. Notamment, les patients du groupe PS présentaient des scores plus élevés dans ces deux domaines avec des scores bruts moyens respectivement de 16,9(8,5) et 13,9(4,6) proche des scores observés dans notre étude (respectivement 16(11,9) et 11,4(7,4)). Les

auteurs proposent que des cut-offs plus spécifiques de 78 (ROC-AUC : 0,88(IC95%=0,82-0,95) ; sensibilité/spécificité=0,80/0,84) dans la population générale, 80 (ROC-AUC:0,88(IC95%=0,78-0,97) ; sensibilité/spécificité =0,74/0,9) chez l'homme et 71 (ROC-AUC:0,94 (IC95%=0,87-1,00) ; sensibilité/spécificité=1/0,72) chez la femme seraient plus à même de différencier les TSA de la PS. Dans leur échantillon, considérant que l'utilisation unique de la SRS présentait certaines limitations, ils ont testé la validité de la combinaison de 3 questionnaires évaluant trois dimensions cliniques différentes :

- la SRS (cut-off 75) évaluant le déficit dans le domaine des habiletés sociales,
- le Social Communication Questionnaire(253) (SCQ) (cut-off 14) : Un questionnaire destiné aux parents ou à une personne connaissant bien l'enfant comportant deux versions de 40 questions (période actuelle et vie entière) basées sur l'algorithme de l'ADI-R. Cet outil permet de repérer les manifestations des TSA dans trois grands domaines fonctionnels : relations sociales, communication, comportements restreints, stéréotypés et répétitifs.
- et la sous-échelle d'anxiété (FBB-ANZ ; cut-off 9) issue du DISYPS-II : une échelle allemande évaluant les symptômes psychiatrique chez l'enfant à partir de la classification de l'ICD-10(259).

Les auteurs parviennent alors à accroître l'acuité du diagnostic différentiel en identifiant les diagnostics corrects chez 84,9% contre 80,7% avec l'application de la SRS uniquement.

Les résultats de notre étude suggèrent qu'en appliquant une autre combinaison d'échelle disponible en France, comprenant la SRS-2, l'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz et une autre échelle précisant l'atteinte dans le domaine de la *communication sociale*, nous pourrions imaginer discriminer de manière assez précise les deux diagnostics et proposer ainsi une prise en charge adaptée prenant en compte notamment le déficit en *communication sociale* identifié comme facteur de risque de résistance au traitement.



Nous devons faire état de plusieurs limitations présentées par cette étude. En premier lieu, nous disposons d'un effectif faible dans les deux groupes limitant la possibilité de conclure de façon définitive à nos observations. Par ailleurs, la validité des tests statistiques appliqués, et en particulier du T-test de Student, est critiquable avec cette taille d'effectif. Ils nous permettent tout de même de mettre en évidence des résultats qui l'on peut l'imaginer se confirmeront avec un effectif plus important. De plus, l'application d'un test non paramétrique, le test U de Mann-Whitney, nous permet de conforter à posteriori les résultats observés initialement en comparant les moyennes avec le test de Student.

Les groupes étaient significativement différents selon le genre. En effet, les femmes étaient beaucoup plus nombreuses dans le groupe PS. Néanmoins, la littérature ne rapporte pas d'impact du genre sur les scores aux échelles de Liebowitz(56,246) et à la GARS(239). Par contre, concernant la SRS, les études réalisées chez l'enfant rapportent une influence du genre sur les scores totaux, les femmes présentant des scores sensiblement moins élevés(244). En ce sens, Constantino et al proposent dans leur échelle une cotation différente selon le genre chez les enfants mais pas chez l'adulte. A notre connaissance, il existe une unique étude ayant testé cette donnée chez l'adulte(260). Les auteurs observent un impact du genre qualifié de « minimal » chez les jeunes adultes de sexe masculin (19-24ans) uniquement et sur lequel ils ne concluent pas du fait d'un impact probable mais non exploré de la variabilité des personnes ayant rempli le questionnaire en fonction de l'âge des participants. Les mêmes auteurs ne retrouvent pas d'impact significatif du genre au delà de cet âge(25-59ans)(260). Compte tenu du déséquilibre concernant le genre entre nos deux groupes, nous devons imaginer que nous surestimons légèrement la différence observée concernant les scores totaux à la SRS au moins pour les patients dont l'âge était inférieur à 25 ans. Par contre, cette situation ne concernerait qu'une petite partie des patients inclus. De plus, la différence observée dans notre étude étant majeure et l'impact du genre rapporté sur les scores de la SRS restant limité, nous pouvons imaginer conserver une différence significative dans deux groupes comparables selon le

genre. Enfin, les profils de réponse à la SRS que nous discutons dans notre étude se rapprochent de ceux observés dans la littérature dans des groupes strictement comparables selon le genre. Si la littérature scientifique rapporte un impact du genre chez l'enfant sur la sévérité des scores, à notre connaissance, elle ne rapporte pas d'impact sur les profils de réponse aux sous-scores de la SRS.

L'utilisation de questionnaires cliniques engendre évidemment de nombreux biais avec en premier lieu un biais de mémoire et une subjectivité des réponses produites par les personnes ayant répondu à la SRS-2 qui pouvaient être un ami proche comme un parent vivant avec le patient. Cependant, l'utilisation des T-Scores dans le cadre de la SRS-2 prenant en compte le risque d'erreur devrait limiter l'impact de ce biais. L'utilisation d'auto-questionnaires chez des individus TSA nous oblige à considérer la question de l'insight qui peut être altéré dans une partie de cette population ainsi que des difficultés de compréhension éventuellement liées aux questions sur les états émotionnels. Pour autant, les individus inclus dans ce groupe étaient des adultes dont aucun ne présentaient de déficience intellectuelle mais présentaient en plus, pour tous, un niveau de compréhension verbale élevé. De fait, les résultats présentés et leur concordance avec la littérature scientifique laissent à penser que les patients avec TSA n'ont pas eu de difficultés à comprendre les questions posées. Une autre critique peut être faite sur l'intervention de plusieurs médecins différents dans l'étude, qui ont pu délivrer des informations et explications différentes quant aux échelles présentées. Cependant, tous les médecins participants étaient des praticiens expérimentés et avaient reçu une information détaillée sur le protocole de l'étude et les échelles. De plus, les praticiens n'intervenaient pas directement dans la cotation des échelles remplies par les patients ou leur proches. Enfin, une note d'information détaillée était remise aux participants avant de remplir les échelles.

Malgré ces nombreuses limitations, notre étude met en évidence des faits intéressants pour la pratique clinique. Les résultats confirment la présence d'une symptomatologie d'anxiété sociale dans un sous-groupe de patients TSA

avec un impact conséquent et en particulier un impact sur le fonctionnement du regard. Les échelles testées dans notre étude semblent bien discriminer les symptômes d'anxiété sociale du déficit en habiletés sociales présents chez les TSA. L'utilisation de la GARS a permis de mettre en évidence une anxiété liée au regard dans un sous-groupe de patients TSA avec une majoration des comportements d'évitement du regard. Cette échelle apparaît assez fiable au même titre que l'échelle de Liebowitz à la recherche de symptômes d'anxiété sociale comorbides au TSA. Par ailleurs dans cette population, les symptômes anxieux semblent s'exprimer différemment de ce qui est observé dans la population neurotypiques. L'application conjointe d'échelles permettant l'exploration des habiletés sociales dont plus particulièrement la *communication sociale* et d'une échelle évaluant l'anxiété semble particulièrement approprié pour préciser l'expression symptomatologique chez les patients dans le cadre d'un diagnostic différentiel. Dans notre étude, l'association de l'échelle de Liebowitz et de la SRS apparaît intéressante dans ce contexte. En effet, l'application systématique de ces deux échelles en cas de questionnaire diagnostique permettrait de préciser le profil de fonctionnement social des patients pouvant orienter rapidement vers la nécessité d'un bilan spécialisé.

Dans le futur, ce sujet devra faire l'objet de recherches plus avancées avant de pouvoir conclure de manière définitive. Dans un premier temps, nous aimerions prolonger cette étude avec un effectif majoré afin de renforcer la puissance statistique et confirmer les premiers résultats que nous observons. De plus, la présence d'un groupe contrôle de sujets à développement typique, sans trouble anxieux associé, serait intéressante. Toujours dans l'optique d'apporter des outils pour la pratique clinique, il conviendrait d'identifier une combinaison d'échelles cliniques permettant d'améliorer l'acuité du diagnostic différentiel et pouvant accélérer l'orientation des patients vers la structure la plus adaptée. Dans une autre perspective moins directement appliquée à la pratique clinique, il serait intéressant de confronter ces résultats avec l'acquisition de données objectives combinant une exposition au regard en eye-tracking à une mesure objective de la réactivité émotionnelle comme la conductance cutanée dans une population d'individus avec TSA en

comparaison à un groupe avec Phobie sociale et un groupe contrôle. Une telle étude nous permettrait probablement d'objectiver l'existence d'une sous-population de patients présentant une comorbidité entre la phobie sociale et les TSA et de quantifier plus exactement l'impact de cette comorbidité sur le fonctionnement du regard dans ces troubles.

## **VI. CONCLUSION**

Dans ce travail, nous avons mis en exergue l'importance de la question de la comorbidité dans la population des troubles du spectre autistique. Les troubles psychiatriques y prennent une place majeure avec aux premiers rangs les troubles de l'humeur et les troubles anxieux dont la Phobie sociale qui est particulièrement fréquente. Ces troubles, comme chez les individus neurotypiques, s'installent le plus souvent de manière chronique et sont responsables d'une péjoration du pronostic fonctionnel et de la qualité de vie des patients. Mais dans la population des TSA, l'impact de ces troubles semble se majorer avec l'âge et la confrontation des individus à de nouvelles épreuves sociales plus complexes au cours de la vie. Il apparaît donc qu'un dépistage précoce et précis des troubles anxieux soit nécessaire dans ce cadre. Comme nous l'avons vu, les praticiens sont confrontés à une quasi absence d'outils adaptés au diagnostic différentiel des autres pathologies psychiatriques dans cette population. Dans le cas des troubles anxieux et en particulier pour le Trouble Anxieux Social, la situation est d'autant plus complexe que l'on observe de nombreux symptômes confondants. Néanmoins, si l'expression comportementale des deux troubles paraît très proche, la littérature scientifique apporte aujourd'hui suffisamment de preuves pour penser que les mécanismes sous-jacents à ces symptômes sont différents.

Par exemple, pour ce qui est de la diminution de la fixation oculaire chez les patients avec TSA, le mécanisme qui apparaît à ce jour le plus précis serait un dysfonctionnement du modèle Fast-track modulator proposé par Senju et al(206). En effet, la littérature scientifique apporte des preuves en faveur d'une réponse neurale diffuse et moins spécifique au contact oculaire mais peu en

faveur d'un évitement actif du regard ou d'une absence de réponse. Ces résultats sont concordant avec l'hypothèse d'un fonctionnement moins spécialisé du cerveau social dans les TSA qui serait dû à un fonctionnement atypique de la voie sous corticale de détection du regard (dont l'amygdale) et/ou de sa communication particulière avec les structures corticales du cerveau social ; et ce dès le développement précoce. Cependant, les résultats instables observés dans la littérature scientifique et la pauvreté des données développementales ne permettent pas de conclure définitivement sur l'unicité d'un des modèles discutés. Un évitement actif du regard associé à une réactivité émotionnelle accrue est observé chez certains individus avec TSA. Ce comportement semble, par ailleurs, survenir plus fréquemment à l'adolescence et à l'âge adulte suggérant l'implication d'une symptomatologie anxieuse sous-jacente. Ces données nous permettent de penser objectivement qu'une comorbidité des deux troubles existe réellement et de manière probablement très fréquente.

Les résultats de l'étude que nous avons réalisé dans le cadre de ce travail confirment la présence d'une symptomatologie d'anxiété sociale dans un sous-groupe de patients TSA et son impact sur le fonctionnement du regard. En l'absence d'échelle spécifiquement adaptée, il apparaît que l'utilisation d'une combinaison d'échelles permettant l'exploration des habiletés sociales dont plus particulièrement la communication sociale et d'une échelle évaluant l'anxiété soit appropriée dans le cadre d'un diagnostic différentiel entre les TSA et la Phobie sociale et pourrait faciliter l'orientation des patients vers la nécessité d'un bilan spécialisé.

La réalisation de ce travail nous aura permis d'approfondir nos connaissances cliniques et, avec grand intérêt, de nous confronter à la rigueur du raisonnement scientifique. Nous sommes conscient que dans le futur, ce sujet devra faire l'objet de recherches plus approfondies avant de pouvoir conclure de manière définitive à nos observations. Néanmoins, ce travail nous aura permis d'identifier les prémices d'outils utiles dans la confrontation à une question majeure de notre pratique clinique à venir qui est celle du diagnostic.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Rousset H. Le diagnostic clinique en médecine. Annales de médecine interne. 1999.
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nervous child. 1943.
3. Frith U. Autism and Asperger Syndrome. Cambridge University Press; 1991. 1 p.
4. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. Psychol Med. 1981.
5. Burgoine E, Wing L. Identical triplets with Asperger's syndrome. BJP. The Royal College of Psychiatrists; 1983 Sep 1;143(3):261–5.
6. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. The Lancet. Elsevier Ltd; 2014 Mar 8;383(9920):896–910.
7. First MB, Frances A, Pincus HA. DSM-IV. Elsevier Masson; 1999. 1 p.
8. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diamond Pocket Books (P) Ltd; 1992. 1 p.
9. Association AP. DSM 5. American Psychiatric Association; 2013. 1 p.
10. Lai M-C, Lombardo MV, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Subgrouping the Autism "Spectrum": Reflections on DSM-5. Nestler E, editor. PLoS Biol. Public Library of Science; 2013 Apr 23;11(4):e1001544.
11. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. Social Psychiatry. 1966;1(3):124–35.
12. Keyes KM, Susser E, Cheslack-Postava K, Fountain C, Liu K, Bearman PS. Cohort effects explain the increase in autism diagnosis among children born from 1992 to 2003 in California. International Journal of Epidemiology. 2012;41(2):495–503.
13. Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, et al. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders in Adults in the Community in England. Archives of General Psychiatry. 2011;68(5):459.
14. Hallmayer J. Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. Archives of General Psychiatry. 2011 Nov 7;68(11):1095.
15. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin

- study. *Psychol Med*. Cambridge University Press; 2009 Jul 9;25(01):63–77.
16. Delorme R, Ey E, Toro R, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T. Progress toward treatments for synaptic defects in autism. *Nat Med*. 2013 Jun 6;19(6):685–94.
  17. Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The Genetic Landscapes of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Genom Human Genet*. 2013 Aug 31;14(1):191–213.
  18. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and Neonatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2014 Jan;164(1):20–5.
  19. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of Autism Spectrum Disorders in Low Birth Weight and Small for Gestational Age Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2012 Nov;161(5):830–6.
  20. Bilder D, Botts EL, Smith KR, Pimentel R, Farley M, Viskochil J, et al. Excess Mortality and Causes of Death in Autism Spectrum Disorders: A Follow up of the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiologic Study. *J Autism Dev Disord*. 2012 Sep 25;43(5):1196–204.
  21. WOOLFENDEN S, SARKOZY V, RIDLEY G, COORY M, WILLIAMS K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012 Feb 21;54(4):306–12.
  22. Prado C. Le coût économique et social de l'autisme. *Droit, Déontologie & Soins*. 2013 Mar;13(1):46–50.
  23. Pinborough-Zimmerman J, Bakian AV, Fombonne E, Bilder D, Taylor J, McMahon WM. Changes in the Administrative Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Contribution of Special Education and Health from 2002–2008. *J Autism Dev Disord*. 2011 May 3;42(4):521–30.
  24. Howlin P, Moss P, Savage S, Rutter M. Social Outcomes in Mid- to Later Adulthood Among Individuals Diagnosed With Autism and Average Nonverbal IQ as Children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013 Jun;52(6):572–581.e1.
  25. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nyden A, Wentz E, Stahlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2009;9(1):35.
  26. Baghdadli A, Beuzon S, Bursztejn C, Constant J. Recommandations pour la pratique clinique du dépistage et du diagnostic de l'autisme et

des troubles envahissants du développement. *Archives de Pédiatrie*. 2006;13(4):373–8.

27. Le Couteur A, Rutter M, Lord C, Rios P, Robertson S, Holdgrafer M, et al. Autism diagnostic interview: A standardized investigator-based instrument. *J Autism Dev Disord*. 1989 Sep;19(3):363–87.
28. Lord C, Rutter M, Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994 Oct;24(5):659–85.
29. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord*. 1989 Jun;19(2):185–212.
30. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, et al. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(3):205–23.
31. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980 Mar;10(1):91–103.
32. Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland adaptive behavior scales: Interview edition, survey form manual. 1984.
33. Schopler E, Tréhin C. Profil psycho-éducatif (PEP-R): évaluation et intervention individualisée pour enfants autistes ou présentant des troubles du développement. 1994.
34. Seibert JM, Hogan AE. Procedures Manual for the Early Social-Communication Scales (ESCS). 1982.
35. Association AP. DSM-IV-TR. Elsevier Masson; 2004. 1 p.
36. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2012 Aug 1;21(3):169–84.
37. Kessler RC, Merikangas KR. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *International journal of methods ....* 2004.
38. Merikangas KR, Avenevoli S, Costello EJ, Koretz D, Kessler RC. National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCS-A): I. Background and Measures. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009 Apr;48(4):367–79.



39. Burstein M, He J-P, Kattan G, Albano AM, Avenevoli S, Merikangas KR. Social phobia and subtypes in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and comorbidity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Elsevier; 2011 Sep;50(9):870–80.
40. Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, Wittchen HU. Size and burden of social phobia in Europe. ... *Neuropsychopharmacology*. 2005.
41. Pelissolo A, Andre C, CHIGNON JM, Dutoit D, Martin P. Épidémiologie des troubles anxieux en psychiatrie libérale: prévalences, comorbidité et retentissement (étude DELTA). *L'Encéphale*. 2002.
42. Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social Phobia: Comorbidity and Morbidity in an Epidemiologic Sample. *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association; 1992 Apr 1;49(4):282–8.
43. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Davis S, Harrington K, et al. Behavioral Inhibition in Preschool Children At Risk Is a Specific Predictor of Middle Childhood Social Anxiety: A Five-Year Follow-up. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2007 Jun;28(3):225–33.
44. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *The Lancet*. 2008 Mar;371(9618):1115–25.
45. Stein MB, JANG KL, LIVESLEY WJ. HERITABILITY OF SOCIAL ANXIETY-RELATED CONCERNS AND PERSONALITY CHARACTERISTICS: A TWIN STUDY. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2002 Apr;190(4):219–24.
46. Bienvenu OJ, Hettema JM, Neale MC, Prescott CA, Kendler KS. Low Extraversion and High Neuroticism as Indices of Genetic and Environmental Risk for Social Phobia, Agoraphobia, and Animal Phobia. *American Journal of Psychiatry*. 2007 Nov 1;164(11):1714–21.
47. Knappe S, Beesdo-Baum K, Fehm L, Lieb R, Wittchen H-U. Characterizing the association between parenting and adolescent social phobia. *Journal of Anxiety Disorders*. Elsevier Ltd; 2012 Jun 1;26(5):608–16.
48. Ruscio AM, Brown TA, Chiu WT. Social fears and social phobia in the USA: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med*. 2008;38(01).
49. Stein MB, Roy-Byrne PP, Craske MG, Bystritsky A, Sullivan G, Pyne JM, et al. Functional Impact and Health Utility of Anxiety Disorders in Primary Care Outpatients. *Medical Care*. 2005 Dec;43(12):1164–70.

50. Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-Month Use of Mental Health Services in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2005 Jun 1;62(6):629.
51. Stein MB. Disability and Quality of Life in Social Phobia: Epidemiologic Findings. *American Journal of Psychiatry*. 2000 Oct 1;157(10):1606–13.
52. Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology and natural course of social fears and social phobia. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Sep;108(s417):4–18.
53. Pelissolo A, Huron C, Fanget F, Servant D, Stiti S, Richard-Berthe C, et al. Les phobies sociales en psychiatrie : caractéristiques cliniques et modalités de prise en charge (étude Phœnix). *L'Encéphale*. 2006 Feb;32(1):106–12.
54. Pull CB, la santé de OM. Classification internationale des maladies, dixième révision. 1993. 1 p.
55. Liebowitz MR. Liebowitz Social Phobia Scale.
56. Yao S, Note I, Fanget F, Albuisson E, Bouvard M, Jalenques I, et al. [Social anxiety in patients with social phobia: validation of the Liebowitz social anxiety scale: the French version]. *L'Encéphale*. 1998 Dec 1;25(5):429–35.
57. MASIA-WARNER C, Storch EA, PINCUS DB, KLEIN RG, HEIMBERG RG, Liebowitz MR. The Liebowitz Social Anxiety Scale for Children and Adolescents: An Initial Psychometric Investigation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003 Sep;42(9):1076–84.
58. Tulbure BT, Szentagotai A, Dobrean A, David D. Evidence Based Clinical Assessment of Child and Adolescent Social Phobia: A Critical Review of Rating Scales. *Child Psychiatry Hum Dev*. Springer US; 2012 Mar 22;43(5):795–820.
59. Beidel DC, Turner SM, Morris TL. Social Phobia and Anxiety Inventory for Children: SPAI-C. 1998.
60. La Greca AM, Lopez N. Social Anxiety Among Adolescents: Linkages with Peer Relations and Friendships. *J Abnorm Child Psychol*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 1998 Apr 1;26(2):83–94.
61. CONNOR KM. Psychometric properties of the Social Phobia Inventory (SPIN): New self-rating scale. *BJP*. 2000 Apr 1;176(4):379–86.
62. Juillet P. Dictionnaire de psychiatrie. CILF; 2000. 1 p.
63. Favrod J, Barrelet L. Efficacité de l'entraînement aux habiletés sociales avec la personne atteinte de schizophrénie. *J Ther Comport Cogn*.

1993.

64. Gadow KD, Gadow KD, Devincent CJ, Devincent CJ, Pomeroy J, Pomeroy J, et al. Comparison of DSM-IV symptoms in elementary school-age children with PDD versus clinic and community samples. *Autism*. SAGE Publications; 2005 Oct 1;9(4):392–415.
65. Gadow KD, Sprafkin JN. *Child Symptom Inventory 4*. 2002. 1 p.
66. Ferdinand RF, Van der Ende J. *Diagnostic interview schedule for children IV parent-version*. Erasmus University Rotterdam; 1998.
67. Shaffer D, Fisher P, Lucas C. The NIMH DISC Editorial Board.(1998). *Diagnostic Interview Schedule for Children*.
68. Bruin EI, Ferdinand RF, Meester S, Nijs PFA, Verheij F. High Rates of Psychiatric Co-Morbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord*. 2006 Sep 20;37(5):877–86.
69. Sukhodolsky DG, Scahill L, Gadow KD, Arnold LE, Aman MG, McDougle CJ, et al. Parent-Rated Anxiety Symptoms in Children with Pervasive Developmental Disorders: Frequency and Association with Core Autism Symptoms and Cognitive Functioning. *J Abnorm Child Psychol*. 2007 Aug 3;36(1):117–28.
70. Gadow KD, Sprafkin J. *Child and adolescent symptom inventory-4R*. Stony Brook; 2005.
71. Gadow KD, Sprafkin JN. *Gadow: Adolescent Symptom Inventory-4* - Google Scholar. 1998.
72. Angold A, Prendergast M, Cox A, Harrington R, Simonoff E, Rutter M. *The Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA)*. *Psychol Med*. Cambridge University Press; 2009 Jul 9;25(04):739–53.
73. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Elsevier; 2008 Aug;47(8):921–9.
74. Orvaschel H, Puig-Antich J. *Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-age Children*. 1987. 1 p.
75. Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011 Jul 7;14(3):302–17.
76. Amr M, Raddad D, El-Mehesh F, Bakr A, Sallam K, Amin T. Comorbid psychiatric disorders in Arab children with Autism spectrum disorders.

- Research in Autism Spectrum Disorders. 2012 Jan;6(1):240–8.
77. Mannion A, Leader G. Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. Elsevier Ltd; 2013 Dec 1;7(12):1595–616.
  78. Matson JL, González ML. *Autism spectrum disorders–comorbidity–child version*. Baton Rouge; 2007.
  79. Bellini S. Social Skill Deficits and Anxiety in High-Functioning Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Focus Autism Other Dev Disabl*. SAGE Publications; 2004 May 1;19(2):78–86.
  80. La Greca AM. *The Social Anxiety Scales for Children and Adolescents*. The Behavior Therapist. 1999.
  81. Melfsen S, Walitza S, Warnke A. The extent of social anxiety in combination with mental disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Steinkopff-Verlag; 2006;15(2):111–7.
  82. Stieler-Melfsen S, Warnke A, Florin I. SPAIK. 2001. 1 p.
  83. Farrugia S, Hudson J. Anxiety in adolescents with Asperger syndrome: Negative thoughts, behavioral problems, and life interference. *Focus on Autism and Other Developmental ...* 2006.
  84. Spence SH. A measure of anxiety symptoms among children. *Behaviour Research and Therapy*. 1998.
  85. La Greca AM, Stone WL. Social Anxiety Scale for Children-Revised: Factor Structure and Concurrent Validity. *Journal of Clinical Child Psychology*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 2010 Jun 7;22(1):17–27.
  86. Achenbach TM. Child Behavior Checklist. In: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2011. pp. 546–52.
  87. Kuusikko S, Pollock-Wurman R, Jussila K, Carter AS, Mattila M-L, Ebeling H, et al. Social Anxiety in High-functioning Children and Adolescents with Autism and Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord*. Springer US; 2008 Mar 7;38(9):1697–709.
  88. Strang JF, Kenworthy L, Daniolos P, Case L, Wills MC, Martin A, et al. Depression and anxiety symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorders without intellectual disability. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2012 Jan;6(1):406–12.
  89. White SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clinical Psychology*

Review. Elsevier Ltd; 2009 Apr 1;29(3):216–29.

90. Lecavalier L. Behavioral and Emotional Problems in Young People with Pervasive Developmental Disorders: Relative Prevalence, Effects of Subject Characteristics, and Empirical Classification. *J Autism Dev Disord*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2006;36(8):1101–14.
91. Ando DH, Yoshimura I. Effects of age on communication skill levels and prevalence of maladaptive behaviors in autistic and mentally retarded children. *J Autism Dev Disord*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 1979;9(1):83–93.
92. Pearson DA, Loveland KA, Lachar D, Lane DM, Reddoch SL, Mansour R, et al. A Comparison of Behavioral and Emotional Functioning in Children and Adolescents with Autistic Disorder and PDD-NOS. <http://dxdoiorg/101080/09297040600646847>. Taylor & Francis Group; 2007 Feb 24;12(4-5):321–33.
93. Meyer JA, Mundy PC, Van Hecke AV, Durocher JS. Social attribution processes and comorbid psychiatric symptoms in children with Asperger syndrome. *Autism*. 2006.
94. White SW, Roberson-Nay R. Anxiety, Social Deficits, and Loneliness in Youth with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. Springer US; 2009 Jul 1;39(7):1006–13.
95. Settapani CA, Puleo CM, Conner BT, Kendall PC. Characteristics and anxiety symptom presentation associated with autism spectrum traits in youth with anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*. Elsevier Ltd; 2012 Apr 1;26(3):459–67.
96. Attwood T. Strategies for improving the social integration of children with Asperger syndrome. *Autism*. 2000.
97. Weisbrot DM, Gadow KD. The presentation of anxiety in children with pervasive developmental disorders. *Journal of Child & ...*. 2005.
98. Gadow KD, Sprafkin J. Gadow: Early childhood inventory-4 norms manual - Google Scholar. Stony Brook; 1997.
99. Hallett V, Ronald A, Colvert E, Ames C, Woodhouse E, Lietz S, et al. Exploring anxiety symptoms in a large-scale twin study of children with autism spectrum disorders, their co-twins and controls. *J Child Psychol Psychiatr*. 2013 Jul 30;54(11):1176–85.
100. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale. *Behaviour research and ...*. 2000.

101. Tonge BJ, Brereton AV, Gray KM, Einfeld SL. Behavioural and Emotional Disturbance in High-Functioning Autism and Asperger Syndrome. *Autism*. SAGE Publications; 1999 Jun 1;3(2):117–30.
102. Einfeld SL, Tonge BJ. Manual for the Developmental Behaviour Checklist: Primary carer version (DBC-P) & teacher version (DBC-T). 2002.
103. Kanai C, KOYAMA T, KATO S, MIYAMOTO Y, OSADA H, KURITA H. Comparison of high-functioning atypical autism and childhood autism by Childhood Autism Rating Scale–Tokyo version. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. Blackwell Publishing Ltd; 2004 Apr 1;58(2):217–21.
104. Kurita H, Miyake Y, Katsuno K. Reliability and validity of the childhood autism rating scale-Tokyo version (CARS-TV). *Journal of autism and developmental ....* 1989.
105. Thede LL, Coolidge FL. Psychological and Neurobehavioral Comparisons of Children with Asperger’s Disorder Versus High-Functioning Autism. *J Autism Dev Disord*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2007;37(5):847–54.
106. Coolidge FL, Thede LL, Stewart SE. The Coolidge Personality and Neuropsychological Inventory for Children (CPNI) Preliminary Psychometric Characteristics. *Behavior ....* 2002.
107. Davis TE III, Moree BN, Dempsey T, Reuther ET, Fodstad JC, Hess JA, et al. The relationship between autism spectrum disorders and anxiety: The moderating effect of communication. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011 Jan;5(1):324–9.
108. Davis TE III, Moree BN, Dempsey T, Hess JA, Jenkins WS, Fodstad JC, et al. The Effect of Communication Deficits on Anxiety Symptoms in Infants and Toddlers With Autism Spectrum Disorders. *Behavior Therapy*. Elsevier B.V; 2012 Mar 1;43(1):142–52.
109. Matson JL, González M, Wilkins J. Validity study of the Autism Spectrum Disorders-Diagnostic for Children (ASD-DC). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009 Jan;3(1):196–206.
110. Jang J, Matson JL. Autism Severity as a Predictor of Comorbid Conditions. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2015;27(3):405–15.
111. Soussana M, Sunyer B, Pry R, Baghdadli A. Troubles anxieux dans les troubles envahissants du développement sans retard mental : état des lieux chez les enfants et les adolescents au travers d’une revue de la littérature. *L'Encéphale*. 2012 Feb;38(1):16–24.
112. Bitsika V, Sharpley CF. Variation in the Profile of Anxiety Disorders in

- Boys with an ASD According to Method and Source of Assessment. *J Autism Dev Disord.* 2014 Dec 13;45(6):1825–35.
113. Douglas C Smith MSW L, PhD DLH, PhD JAH. Psychometric Evaluation of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Childhood Diagnoses (KID-SCID). *Journal of Human Behavior in the Social Environment.* Taylor & Francis Group; 2008 Oct 4;11(3-4):1–21.
  114. White SW, Lerner MD, McLeod BD, Wood JJ, Ginsburg GS, Kerns C, et al. Anxiety in Youth With and Without Autism Spectrum Disorder: Examination of Factorial Equivalence. *Behavior Therapy.* 2015 Jan;46(1):40–53.
  115. MARCH JS, PARKER JDA, SULLIVAN K, STALLINGS P, CONNERS CK. The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): Factor Structure, Reliability, and Validity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1997 Apr;36(4):554–65.
  116. Lugnegård T, Hallerbäck MU, Gillberg C. Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Research in Developmental Disabilities.* 2011 Sep;32(5):1910–7.
  117. First MB, Gibbon M. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). John Wiley & Sons Inc; 2004.
  118. Joshi G, Wozniak J, Petty C, Martelon MK, Fried R, Bolfek A, et al. Psychiatric Comorbidity and Functioning in a Clinically Referred Population of Adults with Autism Spectrum Disorders: A Comparative Study. *J Autism Dev Disord.* 2012 Oct 18;43(6):1314–25.
  119. White SW, Ollendick TH, Bray BC. College students on the autism spectrum: Prevalence and associated problems. *Autism.* 2012 Jan 18;15(6):683–701.
  120. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *J Autism Dev Disord.* Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2001;31(1):5–17.
  121. Roberson-Nay R, Strong DR, Nay WT, Beidel DC, Turner SM. Development of an abbreviated Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI) using item response theory: The SPAI-23. *Psychological Assessment.* American Psychological Association; 2007 Mar 1;19(1):133–45.
  122. Bishop-Fitzpatrick L, Mazefsky CA, Minshew NJ, Eack SM. The Relationship Between Stress and Social Functioning in Adults With

- Autism Spectrum Disorder and Without Intellectual Disability. *Autism Research*. 2014 Dec 19;8(2):164–73.
123. Davis TE III, Hess JA, Moree BN, Fodstad JC, Dempsey T, Jenkins WS, et al. Anxiety symptoms across the lifespan in people diagnosed with Autistic Disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011 Jan;5(1):112–8.
  124. Matson JL, Wilkins J, Sevin JA, Knight C, Boisjoli JA, Sharp B. Reliability and item content of the Baby and Infant Screen for Children with Autism Traits (BISCUIT): Parts 1–3. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009 Apr;3(2):336–44.
  125. Matson JL, Terlonge C, González ML. Autism spectrum disorders—comorbidity—adult version. *Disability Consultants*; 2006.
  126. Gotham K, Brunwasser SM, Lord C. Depressive and anxiety symptom trajectories from school age through young adulthood in samples with autism spectrum disorder and developmental delay. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Elsevier; 2015 May;54(5):369–76.e3.
  127. Achenbach TM. *Manual for the young adult self-report and young adult behavior checklist*. 1997.
  128. Mannion A, Leader G, Healy O. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. Elsevier Ltd; 2012 Oct 18;7(1):35–42.
  129. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, et al. The Heavy Burden of Psychiatric Comorbidity in Youth with Autism Spectrum Disorders: A Large Comparative Study of a Psychiatrically Referred Population. *J Autism Dev Disord*. 2010 Mar 23;40(11):1361–70.
  130. de Bruin EI, Ferdinand RF, Meester S, de Nijs PFA, Verheij F. High Rates of Psychiatric Co-Morbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2006 Sep 20;37(5):877–86.
  131. Kerns CM, Kendall PC, Zickgraf H, Franklin ME, Miller J, Herrington J. Not to Be Overshadowed or Overlooked: Functional Impairments Associated With Comorbid Anxiety Disorders in Youth With ASD. *Behavior Therapy*. 2015 Jan;46(1):29–39.
  132. Kobayashi H, Kohshima S. Unique morphology of the human eye and its adaptive meaning: comparative studies on external morphology of the primate eye. *Journal of Human Evolution*. 2001 May;40(5):419–35.



133. Joly-Mascheroni RM, Senju A, Shepherd AJ. Dogs catch human yawns. *Biology Letters*. 2008 Oct 23;4(5):446–8.
134. Emery NJ. The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000;24(6):581–604.
135. Althoff RR, Cohen NJ. Eye-movement-based memory effect: A reprocessing effect in face perception. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 1999;25(4):997–1010.
136. Itier RJ, Batty M. Neural bases of eye and gaze processing: The core of social cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009 Jun;33(6):843–63.
137. Sekuler AB, Gaspar CM, Gold JM, Bennett PJ. Inversion Leads to Quantitative, Not Qualitative, Changes in Face Processing. *Current Biology*. Elsevier; 2004 Sep 3;14(5):391–6.
138. Lewis MB, Edmonds AJ. Face detection: Mapping human performance. *Perception*. 2003;32(8):903–20.
139. Sadr J, Jarudi I, Sinha P. The role of eyebrows in face recognition. *Perception*. 2003;32(3):285–93.
140. Caldara R, Schyns P, Mayer E, Smith ML, Gosselin F, Rossion B. Does Prosopagnosia Take the Eyes Out of Face Representations? Evidence for a Defect in Representing Diagnostic Facial Information following Brain Damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2005 Oct;17(10):1652–66.
141. Xivry J-JO, Ramon M, Lefèvre P, Rossion B. Reduced fixation on the upper area of personally familiar faces following acquired prosopagnosia. *Journal of Neuropsychology*. 2011 Jan 11;2(1):245–68.
142. Mason M, Hood B, Macrae CN. Look into my eyes: Gaze direction and person memory. *Memory*. 2004 Sep;12(5):637–43.
143. Ellis HD, Shepherd JW, Davies GM. Identification of familiar and unfamiliar faces from internal and external features: some implications for theories of face recognition. *Perception*. Pion Ltd; 1979;8(4):431–9.
144. Schyns PG, Bonnar L, Gosselin F. Show me the features! Understanding recognition from the use of visual information. *Psychological Science*. SAGE Publications; 2002 Sep;13(5):402–9.
145. VINETTE C, Gosselin F, SCHYNS P. Spatio-temporal dynamics of face recognition in a flash: it's in the eyes. *Cognitive Science*. 2004 Mar;28(2):289–301.

146. Macrae CN, Hood BM, Milne AB, Rowe AC, Mason MF. Are You Looking at Me? Eye Gaze and Person Perception. *Psychological Science*. 2002;13(5):460–4.
147. Vuilleumier P, George N, Lister V, Armony J, Driver J. Effects of perceived mutual gaze and gender on face processing and recognition memory. *Visual Cognition*. 2005 Jan;12(1):85–101.
148. Adams RB, Kleck RE. Perceived gaze direction and the processing of facial displays of emotion. *Psychological Science*. SAGE Publications; 2003 Nov;14(6):644–7.
149. Adams RBJ, Kleck RE. Effects of Direct and Averted Gaze on the Perception of Facially Communicated Emotion. *Emotion*. 2005 Mar 7;:1–9.
150. Graham R, LaBar KS. Garner interference reveals dependencies between emotional expression and gaze in face perception. *Emotion*. 2007;7(2):296–313.
151. Bindemann M, Burton AM, Langton SRH. How do eye gaze and facial expression interact? *Visual Cognition*. Taylor & Francis Group; 2008 Jun 24;16(6):708–33.
152. Graham R, LaBar KS. Neurocognitive mechanisms of gaze-expression interactions in face processing and social attention. *Neuropsychologia*. 2012 Apr;50(5):553–66.
153. Hadjikhani N, Hoge R, Snyder J, de Gelder B. Pointing with the eyes: The role of gaze in communicating danger. *Brain and Cognition*. 2008 Oct;68(1):1–8.
154. Niedenthal PM, Mermillod M, Maringer M, Hess U. The Simulation of Smiles (SIMS) model: Embodied simulation and the meaning of facial expression. *Behavioral and Brain Sciences*. 2010 Dec 20;33(06):417–33.
155. Senju A, Hasegawa T. Direct gaze captures visuospatial attention. <http://dxdoi.org/101080/13506280444000157>. Taylor & Francis Group; 2011 Mar 7;12(1):127–44.
156. Vuilleumier P. Perceived gaze direction in faces and spatial attention: a study in patients with parietal damage and unilateral neglect. *Neuropsychologia*. 2002;40(7):1013–26.
157. Fox E, Mathews A, Calder AJ, Yiend J. Anxiety and sensitivity to gaze direction in emotionally expressive faces. *Emotion*. 2007;7(3):478–86.
158. Scaife M, Bruner JS. The capacity for joint visual attention in the infant. *Nature*. 1975.

159. Hood BM, Willen JD, Driver J. Adult's Eyes Trigger Shifts of Visual Attention in Human Infants. *Psychological Science*. SAGE Publications; 1998 Mar 1;9(2):131–4.
160. Farroni T, Massaccesi S, Pividori D, Johnson MH. Gaze Following in Newborns. Wiley Blackwell. Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 2009 Nov 13;5(1):39–60.
161. Frischen A, Bayliss AP, Tipper SP. Gaze cueing of attention: Visual attention, social cognition, and individual differences. *Psychological Bulletin*. 2007;133(4):694–724.
162. Friesen CK, Ristic J, Kingstone A. Attentional Effects of Counterpredictive Gaze and Arrow Cues. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 2004;30(2):319–29.
163. Hietanen JK, Nummenmaa L, Nyman MJ, Parkkola R, Hämäläinen H. Automatic attention orienting by social and symbolic cues activates different neural networks: An fMRI study. *NeuroImage*. 2006 Oct;33(1):406–13.
164. Kuhn G, Benson V, Fletcher-Watson S, Kovshoff H, McCormick CA, Kirkby J, et al. Eye movements affirm: automatic overt gaze and arrow cueing for typical adults and adults with autism spectrum disorder. *Exp Brain Res*. 2009 Oct 2;201(2):155–65.
165. Hietanen JK. Does your gaze direction and head orientation shift my visual attention? *NeuroReport*. 1999 Nov;10(16):3443–7.
166. Itier RJ, Villate C, Ryan JD. Eyes always attract attention but gaze orienting is task-dependent: Evidence from eye movement monitoring. *Neuropsychologia*. 2007;45(5):1019–28.
167. Hood BM, Macrae CN, Cole-Davies V, Dias M. Eye remember you: the effects of gaze direction on face recognition in children and adults. *Developmental Science*. Blackwell Publishing, Ltd; 2003 Feb 1;6(1):67–71.
168. Senju A, Csibra G. Gaze Following in Human Infants Depends on Communicative Signals. *Current Biology*. Elsevier; 2008 May;18(9):668–71.
169. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*. Cambridge University Press; 1978 Dec 1;1(04):515–26.
170. Georgieff N. Intérêts de la notion de “ théorie de l’esprit ” pour la psychopathologie. *La psychiatrie de l'enfant*. Presses Universitaires de France; 2005;48(2):341–32.

171. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind" ? *Cognition*. 1985 Oct;21(1):37–46.
172. Amestoy A. La cognition sociale, les habiletés sociales et les troubles envahissants du développement. 2006. 1 p.
173. Wimmer H. Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*. 1983 Jan;13(1):103–28.
174. Leslie AM. ToMM, ToBY, and Agency: Core architecture and domain specificity. Hirschfeld LA, Gelman SA, editors. *Domain Specificity in Cognition and Culture*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994. 30 p.
175. Adolphs R. The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. *Annu Rev Psychol*. 2009 Jan;60(1):693–716.
176. Senju A, Johnson MH. The eye contact effect: mechanisms and development. *Trends in Cognitive Sciences*. 2009 Mar;13(3):127–34.
177. Ioannou S, Morris P, Mercer H, Baker M, Gallese V, Reddy V. Proximity and gaze influences facial temperature: a thermal infrared imaging study. *Frontiers in Psychology*. *Frontiers*; 2014 Aug 4;5.
178. Hietanen JK, Leppänen JM, Peltola MJ, Linna-aho K, Ruuhiala HJ. Seeing direct and averted gaze activates the approach–avoidance motivational brain systems. *Neuropsychologia*. 2008 Jul;46(9):2423–30.
179. Helminen TM, Kaasinen SM, Hietanen JK. Eye contact and arousal: The effects of stimulus duration. *Biological Psychology*. 2011 Sep;88(1):124–30.
180. Pönkänen LM, Hietanen JK, Peltola MJ, Kauppinen PK, Haapalainen A, Leppänen JM. Facing a real person: an event-related potential study. *NeuroReport*. 2008 Mar;19(4):497–501.
181. Itier RJ, Alain C, Kovacevic N, McIntosh AR. Explicit versus implicit gaze processing assessed by ERPs. *Brain Research*. 2007 Oct;1177:79–89.
182. Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*. 2007;45(1):174–94.
183. Winston JS, O'Doherty J, Kilner JM, Perrett DI, Dolan RJ. Brain systems for assessing facial attractiveness. *Neuropsychologia*. 2007;45(1):195–206.
184. Preller KH, Herdener M, Schilbach L, Stampfli P, Hulka LM, Vonmoos M, et al. Functional changes of the reward system underlie blunted

- response to social gaze in cocaine users. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014 Feb 18;111(7):2842–7.
185. Kampe KKW, Frith CD, Frith U. “Hey John”: Signals Conveying Communicative Intention toward the Self Activate Brain Regions Associated with ‘Mentalizing,’ Regardless of Modality. *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience; 2003 Jun 15;23(12):5258–63.
  186. Ponkanen LM, Alhoniemi A, Leppänen JM, Hietanen JK. Does it make a difference if I have an eye contact with you or with your picture? An ERP study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2011 Aug 5;6(4):486–94.
  187. Pönkänen LM, Hietanen JK. Eye contact with neutral and smiling faces: effects on autonomic responses and frontal EEG asymmetry. *Frontiers in Human Neuroscience*. Frontiers; 2012 May 4;6.
  188. Myllyneva A, Hietanen JK. There is more to eye contact than meets the eye. *Cognition*. 2015 Jan;134:100–9.
  189. Frith CD, Frith U. The Neural Basis of Mentalizing. *Neuron*. 2006 May;50(4):531–4.
  190. Frith U, Frith C. The social brain: allowing humans to boldly go where no other species has been. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009 Nov 24;365(1537):165–76.
  191. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005 Apr;23(2-3):125–41.
  192. Schultz RT, Grelotti DJ, Klin A, Kleinman J, Van der Gaag C, Marois R, et al. The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2003 Feb 28;358(1430):415–27.
  193. Hagen von dem EAH, Stoyanova RS, Rowe JB, Baron-Cohen S, Calder AJ. Direct Gaze Elicits Atypical Activation of the Theory-of-Mind Network in Autism Spectrum Conditions. *Cerebral Cortex*. 2014 May 8;24(6):1485–92.
  194. Hasegawa N, Kitamura H, Murakami H, Kameyama S, Sasagawa M, Egawa J, et al. Neural activity in the posterior superior temporal region during eye contact perception correlates with autistic traits. *Neuroscience Letters*. 2013 Aug;549:45–50.
  195. Ethofer T, Gschwind M, Vuilleumier P. Processing social aspects of human gaze: A combined fMRI-DTI study. *NeuroImage*. 2011 Mar;55(1):411–9.

196. Winston JS, Vuilleumier P, Dolan RJ. Effects of Low-Spatial Frequency Components of Fearful Faces on Fusiform Cortex Activity. *Current Biology*. Elsevier; 2003 Oct;13(20):1824–9.
197. Bailey AJ, Braeutigam S, Jousmäki V, Swithenby SJ. Abnormal activation of face processing systems at early and intermediate latency in individuals with autism spectrum disorder: a magnetoencephalographic study. *European Journal of Neuroscience*. Blackwell Science Ltd; 2005 May;21(9):2575–85.
198. George N, Driver J, Dolan RJ. Seen Gaze-Direction Modulates Fusiform Activity and Its Coupling with Other Brain Areas during Face Processing. *NeuroImage*. 2001 Jun;13(6):1102–12.
199. Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, Stegbauer KC, Mahurin R, Johnson LC, et al. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*. 2008 Feb 26;131(4):1000–12.
200. Johnson MH. Subcortical face processing. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005 Oct;6(10):766–74.
201. Tomalski P, Johnson MH, Csibra G. Temporal-nasal asymmetry of rapid orienting to face-like stimuli. *NeuroReport*. 2009 Oct 7;20(15):1309–12.
202. Senju A, Johnson MH. Is eye contact the key to the social brain? *Behavioral and Brain Sciences*. 2010 Dec 20;33(06):458–9.
203. Hutt C, Ounsted C. The biological significance of gaze aversion with particular reference to the syndrome of infantile autism. *Behavioral Science*. John Wiley & Sons, Ltd; 1966 Sep;11(5):346–56.
204. Richer JM, Coss RG. GAZE AVERSION IN AUTISTIC AND NORMAL CHILDREN. *Acta Psychiatr Scand*. Blackwell Publishing Ltd; 1976 Mar 1;53(3):193–210.
205. Buitelaar JK. Attachment and Social Withdrawal in Autism: Hypotheses and Findings. *Behaviour*. 1995 Jan 1;132(5):319–50.
206. Senju A, Johnson MH. Atypical eye contact in autism: Models, mechanisms and development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009 Sep;33(8):1204–14.
207. Moukheiber A, Rautureau G, Perez-Diaz F, Soussignan R, Dubal S, Jouvent R, et al. Gaze avoidance in social phobia: Objective measure and correlates. *Behaviour Research and Therapy*. 2010 Feb;48(2):147–51.
208. Corden B, Chilvers R, Skuse D. Avoidance of emotionally arousing stimuli predicts social–perceptual impairment in Asperger's syndrome. *Neuropsychologia*. 2008 Jan;46(1):137–47.

209. Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nature Neuroscience*. 2005 Mar 6.
210. Dawson G, Webb SJ, McPartland J. Understanding the Nature of Face Processing Impairment in Autism: Insights From Behavioral and Electrophysiological Studies. *Developmental Neuropsychology*. 2005;27(3):403–24.
211. Baron-Cohen S. *Mindblindness: an essay on autism and theory of mind*. 1995. Cambridge; 1995.
212. Nakano T, Tanaka K, Endo Y, Yamane Y, Yamamoto T, Nakano Y, et al. Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behaviour. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2010 Aug 26;277(1696):2935–43.
213. Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Visual Fixation Patterns During Viewing of Naturalistic Social Situations as Predictors of Social Competence in Individuals With Autism. *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association; 2002 Sep 1;59(9):809–16.
214. Falck-Ytter T, Hofsten von C. Chapter 12 - How special is social looking in ASD: A review. 1st ed. *Gene Expression to Neurobiology and Behaviour: Human Brain Development and Developmental Disorders*. Elsevier B.V; 2011. 14 p.
215. Jones W, Carr K, Klin A. Absence of Preferential Looking to the Eyes of Approaching Adults Predicts Level of Social Disability in 2-Year-Old Toddlers With Autism Spectrum Disorder. *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association; 2008 Aug 4;65(8):946–54.
216. Falck-Ytter T, Fernell E, Gillberg C, Hofsten von C. Face scanning distinguishes social from communication impairments in autism. *Developmental Science*. 2010 Jan 3;13(6):864–75.
217. Young GS, Merin N, Rogers SJ, Ozonoff S. Gaze behavior and affect at 6 months: predicting clinical outcomes and language development in typically developing infants and infants at risk for autism. *Developmental Science*. 2009 Sep;12(5):798–814.
218. Hofsten von C, Uhlig H, Adell M, Kochukhova O. How children with autism look at events. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009 Apr;3(2):556–69.
219. Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature*. 2009 Mar 29;459(7244):257–61.

220. Pierce K, Conant D, Hazin R, Stoner R, Desmond J. Preference for Geometric Patterns Early in Life as a Risk Factor for Autism. *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association; 2011 Jan 3;68(1):101–9.
221. Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, Long MT, McAuliff EM, Oakes TR, et al. Amygdala Volume and Nonverbal Social Impairment in Adolescent and Adult Males With Autism. *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association; 2006 Dec 1;63(12):1417–28.
222. Luyster R, Gotham K, Guthrie W, Coffing M, Petrak R, Pierce K, et al. The Autism Diagnostic Observation Schedule—Toddler Module: A New Module of a Standardized Diagnostic Measure for Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009 May 5;39(9):1305–20.
223. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Hum Brain Mapp*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2007;28(5):441–9.
224. Greene DJ, Colich N, Iacoboni M, Zaidel E, Bookheimer SY, Dapretto M. Atypical neural networks for social orienting in autism spectrum disorders. *NeuroImage*. 2011 May;56(1):354–62.
225. Sato W, Toichi M, Uono S, Kochiyama T. Impaired social brain network for processing dynamic facial expressions in autism spectrum disorders. *BMC Neuroscience*. BMC Neuroscience; 2012 Aug 13;13(1):1–1.
226. Kylliäinen A, Hietanen JK. Skin Conductance Responses to Another Person's Gaze in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2006 Mar 23;36(4):517–25.
227. Joseph RM, EHRMAN K, MCNALLY R, KEEHN B. Affective response to eye contact and face recognition ability in children with ASD. *Journal of the International Neuropsychological Society*. Cambridge University Press; 2008 Nov 1;14(06):947–55.
228. Grice SJ, HALIT H, Farroni T, Baron-Cohen S, Bolton P, Johnson MH. Neural Correlates of Eye-Gaze Detection in Young Children with Autism. *Cortex*. 2005;41(3):342–53.
229. Kylliäinen A, Braeutigam S, Hietanen JK, Swithenby SJ, Bailey AJ. Face and gaze processing in normally developing children: a magnetoencephalographic study. *European Journal of Neuroscience*. 2006 Feb;23(3):801–10.
230. Senju A, Yaguchi K, Tojo Y, Hasegawa T. Eye contact does not facilitate detection in children with autism. *Cognition*. 2003;89(1):B43–B51.
231. Senju A, Hasegawa T, Tojo Y. Does perceived direct gaze boost



- detection in adults and children with and without autism? The stare-in-the-crowd effect revisited. *Visual Cognition*. 2005 Nov;12(8):1474–96.
232. Hernandez N, Metzger A, Magné R, Bonnet-Brilhault F, Roux S, Barthelemy C, et al. Exploration of core features of a human face by healthy and autistic adults analyzed by visual scanning. *Neuropsychologia*. 2009 Mar;47(4):1004–12.
  233. Bedford R, Elsabbagh M, Gliga T, Pickles A, Senju A, Charman T, et al. Precursors to Social and Communication Difficulties in Infants At-Risk for Autism: Gaze Following and Attentional Engagement. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jan 26;42(10):2208–18.
  234. Elsabbagh M, Mercure E, Hudry K, Chandler S, Pasco G, Charman T, et al. Infant Neural Sensitivity to Dynamic Eye Gaze Is Associated with Later Emerging Autism. *Current Biology*. Elsevier Ltd; 2012 Feb 21;22(4):338–42.
  235. Falck-Ytter T, Fernell E, Hedvall ÅL, Hofsten von C, Gillberg C. Gaze Performance in Children with Autism Spectrum Disorder when Observing Communicative Actions. *J Autism Dev Disord*. Springer US; 2012 Feb 22;42(10):2236–45.
  236. Kunihiro Y, Senju A, Dairoku H, Wakabayashi A, Hasegawa T. “Autistic” Traits in Non-Autistic Japanese Populations: Relationships with Personality Traits and Cognitive Ability. *J Autism Dev Disord*. 2006 Apr 7;36(4):553–66.
  237. van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*. Springer US; 2011 Jul 7;14(3):302–17.
  238. White SW, Bray BC, Ollendick TH. Examining Shared and Unique Aspects of Social Anxiety Disorder and Autism Spectrum Disorder Using Factor Analysis. *J Autism Dev Disord*. Springer US; 2011 Jun 29;42(5):874–84.
  239. Schneier FR, Rodebaugh TL, Blanco C, Lewin H, Liebowitz MR. Fear and avoidance of eye contact in social anxiety disorder. *Comprehensive Psychiatry*. Elsevier Inc; 2011 Jan 2;52(1):81–7.
  240. Wechsler D. WISC-IV. 2005. 1 p.
  241. Wechsler D. Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes. 2011. 1 p.
  242. Mennin DS, Fresco DM, HEIMBERG RG. Screening for social anxiety disorder in the clinical setting: using the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Journal of anxiety ....* 2002.
  243. Rytwinski NK, Fresco DM, HEIMBERG RG, Coles ME, Liebowitz MR,

- Cissell S, et al. Screening for social anxiety disorder with the self-report version of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Depression and Anxiety*. 2009 Jan;26(1):34–8.
244. Constantino JN, Davis SA, Todd RD, Schindler MK, Gross MM, Brophy SL, et al. Validation of a Brief Quantitative Measure of Autistic Traits: Comparison of the Social Responsiveness Scale with the Autism Diagnostic Interview-Revised. *J Autism Dev Disord*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2003;33(4):427–33.
245. Bruni TP. Test Review: Social Responsiveness Scale-Second Edition (SRS-2). *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2014 May 23;32(4):365–9.
246. HEIMBERG RG, HORNER KJ, JUSTER HR, SAFREN SA, Brown EJ, Schneier FR, et al. Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychol Med*. Cambridge University Press; 1999 Jan 1;29(01):199–212.
247. Bejerot S, Eriksson JM, Mörtberg E. Social anxiety in adult autism spectrum disorder. *Psychiatry Research*. 2014 Dec;220(1-2):705–7.
248. Hallett V, Ronald A, Rijdsdijk F, Happé F. Association of Autistic-Like and Internalizing Traits During Childhood: A Longitudinal Twin Study. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(7):809–17.
249. Pine DS, GUYER AE, GOLDWIN M, TOWBIN KA, LEIBENLUFT E. Autism Spectrum Disorder Scale Scores in Pediatric Mood and Anxiety Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008 Jun;47(6):652–61.
250. Tyson KE, Cruess DG. Differentiating High-Functioning Autism and Social Phobia. *J Autism Dev Disord*. Springer US; 2011 Oct 27;42(7):1477–90.
251. Hartley SL, Sikora DM. Which DSM-IV-TR criteria best differentiate high-functioning autism spectrum disorder from ADHD and anxiety disorders in older children? *Autism*. SAGE Publications; 2009 Sep;13(5):485–509.
252. Halls G, Cooper PJ, Creswell C. Social communication deficits: Specific associations with Social Anxiety Disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2015 Feb;172:38–42.
253. Rutter M, Bailey A, Lord C. SCQ. 2003.
254. Rapee RM, Spence SH. The etiology of social phobia: empirical evidence and an initial model. *Clinical Psychology Review*. 2004 Nov;24(7):737–67.

255. van Steensel FJA, Bögels SM, Wood JJ. Autism Spectrum Traits in Children with Anxiety Disorders. *J Autism Dev Disord*. Springer US; 2012 Jun 26;43(2):361–70.
256. Puleo CM, Kendall PC. Anxiety Disorders in Typically Developing Youth: Autism Spectrum Symptoms as a Predictor of Cognitive-Behavioral Treatment. *J Autism Dev Disord*. 2010 Aug 7;41(3):275–86.
257. Bölte S, Westerwald E, Holtmann M, Freitag C, Poustka F. Autistic Traits and Autism Spectrum Disorders: The Clinical Validity of Two Measures Presuming a Continuum of Social Communication Skills. *J Autism Dev Disord*. 2010 Apr 27;41(1):66–72.
258. Cholemkery H, Mojica L, Rohrman S, Gensthaler A, Freitag CM. Can Autism Spectrum Disorders and Social Anxiety Disorders be Differentiated by the Social Responsiveness Scale in Children and Adolescents? *J Autism Dev Disord*. 2013;44(5):1168–82.
259. Döpfner M, Görtz-Dorten A, Lehmkuhl G. DISYPS-II. 2008. 1 p.
260. Takei R, Matsuo J, Takahashi H, Uchiyama T, Kunugi H, Kamio Y. Verification of the utility of the social responsiveness scale for adults in non-clinical and clinical adult populations in Japan. *BMC Psychiatry*. 5 ed. BioMed Central Ltd; 2014 Nov 18;14(1):302.

# ANNEXE 1(1)

**Gaze Anxiety Rating Scale (GARS)** Franklin R. Schneier, Thomas L. Rodebaugh, Carlos Blanco, Hillary Lewin, Michael R. Liebowitz. *Anxiety Disorders Clinic, New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032, USA. Comprehensive Psychiatry 52 (2011) 81–87*

Nom : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_  
 Genre : M F Date : \_\_\_\_\_

Les questions suivantes interrogent sur l'anxiété que vous pourriez ressentir en croisant un regard au cours de situations diverses. Vos réponses doivent être basées sur la façon dont vous vous êtes senti et vous avez réagi durant les 7 derniers jours. Si vous n'avez pas été exposés à ces situations récemment, estimez s'il vous plaît l'anxiété que vous auriez ressenti ainsi que la fréquence à laquelle vous éviteriez de croiser un regard dans ces situations.

**Note :** Ne considérez pas l'anxiété due à la situation en elle-même. Veuillez coter uniquement l'anxiété de croiser un regard et l'évitement du regard au cours de ces situations.

Anxiété ou peur de croiser un regard	Evitement du regard
0= aucune anxiété	0= Aucun évitement du regard
1= Anxiété faible	1= Le regard est rarement évité
2= Anxiété modérée	2= Le regard est parfois évité
3= anxiété intense	3= Le regard est souvent évité

	Anxiété/peur de croiser un regard	Evitement du regard
1. Lors de la récitation d'un discours	0 1 2 3	0 1 2 3
2. Au cours d'une discussion avec un groupe de personnes lors d'une soirée.	0 1 2 3	0 1 2 3
3. En prenant la parole à une réunion	0 1 2 3	0 1 2 3
4. En participant à une discussion dans un petit groupe.	0 1 2 3	0 1 2 3
5. Au moment de rencontrer le caissier lors d'un achat.	0 1 2 3	0 1 2 3
6. Au moment d'être présenté à quelqu'un	0 1 2 3	0 1 2 3
7. En saluant une personne que vous connaissez passant dans la rue.	0 1 2 3	0 1 2 3
8. En parlant avec quelqu'un que vous ne connaissez pas très bien.	0 1 2 3	0 1 2 3
9. En parlant à quelqu'un que vous trouvez attirant(e)	0 1 2 3	0 1 2 3
10. Proposer un rendez-vous ou une sortie à quelqu'un que vous ne connaissez pas bien.	0 1 2 3	0 1 2 3
11. Lorsque vous vous sentez proche de quelqu'un que vous aimez.	0 1 2 3	0 1 2 3
12. Lorsque votre patron/professeur discute la qualité de votre travail.	0 1 2 3	0 1 2 3
13. Lors d'une discussion quelconque avec un membre de votre famille proche.	0 1 2 3	0 1 2 3
14. En écoutant quelqu'un qui s'adresse à vous, en général.	0 1 2 3	0 1 2 3
15. Lorsque vous vous adressez à une personne, en général.	0 1 2 3	0 1 2 3
16. Lorsque vous exprimez un désaccord.	0 1 2 3	0 1 2 3
17. Lorsque vous recevez un compliment.	0 1 2 3	0 1 2 3
Sous-total :		

# ANNEXE 1(2)

**Gaze Anxiety Rating Scale (GARS)** *Franklin R. Schneier, Thomas L. Rodebaugh, Carlos Blanco, Hillary Lewin, Michael R. Liebowitz. Anxiety Disorders Clinic, New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032, USA. Comprehensive Psychiatry 52 (2011) 81–87*

**Cotez, s'il vous plaît, les items additionnels selon l'échelle suivante :**

- 0. Jamais
- 1. Rarement
- 2. parfois
- 3. souvent

18. J'évite le regard parce que cela m'inquiète.	0	1	2	3
19. J'évite le regard uniquement parce que cela me déconcentre (mais ne m'inquiète pas)	0	1	2	3
20. Je me sens complexé lorsque je croise un regard.	0	1	2	3
21. Je me demande si je ne fixe pas trop le regard des autres.	0	1	2	3
22. J'ai des difficultés à savoir combien de fois il faut regarder quelqu'un dans les yeux.	0	1	2	3
23. Regarder les gens dans les yeux est important dans mes relations sociales et professionnelles	0	1	2	3

Si vous ne présentez aucune inquiétude lorsque vous croisez un regard, cotez ici \_\_\_\_ et passez les items suivants

**Complétez les items suivants si vous ressentez de l'inquiétude lorsque vous croisez un regard ou qu'il vous arrive d'éviter de croiser le regard :**

**24. A quel âge avez vous ressenti de l'anxiété à croiser un regard ou l'avez vous évité pour la première fois : \_\_\_\_ ans**

**25. L'anxiété que je ressente actuellement lorsque je croise un regard où l'évitement de cette situation est :**

- 0. Pire que dans mon enfance
- 1. Pareil que dans mon enfance
- 2. Un peu améliorée par rapport à mon enfance
- 3. Très améliorée par rapport à mon enfance.



# ANNEXE 3(1)

## ECHELLE DE RECIPROCITE SOCIALE (SRS)

John N. Constantino, M D.

Version pour ADULTE

Nom : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_  
Genre : M F Date : \_\_\_\_\_

**Ce questionnaire doit être absolument rempli par un adulte de votre entourage ayant vécu avec vous au cours de ces 6 derniers mois (par exemple votre mère, votre père, votre conjoint, un frère ou une soeur).**

Ce questionnaire est rempli par : Mère Père Autre (mari/femme, frère/sœur, etc) \_\_\_\_\_  
(= entourez)

### Instructions :

Pour chaque item, merci de cocher la case qui convient le mieux pour décrire le comportement de la personne **au cours des 6 derniers mois.**

### Section A

		Pas VRAI	Parfois VRAI	Souvent VRAI	Presque toujours VRAI
1	Semble beaucoup plus nerveux dans des situations sociales que quand il/elle est seul(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Son expression faciale n'est pas en harmonie avec le contenu de son discours.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Semble avoir confiance en lui/elle quand il/elle interagit avec les autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Quand il/elle est stressé(e), il/elle semble fonctionner en "pilote automatique" ou a des patterns de comportements rigides qui paraissent étranges.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Ne réalise pas quand les autres essayent de se servir de lui/elle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Préfère être seul(e) qu'avec les autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Semble être conscient(e) de ce que les autres pensent ou ressentent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Se comporte de façon étrange ou bizarre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Semble trop dépendant(e) des autres pour répondre à des besoins basiques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Interprète les choses de manière trop littérale et ne comprend pas le sens réel des conversations.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	A confiance en lui/elle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Est capable de communiquer ses sentiments aux autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# ANNEXE 3(2)

## Section B

		Pas VRAI	Parfois VRAI	Souvent VRAI	Presque toujours VRAI
13	Est maladroit(e) dans les interactions impliquant un tour de rôle avec autrui (par exemple, ne semble pas comprendre les tours de parole dans les conversations).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	N'est pas bien coordonné(e) dans les activités physiques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Perçoit et répond de manière appropriée aux changements du ton de la voix ou de l'expression faciale d'autrui.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Evite le contact visuel ou a un contact visuel inhabituel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Reconnaît lorsque quelque chose est injuste.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	A des difficultés à se faire des amis, même quand il/elle fait de son mieux pour essayer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	A des difficultés à transmettre ses idées au cours d'une conversation.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Fait preuve d'intérêts sensoriels inhabituels (comme sentir ses doigts souvent) ou a des manières étranges et répétitives de tenir ou de manipuler de petits objets à portée de main.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Est capable d'imiter les actions des autres et se tient bien quand on le lui demande dans une situation sociale donnée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Section B</b>					
22	Interagit de manière appropriée avec d'autres adultes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Ne se joint pas aux activités des autres ou aux événements sociaux sauf s'il/elle est forcé(e) à le faire.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	A plus de difficulté que les autres à modifier ses routines.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Ne semble pas préoccupé(e) de ne pas être "en phase" ou sur la même "longueur d'onde" que les autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Offre du réconfort aux autres quand ils sont tristes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Evite d' <u>initier</u> des interactions sociales avec les autres, reste isolé(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Pense ou parle de la même chose de manière répétitive.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Considéré(e) par les autres comme étrange ou bizarre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Est troublé(e) par les situations où il se passe beaucoup de choses en même temps.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## ANNEXE 3(3)

Section D					
		Pas VRAI	Parfois VRAI	Souvent VRAI	Presque toujours VRAI
<b>31</b>	Ne peut pas s'arrêter de penser à quelque chose une fois qu'il/elle a commencé.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>32</b>	A une bonne hygiène personnelle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>33</b>	Est socialement bizarre, même quand il/elle essaye d'être poli(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>34</b>	Évite les gens qui veulent être <u>émotionnellement</u> proches de lui/elle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>35</b>	A du mal à suivre le rythme d'une conversation normale.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>36</b>	A des difficultés à entrer en relation avec les membres de sa famille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>37</b>	A des difficultés à entrer en relation avec d'autres adultes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>38</b>	Répond de manière appropriée aux changements d'humeur des autres (par exemple quand l'humeur d'un ami passe de la gaieté à la tristesse).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>39</b>	A des intérêts réduits ou inhabituellement restrictifs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Section E					
<b>40</b>	A de l'imagination (sans perdre le contact avec la réalité).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>41</b>	Sans but ; passe d'une activité à l'autre de manière imprédictible.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>42</b>	Semble extrêmement sensible aux sons, aux textures ou aux odeurs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>43</b>	Est capable de participer au "bavardage" (conversation simple avec les autres).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>44</b>	Ne comprend pas comment les événements sont liés les uns aux autres de la même façon que les personnes de son âge (par exemple a du mal à comprendre les causes et les conséquences d'un acte).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>45</b>	Généralement est intéressé(e) par ce que les autres font autour de lui/elle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>46</b>	A une expression faciale trop sérieuse.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>47</b>	Rit de manière inappropriée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>48</b>	A le sens de l'humour ; comprend les plaisanteries.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>49</b>	Est <u>extrêmement</u> bon dans quelques tâches intellectuelles ou informatiques mais a un mauvais niveau dans la plupart des autres tâches.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# ANNEXE 3(4)

Section F					
		Pas VRAI	Parfois VRAI	Souvent VRAI	Presque toujours VRAI
50	A des comportements étranges répétitifs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51	A des difficultés à répondre aux questions directement et finit par <u>tourner autour</u> du sujet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52	Sait quand il/elle parle trop fort ou fait trop de bruit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53	Parle aux personnes avec une tonalité vocale inhabituelle (par exemple comme un robot ou comme s'il/elle donnait un cours).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54	Semble traiter les gens comme s'ils étaient des objets.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55	Se rend compte quand il/elle est trop proche ou quand il/elle envahit l'espace d'autrui.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56	Marche entre deux personnes qui sont en train de parler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57	Isolé(e) ; a tendance à ne pas quitter sa maison.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58	Se concentre trop sur des <u>parties</u> d'objets au lieu de voir la totalité de l'objet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59	Trop soupçonneux (se).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Section G					
60	Est émotionnellement distant(e), ne montre pas ses émotions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61	Est inflexible, ne change que très rarement d'avis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62	Donne des raisons inhabituelles ou illogiques pour faire des choses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63	Touche ou accueille les autres de manière inadaptée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64	Est trop tendu(e) dans les situations sociales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65	Fixe les gens intensément ou ne dirige pas son regard vers le centre d'attention	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>