



HAL
open science

Étude de l'effet de la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) sur les troubles des fonctions exécutives dans l'autisme sans retard mental

Marianne Vasse

► **To cite this version:**

Marianne Vasse. Étude de l'effet de la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) sur les troubles des fonctions exécutives dans l'autisme sans retard mental. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01430826

HAL Id: dumas-01430826

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01430826>

Submitted on 13 Jan 2017

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016

N°

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE**

Par

Marianne VASSE

Née le 13 avril 1987 à Mont-Saint-Aignan

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2016

Etude de l'effet de la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) sur les troubles des fonctions exécutives dans l'autisme sans retard mental

Président du jury : M. le Professeur Olivier Guillin

Directrice de thèse : Mme le Docteur Maud Rothärmel

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016

N°

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE**

Par

Marianne VASSE

Née le 13 avril 1987 à Mont-Saint-Aignan

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2016

Etude de l'effet de la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) sur les troubles des fonctions exécutives dans l'autisme sans retard mental

Président du jury : M. le Professeur Olivier Guillin

Directrice de thèse : Mme le Docteur Maud Rothärmel

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre jusque 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>sumombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation

Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maité NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Lucille PELLERIN UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur GUILLIN,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,

Pour avoir porté intérêt à ce travail et accepté de le juger,

Pour la qualité et la richesse de votre enseignement de la clinique et de la thérapeutique,

Pour la valeur de votre encadrement,

Pour votre disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur WEBER

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,

Pour nous avoir fait partager vos connaissances et votre enthousiasme lors de vos enseignements théoriques et cliniques,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MARRET,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,

Pour la qualité et la richesse de votre enseignement clinique,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur ROTHÄRMEL,

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger mes travaux de mémoire de DES
et de thèse de médecine,

Pour votre aide considérable à son élaboration,

Pour votre grande disponibilité,

Pour l'investissement que vous y avez consacré,

Pour la qualité de vos enseignements cliniques et thérapeutiques,

Veillez accepter mes plus sincères remerciements ainsi que l'expression de mon plus
profond respect.

A l'ensemble des personnes ayant permis l'élaboration de cette étude

Au Docteur ROSIER

Pour avoir participé activement à l'inclusion des patients de cette étude,

Pour la richesse de votre enseignement,

Pour votre disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame GONDRY, à Madame MIREA-GRIVEL et à Madame OPOLCZYNSKI

Pour avoir participé activement à l'inclusion des patients de cette étude,

Pour vos conseils avisés et votre disponibilité,

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame HALLEY, à Madame VEDRINE et à Monsieur LEPORCQ

Pour avoir participé activement à la réalisation des séances de tDCS,

Pour votre disponibilité et votre investissement,

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame SCHRAM et à Madame MADEYSKI

Pour votre disponibilité, votre investissement dans la mise en place de cette étude,

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mes Maîtres,

A Madame le Professeur GERARDIN, pour la qualité de votre enseignement et votre disponibilité pour les étudiants, je vous remercie.

A Monsieur le Docteur MEMBREY, pour m'avoir accueillie et confortée dans mon choix de spécialité, pour la richesse de votre enseignement de la psychiatrie et de la périnatalité, je vous remercie.

A Mesdames les Docteurs DESNEUX et PEILLON, pour votre accueil et votre enseignement de la psychiatrie, je vous remercie.

A Monsieur le Docteur FOULDRIN, pour la richesse de votre enseignement clinique de la psychiatrie et pour votre encadrement, je vous remercie.

A Mesdames les Docteurs PINAUD et NEBOUT, pour votre enseignement de la psychiatrie, je vous remercie.

A Mesdames les Docteurs LARSON et PACAUD, à Monsieur le Docteur PODLIPSKI, pour votre enseignement de la pédopsychiatrie, je vous remercie.

A Mesdames les Docteurs TERRANOVA et ROUSSIGNOL, à Messieurs les Docteurs DELEGUE et LAURENT, pour votre accueil, pour votre enseignement de la psychiatrie et pour m'avoir fait confiance, je vous remercie.

A Madame le Docteur DEFAY-GOETZ, à Monsieur le Docteur PROTAIS, pour la qualité de votre enseignement de la psychiatrie et de l'addiction, je vous remercie.

A Mesdames les Docteurs PAQUET, LECLERC, VAZ-MADERA et BELHAÏNE, pour votre enseignement de la psychiatrie, je vous remercie.

A mes collègues internes,

A toutes les équipes médicales, paramédicales et aux secrétaires côtoyées quotidiennement durant ces quatre années d'internat.

A mes amis, pour votre soutien, pour les moments vécus et à venir, je vous remercie. Merci à Elise, Sophie, Mélanie, pour m'avoir accompagnée et permis de souffler au cours de ce travail.

A mes collègues de promotion, à Marie-Gabrielle, Laura, Fabien, Benoît, Benjamin, pour ces moments passés ensemble à l'hôpital et en dehors depuis quatre ans. Un merci particulier à Mathilde, super co-interne pendant deux semestres, avec qui je suis ravie de continuer à travailler.

A mes collègues de l'AIPHAN, pour cette riche aventure associative vécue ensemble, je vous remercie.

A ma famille, pour votre amour et votre soutien depuis le début, je vous remercie. François, Gabriel, merci pour ces moments chaleureux passés ensemble.

A ma belle-famille, pour votre présence et votre soutien, je vous remercie.

A Thomas, pour ton amour et ton soutien durant ces 6 dernières années et en particulier ces derniers mois, pour les moments de bonheur passés à tes côtés, et pour l'autre grande aventure que nous nous apprêtons à partager.

Cette thèse est dédiée à mes parents, qui auraient été très heureux de me voir arriver jusque-là.

LEXIQUE

- ADI-R : Autism Diagnostic Interview Revised
- ADOS : échelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme
- BRIEF : Behavior Rating Inventory of Executive Function
- CIM : Classification Internationale des Maladies
- CPFDL : Cortex préfrontal dorsolatéral
- CSP : Cortical Silent Period
- DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental health disorders
- EC2R : Echelle des Comportements Répétés et Restreints
- ECT : Electroconvulsivothérapie
- EEG : Electro-encéphalographie
- ERN : Error-Related Negativity
- FE : Fonctions exécutives
- GABA : Acide γ -aminobutyrique
- GAD : Glutamic Acid Decarboxylase
- HFA : High Functioning Autism (autisme de haut niveau)
- ISDC : Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental
- IRM : Imagerie à Résonance Magnétique
- IRMf : IRM fonctionnelle
- LICI : Long-Interval Intracortical Inhibition
- LTD : Long-Term Depression
- LTP : Long-Term Potentiation
- MMCB : MATRICS Consensus Cognitive Battery
- NSE : Enolase neurospécifique
- OFC : Orbitofrontal cortex

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia

PD-CRS : Parkinson Disease-Cognitive Rating Scale

PEM : Potentiels Evoqués Moteurs

QI : Quotient Intellectuel

rTMS : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SA : Syndrome d'Asperger

SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SICI : Short-Interval Intracortical Inhibition

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité

tDCS : Transcranial Direct Current Stimulation

TFE : Troubles des fonctions exécutives

TMS : Transcranial Magnetic Stimulation

TMT : Trail Making Test

TSA : Troubles du spectre autistique

UKU : Echelle des effets indésirables adaptée à la tDCS

UOT : Unstuck and On Target

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

WCST : Wisconsin Card Sorting Test

WISC : Wechsler Intelligence Scale for Children

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	27
I. LA NEUROSTIMULATION DANS LES TROUBLES DES FONCTIONS EXECUTIVES DANS L'AUTISME	28
A. Les troubles des fonctions exécutives dans l'autisme	28
1. Définitions et généralités sur l'autisme et les fonctions exécutives	28
1.1. L'autisme.....	28
1.1.1. Définitions de l'autisme	28
1.1.2. Prévalence des troubles du spectre autistique	29
1.2. Définition des fonctions exécutives	30
2. Profils spécifiques des troubles des fonctions exécutives dans l'autisme et répercussions fonctionnelles.....	31
2.1. Profils des troubles des fonctions exécutives dans l'autisme.....	31
2.2. Répercussions fonctionnelles.....	33
3. Evaluation des fonctions exécutives dans l'autisme	34
3.1. Evaluation de la planification	34
3.2. Evaluation de la flexibilité mentale.....	35
3.3. Evaluation de l'inhibition.....	36
3.4. Evaluation de l'initiation.....	37
3.5. Influence du mode d'administration des tests	37
4. Mécanismes physiopathologiques	38
4.1. Au niveau macroscopique : des anomalies morphologiques ?	38
4.2. Au niveau microscopique : le modèle des mini-colonnes	40
4.3. Etude de l'excitabilité neuronale	43
5. Les moyens thérapeutiques	45
5.1. Remédiation cognitive.....	45

5.2. Neurostimulation.....	47
B. La neurostimulation dans les fonctions exécutives.....	49
1. rTMS dans les fonctions exécutives	49
1.1. Mécanisme.....	49
1.2. Utilisation dans l'autisme.....	51
2. tDCS dans les fonctions exécutives	53
2.1. Historique	53
2.2. Mécanisme.....	55
2.3. Utilisation dans un modèle animal.....	56
2.4. Utilisation chez des volontaires sains.....	58
2.5. Utilisation dans la schizophrénie	60
2.6. Utilisation dans la maladie de Parkinson.....	61
C. Rationnel justifiant l'utilisation de la tDCS pour les troubles des fonctions exécutives dans l'autisme	61
II. ETUDE.....	63
A. Objectifs	63
B. Critères d'évaluation.....	64
C. Critères d'inclusion et de non-inclusion	67
D. Méthode.....	68
1. Type d'étude.....	68
2. Recrutement des patients.....	68
3. Déroulement de l'étude.....	69
3.1. Schéma de l'étude.....	69
3.2. Tableau récapitulatif du suivi du patient	70
3.3. Description des visites.....	71
4. Description du matériel	73

5. Accords	74
6. Statistiques.....	74
E. Résultats.....	75
1. Description de la population.....	75
1.1. Données socio-démographiques	75
1.2. Tests des fonctions exécutives.....	77
1.3. Echelles cliniques.....	78
2. Effets de la tDCS	79
2.1. Tests des fonctions exécutives.....	79
2.2. Echelles cliniques.....	84
2.3. Synthèse des résultats par patient.....	85
3. Tolérance.....	87
4. Corrélation entre l'ISDC et les tests des fonctions exécutives	88
III. DISCUSSION	88
A. Population de patients	88
B. Résultats aux tests des fonctions exécutives.....	89
C. Résultats aux échelles cliniques.....	90
D. Effets de la tDCS	91
E. Tolérance	93
F. Corrélation entre l'ISDC et les tests des fonctions exécutives	93
G. Effet placebo.....	94
H. Limites de l'étude.....	94
I. Perspectives.....	94
CONCLUSION.....	96
ANNEXE 1 : Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	97
ANNEXE 2 : Test de Stroop.....	101

ANNEXE 3 : Trail-Making Test (TMT)	104
ANNEXE 4 : Test de fluence verbale	108
ANNEXE 5 : Echelle des effets indésirables adaptée à la tDCS (UKU)	111
ANNEXE 6 : Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC)	115
ANNEXE 7 : Echelle des Comportements Répétés et Restreints (EC2R)	128
BIBLIOGRAPHIE	136

INTRODUCTION

L'autisme est une pathologie neuro-développementale qui touche 0,6 % de la population générale. Elle est caractérisée par des troubles de la communication et des interactions sociales, ainsi que par des comportements et des intérêts restreints et répétitifs. Les sujets avec autisme présentent également des troubles des fonctions exécutives. Ces fonctions cognitives permettent de réaliser un but dans une situation nouvelle, de manière adaptée au contexte. Elles siègent dans le cortex préfrontal et comprennent des processus tels que l'initiation, la planification, la flexibilité et l'inhibition de réponses inappropriées. Leur altération dans l'autisme entraîne une diminution de l'autonomie et de l'adaptation dans la vie quotidienne, indépendamment de la présence d'une déficience intellectuelle. L'étude des mécanismes physiopathologiques montre que l'excitabilité corticale est altérée dans l'autisme, notamment au niveau du cortex frontal. Des études de rTMS (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*), une technique de neurostimulation non invasive, ont montré des résultats prometteurs pour le traitement des troubles des fonctions exécutives chez des sujets avec un autisme. Dans ce travail de thèse, nous allons étudier l'effet de la tDCS (*transcranial Direct Current Stimulation*), une autre technique de neurostimulation non invasive d'essor plus récent, sur les troubles des fonctions exécutives dans une population d'adultes avec un autisme sans retard mental.

Nous allons d'abord décrire les troubles des fonctions exécutives dans l'autisme et les techniques de neurostimulation non invasive. Puis nous décrirons l'étude, qui est actuellement en cours au Centre Hospitalier du Rouvray. Nous en présenterons les résultats préliminaires. Enfin, nous discuterons ces résultats en les confrontant aux données de la littérature.

I. LA NEUROSTIMULATION DANS LES TROUBLES DES FONCTIONS EXECUTIVES DANS L'AUTISME

A. Les troubles des fonctions exécutives dans l'autisme

1. Définitions et généralités sur l'autisme et les fonctions exécutives

1.1. L'autisme

1.1.1. Définitions de l'autisme

Léo Kanner, pédopsychiatre, décrit en 1943 un groupe d'enfants présentant un déficit des interactions sociales, une résistance au changement dans l'environnement, des troubles du langage (absence de langage ou répétitions de mots par exemple) et des mouvements stéréotypés des mains ou du corps (balancement). Il identifie l'ensemble de ces troubles comme étant de l'"autisme" (1). L'année suivante, Hans Asperger décrit un groupe de garçons ayant des altérations sociales importantes et des troubles moteurs mais sans insuffisance de langage. Ils font même preuve d'une précocité verbale (2).

Le diagnostic d'"autisme infantile" a été officiellement reconnu dans le DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders) en 1980. Il fait partie des troubles envahissants du développement. Dans la version révisée de 1987, l'autisme infantile devient "trouble autistique", signalant la persistance de ce diagnostic à l'âge adulte (3). Il s'agit en effet d'un trouble présent tout au long de la vie. Seize critères détaillés sont fournis, regroupés dans les trois domaines majeurs de dysfonction observés dans l'autisme : les altérations qualitatives des interactions sociales, les altérations qualitatives de la communication, ainsi que les intérêts restreints. Le syndrome d'Asperger (SA) apparaît pour la première fois dans le DSM-IV en 1994, et est aussi présent dans la CIM-10 (4, 5). Il se distingue de l'"autisme de haut niveau" (HFA pour High Functioning Autism) par l'absence de retard dans la mise en place du langage (6). Aujourd'hui, dans le DSM-V publié en 2013 (7), la notion de "troubles du spectre autistique" (TSA) remplace celle du trouble autistique. Elle englobe le trouble autistique, le syndrome d'Asperger et les troubles envahissants du développement non spécifiés. Le syndrome d'Asperger disparaît, malgré une justification controversée de cette décision. Les trois domaines majeurs sont réunis en deux groupes : les comportements restreints et répétitifs et les difficultés sociales et de la communication.

La définition du DSM-V est la suivante :

- A. Déficiences persistantes de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés
- B. Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités
- C. Les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement (mais ne sont pas nécessairement manifestes avant que les demandes sociales n'excèdent les capacités limitées de la personne)
- D. Il existe un retentissement significatif dans le fonctionnement actuel social, scolaire/professionnel ou dans d'autres domaines importants
- E. Ces troubles ne sont pas mieux expliqués par un handicap intellectuel ou un retard global de développement

Il est ainsi précisé que l'autisme est présent tout au long de la vie, mais que les difficultés peuvent n'apparaître que lorsque la demande sociale excède les capacités du sujet.

1.1.2. Prévalence des troubles du spectre autistique

La prévalence de l'autisme est estimée en France à 0.6% de la population générale, soit environ 396 000 personnes (8). Dans les études épidémiologiques faites à partir de la définition des TSA (DSM-V), la prévalence approche même 1% de la population aux Etats-Unis (9). Le nombre de diagnostics d'autisme à l'âge adulte a progressivement augmenté, particulièrement lorsque la déficience intellectuelle est absente (autisme sans retard mental) et lorsqu'il n'y a ni déficience intellectuelle ni retard de langage (ancien syndrome d'Asperger). Parmi la population de personnes avec autisme, la déficience intellectuelle est absente (QI > 70) dans 30% des cas, elle est légère à modérée (QI compris entre 40 et 70) dans 30% des cas et elle est sévère à profonde (QI < 40) dans 40% des cas. Le diagnostic est quatre fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (10). Les facteurs de risque connus sont : l'âge élevé des parents, les facteurs génétiques transmis et/ou *de novo*, les facteurs environnementaux (médicaments, toxiques, facteurs de risque métaboliques et nutritionnels chez la mère, pollution) et les facteurs immunologiques (infection maternelle, auto-immunité). Il s'agit d'après les études récentes d'un mécanisme étiologique d'interaction gène-environnement (11).

1.2. Définition des fonctions exécutives

Dans leur approche théorique des fonctions exécutives (FE), Godefroy et coll. en donnent la définition suivante : "fonctions de direction permettant, lors de la réalisation d'une tâche, la définition d'un but ou des objectifs à atteindre, d'une stratégie pour y parvenir, le contrôle de sa mise en œuvre et des résultats" (12). Ce sont les fonctions cognitives qui permettent de réaliser un but dans une situation nouvelle. Il s'agit donc de fonctions de contrôle de haut niveau, intervenant dans de nombreux types d'activités cognitives. Des troubles des fonctions exécutives (TFE) sont présents dans plusieurs pathologies neurologiques et psychiatriques. Les fonctions exécutives réunissent différents processus parmi lesquels :

- l'inhibition : elle permet la suppression des pensées et actions inappropriées, et d'isoler les informations pertinentes parmi toutes celles qui proviennent au cerveau ;
- la planification : elle permet de réaliser un but en organisant les actions nécessaires pour y parvenir ;
- l'initiation : c'est la volonté d'agir, nécessaire pour mettre en route une action ;
- la flexibilité mentale : elle permet de changer de tâche ou de stratégie et de passer d'un processus cognitif à un autre. La flexibilité interne est en jeu lorsque les informations proviennent de la mémoire, et la flexibilité externe lorsque le contexte environnemental est modifié ;
- le contrôle exécutif : il comprend le contrôle par feed-back et la fonction de correction, permettant la correction d'erreurs et favorisant l'apprentissage.

Les FE font aussi intervenir d'autres processus, tels que la mémoire de travail et les processus attentionnels (13).

Il est communément admis que les lobes frontaux sont impliqués lorsque les tâches sont complexes, comprennent des demandes nouvelles ou requièrent une attention importante. La réalisation de telles tâches demande la mobilisation de plusieurs processus des FE, distribués dans plusieurs régions frontales spécifiques (**Figure 1**) : le cortex préfrontal dorsomédial pour l'initiation, le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL) gauche pour la résolution de tâches, le CPF DL droit pour le contrôle et la correction (14).

Les schémas suivants permettent de visualiser les différentes régions impliquées dans les FE :

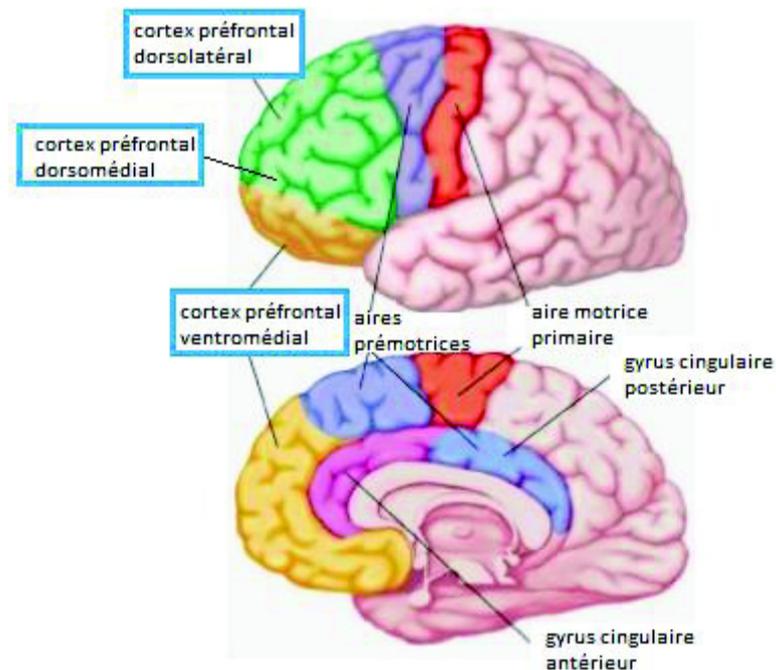


Figure 1 : Anatomie des lobes frontaux

2. Profils spécifiques des troubles des fonctions exécutives dans l'autisme et répercussions fonctionnelles

2.1. Profils des troubles des fonctions exécutives dans l'autisme

Des troubles des fonctions exécutives (TFE) sont présents chez la plupart des personnes avec un TSA. En 1993, Bishop décrit l'enfant avec autisme comme "rigide et inflexible, pouvant être déstabilisé lors de tout changement dans la situation familiale" (15). Selon lui, les actions répétitives et stéréotypées sont proches de la persévération vue chez des patients présentant des lésions du lobe frontal. Les sujets avec autisme ont des difficultés à planifier et à anticiper les conséquences au long-terme, présentent une impulsivité et paraissent avoir des difficultés à inhiber des réponses prépondérantes mais inappropriées. Bishop décrit ces TFE comme présents chez tous les sujets avec autisme, à des degrés divers. Les résultats aux tests des FE sont toujours diminués dans les populations avec un TSA par rapport à la population générale, et ceci est vrai pour presque tous les individus inclus dans ce groupe. Ozonoff a, en 1997, décrit les déficits cognitifs de ces sujets, non comme une cause de l'autisme, mais comme pouvant conduire à une cascade de séquelles développementales entraînant les symptômes particuliers du trouble (16). Les TFE seraient ainsi corrélés à une

altération de la théorie de l'esprit (capacité à distinguer chez l'autre des émotions et pensées différentes des siennes), mais aussi à la présence de comportements restreints et répétitifs (qui seraient dus à un défaut d'inhibition).

Hill a plus récemment étudié les TFE présents chez les sujets avec un TSA dans plusieurs études (17, 18, 19). Elle rappelle que ces troubles sont retrouvés dans les TSA et dans plusieurs pathologies (Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité ou TDAH, troubles obsessionnels-compulsifs, syndrome de Gilles de la Tourette, phénylcétonurie, schizophrénie) et cherche à isoler un profil spécifique d'altération des FE chez les sujets avec autisme. Les FE les plus souvent altérées chez ces sujets sont la planification, la flexibilité mentale et l'inhibition. Ces résultats sont retrouvés dans les études contrôlées avec une population appariée selon l'âge, le sexe et le QI, et sont présents également chez les sujets adultes et chez les sujets sans déficience intellectuelle. Le profil de déficit "planification-flexibilité mentale" est spécifique aux sujets avec TSA par rapport au TDAH et au syndrome de Gilles de la Tourette. Il existerait un profil encore plus spécifique dans le syndrome d'Asperger (SA), comprenant des déficits de la planification, de l'initiation et de la résolution de problèmes abstraits, particulièrement prégnants dans un contexte de tâches multiples.

Dans une étude concernant 100 patients avec un SA, Cederlund retrouve des scores aux tests des FE aussi altérés que dans des populations de patients schizophrènes ou souffrant d'une lésion cérébrale traumatique (20). Dans une étude plus récente chez 178 patients avec un autisme sans retard mental (HFA) ou un syndrome d'Asperger, Wilson rapporte une diminution des résultats aux tests des FE par rapport à la population contrôle, et ce quelque soit la sévérité du syndrome autistique, le QI ou les comorbidités (anxiété, dépression, TDAH) (21). Enfin, Barbalat et coll. ont proposé un niveau plus précis d'altération des FE chez les sujets HFA, appelé le niveau de contrôle épisodique, qui permet de sélectionner un ensemble cohérent de réponses à un stimulus en fonction du contexte, en lien avec d'autres épisodes temporels dans lesquels un stimulus similaire avait existé (22).

Certaines études retrouvent donc un profil spécifique d'altérations des FE dans l'autisme par rapport aux pathologies psychiatriques étudiées, alors que dans d'autres études les altérations sont similaires, mais elles sont dans tous les cas présentes dans les populations avec autisme.

2.2. Répercussions fonctionnelles

Les TFE ont un impact fonctionnel avec des conséquences visibles dans la vie quotidienne chez les personnes avec un TSA. Ainsi, Noggle et coll. ont montré dans leur étude en 2014, dans une population d'enfants et d'adolescents avec TSA, que les résultats aux tests des FE étaient corrélés aux résultats à une évaluation du comportement adaptatif dans la vie quotidienne (23). Les déficits de la régulation du comportement, de l'initiation et du contrôle exécutif avaient des conséquences néfastes sur le fonctionnement adaptatif dans des domaines aussi divers que la communication, le fonctionnement scolaire, la vie à la maison, la santé et la sécurité, les activités de loisirs, le soin porté à soi-même, le fonctionnement social et le fonctionnement pragmatique.

Ces difficultés dans des domaines majeurs de la vie individuelle et sociale entraînent une baisse de l'autonomie chez les personnes avec TSA. En effet, les FE permettent de gérer une situation nouvelle et de traiter des informations complexes, ce qui est nécessaire régulièrement dans la vie quotidienne. La présence de déficits du fonctionnement adaptatif dus aux TFE est équivalente dans les populations HFA ou avec un SA. Dans ces populations, Hume et coll. ont relevé que les domaines des FE liés à la perte d'autonomie étaient l'initiation, la planification, la vitesse de traitement, l'attention dirigée vers les stimuli pertinents et la flexibilité mentale (24). Ainsi, il existe des proportions élevées de sujets avec un TSA n'ayant pas d'emploi ou vivant chez leurs parents à l'âge adulte, nécessitant un soutien accru lors des périodes scolaires et universitaires, et ce même lorsque la déficience intellectuelle est absente, ou que le QI est supérieur à la moyenne de la population générale.

Il existe également un lien important entre les TFE et les troubles du comportement ou les comorbidités psychiatriques. L'une des études les plus parlantes à ce sujet est celle de Lawson et coll., qui rapporte, dans une cohorte de 70 enfants avec TSA, une association entre les troubles de la flexibilité mentale et les comportements et intérêts répétitifs et restreints d'une part, et d'autre part, une association entre les troubles de la flexibilité mentale et l'anxiété et la dépression (25). Le déficit en flexibilité mentale était aussi associé à un score élevé d'agressivité et d'oppositionnisme.

Il existe peu d'études spécifiques du retentissement fonctionnel des TFE chez des patients autistes adultes sans déficience intellectuelle (SA et HFA). Cependant, une étude de 2016 chez 35 sujets adultes SA et HFA a montré que la présence et l'intensité des troubles des fonctions exécutives étaient là encore corrélées avec la présence et l'intensité d'une

symptomatologie dépressive et anxieuse, et d'un déficit du fonctionnement adaptatif (26). Plus précisément, c'est l'inflexibilité qui était spécifiquement associée à une symptomatologie anxieuse, et le déficit de planification qui prédisait le mieux la présence d'une symptomatologie dépressive. Ces associations étaient encore présentes lorsqu'un appariement était fait sur l'âge et le QI. Les TFE devraient donc être un centre d'attention en ce qui concerne leur évaluation et les interventions thérapeutiques chez les adultes avec un TSA, comme ils le sont déjà chez les enfants et les adolescents.

3. Evaluation des fonctions exécutives dans l'autisme

Il existe différents tests des FE qui sont chacun relativement spécifique d'un ou plusieurs domaines parmi la planification, la flexibilité mentale, l'inhibition et l'initiation. Le contrôle exécutif est quant à lui évalué de manière non spécifique par la plupart des tests des FE. Nous allons maintenant présenter les tests les plus communément utilisés dans les études des TFE chez les sujets avec autisme, en les classant selon le principal domaine des FE évalué.

3.1. Evaluation de la planification

La planification est une opération complexe et dynamique dans laquelle une séquence d'actions planifiées doit en permanence être contrôlée, réévaluée et mise à jour. Elle nécessite la capacité de prendre en compte les changements dans la situation contextuelle, d'identifier des alternatives et de faire des choix en conséquence. L'un des tests classiques pour évaluer la planification est la **Tour de Hanoi**, ou sa version parallèle la **Tour de Londres**. Les sujets doivent déplacer des disques, un à la fois et en trois étapes maximum, jusqu'à réaliser une figure prédéterminée par l'examineur.

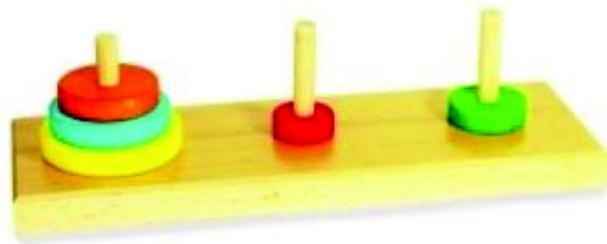


Figure 2 : Modèle d'une tour de Hanoi

Les enfants et les adolescents avec autisme montrent des altérations à ce test de manière constante dans les études. Cette diminution significative des résultats par rapport à des

populations contrôles (sujets sains, dyslexiques, TDAH et Gilles de la Tourette) est toujours présente après appariement sur l'âge et le QI. Cependant, ce test n'a pas été évalué chez l'adulte (17).

Chez l'adulte, la planification est le plus souvent évaluée par le **Trail-Making test** (TMT), et plus particulièrement par la partie B de ce test (TMT-B). Il s'agit d'un test référencé pour la première fois en 1944 dans une batterie de tests individuels utilisée par l'armée américaine. Il évalue également la flexibilité mentale. Dans ce test, des cercles contenant des chiffres ou des lettres doivent être reliés dans l'ordre croissant, en alternant entre les chiffres et les lettres (par exemple 1, puis A, puis 2, puis B, etc.).

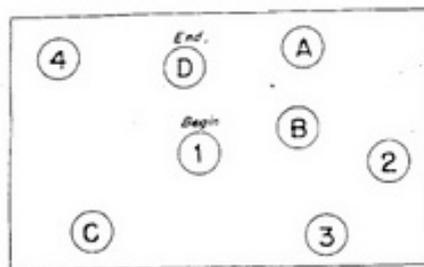


Figure 3 : Exemple du Trail-Making Test partie B

Les sujets adultes avec autisme montrent une augmentation significative du temps de réalisation et du nombre d'erreurs par rapport à un groupe contrôle sain apparié sur l'âge, le QI et le niveau d'éducation (27).

3.2. Evaluation de la flexibilité mentale

La flexibilité mentale ou flexibilité cognitive permet d'aller et venir entre différentes pensées ou actions selon les modifications du contexte situationnel. Une flexibilité mentale altérée est illustrée par un comportement persévératif et stéréotypé ainsi que par des difficultés à réguler et à moduler les actions motrices. La persévération est connue pour être une conséquence des TFE dans l'autisme, et reflète particulièrement un déficit de flexibilité mentale. Ce déficit spécifique est analysé par le **Wisconsin Card Sorting Test** (WCST). Dans cette tâche, le sujet doit assembler des cartes selon l'une des trois dimensions possibles (la couleur, le nombre et la forme), obéissant à une règle tacite et implicite déterminée par l'examineur, puis modifier son comportement lorsqu'il faut assembler les cartes selon une autre dimension. On relève le nombre de catégories correctes, le nombre d'erreurs totales et le nombre de persévérations (cartes classées selon la dimension précédente après que la règle a

changé) (28). Un nombre augmenté de persévérations indique également un déficit de l'inhibition (inhibition d'une réponse prépondérante).

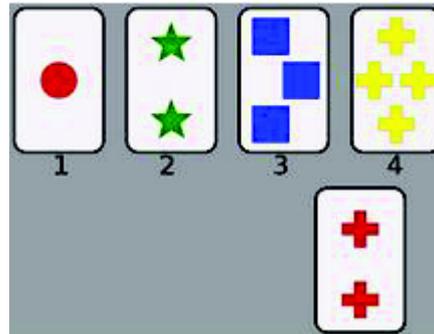


Figure 4 : Exemple de situation de choix lors du Wisconsin Card Sorting Test

Les résultats des adultes avec autisme sont altérés par rapport à un groupe contrôle apparié sur l'âge, le QI, le sexe et le niveau d'éducation. Une méta-analyse des résultats au WCST dans les populations avec autisme rapporte une altération au test avec une taille d'effet comprise entre 0.30 et 0.74 pour toutes les mesures (nombre de catégories correctes, persévération, échec au maintien d'une règle, erreurs non-persévératives) (29).

3.3. Evaluation de l'inhibition

L'inhibition est un autre aspect des pensées et des comportements attribués aux fonctions exécutives qui a été étudié dans la population avec autisme. Le **test de Stroop** est un exemple classique de test de l'inhibition (30). Dans cette tâche, l'interférence d'une information peut être mesurée sur le traitement d'une autre information. Le sujet doit en effet nommer la couleur de l'encre employée pour écrire un nom de couleur, alors que le mot et l'encre sont soit congruents (le mot "rouge" écrit en rouge) soit non congruents (le mot "rouge" écrit en vert). Lorsque les stimuli sont non congruents, le sujet doit inhiber la réponse spontanée provenant de la lecture automatique du mot.



Figure 5 : Situation d'interférence du test de Stroop

Les études retrouvent souvent une présence d'interférences identique chez des enfants et adolescents avec autisme par rapport à des sujets contrôles. Cependant, ce test n'a pas été utilisé dans une population d'adultes avec autisme (17). En revanche, le nombre de persévérations au WCST reflète un déficit en inhibition dans une population d'adultes avec autisme (29).

3.4. Evaluation de l'initiation

Les difficultés d'initiation, c'est à dire de la capacité à générer spontanément de nouveaux comportements et de nouvelles idées, sont une cause sous-jacente du manque de spontanéité et d'initiative retrouvé dans l'autisme. L'initiation est évaluée dans des tests de générativité, dont le plus employé est le **test de fluence verbale**. Le sujet doit produire autant de mots que possible en une minute. Il existe un test de la fluence verbale lexicale (mots commençant par une lettre donnée, par exemple F) et un test de la fluence verbale catégorielle (mots appartenant à une catégorie, par exemple noms d'animaux). Le nombre de mots corrects permet d'évaluer l'initiation (31).

Les sujets avec autisme montrent des résultats altérés à ces tests par rapport à des sujets contrôles (17).

3.5. Influence du mode d'administration des tests

Certaines études ont fait l'hypothèse que les sujets avec autisme avaient de moins bons résultats aux tests des FE que la population générale du fait des troubles des interactions sociales présents chez ces sujets, car la plupart des tests sont administrés par un examinateur, et font donc intervenir les compétences sociales des personnes évaluées.

Pour tester cette hypothèse, Williams et Jarrold ont fait passer des tests de planification et de flexibilité mentale (la Tour de Londres et le WCST) à des sujets avec autisme et à des sujets sains, dans une version standard faisant intervenir un examinateur et dans une version informatique dans laquelle le sujet est seul face à un ordinateur. Les résultats montrent une altération identique de la planification et de la flexibilité mentale chez les sujets avec autisme par rapport aux sujets sains, dans la version standard et dans la version informatique. Pour ces deux tests, les résultats ne sont donc pas influencés par le mode d'administration, et le déficit en planification et en flexibilité mentale retrouvé n'est pas la conséquence des troubles des interactions sociales (32).

Pour les autres tests des FE, il n'existe pas d'étude évaluant spécifiquement la différence de résultats en fonction du mode d'administration chez les sujets avec autisme.

4. Mécanismes physiopathologiques

4.1. Au niveau macroscopique : des anomalies morphologiques ?

Une étude anatomique d'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) publiée en 2014 a cherché à mettre au jour des différences de volume de matière grise dans les régions cérébrales impliquées dans l'autisme, en comparant ces régions dans deux groupes constitués de personnes avec un autisme de haut niveau d'une part, et de sujets contrôles d'autre part (33). Chaque groupe comprenait 30 sujets, appariés sur l'âge, le sexe et le QI. Les résultats montrent une absence de différence significative dans le volume de matière grise entre les sujets avec TSA et les sujets contrôles. Cependant, lorsque l'influence du volume cérébral total a été corrigée, les sujets avec TSA ont montré des volumes diminués de matière grise dans le cortex préfrontal rostral gauche par rapport aux sujets contrôles, à un niveau tendanciel ($p = 0.07$). Cette région correspond à la partie ventrale du cortex préfrontal. Une diminution a également été retrouvée dans le gyrus fusiforme (lobe temporal inférieur) et le lobe temporal antérieur, mais ces différences ne sont pas significatives (Figure 6).

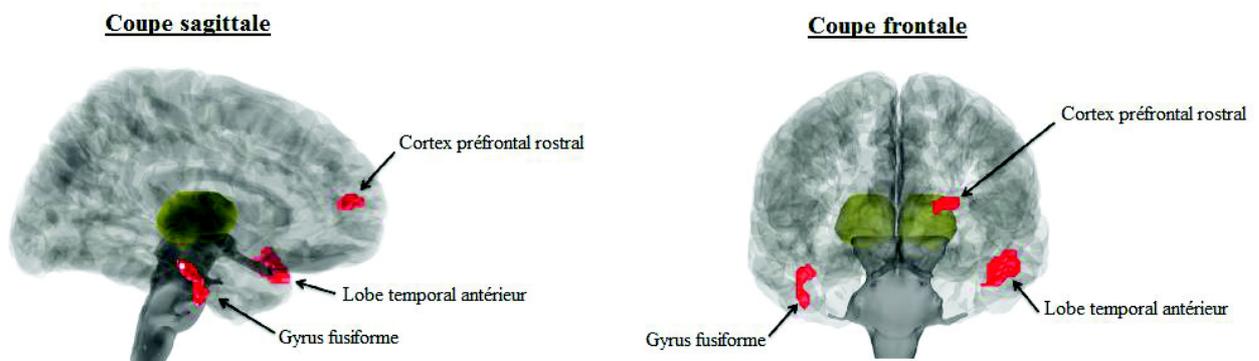


Figure 6 : Diminution du volume de matière grise chez les sujets avec TSA (33)

Au total, cette étude ne retrouve aucune différence morphologique significative entre sujets avec autisme et sujets sains.

Griebeling et coll. ont analysé en 2013 les relations entre des mesures volumétriques des structures du lobe frontal et la performance à des tests des FE chez des sujets avec autisme. Trente-huit sujets avec autisme et 40 sujets contrôles, âgés de 8 à 45 ans, ont passé une IRM

ainsi que le test de la tour de Hanoi et le WCST. Il n'y avait aucune différence de volume du cortex préfrontal dorsolatéral, ni aucune corrélation entre les mesures volumétriques et la performance aux tests neuropsychologiques (34). Les résultats de ces deux études suggèrent que les TFE observés dans l'autisme sont liés à des anomalies fonctionnelles, et non anatomiques, du lobe frontal.

D'autres études ont cherché à montrer non pas des différences morphologiques, mais des différences d'activation de certaines aires cérébrales impliquées dans les fonctions exécutives, grâce à l'utilisation de l'IRM fonctionnelle (IRMf). Cette méthode permet d'observer les différences de flux sanguin oxygéné dans le cerveau, et ainsi de décrire des zones hyperactivées ou hypoactivées chez les sujets avec autisme par rapport aux sujets sains. En 2002, Luna et coll. ont voulu tester l'hypothèse que les déficits de mémoire de travail spatiale (sous-catégorie de la mémoire de travail médiée par des circuits préfrontaux) dans l'autisme étaient dus à des anomalies d'activation de ces circuits (35). L'étude a porté sur 11 sujets avec un HFA et 8 sujets sains. Ces sujets ont passé une IRMf alors qu'ils devaient résoudre deux tâches testant la mémoire de travail spatiale (test de saccade oculaire et d'oculomotricité). Les sujets avec autisme ont montré une diminution significative de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) au cours des tâches par rapport aux sujets sains. En fait, le CPFDL était hyperactivé par rapport au reste du cortex dans les deux groupes, mais significativement moins chez les sujets avec autisme. Il existait aussi une diminution de l'activation dans la région du cortex cingulaire postérieur (impliqué dans la mémoire visuelle) (Figure 7).

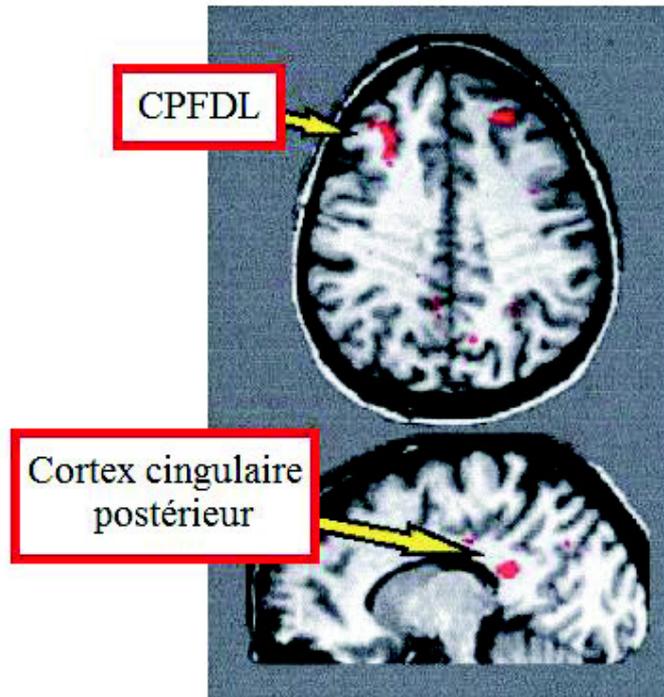


Figure 7 : Régions hypoactivées chez les sujets avec TSA (35)

Une autre étude d'IRMf chez des sujets avec un autisme sans retard mental a été menée par Kenworthy et coll. en 2013 (36). Cette fois-ci les aires cérébrales ont été examinées durant le test de fluence verbale lexicale et catégorielle, afin de rechercher des corrélations entre un déficit d'initiation et d'inhibition et une hypoactivation des aires cérébrales impliquées dans le test. L'étude a été menée chez 17 sujets avec un autisme sans retard mental et 20 sujets sains, âgés de 12 à 23 ans. Les sujets avec TSA ont montré une activation réduite de six régions cérébrales au cours du test de fluence verbale par rapport aux sujets sains. Ces six régions sont connues pour être impliquées dans les comportements répétitifs : trois régions du cortex préfrontal gauche (deux dans le gyrus frontal inférieur et une dans le gyrus frontal moyen) et trois régions sous-corticales (dans le thalamus et le putamen).

Il semble donc que les déficits des FE retrouvés chez les sujets avec autisme ne soient pas dus à des différences morphologiques, mais plutôt à **des anomalies fonctionnelles des aires impliquées dans les TFE, et en particulier du cortex préfrontal.**

4.2. Au niveau microscopique : le modèle des mini-colonnes

Depuis le début des années 2000, Casanova et coll. ont publié plusieurs études d'anatomo-pathologie post-mortem décrivant des anomalies de la structure corticale dans les

régions préfrontales chez des sujets avec autisme. Il s'agit d'analyses de coupes cérébrales au microscope, à l'aide d'outils informatiques permettant de mesurer les détails morphologiques des mini-colonnes cellulaires du cortex (37). Ces mini-colonnes, situées dans le cortex perpendiculairement à la surface corticale, sont constituées de neurones (en moyenne 60 à 100 cellules) qui montent verticalement entre les couches corticales VI et II. En effet, le néocortex (couche externe des hémisphères cérébraux) est constitué de six couches histologiquement distinctes, avec la couche I à la surface du cortex et la couche VI en contact avec la matière blanche (Figure 8).

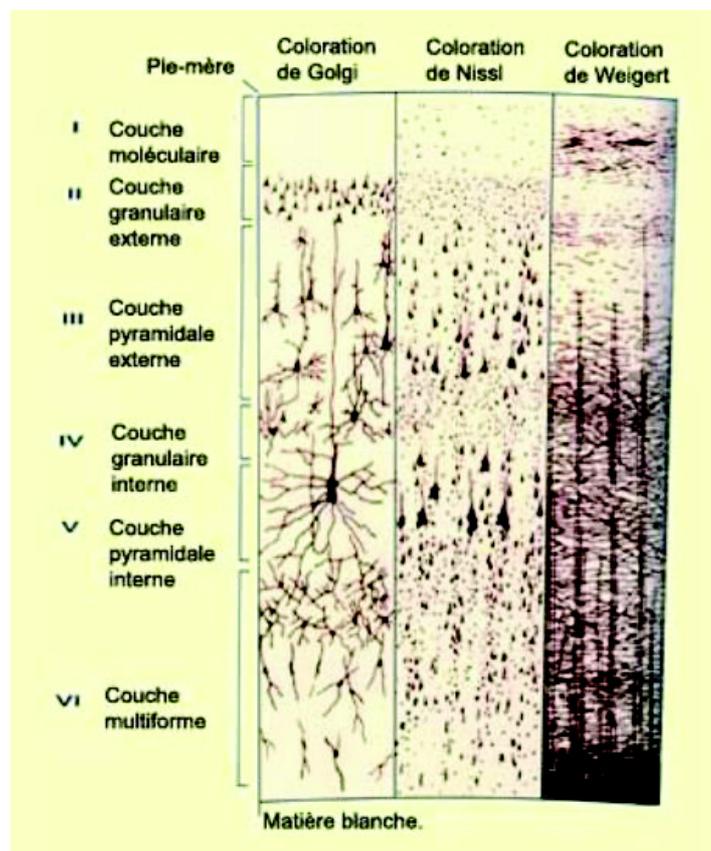


Figure 8 : Couches corticales

Selon la couche corticale, les informations sont afférentes ou efférentes et les neurones sont liés à différentes structures corticales et sous-corticales. Par exemple, les neurones des couches II et III reçoivent les informations sensorielles, et leurs efférences se projettent sur le cortex, tandis que les neurones de la couche V sont le point de sortie des signaux électriques vers les structures sous-corticales impliquées dans le comportement. La mini-colonne est la

plus petite unité fonctionnelle du traitement de l'information. Le centre de la mini-colonne contient les corps cellulaires des neurones, et la périphérie de la mini-colonne, appelée neuropile, est pauvre en cellules et contient des fibres axonales non myélinisées, des arborisations dendritiques et des synapses, et notamment des paquets de fibres verticales appartenant aux interneurons inhibiteurs GABAergiques. Ces paquets de fibres, visibles surtout dans la couche III, sont une source d'inhibition latérale pour les neurones situés au centre, et délimitent les mini-colonnes les unes des autres (**Figure 9**).

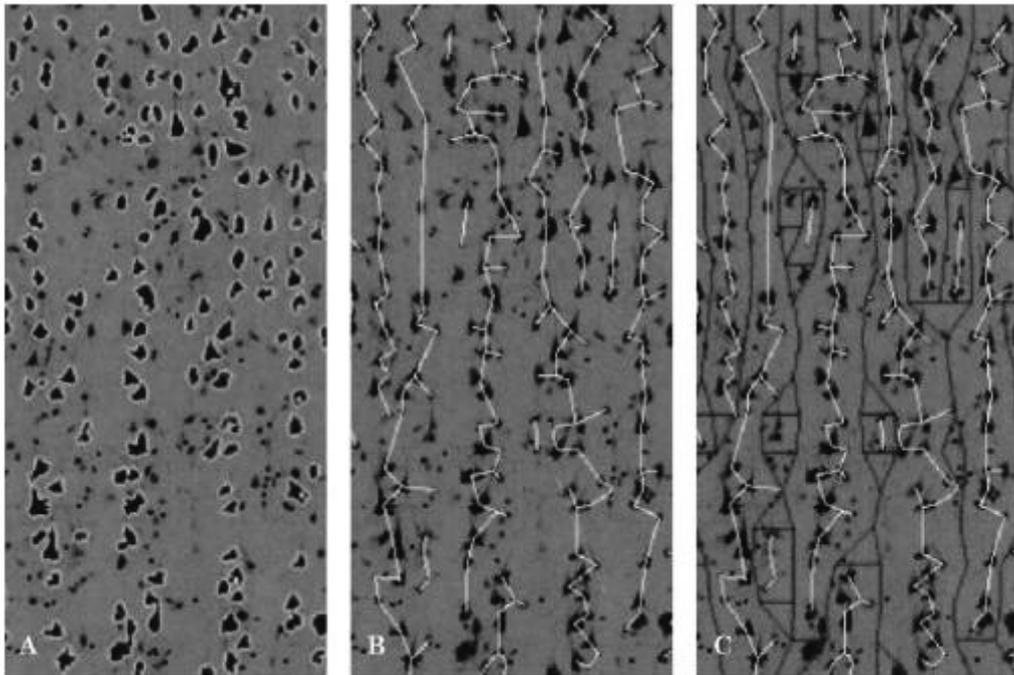


Figure 9 : Mini-colonnes corticales (37)

(A) Mini-colonnes (grossissement x 100). (B) Lignes blanches = centres des mini-colonnes.
(C) Lignes noires = neuropiles.

C'est à l'échelle des mini-colonnes des circuits préfrontaux que s'effectue un tri entre les informations pertinentes et non pertinentes de l'environnement, ainsi que la sélection et la mise en action des réponses comportementales appropriées. Ces mini-colonnes jouent donc un rôle clé dans le cycle allant de la perception à l'action.

Dans les deux premières études anatomo-pathologiques de Casanova et coll., en 2002, 9 cerveaux provenant de sujets avec autisme et 9 cerveaux provenant de sujets sains ont ainsi été observés au microscope (37, 38). Les mini-colonnes étaient plus nombreuses et plus

étroites chez les sujets avec autisme (47 μm contre 53 μm chez les sujets sains), et c'est notamment le neuropile qui était réduit dans cette population (23 μm contre 19 μm). Ces différences ont été retrouvées dans le cortex préfrontal, ainsi que dans deux régions temporales (gyrus temporal moyen et gyrus temporal supérieur). Les mini-colonnes sont plus petites et moins denses chez les sujets avec autisme (donc les cellules sont plus dispersées), et l'espace du neuropile est plus réduit en périphérie. Cette diminution de l'espace contenant des structures inhibitrices (interneurones GABAergiques) pourrait résulter en un déficit d'inhibition et un "bruit de fond" cortical plus élevé. Selon cette hypothèse, les sujets avec autisme pourraient vivre un état chronique de déséquilibre de la balance excitation/inhibition en faveur d'une surexcitabilité corticale, et montrer des anomalies comportementales témoignant de cette surexcitabilité ou visant à la diminuer. Dans une revue de la littérature en 2003, Casanova et coll. listent les arguments connus en faveur d'anomalies GABAergiques dans l'autisme : la diminution des taux plasmatiques de GABA dans le plasma et dans l'urine, des anomalies du gène codant pour la reeline (glycoprotéine impliquée dans la régulation de la transmission GABAergique) et la diminution du taux de cette protéine dans différents tissus, des anomalies du bras long du chromosome 15 (contenant un ensemble de gènes codant pour des sous-unités du récepteur GABAergique), l'effet paradoxal des benzodiazépines chez les sujets avec autisme (affinité de ces molécules pour le récepteur GABAergique), une liaison réduite au récepteur GABAergique dans l'hippocampe, et enfin la prévalence élevée de crises d'épilepsie dans cette population (déficit des signaux inhibiteurs GABAergiques) (39). Casanova et coll. ont ensuite répliqué leurs résultats dans une nouvelle étude anatomo-pathologique chez 6 sujets avec autisme et 6 sujets contrôles. Là encore, des différences significatives dans l'architecture des mini-colonnes ont été retrouvées, dans le cortex préfrontal antérieur (impliqué dans la planification) et dans le gyrus cingulaire antérieur (impliqué dans le contrôle exécutif) (40). Enfin, dans une revue de la littérature en 2014 (41), Opris et Casanova ont rappelé les résultats de ces études anatomo-pathologiques et les ont mis en lien avec les résultats des études d'excitabilité neuronale que nous allons maintenant décrire.

4.3. Etude de l'excitabilité neuronale

D'un point de vue neurobiologique et électrophysiologique, les TSA seraient sustentés par des anomalies de la voie GABAergique résultant en un déséquilibre de la balance excitation/inhibition. La prévalence de l'épilepsie est plus élevée chez les personnes avec TSA

(30%) que dans la population générale (1%), et des anomalies de l'EEG (électro-encéphalographie) sont présentes chez 60% des sujets avec TSA qui n'ont pas d'épilepsie. Il est aujourd'hui généralement accepté que les symptômes présents dans les TSA sont le résultat d'anomalies du développement neurologique, et notamment de la connectivité, de la balance excitation/inhibition et de la plasticité synaptique ou neuroplasticité. Nous avons déjà vu que l'étiologie exacte du TSA est inconnue chez la plupart des sujets avec TSA, et qu'il s'agit plus probablement d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Les études récentes se sont focalisées sur le rôle d'anomalies de l'excitabilité corticale (42).

Les études d'EEG rapportent spécifiquement un haut niveau d'excitation corticale, disproportionné par rapport au niveau de l'inhibition. De multiples études post-mortem retrouvent une diminution des récepteurs GABAergiques (inhibiteurs), ainsi qu'une diminution des enzymes synthétisant le GABA (GAD - ou *glutamic acid decarboxylase* - 65 et 67). Les études récentes de neurostimulation sur les souris montrent qu'un déséquilibre de la balance excitation/inhibition en faveur de l'excitation au niveau du cortex préfrontal résultait en un comportement autistique, et que l'élévation compensatoire des facteurs inhibiteurs permettait d'amender partiellement les déficits sociaux induits par le déséquilibre excitation/inhibition. La neuromodulation de l'excitabilité corticale du cortex préfrontal paraît donc être une cible potentielle pour les études de l'excitabilité neuronale dans les TSA, et pour les applications cliniques de la neurostimulation. Ces études indiquent que les sujets avec TSA ont un niveau insuffisant d'inhibition.

La première étude que nous allons décrire est une étude de TMS (*Transcranial Magnetic Stimulation*) découlant des travaux de Casanova sur les anomalies anatomo-pathologiques des TSA. En 2009, Sokhadze et coll. ont utilisé la TMS et l'EEG pour étudier les potentiels évoqués et l'activité gamma induite chez 13 sujets avec TSA et 13 sujets contrôles, au cours d'une tâche de discrimination visuelle (choix entre des stimuli cibles et des stimuli non-cibles) (43). Comparés aux sujets contrôles, les sujets avec TSA montraient une plus grande amplitude des potentiels évoqués d'intérêt (onde frontale P300 notamment, reflétant l'activité électrique lors d'une prise de décision), et cette différence était marquée pour les stimuli non-cibles plutôt que pour les stimuli cibles. Les erreurs au test de discrimination visuelle, supérieures dans ce groupe, découlaient donc d'une augmentation de la réponse aux stimuli non-cibles, qui pourrait résulter d'un défaut d'inhibition. A l'EEG, on retrouvait chez les sujets avec TSA une augmentation de puissance dans la bande gamma (liée à la perception visuelle

et à l'intégration cognitive) en réponse aux stimuli non-cibles, par rapport aux sujets contrôles. Chez les sujets contrôles, il existe en fait une diminution de puissance dans la bande gamma en réponse à un stimulus non-cible, par rapport à un stimulus cible. Chez les sujets avec TSA, il n'y a aucune différence de puissance dans les réponses entre stimulus cible et stimulus non-cible. Ici, **la réponse aux signaux non pertinents est supérieure et disproportionnée chez les sujets avec TSA, pouvant résulter d'un défaut d'inhibition au niveau cortical.**

Plus récemment, Enticott et coll. ont étudié l'inhibition corticale et l'excitabilité dans l'autisme sans retard mental et le syndrome d'Asperger (44). Il s'agit également d'une étude de TMS. L'étude a porté sur 11 sujets avec un autisme sans retard mental (HFA), 14 sujets avec un syndrome d'Asperger et 11 sujets contrôles. L'inhibition corticale motrice et l'excitabilité ont été analysées en réponse à un paradigme de stimulation par TMS. Les réponses à la TMS étaient enregistrées par électromyographie (EMG). L'inhibition corticale était significativement réduite chez les sujets HFA par rapport aux deux autres groupes (sujets avec SA et sujets contrôles), suggérant des anomalies de l'activité des récepteurs GABAergiques.

Au total, il n'y a pas d'anomalies morphologiques décelables à l'origine des TFE chez les sujets avec autisme, mais plutôt des anomalies d'activation des aires cérébrales impliquées dans les FE, et notamment le cortex préfrontal. Au niveau microscopique, on retrouve des altérations des structures inhibitrices corticales, résultant en un défaut d'inhibition et en un déséquilibre de la balance excitation/inhibition en faveur de l'excitation chez ces sujets.

5. Les moyens thérapeutiques

5.1. Remédiation cognitive

Les interventions ciblant les compétences sociales sont les plus répandues, et elles améliorent également les FE. Stichter et coll. ont étudié en 2010 l'effet d'une intervention ciblant les compétences sociales sur les TFE chez 27 collégiens (11-14 ans) avec un autisme de haut niveau ou un syndrome d'Asperger (45). L'intervention consistait en 20 séances d'une heure, au rythme de deux séances par semaine pendant 10 semaines. Les habiletés sociales étaient améliorées, mais le score à une échelle comportementale des FE, la BRIEF (Behavior

Rating Inventory of Executive Function), et à un test de résolution de problèmes, l'étaient également.

Pour ce qui est de la remédiation cognitive, c'est un autre moyen plus spécifique pour améliorer les FE chez les sujets avec autisme. Elle montre des résultats intéressants chez les enfants et les adolescents. En 2014, Kenworthy et coll. ont publié une étude de l'efficacité d'une intervention de remédiation cognitive ciblant les FE, en la comparant avec une intervention ciblant les compétences sociales (46). L'intervention ciblant les FE, appelée "Unstuck and On Target" (UOT), vise particulièrement l'intolérance au changement, la flexibilité, la réalisation de buts et la planification. Il s'agit d'un programme cognitivo-comportemental ayant lieu à l'école (par groupe de 3 à 6 élèves) et au domicile, qui demande une formation des parents et des professeurs. L'intervention se déroule sur une année scolaire et comprend 28 séances de 30 à 40 mn à l'école et des exercices de mise en pratique à la maison. L'étude de Kenworthy porte sur 67 enfants avec un TSA (47 pour l'UOT et 20 pour l'intervention ciblant les compétences sociales). L'efficacité de l'UOT est meilleure que l'intervention sur les compétences sociales pour la résolution de problèmes, la flexibilité et l'amélioration des scores à la BRIEF. De plus, son efficacité pour l'amélioration des compétences sociales est égale à celle de l'intervention ciblant ces compétences, ce qui peut être expliqué par le lien retrouvé dans d'autres études entre les FE et la théorie de l'esprit, qui permet de reconnaître un état mental chez soi ou chez un autre.

Enfin, une étude de 2011 s'est intéressée à l'utilisation de l'*exergaming* pour améliorer les FE chez les enfants et les adolescents avec autisme (47). Il s'agit d'un exercice à la fois mental et physique liant des mouvements d'activité physique au contrôle d'un jeu vidéo, utilisant des dispositifs tels que la Wii® ou la Kinect®. Cette étude pilote décrit deux protocoles d'*exergaming* (un jeu de danse et un jeu de cyclisme) conduits chez 22 enfants et adolescents avec autisme (12 pour le jeu de danse et 10 pour le jeu de cyclisme). Chacun des protocoles était contrôlé par cross-over contre une intervention neutre (le visionnage d'une vidéo). Les fonctions exécutives étaient testées avant et après 20 mn d'utilisation du jeu (ou le visionnage de la vidéo), et les sujets étaient également filmés pendant 5 mn avant et après la séance pour permettre la passation d'une échelle des comportements répétitifs et restreints administrée par un observateur aveugle à la condition. Les tests des fonctions exécutives ont été améliorés après chaque protocole par rapport à la condition contrôle, et le score à l'échelle des comportements répétitifs et restreints a diminué significativement après la séance

d'*exergaming* dans les deux groupes. Cet exercice, attractif pour les enfants, pourrait être utilisé pour diminuer les TFE et les troubles du comportement dans une population avec autisme.



Figure 10 : Exemples de dispositifs d'*exergaming*

Il n'existe cependant aucune étude de programme de remédiation cognitive ciblant les FE chez les adultes avec autisme. De plus, ces programmes demandent beaucoup de temps, de moyens et ne sont pas disponibles dans toutes les régions.

5.2. Neurostimulation

En se basant sur les résultats qui montrent des anomalies corticales de la balance excitation/inhibition pouvant expliquer les TFE chez les sujets avec autisme, l'équipe de Sokhadze a utilisé une technique de neurostimulation, la rTMS (pour *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, en français Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive) pour rétablir cette balance et ainsi améliorer les FE dans une population avec autisme, et plus particulièrement dans le domaine du traitement de l'information visuelle. La rTMS est une technique de neurostimulation non invasive, dans laquelle une bobine magnétique est appliquée au niveau du cuir chevelu pour stimuler l'aire cérébrale en regard. Une stimulation à basse fréquence (≤ 1 Hz) inhibe l'activité de l'aire cérébrale ciblée, tandis qu'une stimulation à haute fréquence (> 1 Hz et jusqu'à 20 Hz) augmente son activité. Le fonctionnement de la rTMS sera expliqué de manière plus détaillée dans la partie I.B.1.

Les TFE dans l'autisme étant liés à un déficit d'inhibition corticale entraînant une hyperexcitabilité dans les aires cérébrales impliquées dans les FE, l'équipe de Sokhadze a

utilisé la rTMS à basse fréquence ciblant le CPFDL dans différents protocoles et a mesuré son impact sur le traitement de l'information visuelle. Les paramètres étudiés sont ceux de la neuroexcitabilité, mesurés par EEG (potentiels évoqués, activité gamma). Nous avons déjà vu que parmi les potentiels évoqués, l'onde frontale P300, qui est la plus souvent étudiée, reflète l'activité électrique lors d'une prise de décision. L'activité gamma est quant à elle liée à la perception visuelle et à l'intégration d'une information. Chez les sujets avec autisme, l'onde P300 et l'activité gamma ont tendance à être non discriminatives, c'est à dire de même niveau pour les informations pertinentes et pour les informations non pertinentes. Dans leur étude de 2009, Sokhadze et coll. ont mesuré ces paramètres lors d'une tâche de discrimination visuelle (choix de stimuli cibles parmi des stimuli non-cibles), avant et après un traitement par rTMS, dans un groupe de 13 sujets avec autisme (âge entre 12 et 27 ans) et dans un groupe contrôle (43). La rTMS ciblait le CPFDL gauche et était délivrée à basse fréquence (0.5 Hz), deux fois par semaine pendant 3 semaines. Chez les sujets avec autisme, l'onde frontale P300 avait une amplitude augmentée et la puissance dans la bande gamma était supérieure par rapport aux sujets contrôles, notamment en réponse aux stimuli non-cibles. Après le protocole de rTMS, l'amplitude de l'onde frontale P300 et la puissance dans la bande gamma en réponse aux stimuli non-cibles étaient diminuées chez les sujets avec autisme, résultant en une diminution du nombre d'erreurs de reconnaissance au test de discrimination visuelle.

L'année suivante, Baruth et coll. ont testé un autre protocole de rTMS, avec le même test de discrimination visuelle (48). Seules les oscillations gamma étaient ici analysées. Dans cette étude, le protocole comprenait 12 sessions de rTMS à basse fréquence (1 Hz) au rythme d'une session par semaine. Les 6 premières sessions ciblaient le CPFDL gauche et les 6 suivantes ciblaient le CPFDL droit. L'étude a été menée chez 25 sujets avec autisme et 20 sujets sains, avec un âge compris entre 9 et 26 ans. Cette fois-ci, c'est la réponse aux stimuli cibles qui était améliorée par la rTMS. En effet, l'activité gamma était significativement augmentée en réponse à ces stimuli après le protocole de rTMS, entraînant une amélioration de l'activité gamma discriminatoire entre stimuli pertinents et non pertinents, et là encore une diminution des erreurs de reconnaissance au test de discrimination visuelle.

Enfin, en 2014 Sokhadze et coll. ont ajouté à l'étude de l'onde frontale P300 celle d'autres potentiels évoqués frontaux (N100, N200) et de l'onde d'erreur ERN (*Error Related Negativity*, marqueur de la fonction de correction) (49). La tâche de discrimination visuelle était toujours la même, et la population étudiée était constituée de sujets avec un autisme sans

retard mental ou un syndrome d'Asperger (27 dans le groupe rTMS et 27 dans le groupe contrôle, avec un âge compris entre 9 et 21 ans). Le protocole de traitement consistait en 18 sessions hebdomadaires de rTMS à basse fréquence (1 Hz) : la cible était le CPFDL gauche lors des 6 premières sessions, puis le CPFDL droit lors des 6 sessions suivantes, et enfin les CPFDL gauche et droit lors des 6 dernières sessions. Les sujets du groupe rTMS ont montré un taux d'erreurs plus bas, et un processus de traitement de l'information plus efficace grâce à une diminution globale de l'amplitude des ondes frontales en réponse aux stimuli, plus marquée dans la réponse aux stimuli non-cibles que dans la réponse aux stimuli cibles. De plus, on retrouvait dans ce groupe une diminution de la latence et une augmentation de la négativité de l'onde d'erreur ERN au cours des erreurs de reconnaissance, reflétant une amélioration du contrôle de l'erreur et de la fonction de correction.

Ces études montrent qu'une tâche de discrimination visuelle, modélisant la prise de décision dans une situation nouvelle et faisant donc appel aux fonctions exécutives, **peut être améliorée par la neurostimulation chez des sujets avec autisme, que ce soit chez les enfants ou chez les adultes.**

B. La neurostimulation dans les fonctions exécutives

1. rTMS dans les fonctions exécutives

1.1. Mécanisme

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS pour *Transcranial Magnetic Stimulation*) est un outil majeur du champ de la neurostimulation non invasive depuis son introduction par Barker et coll. en 1985 (50). Elle fonctionne selon le principe de Faraday d'induction électromagnétique : la transmission d'une brève impulsion électrique à travers des boucles de fil de cuivre (constituant la bobine magnétique) donne naissance à un champ magnétique fluctuant perpendiculaire au plan de la bobine, qui à son tour induit un champ électrique perpendiculaire au champ magnétique. De cette façon, le champ magnétique est utilisé pour pénétrer des structures hautement résistantes, telles que la boîte crânienne, tandis que le champ électrique généré secondairement entraîne une activation neuronale localisée en regard de la bobine et sur une profondeur de 1 cm environ (51).

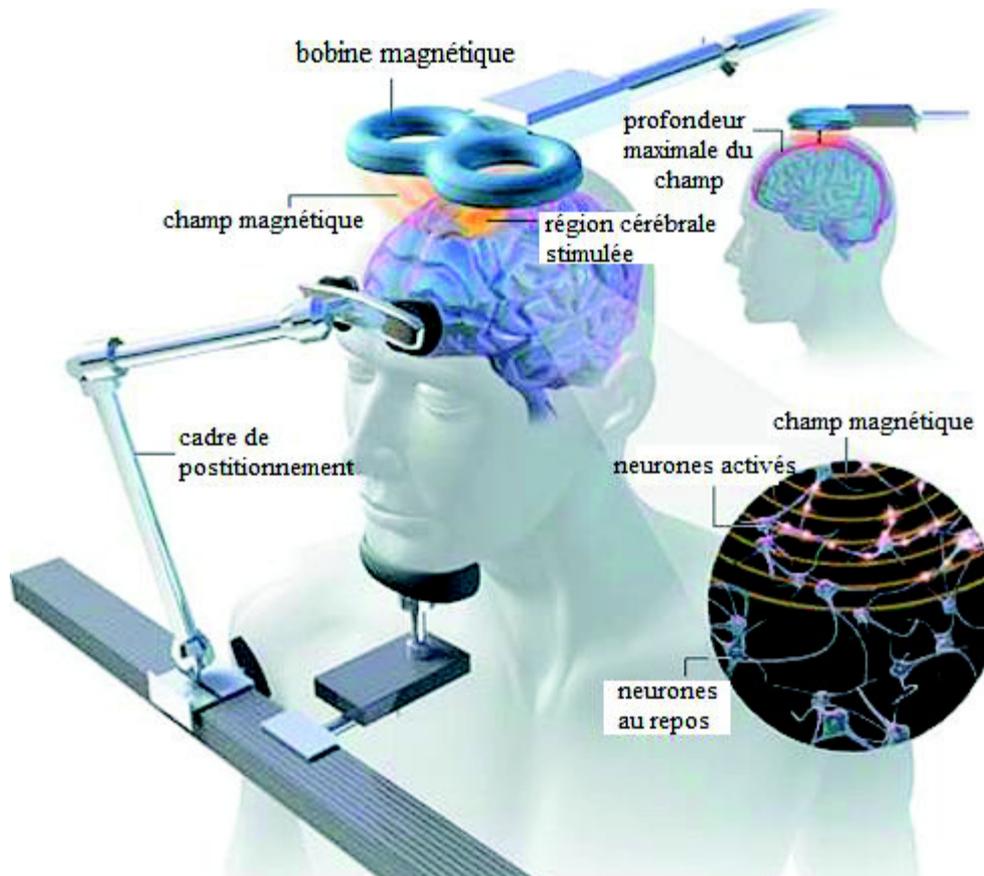


Figure 11 : Dispositif de TMS

La TMS fournit un moyen de mesurer et moduler l'excitabilité des voies cortico-corticales et cortico-spinales (52) et est communément appliquée au cortex moteur chez l'humain pour induire l'activation d'un muscle cible, qui peut être visualisée électrophysiologiquement par les potentiels évoqués moteurs (PEM). La TMS appliquée par paires d'impulsions séparées par un intervalle donné (*paired-pulse* TMS ou TMS double choc) permet d'analyser plus précisément l'excitabilité spécifique au cortex cérébral (53) et d'obtenir notamment plusieurs mesures explorant l'inhibition corticale, à savoir l'inhibition intra-corticale à court intervalle (SICI pour *short-interval intracortical inhibition*), l'inhibition intra-corticale à long intervalle (LICI pour *long-interval intracortical inhibition*) et la période de silence cortical (CSP pour *cortical silent period*), qui peuvent fournir des informations clés sur le fonctionnement des voies inhibitrices GABA_A et GABA_B (54). Les mesures par TMS simple et double choc ont été évaluées dans des pathologies neurologiques variées telles que l'épilepsie, l'accident vasculaire cérébral ou le traumatisme crânien, soulignant leur potentiel dans la contribution au domaine du diagnostic clinique (51).

La TMS ne permet pas seulement l'évaluation de l'excitabilité corticale, mais lorsqu'elle est appliquée de manière répétitive, appelée alors rTMS (pour *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* ou stimulation magnétique transcrânienne répétitive), elle peut également être utilisée pour modifier l'excitabilité neuronale par les mécanismes de la potentialisation à long terme (LTP pour *long-term potentiation*) et de la dépression à long terme (LTP) (55). Ces effets durent au-delà du train de stimulation lui-même et sont affectés par l'intensité et la durée de la stimulation, ainsi que par l'état d'activation de base de la région cérébrale stimulée (56). Ces modifications de l'excitabilité neuronale ont un important potentiel thérapeutique dans les maladies neuropsychiatriques caractérisées par une sur- ou une sous-activation de certaines régions cérébrales (57).

Les protocoles de rTMS sont définis par la fréquence et le schéma de stimulation. Chez la plupart des sujets, la rTMS à basse fréquence (entre 0,2 et 1 Hz) entraîne une réduction de l'excitabilité dans la région cérébrale ciblée, alors que la rTMS à haute fréquence (entre 5 et 20 Hz) augmente le plus souvent l'excitabilité corticale (58). Cependant, la plupart des études ont été réalisées sur le cortex moteur. Dans le domaine de la cognition, il est important de noter que la rTMS à haute fréquence augmente l'inhibition corticale médiée par le GABA (SICI) et la période de silence cortical (59). Cet effet neurophysiologique pourrait expliquer les effets facilitants de la rTMS sur la cognition car les performances intellectuelles et le fonctionnement cognitif sont liés aux processus inhibiteurs corticaux et à la synchronisation de l'activité neuronale, qui dépendent en grande partie des interneurons GABAergiques.

Les multiples études de rTMS dans les deux dernières décennies ont montré que cette technique était raisonnablement sûre, avec des effets secondaires bénins lorsque les recommandations de sécurité sont respectées (60). Les effets secondaires les plus fréquents sont des céphalées bénignes répondant aux antalgiques de palier 1, une douleur ou des paresthésies localisées dans la région de stimulation, une douleur de la nuque, des douleurs dentaires, des modifications transitoires de l'audition et des syncopes. La survenue d'une crise d'épilepsie est un effet secondaire grave possible, mais il s'agit d'un phénomène très rare lorsque les investigateurs adhèrent strictement aux recommandations de sûreté (61).

1.2. Utilisation dans l'autisme

Le potentiel de cette technique de neurostimulation dans le champ de l'autisme est exploré depuis les années 2000 dans plusieurs laboratoires autour du monde. Sur le plan

thérapeutique, des études récentes ont rapporté l'efficacité de protocoles de rTMS à basse fréquence et à haute fréquence dans les troubles du spectre autistique (62). Différentes régions cérébrales et différents symptômes ont été ciblés : le CPFDL pour améliorer l'irritabilité, les comportements restreints et répétitifs et les troubles des fonctions exécutives, le cortex moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire pour améliorer les troubles du comportement moteur, le cortex préfrontal médian pour améliorer la théorie de l'esprit, et le cortex prémoteur pour améliorer la production verbale et la coordination œil-main. Il est important de noter que plutôt que de modifier l'ensemble du phénotype des troubles du spectre autistique, la TMS semble pouvoir cibler spécifiquement différents groupes de symptômes liés chacun à une altération dans le fonctionnement d'une aire cérébrale ou d'un réseau cortical donné.

Les études retrouvant une amélioration des troubles des fonctions exécutives sont des études de rTMS à basse fréquence ciblant le CPFDL et diminuant ainsi l'excitabilité corticale de cette région. Elles ont été menées par les équipes de Sokhadze et de Casanova. Ce paradigme a été choisi pour répondre à l'hypothèse d'un déficit d'inhibition corticale résultant d'anomalies des mini-colonnes retrouvées chez les individus avec autisme (39). Trois de ces études ont déjà été décrites dans la partie A.5. (43, 48, 49). Les paramètres cliniques et de neuroexcitabilité étudiés montraient que la rTMS à basse fréquence (0,5 à 1 Hz) chez des enfants, des adolescents et des adultes avec un autisme sans retard mental ou un syndrome d'Asperger améliorait la prise de décision dans une tâche de discrimination visuelle, en diminuant la réponse aux stimuli non-cibles et/ou en augmentant la réponse aux stimuli cibles, ainsi qu'en améliorant le contrôle de l'erreur et la fonction de correction. Les résultats concernant l'efficacité de la rTMS sur ces deux derniers paramètres, qui ensemble forment le contrôle exécutif, important dans la prise de décision mais aussi dans les processus d'apprentissage, ont été répliqués dans une étude de la même équipe en 2012 (63). Cette étude a été menée chez 40 sujets avec autisme, avec un âge compris entre 9 et 21 ans. Un groupe de 20 patients recevait le traitement par rTMS tandis que le groupe contrôle constitué des 20 autres sujets était inscrit sur une liste d'attente. Le protocole de rTMS comprenait 12 séances de rTMS à basse fréquence (1 Hz) d'une durée de 10 mn chacune, à raison d'une séance par semaine, ciblant le CPFDL gauche les 6 premières semaines puis le CPFDL droit lors des 6 semaines suivantes. Le test de discrimination visuelle utilisé était le même que dans les trois études déjà décrites (choix de stimuli visuels cibles parmi des stimuli non-cibles). Les paramètres étudiés étaient la latence et l'amplitude de l'onde d'erreur ERN (*Error-Related Negativity*), un potentiel évoqué qui survient entre 20 et 150 ms après une réponse incorrecte, ainsi que la modification

du temps de réaction après une erreur, qui augmente en effet lorsque l'erreur est reconnue et prise en compte par le sujet. Ces deux paramètres reflètent la fonction de correction, l'altération de cette fonction dans l'autisme correspondant à une latence augmentée de l'onde d'erreur ERN et à une absence ou une diminution du ralentissement du temps de réaction post-erreur par rapport aux sujets sains (64). Les résultats de l'étude montrent une diminution significative du taux d'erreurs au test de discrimination visuelle après le traitement par rTMS, corrélée à un ralentissement du temps de réaction post-erreur montrant donc une meilleure prise en compte de celles-ci, ainsi qu'à une diminution de la latence et à une augmentation de la négativité de l'onde d'erreur ERN dans le groupe rTMS par rapport au groupe contrôle. Le contrôle exécutif est donc ici amélioré par la rTMS à basse fréquence.

Au total, les études de rTMS concernant son utilisation pour l'amélioration des fonctions exécutives dans l'autisme sont des études de rTMS à basse fréquence ciblant le CPFDL.

Elles montrent une efficacité sur la prise de décision dans un contexte précis de test de discrimination visuelle, reposant sur le rétablissement de la balance excitation/inhibition au niveau neurophysiologique et sur l'amélioration de la fonction de correction. En revanche, l'efficacité sur d'autres tests des fonctions exécutives ciblant par exemple la planification ou la flexibilité mentale n'a pas été évaluée dans ces études.

2. tDCS dans les fonctions exécutives

2.1. Historique

La stimulation transcâniennne à courant continu (tDCS pour *transcranial Direct Current Stimulation*) est une autre technique majeure de neurostimulation non invasive, d'essor plus récent que la rTMS. La plupart des études concernant cette technique ont en effet été publiées depuis les années 2000. Pourtant, l'utilisation de l'électricité comme traitement est très ancien. Ainsi, c'est un médecin romain nommé Scribonius Largus qui cite le premier dans ses *Compositiones* en 47 après JC l'utilisation d'un poisson électrique, appelé torpille ou encore "raie électrique", dans le traitement de la douleur (cité par 65). Mais ce n'est qu'à la fin du XIIIème siècle qu'eurent lieu les premières expérimentations concernant les effets de l'électricité sur l'animal : il s'agit des expériences de Galvani et de Volta qui font se mouvoir les membres inférieurs d'un cadavre de grenouille en appliquant un courant électrique directement sur les nerfs (cités par 66). A la suite de ces expériences, la première utilisation

thérapeutique d'un courant électrique continu est relatée en 1804, lorsque le médecin italien Aldini traite ainsi avec succès un patient atteint de mélancolie (cité par 67).

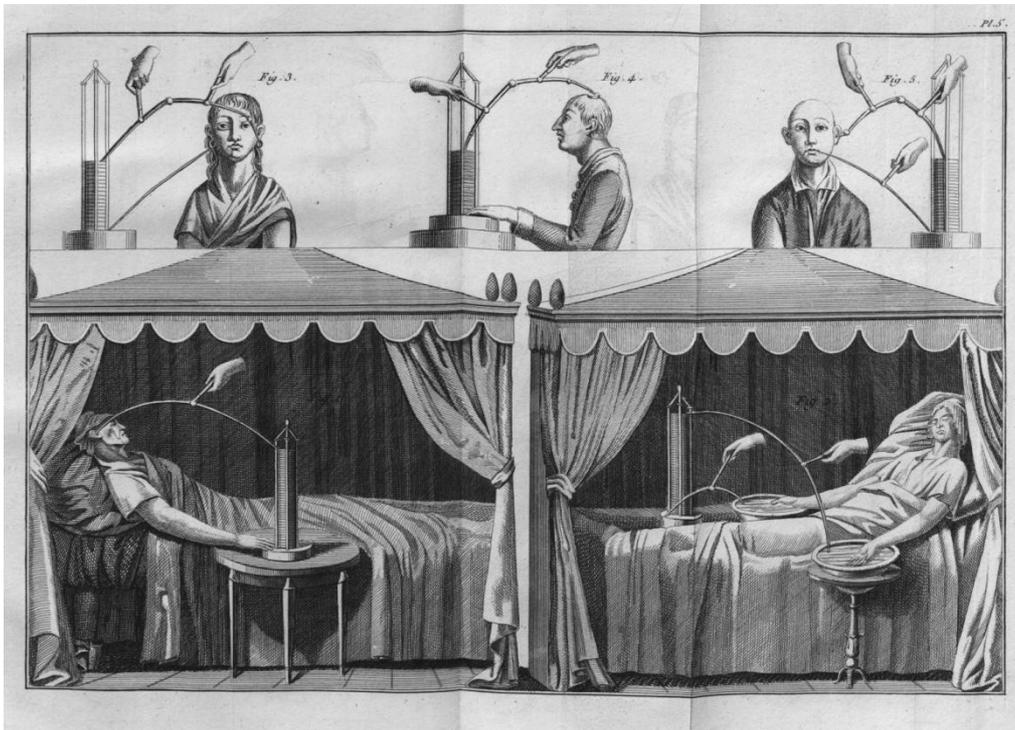


Figure 12 : Dispositif utilisé par Aldini pour le traitement de la mélancolie

Par la suite, les travaux sur la stimulation électrique par courant continu sont délaissés au profit de la découverte de l'électroconvulsivothérapie (ECT). C'est en 1960 que réapparaissent des études sur l'effet de la tDCS. Il est alors montré qu'elle permet de moduler l'excitabilité corticale (68) et les paramètres physiques de propagation du courant électrique à travers la boîte crânienne sont étudiés (69). Mais dans les années suivantes la tDCS est de nouveau mise de côté dans le contexte du développement rapide et important des médicaments psychotropes. C'est depuis le début des années 2000 que la tDCS comme outil thérapeutique est de plus en plus étudiée. Cet essor a été permis par des techniques relativement récentes telles que la TMS et l'IRM fonctionnelle qui ont contribué à la compréhension de ses mécanismes d'action au niveau cérébral, et par les premières études de sécurité qui ont montré l'absence d'effets indésirables graves de la tDCS. Ses effets ont alors été étudiés chez des volontaires sains et dans diverses affections neurologiques et psychiatriques, et font l'objet actuellement d'essais cliniques dans des domaines variés tels que le traitement de la dépression, des hallucinations dans la schizophrénie ou encore de la maladie de Parkinson.

2.2. Mécanisme

La tDCS module l'excitabilité cérébrale via l'application d'un courant électrique continu de faible intensité (0,5 à 2 mA) à travers des électrodes placées sur le crâne (70). Ce courant, par ses effets sur les potentiels de repos membranaires, peut entraîner l'augmentation ou la diminution de l'excitabilité neuronale selon la polarité et la localisation des électrodes (54). Les études de Nitsche et coll. du début des années 2000 ont d'abord démontré la capacité de la tDCS à moduler l'excitabilité au niveau du cortex moteur (71). La tDCS anodale a pour effet d'augmenter l'excitabilité, évaluée par les amplitudes de potentiels évoqués moteurs obtenus par des impulsions de TMS. Dans la plupart des études, l'excitabilité corticale est augmentée au niveau de l'anode et diminuée au niveau de la cathode. La tDCS modifie l'activité neuronale spontanée, au contraire de la TMS qui entraîne directement une activation neuronale en créant un potentiel d'action (72). Les effets de la tDCS perdurent après la stimulation et leur durée dépend de l'intensité et de la durée d'application du courant continu (73). Les études suggèrent que des sessions de tDCS répétées de manière hebdomadaire pourraient augmenter la durée des effets obtenus sur le comportement (74).



Figure 13 : Dispositif de tDCS

Les effets à court terme de la tDCS sont dus à des mécanismes non synaptiques, par dépolarisation des potentiels de repos membranaires (75). Les effets à long terme, eux, sont dus à des mécanismes dépendants du récepteur NMDA (récepteur du glutamate) tels que la potentialisation à long terme (LTP pour *long-term potentiation*) et la dépression à long terme (LTD pour *long-term depression*). Liebetanz et coll. ont analysé le caractère dépendant des

effets de la tDCS vis-à-vis des voies de signalisation glutamatergiques et des modifications des potentiels membranaires (76). Ils ont observé que le dextrométhorphan, un antagoniste du récepteur NMDA, pouvait inhiber les effets d'une stimulation anodale ou cathodale, alors que la carbamazépine, qui bloque les canaux sodiques, altère uniquement les effets de la stimulation anodale, suggérant ainsi une dépendance plus spécifique des effets de la tDCS à la dépolarisation du potentiel membranaire au niveau de l'anode. L'ensemble de ces données montre que les effets qui persistent après la stimulation par tDCS sont plutôt de type plasticité synaptique usage-dépendante, c'est-à-dire les mécanismes de potentialisation et de dépression à long terme.

La sécurité d'utilisation de la tDCS est maintenant bien démontrée, car les nombreuses études réalisées n'ont jamais retrouvé d'effet indésirable durant dans le temps, ni d'effet indésirable sévère (et notamment pas de survenue de crise d'épilepsie). Nitsche et Paulus ont mesuré la NSE (énolase neurospécifique), un marqueur de souffrance cérébrale, après 13 mn de tDCS à 1 mA et n'ont pas retrouvé de modification de son taux (73). Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont la fatigue (35 %), des céphalées d'intensité légère (11,8 %), des nausées (2,9 %), l'apparition de phosphènes en début et fin de stimulation et des fourmillements (70,6 %), des démangeaisons (30,4 %) et/ou une rougeur transitoires au niveau des électrodes (77, 78).

La tDCS présente donc de multiples avantages. Il s'agit d'une technique non invasive, qui ne nécessite pas d'anesthésie ni de sédation. Elle est bien tolérée et présente peu d'effets indésirables. Le dispositif de tDCS est de petite taille, ce qui lui permet d'être déplacé, par exemple dans la chambre du patient ou même à son domicile. Le fait que les sensations ressenties (picotements, fourmillement) par le patient disparaissent quelques secondes après le début de la stimulation rend aisée la mise en place d'études contrôlées ; en effet, dans les groupes placebo, la stimulation est en général débutée puis arrêtée après les 30 premières secondes. La tDCS permet de cibler deux régions corticales simultanément du fait des deux électrodes. Enfin, il s'agit d'une technique de neurostimulation peu onéreuse et qui ne nécessite pas d'outil de neuronavigation, ce qui facilite son utilisation par rapport à la rTMS.

2.3. Utilisation dans un modèle animal

Les effets de la tDCS ont été examinés dans des modèles animaux. Des études sur la souris ont montré que la tDCS appliquée sur le cortex moteur primaire modifiait l'excitabilité

des voies motrices, évaluée par les potentiels évoqués moteurs, de la même façon que chez l'humain, c'est à dire que les effets dépendaient de la polarité des électrodes (79). Chez le rat, la tDCS a été utilisée pour évaluer son effet anticonvulsivant dans un modèle d'épilepsie (80) ou pour examiner les limites de sécurité de la tDCS cathodale (81). Les données électrophysiologiques obtenues in vitro par l'examen de tranches d'hippocampe de rat montrent que la stimulation à courant continu module l'activité neuronale et modifie l'excitabilité du réseau neuronal à court et à long terme (82). Dans une étude d'IRM fonctionnelle, une intensité de signal significativement augmentée dans le cortex frontal après une stimulation par tDCS anodale a montré que celle-ci induisait une activation neuronale dans cette région (83).

Il existe une corrélation en "U inversé" entre les fonctions cognitives basées dans le cortex préfrontal et le niveau de catécholamines dans cette région, qui reflète le niveau d'activité : ce sont des niveaux modérés d'activité dans les réseaux préfrontaux qui entraînent une performance optimale de la mémoire de travail (84). Les modifications de l'excitabilité induites par la tDCS permettent d'évaluer un lien causal entre l'activité préfrontale et la performance dans des tâches cognitives spécifiques. Suite à leur étude de 2009 (85) qui avait montré chez l'humain une amélioration des fonctions exécutives par la tDCS dépendante de la polarité des électrodes et de la phase d'apprentissage (la tDCS cathodale améliorait les performances en phase d'acquisition et de consolidation précoce et la tDCS anodale améliorait les performances dans les sessions d'apprentissage plus tardives), Dockery et coll. ont cherché à répliquer ce résultat chez le rat, en utilisant un test d'évitement permettant d'évaluer la mémoire de travail et la fonction d'apprentissage (86). Deux groupes de rats recevaient 3 sessions de 30 mn de tDCS au niveau du cortex frontal. Il s'agissait de tDCS cathodale dans l'un des groupes et de tDCS anodale dans l'autre groupe. A la suite de ces sessions, les rats étaient mis en situation de test lors d'une tâche d'évitement qui évaluait leur mémoire de travail visuo-spatiale et leurs capacités d'apprentissage. Les résultats n'ont pas montré d'effet de la tDCS à court terme, c'est à dire immédiatement après les sessions. En revanche, au cours du suivi, à J21, une amélioration significative de l'efficacité à la tâche d'évitement et au maintien des apprentissages lors d'une tâche nouvelle était retrouvée dans le groupe qui avait reçu la tDCS cathodale, par rapport au groupe de rat contrôle. Ces résultats montrent donc le bénéfice d'une excitabilité diminuée par la tDCS cathodale appliquée au niveau du cortex frontal sur la cognition chez le rat.

2.4. Utilisation chez des volontaires sains

Plusieurs études récentes ont analysé l'effet de la tDCS sur les fonctions exécutives chez des volontaires sains. En 2009, Dockery et coll. ont utilisé le test de la Tour de Londres, un test de planification, pour évaluer l'effet de séances de tDCS ciblant le CPFDL gauche chez 24 volontaires sains (85). Il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée contre placebo, réalisée en simple aveugle avec un protocole croisé, chaque sujet étant son propre témoin. Chacun d'entre eux recevait ainsi 3 sessions de 15 mn de tDCS à 1 mA et passait le test de la Tour de Londres après chaque session. Dans l'une des sessions c'est l'anode qui était placée en regard du CPFDL gauche, tandis que la cathode était placée au niveau supra-orbitaire droit. Dans une autre session les électrodes étaient inversées, la stimulation étant alors cathodale. Enfin dans la dernière session, il s'agissait de tDCS placebo (arrêt de la stimulation au bout de 5 secondes). L'ordre de ces sessions était randomisé, et les sessions espacées d'une semaine. Les résultats montrent que la tDCS anodale et la tDCS cathodale améliorent toutes les deux les performances au test de planification (temps de réaction et précision) par rapport à la tDCS placebo, ces résultats étant visibles dès la première session, augmentant avec la difficulté de la tâche et persistant jusqu'à un an après la stimulation. Cependant, l'effet obtenu selon la polarisation des électrodes dépend de la phase d'apprentissage. En effet, les résultats ont montré une amélioration au test par la tDCS cathodale dans les phases précoces d'acquisition et de consolidation, et une amélioration au test par la tDCS anodale dans les phases plus tardives. Selon les auteurs, cette dissociation peut être expliquée par le fait que la tDCS cathodale (qui diminue l'excitabilité) augmente au niveau neuronal le rapport signal sur bruit par la réduction du bruit et facilite donc la prise en compte des informations pertinentes, tandis que la tDCS anodale (qui augmente l'excitabilité) rend plus efficace les connexions neuronales spécifiques déjà actives.

Dans une étude de 2013 randomisée et contrôlée contre placebo, Martin et coll. ont également évalué la tDCS dans un contexte d'apprentissage : 60 volontaires sains étaient divisés en 3 groupes et recevaient des sessions répétées de tDCS soit active soit placebo associée à un entraînement cognitif, ou bien des sessions de tDCS seules (87). La tDCS active était délivrée pendant 30 mn à 2 mA, à raison d'une séance par jour pendant 10 jours consécutifs. L'anode était placée au niveau du CPFDL gauche, et la cathode au niveau du muscle deltoïde droit. L'entraînement cognitif avait lieu au cours des séances de tDCS. Au cours des 10 sessions expérimentales, la performance aux tâches d'entraînement cognitif était supérieure dans le

groupe tDCS active associée à l'entraînement cognitif par rapport au groupe tDCS placebo associée à l'entraînement cognitif. Cet effet était cependant présent uniquement au moment des séances et ne l'était plus lors du suivi, et ne s'est pas non plus traduit par une amélioration de l'apprentissage (c'est à dire par la réussite à des tâches de plus en plus difficiles). Dans cette étude l'effet de la tDCS semble donc être limité à la période de stimulation.

Ouellet et coll. ont ciblé une autre région, le cortex orbito-frontal (OFC pour *orbitofrontal cortex*), qui fait aussi partie du cortex préfrontal, dans une étude randomisée contre placebo évaluant l'effet d'une séance unique de tDCS sur des tests de prise de décision et d'inhibition (test de Stroop), chez 45 sujets sains (88). La séance durait 30 mn et l'intensité était de 1,5 mA. L'anode était placée sur l'OFC droit ou gauche, et la cathode était placée sur l'OFC controlatéral mais délivrait une intensité plus faible, la visée de l'étude étant de tester l'efficacité de la tDCS anodale. Dans le groupe tDCS active, les résultats au test de prise de décision et au test d'inhibition étaient significativement améliorés par rapport au groupe tDCS placebo, et ce quelque soit la latéralisation des électrodes.

Enfin, une étude de Mansouri et coll. en 2016 examine les effets de la tDCS sur la fonction de correction, qui fait partie du contrôle exécutif, dans un test de flexibilité mentale (le Wisconsin Card Sorting Test) et un test d'inhibition (89). Il s'agit d'un protocole croisé, randomisé et contrôlé contre placebo, chaque patient étant son propre témoin. Deux cohortes, l'une de 19 et l'autre de 33 volontaires sains, étaient évaluées respectivement par le WCST et par le test d'inhibition dans trois conditions différentes : après une séance de tDCS cathodale, après une séance de tDCS anodale et après une séance de tDCS placebo. La séance de tDCS active durait 10 mn et l'intensité de la stimulation était de 1 mA. Dans chaque cas la région ciblée était le CPFDL gauche, l'autre électrode étant placée au niveau supra-orbitaire droit. Le critère de jugement principal était le temps de réaction post-erreur. Dans les deux tests utilisés dans cette étude, l'allongement du temps de réaction post-erreur reflète un ajustement de la stratégie et donc la fonction de correction et le processus d'apprentissage. Dans les deux cohortes, ce ralentissement du temps de réaction post-erreur diminuait significativement après la séance de tDCS active par rapport à la tDCS placebo, montrant la diminution du coût cognitif lié à cet ajustement. Concernant la polarisation des électrodes, c'est la tDCS cathodale qui montrait la plus grande efficacité dans le WCST, et la tDCS anodale dans le test d'inhibition.

Ces études montrent donc que **chez les volontaires sains, la tDCS peut améliorer les performances à des tests des fonctions exécutives, mais que les résultats positifs sont obtenus tantôt dans des protocoles de tDCS cathodale, tantôt dans des protocoles de tDCS anodale**, et ces protocoles diffèrent quant à la durée et à l'intensité de la stimulation.

2.5. Utilisation dans la schizophrénie

Des études ont évalué l'effet de la tDCS sur les fonctions exécutives dans la schizophrénie, la plupart du temps en tant que critère secondaire (90). L'hypothèse est que les effets bénéfiques sont liés à la détérioration de la connectivité et donc de la fonction du CPFDL retrouvée dans la schizophrénie, la tDCS ayant la capacité d'améliorer la neuroplasticité et de moduler la connectivité neuronale.

Une étude randomisée et contrôlée contre placebo a montré une amélioration de l'apprentissage par association après une session unique de tDCS anodale ciblant le CPFDL gauche chez 20 patients schizophrènes (91). Cette amélioration était cependant visible uniquement dans le sous-groupe de sujets qui avaient les ressources cognitives les moins altérées au départ. Dans un autre essai randomisé et contrôlé contre placebo, un protocole de tDCS ciblant le CPFDL de manière bilatérale au cours du sommeil a entraîné une amélioration significative de la mémoire déclarative à court terme chez 14 patients schizophrènes (92). Enfin, dans une étude croisée menée chez 18 patients schizophrènes avec trois sessions de tDCS anodale ciblant le CPFDL gauche (1 mA, 2 mA et tDCS placebo), seule la tDCS à 2 mA améliorait la mémoire de travail de manière significative (93).

Concernant l'administration répétée de séances de tDCS, une étude récente de Smith et coll. en a évalué les effets sur les fonctions exécutives en tant que critère principal (94). Le protocole de stimulation comprenait 5 séances de 20 mn de tDCS à une intensité de 2 mA, l'anode étant située en regard du CPFDL gauche et la cathode au niveau supra-orbitaire droit. Les résultats ont montré une amélioration significative des fonctions exécutives après le protocole de tDCS active par rapport au groupe placebo, avec l'amélioration la plus importante retrouvée dans le domaine de la mémoire de travail.

Dans la schizophrénie, les études montrant une amélioration des fonctions exécutives après une séance unique ou des sessions répétées de stimulation par tDCS utilisent la tDCS anodale ciblant le CPFDL gauche. Cependant, il existe encore peu d'études choisissant d'évaluer les fonctions exécutives en tant que critère de jugement principal.

2.6. Utilisation dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est un trouble neuro-dégénératif caractérisé par une détérioration progressive des fonctions affectives, cognitives et motrices (95). Bien que les symptômes moteurs tels que le tremblement de repos, la bradykinésie, la rigidité et l'instabilité posturale soient les symptômes les plus visibles, les symptômes cognitifs et psychiatriques de la maladie sont également handicapant et altèrent directement la qualité de vie des patients parkinsoniens (96). Les déficits cognitifs dans la maladie de Parkinson sont similaires à un syndrome dysexécutif (97).

Une étude randomisée et contrôlée contre placebo a montré une amélioration de la mémoire de travail après une séance unique de tDCS anodale ciblant le CPFDL gauche chez 18 patients parkinsoniens (98). Dans un autre essai randomisé et contrôlé contre placebo, 10 sessions de tDCS à raison d'une séance par jour pendant 10 jours consécutifs amélioraient significativement la planification et la flexibilité chez 18 patients parkinsoniens, que la cible soit le CPFDL gauche ou droit (97). Ces résultats persistaient un mois après le protocole de tDCS.

La tDCS peut aussi être utilisée en tant que traitement adjuvant. En 2016, Manenti et coll. ont testé son efficacité en association avec l'exercice physique, qui a par ailleurs montré son efficacité sur les symptômes moteurs et cognitifs dans la maladie de Parkinson (99). Dans cette étude randomisée et contrôlée contre placebo en double-aveugle réalisée chez 20 patients, 10 séances de tDCS anodale ciblant le CPFDL gauche ou droit associées à de l'exercice physique amélioraient l'initiation, la planification et la flexibilité.

Au total, dans la maladie de Parkinson comme dans la schizophrénie, la tDCS anodale ciblant le CPFDL peut améliorer différentes fonctions exécutives dans des protocoles de séances uniques ou de séances répétées.

C. Rationnel justifiant l'utilisation de la tDCS pour les troubles des fonctions exécutives dans l'autisme

Comme on a pu le voir, l'étude de la tDCS pour l'amélioration des fonctions exécutives peut montrer des résultats divergents, avec des résultats positifs dans des protocoles de tDCS anodale, mais aussi dans des protocoles de tDCS cathodale. Dans une méta-analyse de 2012,

Jacobson et coll. montrent que la plupart des études de tDCS dans le domaine de la motricité retrouvent une excitation au niveau de l'anode et une inhibition au niveau de la cathode, mais que les études utilisant des tests cognitifs ou comportementaux retrouvent moins souvent cet effet. Ces résultats sont liés à la difficulté d'obtenir un effet inhibiteur (diminution des scores aux tests) par la cathode dans les études cognitives : la tDCS cathodale pourrait en fait augmenter les performances aux tests cognitifs en diminuant la compétition au niveau neuronal (100). De la même façon, dans une revue de la littérature de 2014 concernant la stimulation du CPFDL par tDCS, Tremblay et coll. rapportent des résultats divergents et une grande diversité de méthodologie selon les études (polarité des électrodes, intensité, durée et fréquence de stimulation) mais citent plusieurs études qui retrouvent un effet facilitateur de la stimulation cathodale sur le CPFDL, effet qui peut être expliqué par la réduction du bruit cortical obtenue grâce à la diminution de l'excitabilité corticale (101).

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude antérieure cherchant à montrer une amélioration des troubles des fonctions exécutives par la tDCS dans l'autisme. Nous nous sommes donc basés sur l'analyse de la littérature portant sur d'autres pathologies pour construire cette étude. Il apparaît que la tDCS cathodale peut améliorer les fonctions cognitives par un mécanisme de diminution de l'excitabilité corticale, augmentant le rapport signal sur bruit et normalisant la balance excitation/inhibition dans les cas où celle-ci est déséquilibrée (augmentation de l'excitabilité ou diminution de l'inhibition). Or, les études des troubles des fonctions exécutives dans l'autisme montrent que ceux-ci sont liés à un déficit d'inhibition corticale (probable altération des interneurons inhibiteurs GABAergiques) et à des anomalies de l'excitabilité corticale. La tDCS cathodale pourrait donc permettre de rétablir la balance excitation/inhibition chez ces patients et ainsi améliorer leurs fonctions exécutives. Concernant la localisation des électrodes, l'aire cible pour l'amélioration des fonctions exécutives dans la quasi-totalité des études de neurostimulation cérébrale non-invasive est le CPFDL gauche. En fait, il existe d'autres aires associées aux fonctions exécutives (cortex cingulaire antérieur, aires pariétales, aires temporales) mais le rôle de ces régions est moins documenté d'une part, et d'autre part ce sont des régions moins accessibles à la stimulation cérébrale non invasive qui cible des zones cérébrales superficielles. Dans cette étude, la cathode sera donc placée au niveau du CPFDL gauche et l'anode au niveau supra-orbitaire droit. Dans une revue de la littérature concernant les protocoles de tDCS, Nitsche et coll. rapportent que des effets à long terme sur l'excitabilité corticale sont obtenus pour des durées de stimulation allant de 9 à 13 minutes (102). Ils signalent aussi que si l'effet recherché est la

prolongation et la stabilisation de ces effets au long terme, les sujets sont généralement stimulés quotidiennement pendant plusieurs jours. Dans la grande majorité des études décrivant des protocoles comprenant des séances répétées de tDCS, le nombre de séances est de 10 et la durée de ces séances varie entre 10 et 20 mn. Plusieurs études ont démontré une sécurité d'emploi de la tDCS lors de protocoles avec deux séances quotidiennes pendant 5 jours consécutifs. Par exemple, en 2012, Brunelin et coll. ont utilisé la tDCS dans une étude contrôlée contre placebo pour diminuer les hallucinations chez 60 patients schizophrènes (103). Les aires ciblées étaient le CPFDL gauche et l'aire temporo-pariétale, et le protocole comprenait 10 séances de tDCS à une intensité de 2 mA sur 5 jours avec 2 séances de 20 mn quotidiennes. Aucun évènement indésirable n'est survenu durant les 3 mois de suivi. Dans notre étude, les sujets seront stimulés à une intensité de 2 mA pendant 15 mn, deux fois par jour avec au moins 2h d'intervalle entre chaque séance, pendant 5 jours consécutifs.

Ainsi, notre hypothèse principale est que l'on obtiendra une amélioration des troubles des fonctions exécutives, mesurée par la variation des scores au Wisconsin Card Sorting Test, au test de Stroop, au Trail-Making test et au test de fluence verbale, après la réalisation de 10 séances de tDCS cathodale ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral gauche.

II. ETUDE

A. Objectifs

L'objectif principal est d'étudier l'effet de la stimulation cérébrale par tDCS cathodale ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral gauche sur les troubles des fonctions exécutives chez les patients présentant un autisme sans retard mental ou un syndrome d'Asperger.

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer la tolérance de ce traitement,
- d'analyser son impact sur les comportements répétitifs et restreints,
- d'étudier la corrélation entre le syndrome dysexécutif cognitif et le syndrome dysexécutif comportemental.

B. Critères d'évaluation

Les **critères de jugement principaux** sont les scores et les variations des scores au Wisconsin Card Sorting Test, au Test de Stroop, au Trail-Making Test et au Test de fluence verbale à J1 et J15.

Les **critères de jugement secondaires** sont :

- l'évaluation de la tolérance du traitement par l'échelle des effets indésirables adaptée à la tDCS (UKU),
- les scores et les variations des scores à l'Echelle des Comportements Répétés et Restreints (EC2R) et à l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC) entre J1 et J15.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Annexe 1) (28)

Le WCST évalue la planification et la flexibilité cognitive.

Dans ce test, l'examineur présente au sujet des cartes représentant des figures qui diffèrent par leur forme, leur nombre et leur couleur. L'examineur choisit une règle de classement des cartes selon l'une de ces caractéristiques sans le dire au sujet, et ce dernier doit deviner la règle de classement en s'aidant du feedback de l'examineur, qui lui demande de classer chaque carte une à une puis lui dit si sa décision est bonne ou mauvaise sans préciser pourquoi.

La règle de classement change régulièrement, permettant d'évaluer la flexibilité mentale.

L'examineur mesure le nombre de catégories réussies en un temps donné ainsi que le nombre d'erreurs faites avant la compréhension de la nouvelle règle. Ces critères sont rapportés à des normes données par tranches d'âge. Ces normes sont établies pour des adultes à partir de 20 ans, d'où la décision de n'inclure que des patients ayant au moins 20 ans.

On considère qu'il y a un bénéfice du traitement sur les fonctions exécutives quand il y a une diminution du nombre d'erreurs totales au WCST, mais il est actuellement difficile d'estimer de combien d'erreurs l'on peut faire diminuer le score avec un traitement, que ce soit la tDCS ou la remédiation cognitive. L'étude pilote devrait aider à répondre à cette question.

Test de Stroop (Annexe 2) (30)

Le Test de Stroop évalue l'inhibition.

Dans ce test, le sujet doit d'abord dénommer les couleurs sur une planche représentant des rectangles de trois couleurs différentes (rouge, vert et bleu). Ensuite, il doit lire les noms de couleur (rouge, vert et bleu) sur une planche où ceux-ci sont écrits en noir. Enfin, sur une dernière planche comportant les noms de ces trois couleurs écrits dans les trois couleurs d'encre, il doit donner la couleur de l'encre et non lire les mots (situation d'interférence).

La cotation de ce test correspond pour chaque planche au temps pour lire les mots ou dénommer les couleurs de la planche, et au nombre d'erreurs.

Trail-Making Test (TMT) (Annexe 3) (27)

Le Trail-Making Test évalue la planification et la flexibilité.

Dans la partie A du test, le sujet doit relier dans l'ordre croissant des chiffres allant de 1 à 25.

Dans la partie B du test, il doit alterner une série de chiffres et une série de lettres (1-A-2-B-3-C...13).

L'examineur mesure le temps de passation de chaque test ainsi que le nombre d'erreurs.

Test de fluence verbale lexicale et catégorielle (Annexe 4) (31)

Ce test évalue l'initiation et la flexibilité.

Dans le test de fluence verbale lexicale, l'examineur demande au sujet de lui donner le plus de noms communs possible commençant par une lettre décidée en début de test.

Dans le test de fluence verbale catégorielle, l'examineur demande au sujet de lui donner le plus de noms communs possible appartenant à une catégorie (par exemple, noms d'animaux).

Dans les deux cas, l'examineur compte le nombre de mots donnés en 1 minute.

Echelle des effets indésirables adaptée à la tDCS (UKU) (Annexe 5) (104)

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'échelle spécifique évaluant les effets secondaires pouvant survenir sous tDCS. Nous proposons donc d'adapter l'échelle des effets indésirables

UKU qui est largement utilisée pour évaluer les effets secondaires chez les patients traités par des psychotropes, et plus particulièrement par des neuroleptiques.

Nous avons sélectionné les items en fonction des effets secondaires répertoriés dans la littérature portant sur la pratique de la tDCS. Sont notamment explorés les effets indésirables psychiques représentés par les effets cognitifs. Au niveau neurologique, le risque de survenue d'une crise comitiale ou de paresthésies est évalué, tout comme le risque de survenue de céphalées de tension. Enfin, les effets secondaires dermatologiques (brûlure, érythème) et ophtalmologiques (phosphènes) sont également mesurés.

L'analyse item par item tient compte de la nature des effets constatés et de leur intensité. L'échelle UKU adaptée à la tDCS est constituée de 13 items cotés en 4 degrés d'intensité clairement définis.

Au total, la passation des tests des fonctions exécutives et de l'échelle UKU adaptée à la tDCS dure approximativement 30 minutes.

Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC) (Annexe 6) (105)

L'ISDC a pour but d'évaluer le syndrome dysexécutif comportemental, en prenant en considération les secteurs considérés comme les plus caractéristiques d'un dysfonctionnement frontal ou sous-cortico-frontal dont : la réduction des activités, les troubles d'anticipation-organisation-initiation, l'irritabilité-agressivité, les persévérations-stéréotypies, la dépendance environnementale et les troubles des conduites sociales (12 dimensions en tout).

Étant donné la fréquence de l'anosognosie dans ce type de troubles comportementaux, l'inventaire est basé sur les réponses d'un informant fiable, proche du patient et si possible vivant avec lui. Il s'agit par exemple du conjoint du patient, d'un membre de sa famille proche, d'un ami proche, ou à défaut d'un soignant ayant une bonne connaissance de l'autonomie du patient, de ses habitudes de vie et de ses intérêts.

Echelle d'évaluation des Comportements Répétés et Restreints (EC2R) (Annexe 7) (106)

L'EC2R a été construite pour évaluer spécifiquement les comportements restreints et répétitifs dans une population de personnes avec autisme. Elle comprend 35 items et analyse la

présence et la sévérité des comportements restreints et répétitifs dans les domaines suivants : stéréotypies sensori-motrices (facteur 1 ou F1), réaction au changement (facteur 2 ou F2), comportements restreints (facteur 3 ou F3) et insuffisance de modulation (facteur 4 ou F4).

La cotation se fait au décours de l'observation du patient et peut être complétée par l'interrogatoire d'un accompagnant : conjoint, membre de la famille proche, ami proche ou soignant ayant une bonne connaissance du patient.

C. Critères d'inclusion et de non-inclusion

** Critères d'inclusion*

- Patient majeur, entre 20 et 50 ans
- Avec un diagnostic d'autisme sans retard mental ou de syndrome d'Asperger (selon les critères de la CIM-10)
- Diagnostic confirmé par l'ADOS (échelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme) et/ou par l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview Revised)
- Quotient Intellectuel mesuré par la WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale) ou par le WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children) > 70
- Patient présentant une plainte concernant ses capacités d'adaptation et son autonomie
- Traitement habituel maintenu 1 mois avant et pendant toute la durée de l'étude
- Patient n'ayant aucune notion concernant la tDCS
- Patient affilié à un régime de Sécurité Sociale
- Patient ayant lu et compris la lettre d'information et signé le formulaire de consentement
- Pour les femmes en âge de procréer, contraception efficace (oestro-progestatifs ou dispositif intra-utérin ou ligature des trompes) depuis 1 mois (test de grossesse négatif)

** Critères de non-inclusion*

- Maladie dermatologique, démence, antécédent d'épilepsie, tumeur cérébrale, implants métalliques cérébraux
- Patient ayant bénéficié d'une remédiation cognitive dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude

- Sujets déjà traités par une technique de stimulation magnétique ou électrique (ex : stimulation transcutanée ou radiculaire)
- Femme en âge de procréer ne prenant pas de contraception efficace, enceinte ou allaitante
- Patient participant ou ayant participé à un essai clinique interventionnel dans les 30 jours précédant la visite d'inclusion
- Personne privée de liberté par une décision administrative ou judiciaire (tutelle ou curatelle) ou personne placée sous sauvegarde de justice

D. Méthode

1. Type d'étude

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- étude **expérimentale**
- étude **prospective**
- étude **monocentrique**
- étude **pilote**
- étude **en ouvert**

2. Recrutement des patients

Les patients qui participent à cette étude sont des patients consultant ou ayant consulté au CRAHN, Centre de Ressource pour l'Autisme de Haute-Normandie. Il s'agit d'un centre de diagnostic, d'orientation, d'information et de documentation destiné aux patients autistes et à leurs accompagnants. Il existe depuis 2004 et se situe au sein du Centre Hospitalier du Rouvray. Le CRAHN diagnostique entre 15 et 20 patients présentant un autisme sans retard mental ou un syndrome d'Asperger par an (20 en 2014). La demande de prise en charge des difficultés d'autonomie liées aux troubles des fonctions exécutives est importante chez ces patients, mais peu de solutions leur sont actuellement proposées.

3. Déroulement de l'étude

3.1. Schéma de l'étude

L'étude se déroule selon le schéma ci-dessous :

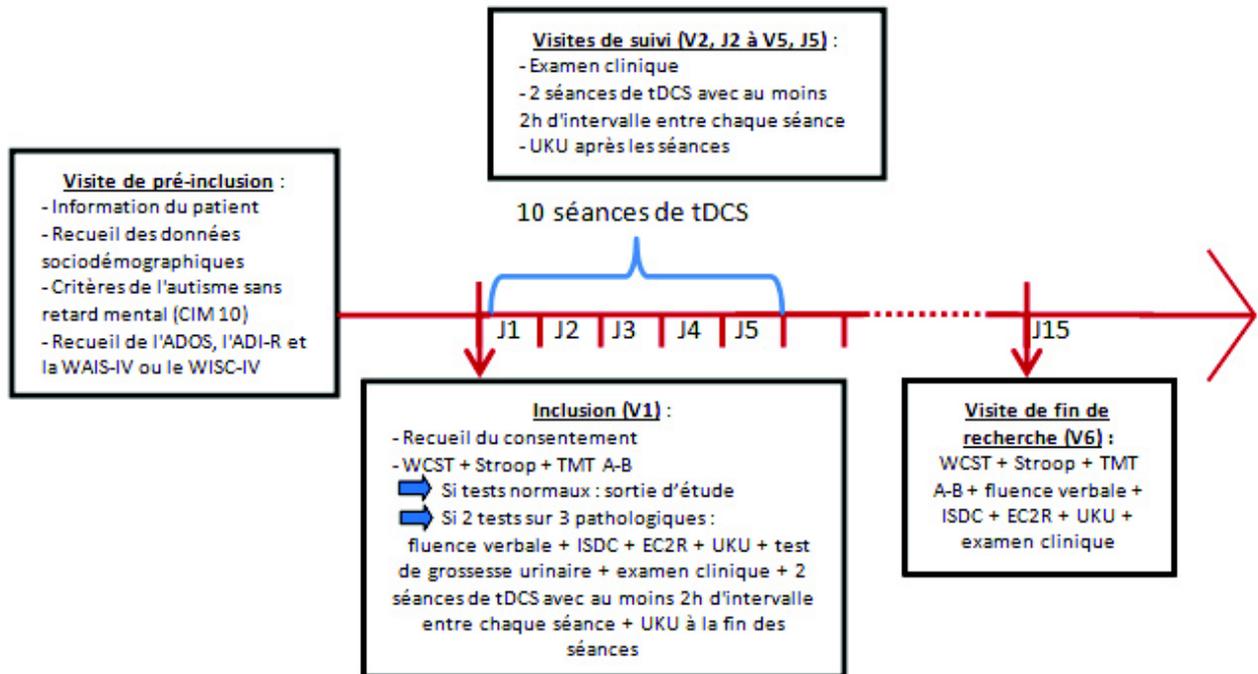


Figure 14 : Schéma de l'étude

3.2. Tableau récapitulatif du suivi du patient

	Pré-inclusion V0 (M-1)	Inclusion V1 (J1)	Visites V2 à V5 (J2 à J5)	Visite V6 (J15)
Information du patient	✓			
Signature du consentement par le patient et l'accompagnant		✓		
Donnée socio-démographiques	✓			
Critères diagnostiques CIM-10	✓			
ADOS/ADI-R	✓			
WAIS-IV ou WISC-IV	✓			
Examen clinique ¹		✓	✓	✓
Test de grossesse urinaire		✓		
WCST		✓		✓
UKU		✓	✓	✓
Stroop		✓		✓
TMT A et B		✓		✓
Fluence verbale		✓		✓
ISDC		✓		✓
EC2R		✓		✓
tDCS (15 min à chaque séance)		Deux séances espacées > 2h	Deux séances espacées > 2h	

¹: Examen clinique : constantes, précision des traitements, plaintes somatiques

Tableau 1 : Récapitulatif du suivi du patient

3.3. Description des visites

Visite de pré-inclusion (VO, M-1)

La visite de pré-inclusion correspond à une consultation de suivi classique avec le médecin référent du patient au CRAHN (Centre de Ressource Autisme de Haute-Normandie, site du Centre Hospitalier du Rouvray). Les patients peuvent également être joints par téléphone puis rencontrés par un médecin engagé dans l'étude après sélection de son dossier au CRAHN. En effet, certains patients ne bénéficient plus d'un suivi psychiatrique régulier, étant considérés comme « stables ». Les médecins informent le patient de la recherche en cours et lui expliquent l'objectif de la recherche, la méthodologie, le bénéfice attendu et les risques. Si le patient accepte de participer à la recherche, un rendez-vous est pris avec le médecin investigateur pour la visite d'inclusion, dans le service Henri Ey du CH du Rouvray. Il lui est demandé qu'un accompagnant soit présent lors de cette visite d'inclusion, et lors de la visite de fin de recherche. Il peut s'agir de son conjoint, d'un membre de sa famille proche, d'un ami proche, ou à défaut, d'un soignant ayant une bonne connaissance de l'autonomie du patient, de ses habitudes de vie et de ses intérêts. Après cette information, le patient et son accompagnant disposent donc d'un délai de réflexion.

Visite d'inclusion (V1, J1)

Lors de la visite d'inclusion, les critères d'inclusion et de non-inclusion sont vérifiés, puis le consentement du patient est recueilli par écrit après description détaillée de l'étude (objectif, contraintes, bénéfices attendus, risques).

La visite est assurée par l'un des médecins investigateurs dans le service Henri Ey du Centre Hospitalier du Rouvray. L'investigateur informe à nouveau le patient, répond à toutes ses questions et lui précise ses droits. Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient.

Une fois le consentement signé, le patient est évalué concernant ses fonctions exécutives par le Wisconsin Card Sorting Test, le test de Stroop et le Trail-Making test. Si les résultats aux tests se situent dans les normes de la classe d'âge du patient, le patient est alors sorti de l'étude.

Si deux tests sur trois sont pathologiques, le patient reçoit une évaluation complémentaire permettant la mise en place du traitement :

- Test de fluence verbale
- EC2R
- ISDC
- UKU adaptée à la tDCS (valeur de référence de l'UKU à J1)
- Un examen clinique, comprenant notamment un interrogatoire sur les traitements pris par le patient, ses plaintes somatiques, mais aussi la prise des constantes
- Un test de grossesse urinaire chez les femmes non ménopausées

L'accompagnant est également reçu pour la signature du consentement, puis pour la passation de l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC) et de l'Echelle des Comportements Répétés et Restreints (EC2R).

Les deux premières séances de tDCS sont ensuite administrées au patient selon les modalités précisées plus loin.

A la fin des séances, le patient est évalué concernant les éventuels effets secondaires par l'UKU adaptée à la tDCS.

Visites de suivi : V2 (J2) à V5 (J5)

De J2 à J5 :

- Deux séances de tDCS sont administrées au patient par jour, dans le service Henri Ey du Centre Hospitalier du Rouvray après un examen clinique préalable (prise des constantes, interrogatoire sur les traitements, les plaintes somatiques)
- Passation d'une UKU adaptée à la tDCS pour recenser les éventuels effets secondaires à la fin des séances

Visite de fin de recherche (dernière visite réalisée par le patient, V6, J15)

Lors de la dernière visite du patient à J15, il est procédé à une nouvelle évaluation des fonctions exécutives (passation du WCST, du test de Stroop, du TMT A et B et du Test de fluence verbale), ainsi qu'à une nouvelle passation de l'ISDC et de l'EC2R par l'accompagnant et de l'UKU par le patient. Un dernier examen clinique est également réalisé (constantes, traitements, plaintes somatiques).

4. Description du matériel

La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) est réalisée à l'aide d'un électrostimulateur « StarStim Noninvasive Wireless tCS Neurostimulator » de Neuroelectronics®. Le StarStim est un appareil de stimulation transcrânienne à courant continu de haute résolution (HD-tDCS). Il se présente sous la forme d'un casque sans fil en néoprène comprenant 2 électrodes de grande taille imprégnées de sérum physiologique, se plaçant au niveau cérébral selon le système EEG 10-20 et permettant ainsi de cibler différentes structures cérébrales. Le casque est relié à un ordinateur par un système Bluetooth, ce qui permet sa programmation à distance. L'installation du matériel est rapide et permet la mobilité du patient du fait du système Bluetooth et de sa légèreté (65 grammes). Cet appareil est installé dans une salle dédiée à la neurostimulation dans le service Henri Ey du Centre Hospitalier du Rouvray.



Figure 15 : Dispositif de tDCS StarStim

Le StarStim permet de délivrer un courant continu selon les caractéristiques choisies pour l'étude :

- Intensité : 2 mA
- Durée de stimulation : 15 mn
- Augmentation et diminution progressives de l'intensité sur 10 s en début et fin de stimulation
- Nombre de séances : 10
- Nombre de jours de traitement : 2 séances par jour avec au moins 2h d'intervalle entre chaque séance, 5 jours consécutifs.

5. Accords

Cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest I et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en juillet 2016.

6. Statistiques

** Nombre de sujets à inclure*

S'agissant d'une étude pilote, l'effectif est fixé arbitrairement à 20 sujets. Cet effectif est compatible avec les possibilités de recrutement puisque plus de 60 personnes présentant un diagnostic d'autisme sans retard mental ou un syndrome d'Asperger sont connus du CRAHN.

Certains des sujets vus en visite d'inclusion pourraient ne pas avoir deux tests des fonctions exécutives pathologiques sur trois. Ceci implique que l'on s'attend à ce qu'il soit nécessaire de faire passer la visite d'inclusion à plus de 20 sujets pour obtenir un effectif final de 20 sujets vérifiant tous les critères de sélection (critères d'inclusion et de non-inclusion) et répondant au critère choisi pour recevoir le traitement par tDCS. En pratique, l'inclusion dans l'étude s'arrêtera dès que cet effectif de 20 sujets sera obtenu, que l'effectif total des sujets vus en visite d'inclusion soit de 20 ou plus.

** Analyse des résultats*

Les caractéristiques de la population sont décrites globalement pour tous les sujets inclus en utilisant les paramètres suivants : moyenne, écart-type, médiane et valeurs extrêmes pour les caractéristiques de nature quantitative ; fréquence pour les caractéristiques qualitatives.

Concernant les tests des fonctions exécutives, nous donnons la fréquence des résultats pathologiques pour chaque test.

Les résultats aux échelles cliniques (EC2R et ISDC) sont décrits par leur moyenne, leur écart-type, leur médiane et leur étendue.

Les résultats présentés dans ce travail sont des résultats préliminaires et du fait du petit nombre de sujets stimulés par tDCS pour le moment ($n = 6$), les effets de la tDCS sont présentés sous la forme de diagrammes de tendance. Nous comparons les scores aux échelles et aux tests avant et après la tDCS grâce au test de rang de Wilcoxon.

Enfin, le test de Pearson est utilisé afin de mettre en évidence une corrélation entre le syndrome dysexécutif comportemental mesuré par l'ISDC et les scores aux tests des fonctions exécutives.

E. Résultats

L'étude décrite précédemment étant toujours en cours, nous allons maintenant présenter les résultats préliminaires constitués par le recueil des données des 14 premiers sujets inclus.

1. Description de la population

1.1. Données socio-démographiques

Les données socio-démographiques et cliniques de la population sont répertoriées dans le tableau 2. Elle est constituée de 14 adultes avec un autisme infantile (n = 8) ou un syndrome d'Asperger (n = 6).

Les sujets ont en moyenne $29,29 \pm 9,76$ ans, avec des âges compris entre 20 et 49 ans.

Le sexe ratio est de 4 hommes pour 1 femme.

Quatre-vingt-treize pour cent des patients sont célibataires (n= 13).

En ce qui concerne l'autonomie et l'emploi, 86 % de la population est sans emploi alors que 64% des patients ont un niveau d'enseignement supérieur, et 43 % d'entre eux vivent chez leurs parents.

La moitié des sujets inclus a un trouble psychiatrique associé au diagnostic d'autisme : un antécédent de trouble psychotique aigu et transitoire (n = 1), un trouble dépressif récurrent (n = 1), un trouble anxieux sans précision (n = 3) ou un trouble obsessionnel compulsif (n = 2). Enfin, 57 % de la population prend régulièrement un traitement, les différentes molécules sont décrites dans le tableau 2. Il s'agit majoritairement d'antipsychotiques atypiques, d'antidépresseurs ou de benzodiazépines.

Caractéristiques	Population				
Age (années)	Moyenne ± écart-type		Médiane	Etendue	
	29,29 ± 9,76		24,5	20 - 49	
Sexe	Homme			Femme	
	N = 11 (79 %)			N = 3 (21 %)	
Statut marital	En couple			Célibataire	
	N = 1 (7 %)			N = 13 (93 %)	
Niveau scolaire	Premier degré		Collège	Enseignement supérieur	
	N = 1 (7 %)		N = 4 (29 %)	N = 9 (64 %)	
Emploi	Avec emploi			Sans emploi	
	N = 2 (14 %)			N = 12 (86 %)	
Autonomie	Vit seul		Vit en couple	Vit chez les parents	
	N = 7 (50 %)		N = 1 (7%)	N = 6 (43 %)	
Diagnostic	Autisme infantile			Syndrome d'Asperger	
	N = 8 (57 %)			N = 6 (43 %)	
Comorbidité psychiatrique	N = 7 (50 %)				
Type de trouble psychiatrique associé	Antécédent de trouble psychotique aigu et transitoire = 1 Trouble dépressif récurrent = 1 Trouble obsessionnel compulsif = 2 Trouble anxieux sans précision = 3				
Traitement	N = 8 (57 %)				
Classe thérapeutique	Antidépresseur	Benzodiazépine	Antipsychotique atypique	Hypnotique	Thymorégulateur
	N = 4 (29 %)	N = 4 (29 %)	N = 5 (36 %)	N = 1 (7 %)	N = 1 (7%)
Molécules	Paroxétine = 1 Venlafaxine = 1 Sertraline = 2	Bromazépam = 1 Lorazépam = 1 Diazépam = 2	Aripiprazole = 1 Risperidone = 2 Clozapine = 2 Loxapine = 1	Mélatonine = 1	Valpromide = 1

Tableau 2 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques de la population

1.2. Tests des fonctions exécutives

Parmi les 14 sujets : 4 avaient des résultats pathologiques au Wisconsin Card Sorting Test (29 %), 7 au test de Stroop (50 %), 4 au Trail-Making Test (29 %) et 7 au Test de fluence verbale (50 %) (**Figure 16**). Au total, 6 sujets (soit 43 %) ont montré des anomalies à au moins deux tests parmi le WCST, le TMT et le test de Stroop, et ont donc été maintenus dans l'étude pour recevoir le traitement par tDCS.

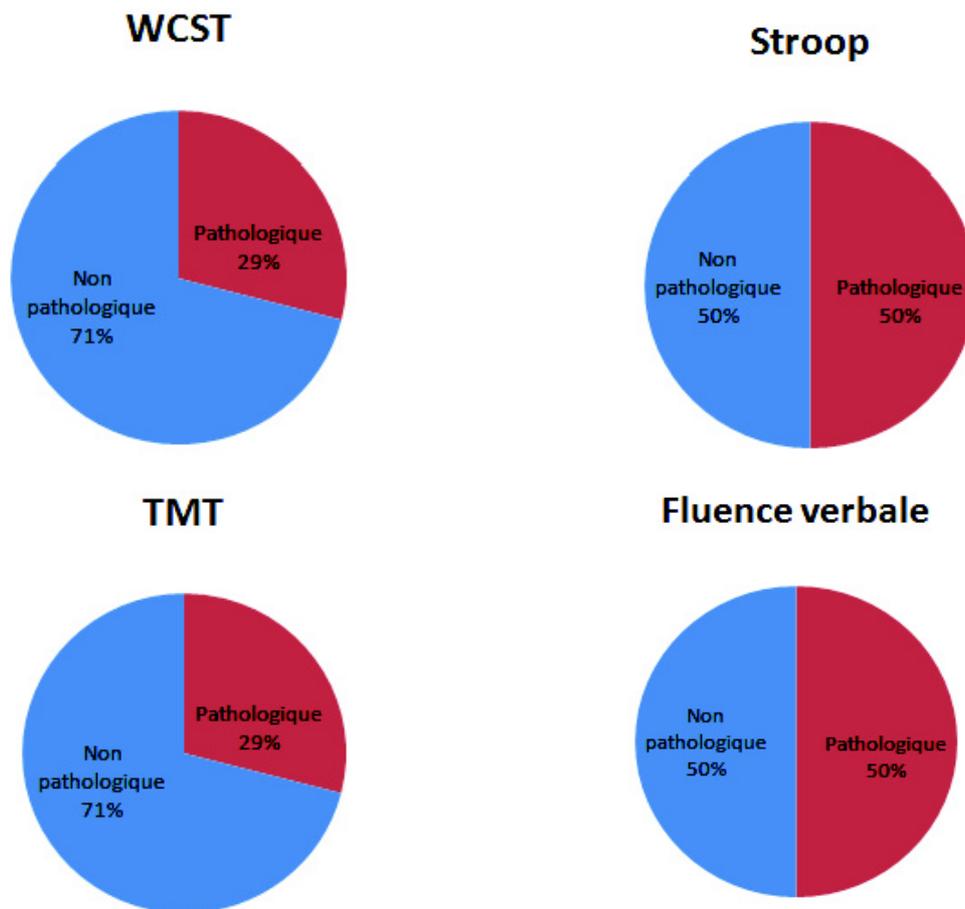


Figure 16 : Résultats aux tests des fonctions exécutives avant la tDCS (n = 14)

1.3. Echelles cliniques

Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC)

Le nombre moyen d'axes déviants à l'ISDC était de $5,21 \pm 2,15$ (sur 12 axes), avec un nombre minimum à 2 et un maximum à 9 (**Tableau 3**). Treize des 14 sujets avaient un syndrome dysexécutif comportemental (nombre d'axes déviants supérieur ou égal à 3). Il est à noter que chacun des 12 axes était déviant chez au moins une personne, sauf l'axe "anosognosie-anosodiaphorie" qui n'était déviant chez aucun des 14 sujets.

	EC2R total	F1	F2	F3	F4	ISDC (nombre d'axes déviants)
Moyenne	29,93	8,64	8,21	5,07	5,36	5,21
Ecart-type	16,89	5,57	5,73	3,10	3,86	2,15
Médiane	33,5	8,5	8,5	4	4,5	5
Etendue	8 - 60	1 - 19	0 - 21	1 - 13	0 - 13	2 - 9

Tableau 3 : Résultats aux échelles cliniques avant la tDCS (n = 14)

Echelle des Comportements Répétés et Restreints (EC2R)

Des comportements restreints et répétitifs tels que relevés par l'EC2R étaient présents chez les 14 sujets. Les résultats sont résumés dans le tableau 3. Le score total moyen était de $29,93 \pm 16,89$ sur 140, avec des scores allant de 8 à 60. Le score moyen du facteur "stéréotypies sensori-motrices" (F1) était de $8,64 \pm 5,57$ sur 44, celui du facteur "réaction au changement" (F2) était de $8,21 \pm 5,73$ sur 28, celui correspondant aux "comportements restreints" (F3) était de $5,07 \pm 3,10$ sur 32 et enfin le résultat moyen au facteur "insuffisance modulatrice" (F4) était de $5,36 \pm 3,86$ sur 28. Il s'agit donc de scores relativement faibles.

2. Effets de la tDCS

2.1. Tests des fonctions exécutives

Les variations des scores aux tests des fonctions exécutives sont présentées dans le tableau 4.

Critère de jugement	Avant tDCS		Après tDCS		p
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
Wisconsin Card Sorting Test					
Erreurs totales	10,17	7,73	12	8,22	0,344
Erreurs persévératives	1,67	1,63	2	1,67	0,392
Catégories réussies	4,17	1,84	4,83	1,17	0,133
Test de Stroop					
Temps dénomination (s)	103,2	22,09	90,17	14,91	0,016 *
Erreurs dénomination	0	0	0,17	0,41	0,5
Temps lecture (s)	74,33	22,66	65,5	16,27	0,071
Erreurs lectures	0	0	0	0	/
Temps interférence (s)	167,3	36,74	156,8	35,84	0,172
Erreurs interférence	7,67	17,32	0,67	0,82	0,172
Trail-Making test					
Temps TMT-A (s)	45,5	13,55	39,83	7,22	0,2
Erreurs TMT-A	0,33	0,52	0,17	0,41	0,386
Temps TMT-B (s)	124	36,87	99,5	44,76	0,018 *
Erreurs TMT-B	1,17	1,17	0,83	1,33	0,293
Fluences verbales					
Lexicale (nombre de mots)	15,83	5,64	16,33	11,17	0,446
Catégorielle (nombre de mots)	19,67	10,8	18,83	10,36	0,337
Echelles cliniques					
ISDC	6,17	2,48	3,83	3,43	0,028 *
EC2R	31,67	21,57	23,17	14,54	0,018 *

Tableau 4 : Comparaison des scores avant et après tDCS (n = 6)

Parmi tous les scores relevés au décours des tests des fonctions exécutives, 11 se sont améliorés après la tDCS. Cependant, seuls **le temps de dénomination au test de Stroop et le temps de réalisation du Trail-Making test B se sont améliorés significativement**. La moyenne du temps de dénomination au test de Stroop est passée de $103,2 \pm 22,09$ secondes à $90,17 \pm 14,91$ secondes ($p = 0,016$) et la moyenne du temps de réalisation du TMT-B est passée de $124 \pm 36,87$ secondes à $99,5 \pm 44,76$ secondes ($p = 0,018$).

Le nombre de catégories réussies au Wisconsin Card Sorting Test, les temps de réalisation en situation de lecture et d'interférence au test de Stroop, le temps et le nombre d'erreurs au Trail-

Making A, le nombre d'erreurs au Trail-Making B et le nombre de mots au test de fluence verbale lexicale se sont améliorés de manière non significative.

Aucun score n'a diminué significativement après la tDCS.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Comme on peut le voir sur la figure 17, les résultats au WCST sont variables selon les sujets. En effet, deux des sujets ont montré une diminution du nombre d'erreurs total, et quatre une augmentation. Les deux sujets qui ont diminué leur nombre d'erreurs total sont passés au-dessous des seuils pathologiques (normalisation du score), et l'un de ceux qui l'ont augmenté est passé au-dessus de ce score (score devenu pathologique). Les trois autres ont gardé le même statut, normal ou pathologique. Pour ce qui est du nombre de catégories réussies, il a augmenté chez deux des sujets qui ont ainsi normalisé ce critère, il est resté stable chez trois autres et il a augmenté sans devenir pathologique chez un sujet.

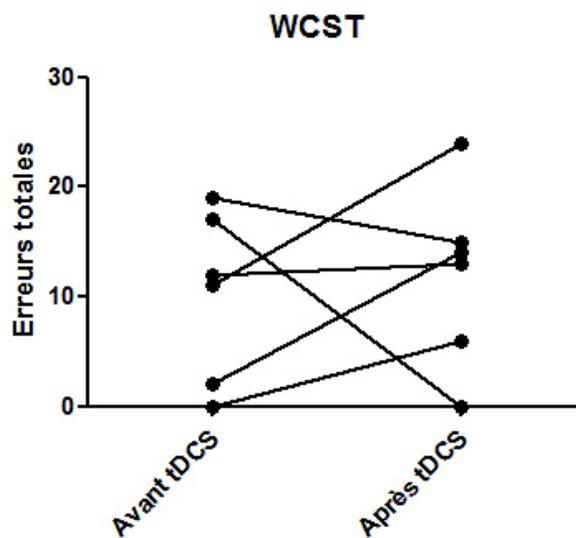


Figure 17 : Résultats au WCST avant et après la tDCS (n = 6)

Test de Stroop

Concernant le test de Stroop, le temps de réalisation en situation d'interférence a augmenté chez l'un des sujet, devenant pathologique, et a diminué chez tous les autres (**Figure 18**). Il est à noter que le seul sujet qui a augmenté son temps de réalisation a vu son nombre d'erreurs passer de 43 (pathologique) à 2 (non pathologique). Par ailleurs, le test s'est normalisé chez trois des sujets.

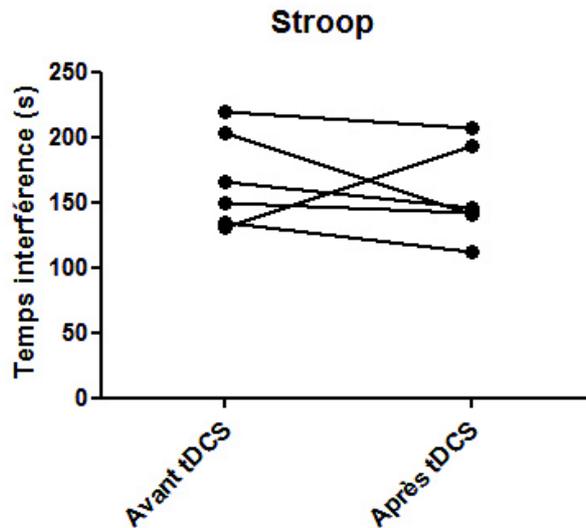


Figure 18 : Résultats au test de Stroop avant et après tDCS (n = 6)

Trail-Making test (TMT)

Les résultats au TMT-B, évaluant la flexibilité, ont montré une diminution du temps de réalisation chez tous les sujets (**Figure 19**). La diminution moyenne est de $- 24,5 \pm 18,27$ secondes, et s'étend de - 3 à - 44 secondes. Ce test s'est normalisé après la tDCS chez deux sujets. Le temps de réalisation au TMT-A a diminué chez trois sujets, se normalisant chez le seul qui avait un temps pathologique, et a augmenté chez les trois autres tout en restant normal.

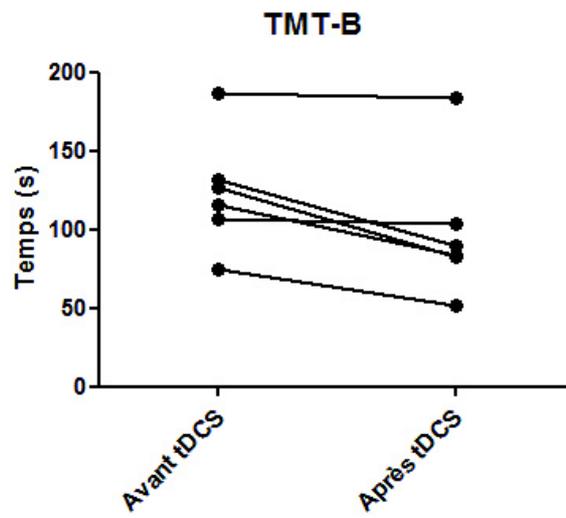


Figure 19 : Résultats au TMT-B après la tDCS (n = 6)

Fluence verbale

Les résultats au test de fluence verbale lexicale ont montré une augmentation du nombre de mots chez trois sujets, une diminution chez deux autres et un nombre stable chez le dernier sujet (**Figure 20**). Chez les trois sujets ayant augmenté leur nombre de mots, les résultats avant la tDCS étaient cependant déjà non pathologiques. Chez les deux sujets l'ayant diminué, ce nombre reste normal. Au test de fluence verbale catégorielle, on a retrouvé une augmentation du nombre de mots chez deux des sujets, l'un d'entre eux normalisant ce score, et une diminution chez les quatre autres, l'un d'eux ayant vu son score devenir pathologique après la tDCS.

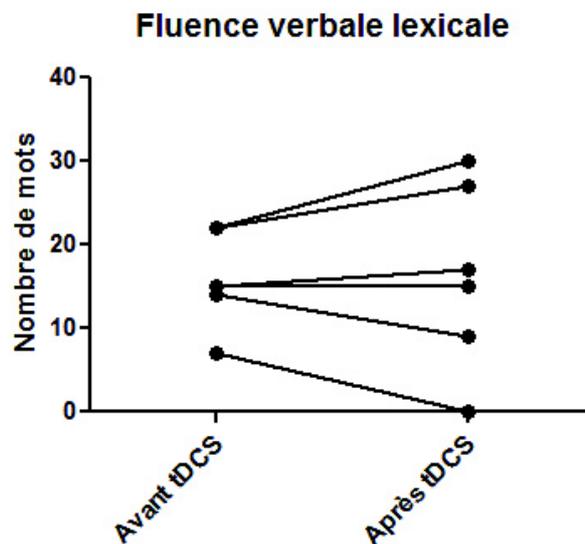


Figure 20 : Résultats à la fluence verbale lexicale après la tDCS (n = 6)

2.2. Echelles cliniques

ISDC

Le nombre d'axes déviants à l'ISDC a diminué de manière significative ($p = 0.028$) chez les sujets stimulés après la tDCS (Tableau 4). Il est resté identique chez l'un des sujets, et a diminué chez tous les autres. La variation de ce nombre est en moyenne de $-2,33 \pm 1,37$ et va de 0 à -4 (Figure 21). L'ISDC s'est normalisé chez deux d'entre eux, avec un nombre d'axes déviants inférieur à 3 (en l'occurrence, 0 chez les 2 sujets), signant ainsi la disparition du syndrome dysexécutif comportemental.

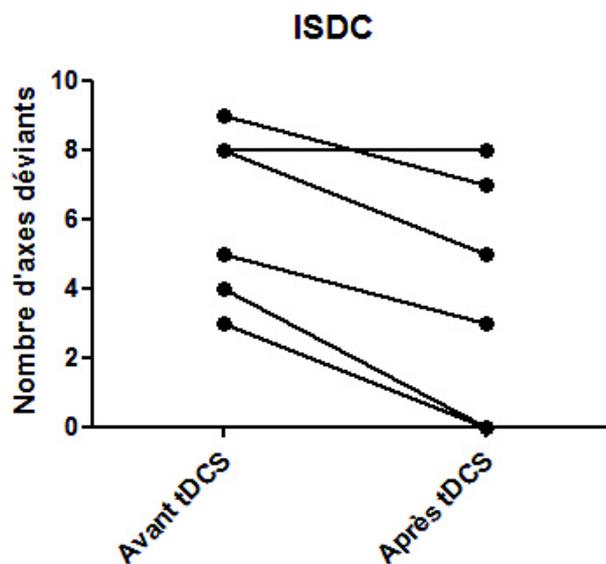


Figure 21 : Résultats à l'ISDC avant et après la tDCS (n = 6)

EC2R

Le score total moyen à l'EC2R a diminué de manière significative ($p = 0.018$) (Tableau 4). L'ensemble des 6 sujets stimulés ont vu leur score diminuer, la diminution moyenne étant de $- 8,5 \pm 7,23$, soit 28,4 % du score moyen, et les diminutions allant de - 2 à - 17 points (Figure 22).

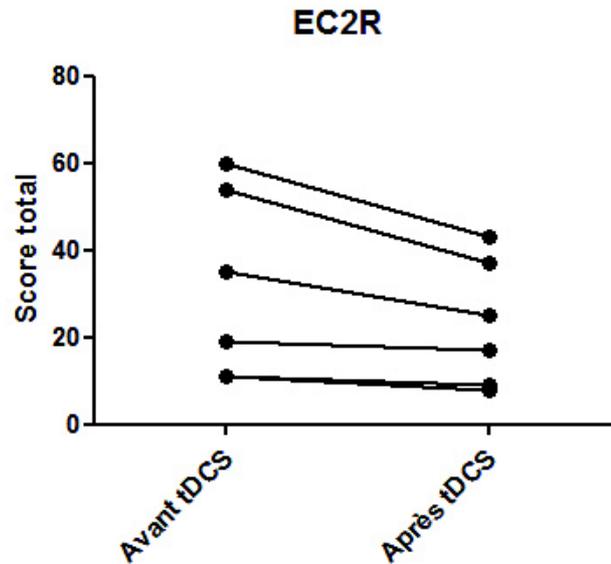


Figure 22 : Résultats à l'EC2R avant et après la tDCS (n = 6)

2.3. Synthèse des résultats par patient

Les effets cliniques et neuropsychologiques de la tDCS pour chaque patient sont résumés dans le tableau 5.

Concernant les tests des fonctions exécutives, si l'on prend le critère défini pour mettre en place le traitement par tDCS, qui était d'avoir au moins deux tests pathologiques parmi le WCST, le test de Stroop et le TMT, **quatre des six patients (soit 67 %)** stimulés par tDCS ont normalisé ce critère (les patients 3, 4, 5 et 6 du tableau). Au départ, ces quatre patients avaient chacun deux tests pathologiques sur trois. Deux d'entre eux ont normalisé ces deux tests, et les deux autres en ont normalisé un sur deux.

Concernant les échelles cliniques, **le score total à l'EC2R a diminué chez tous les sujets avec une diminution moyenne de 28,4 %, et le nombre d'axes déviants à l'ISDC a diminué chez cinq des six patients**, se normalisant chez deux d'entre eux.

	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5		Patient 6	
Critères de jugement	Avant tDCS	Après tDCS										
WCST (erreurs totales)	19 (P)	15 (N)	12 (P)	13 (P)	2 (N)	14 (N)	17 (P)	0 (N)	0 (N)	6 (N)	11 (N)	24 (P)
WCST (catégories réussies)	2 (P)	4 (N)	5 (N)	5 (N)	6 (N)	5 (N)	4 (P)	6 (N)	6 (N)	6 (N)	2 (P)	3 (P)
Stroop interférence (temps en s)	131 (N)	193 (P)	149 (P)	142 (P)	166 (P)	146 (N)	220 (P)	207 (P)	135 (P)	112 (N)	203 (P)	141 (N)
Stroop interférence (nombre d'erreurs)	43 (P)	2 (N)	1 (N)	1 (N)	0 (N)	1 (N)	0 (N)	0 (N)	1 (N)	0 (N)	1 (N)	0 (N)
TMT-A (temps en s)	50 (N)	54 (N)	42 (N)	34 (N)	67 (P)	36 (N)	31 (N)	37 (N)	51 (N)	40 (N)	32 (N)	38 (N)
TMT-B (temps en s)	187 (P)	184 (P)	116 (P)	84 (N)	132 (N)	90 (N)	75 (N)	52 (N)	107 (P)	104 (N)	127 (N)	83 (N)
Fluence lexicale (nombre de mots)	14 (N)	9 (N)	15 (N)	17 (N)	22 (N)	27 (N)	7 (P)	0 (P)	22 (N)	30 (N)	15 (N)	15 (N)
Fluence catégorielle (nombre de mots)	10 (P)	9 (P)	21 (N)	18 (P)	33 (N)	28 (N)	13 (P)	8 (P)	32 (N)	24 (N)	9 (P)	16 (N)
ISDC (axes déviants)	3 (P)	0 (N)	8 (P)	8 (P)	5 (P)	3 (P)	4 (P)	0 (N)	9 (P)	7 (P)	8 (P)	5 (P)
EC2R (score total)	11	8	19	17	54	37	11	9	35	25	60	43

N = normal, P = pathologique

Tableau 5 : Synthèse des résultats par patient avant et après la tDCS

3. Tolérance

Tous les sujets ont ressenti des effets indésirables à au moins une séance (**Figure 23**). Les plus fréquents sont les effets indésirables locaux retrouvés au niveau des électrodes : des paresthésies à type de fourmillements, de picotements ou de sensation de chaleur (n = 5), un prurit (n = 6) ou un érythème constaté après la séance par la personne effectuant l'examen clinique (n = 3).

Les paresthésies et le prurit apparaissent en début de stimulation, sont toujours d'intensité légère, s'atténuent parfois après quelques secondes et parfois perdurent jusqu'à la fin de la séance. Ils ne sont pas présents à toutes les séances pour tous les patients.

Deux des sujets ont décrits quelques rares phosphènes (flash lumineux) à au moins une séance, et deux sujets ont ressenti une asthénie au décours d'au moins une séance. Enfin, de manière moins fréquente, on a pu noter une sensation de nausées, des difficultés de concentration ou une somnolence au cours de la séance.

Aucun sujet n'a eu d'effet indésirable grave et/ou ayant nécessité l'arrêt des séances.

Il n'y avait pas d'effet indésirable décrit lors de la visite de suivi à J15 pour quatre des sujets. Chez les deux sujets qui avaient décrit des phosphènes en revanche, ceux-ci étaient toujours présents, toujours de manière rare, à la visite de suivi. Lors de cette visite, ces deux mêmes sujets ont également déclaré ressentir parfois des paresthésies d'intensité légère au niveau du cuir chevelu.

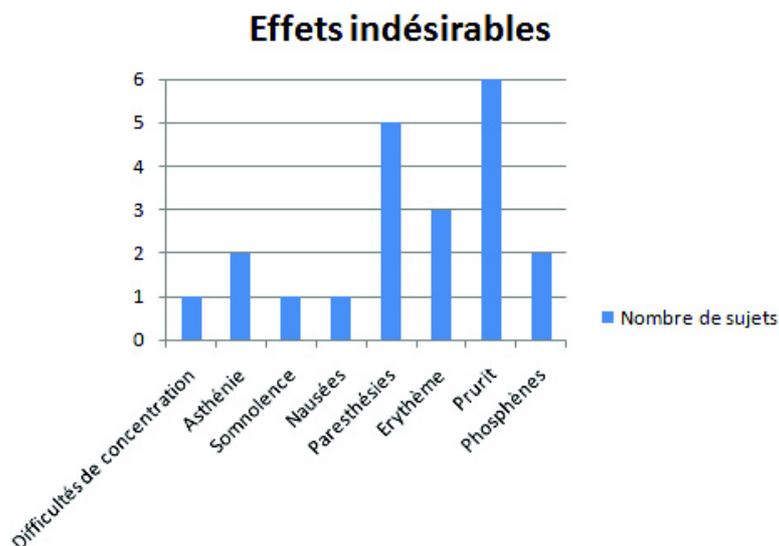


Figure 23 : Effets indésirables ressentis à au moins une séance de tDCS

4. Corrélation entre l'ISDC et les tests des fonctions exécutives

Sur les résultats cliniques et neuropsychologiques obtenus chez les 14 sujets inclus avant le protocole de stimulation, sur les résultats obtenus après la tDCS chez les 6 sujets stimulés et sur les différences de scores avant et après tDCS chez ces 6 sujets, on ne retrouve aucune corrélation entre l'ISDC d'une part et les tests des fonctions exécutives (WCST, TMT-A et B, test de Stroop et test de fluence verbale) d'autre part.

III. DISCUSSION

A. Population de patients

Nous avons inclus pour ce travail 14 sujets adultes avec un autisme sans retard mental, âgés de 20 à 49 ans. Dans les études de neurostimulation par rTMS ayant montré une efficacité sur les troubles des fonctions exécutives, la population était constituée à la fois d'enfants, d'adolescents et d'adultes, sans retard mental ou avec un retard mental léger (43, 48, 63, 49). Il n'existe pas d'étude de rTMS concernant spécifiquement une population d'adultes avec un autisme sans retard mental.

Concernant le sexe ratio, il est dans notre travail de quatre hommes pour une femme, ce qui est représentatif de la population avec autisme (10).

Dans notre population, 43 % des sujets vivent chez leurs parents et 86 % sont sans emploi bien que 64 % aient un niveau d'enseignement supérieur. Ceci est conforme aux données de la littérature qui montrent qu'il existe des proportions élevées de sujets avec un trouble du spectre autistique n'ayant pas d'emploi ou vivant chez leurs parents à l'âge adulte, nécessitant souvent un soutien accru lors des périodes scolaires et universitaires, et ce même lorsque la déficience intellectuelle est absente, ou que le QI est supérieur à la moyenne de la population générale (24).

La moitié des sujets inclus a une comorbidité psychiatrique. Là encore la fréquence paraît représentative de cette population : dans une revue d'études de suivi longitudinal publiée en 2000 et portant sur 6 études et 123 patients adultes avec un autisme de haut niveau, la fréquence des comorbidités psychiatriques était de 11 à 67 % (107). Dans une autre étude récente chez des adultes avec un trouble du spectre autistique, la fréquence des troubles psychiatriques sur les 12 mois précédents était de 75 % (108).

La population de l'étude est donc spécifique dans le sens où elle est constituée de sujets adultes et sans retard mental, mais elle est représentative de cette population pour ce qui est des critères socio-démographiques et cliniques.

B. Résultats aux tests des fonctions exécutives

Les résultats aux tests des fonctions exécutives ont été variables selon le test : 29 % de résultats pathologiques pour le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) et pour le Trail-Making Test (TMT) qui évaluent tous les deux la planification et la flexibilité, et 50 % de résultats pathologiques pour le test de Stroop (testant l'inhibition) et le Test de fluence verbale (testant l'initiation et la flexibilité). L'étude des profils d'altération des fonctions exécutives spécifiques de l'autisme montre que les fonctions exécutives les plus souvent altérées sont la planification, la flexibilité et l'inhibition (18). Ces résultats sont retrouvés dans les études contrôlées avec une population appariée selon l'âge, le sexe et le QI, et sont présents également chez les sujets adultes et chez les sujets sans déficience intellectuelle. Il existerait un profil encore plus spécifique dans le syndrome d'Asperger, comprenant des déficits de la planification, de l'initiation et de la résolution de problèmes abstraits, particulièrement prégnants dans un contexte de tâches multiples (19).

Le test le plus anciennement utilisé pour mettre en évidence des troubles des fonctions exécutives dans l'autisme est le WCST (109). Une méta-analyse récente des résultats aux différentes mesures de ce test dans la population avec autisme retrouve une altération du nombre de catégories réussies dans 63,3 % des études, du nombre d'erreurs persévératives dans 71,9 % des études et du nombre d'erreurs non persévératives dans 45,4 % des études (29). Les résultats de cette méta-analyse montrent également une corrélation positive entre le QI global et le nombre de catégories réussies, et une corrélation négative entre le QI global et le nombre d'erreurs. La proportion relativement faible de WCST pathologiques dans notre population (29 %) peut donc au moins en partie être expliquée par le fait qu'il s'agit ici de sujets sans retard mental.

Dans notre population, seuls 6 des 14 patients ont répondu au critère choisi pour recevoir la tDCS, à savoir au moins deux tests pathologiques parmi le WCST, le test de Stroop et le Trail-Making Test. Les études des années 1990 avaient tendance à montrer que les tests des fonctions exécutives étaient altérés dans l'autisme de manière constante (15). Cependant, les classifications diagnostiques de l'autisme ne cessent d'évoluer, et la prévalence de l'autisme

augmente de manière régulière (10). En particulier, de plus en plus de diagnostics sont posés à l'âge adulte, et concernent des personnes sans déficience intellectuelle (9). Ces modifications dans les caractéristiques de la population avec autisme peuvent expliquer que l'on ne retrouve pas la même prévalence des troubles des fonctions exécutives que dans la littérature des années 1990.

L'évaluation des fonctions exécutives est difficile car chaque test fait en général appel à plusieurs fonctions exécutives, et aucun test n'évalue l'ensemble de ces fonctions. C'est pourquoi il faut réaliser plusieurs tests pour avoir une idée du profil d'altération chez une personne donnée (105). Nous avons choisi comme critère pour recevoir le traitement par neurostimulation le fait d'avoir des résultats pathologiques à deux tests parmi le WCST, le TMT et le test de Stroop, qui ensemble testent la planification, la flexibilité et l'inhibition. Nous avons exclu les fluences verbales de ce critère car ce test fait également appel aux compétences langagières, qui peuvent être altérées dans l'autisme indépendamment des troubles des fonctions exécutives, et car le déficit d'initiation semble moins spécifique de l'autisme que les autres fonctions exécutives (18).

C. Résultats aux échelles cliniques

Treize des 14 sujets de notre population avaient un nombre d'axes déviants supérieur ou égal à 3 sur 12 à l'ISDC, répondant à la définition du syndrome dysexécutif comportemental. Cette proportion est supérieure à celle retrouvée dans l'étude de validation de l'échelle, qui était de 42,1 % (110). Cependant, cette étude portait sur des pathologies neurologiques, et montrait d'ailleurs bien que la prévalence du syndrome dysexécutif différait selon la pathologie. Dans cette étude la présence d'un syndrome dysexécutif était en lien avec une diminution de l'autonomie. Dans notre population, la proportion de patients vivant chez leurs parents, sans emploi, et l'exploration de leur quotidien, montrent qu'il existe une diminution de l'autonomie chez la grande majorité d'entre eux. Nous avons par exemple pu constater au cours des entretiens que même les personnes vivant seules nécessitaient un soutien accru de la part de leur entourage ou d'éducateurs dans certains domaines telles que la gestion du budget, les études ou encore l'organisation de projets sortant de la routine quotidienne.

Des comportements restreints et répétitifs mesurés par l'EC2R sont présents chez la totalité des sujets de l'étude, à des degrés divers. Par définition, les personnes avec autisme présentent

tous des comportements restreints et répétitifs puisqu'il s'agit de l'une des dimensions diagnostiques de l'autisme. Cette dimension diminue en sévérité avec l'âge, sans jamais disparaître complètement (111). Le score moyen à l'Echelle des Comportements Répétés et Restreints (EC2R) de notre population est de $29,93 \pm 16,89$, avec une médiane à 33,5. Le score total maximum étant de 140 (35 items x 4 degrés de sévérité), ce score moyen semble relativement peu élevé. Une des explications de ce résultat est que notre population ne s'intéresse qu'à des adultes. Cependant, dans l'étude de validation de l'EC2R n'apparaît pas le score total moyen dans la population de validation (106), rendant difficile la comparaison de notre population avec celle des adultes avec autisme sur ce point.

D. Effets de la tDCS

L'analyse des résultats retrouve une **amélioration significative du score après la tDCS pour le temps de réalisation du Trail-Making test B (TMT-B) qui évalue la planification et la flexibilité, et le temps en situation de dénomination au test de Stroop**. C'est la situation d'interférence qui évalue l'inhibition dans le test de Stroop (30), l'amélioration du temps en situation de dénomination ne reflète donc pas une amélioration de l'inhibition mais plutôt une amélioration de la vitesse de traitement de l'information, d'autant plus que le temps en situation de lecture montre également une tendance à l'amélioration.

La variation du nombre de catégories réussies au WCST montre une tendance à l'amélioration de la planification et de la mise en œuvre de stratégies. La variation du temps de réalisation au Trail-Making Test A et du nombre d'erreurs au Trail-Making Test A et B montre une tendance à l'amélioration de la vitesse de traitement et des capacités attentionnelles. Enfin, la variation du nombre de mots au test de fluence verbale lexicale montre une tendance à l'amélioration de l'initiation.

Les effets de la tDCS sur les résultats aux tests des fonctions exécutives diffèrent selon le test et selon le sujet. Hormis le TMT-B dont le temps de réalisation a diminué chez tous les sujets, **montrant une amélioration de la planification et de la flexibilité**, les résultats à chaque test ont pu montrer une diminution ou une augmentation des scores selon le patient. Si l'on se réfère au statut du test pathologique/non pathologique, deux sujets ont normalisé le WCST, trois sujets le test de Stroop, un sujet le TMT-A, deux le TMT-B et un sujet a normalisé le test de fluence verbale catégorielle. A l'inverse, le résultat est devenu pathologique au test de

Stroop pour l'un des sujets, et au test de fluence verbale catégorielle pour un autre sujet. Pour tous les sujets, au moins un des tests pathologiques a été normalisé.

Pour 4 des 6 sujets stimulés, le critère d'indication du traitement par tDCS choisi dans l'étude, c'est à dire au moins deux tests pathologiques parmi le WCST, le TMT et le test de Stroop, a disparu après la tDCS.

Par définition, les fonctions exécutives étant un reflet de l'adaptabilité et permettant de réaliser un but dans une situation nouvelle, il est difficile de les réévaluer après une intervention car l'effet de surprise n'existe plus à la deuxième passation. Il n'y a pas de versions parallèles des tests utilisés ici (12). Concernant le WCST, une étude de la stabilité temporelle dans laquelle le test était effectué deux fois à 12 jours d'intervalle a montré grâce à des mesures de dispersion qu'il existait une bonne fiabilité test-retest et peu d'effet d'apprentissage (112), mais cette étude est limitée par un faible effectif (29 sujets) et n'a pas été répliquée depuis. Le seul moyen de prendre en compte un effet test-retest sera donc de réaliser une étude de tDCS contre placebo, ce qui est prévu si les résultats de cette étude pilote sont prometteurs.

Le nombre d'axes déviants à l'ISDC a diminué significativement après la tDCS, reflétant une amélioration de l'autonomie et du fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne. Il est resté identique chez l'un des sujets, et a diminué chez tous les autres. La diminution moyenne est de $-2,33 \pm 1,37$ sur 12 axes. Le nombre d'axes déviants est descendu sous le seuil de 3 chez deux des six patients, correspondant à la disparition du syndrome dysexécutif comportemental. Les études d'efficacité de la tDCS dans les troubles des fonctions exécutives utilisent des tests cognitifs et non des échelles comportementales comme l'ISDC, nous ne pouvons donc pas comparer ce résultat avec ceux de la littérature.

Le score total moyen à l'EC2R a diminué significativement après la tDCS, montrant une diminution des comportements restreints et répétitifs chez tous les sujets. La diminution moyenne est de $-8,5 \pm 7,23$ soit 28,4 % du score total. Les études d'efficacité de la neurostimulation par rTMS sur les troubles des fonctions exécutives ont aussi évalué l'effet de la rTMS sur les comportements restreints et répétitifs. L'échelle utilisée dans ces études est la *Repetitive Behavior Scale-Revised* (RBS-R), qui n'a pas été validée en français. Les diminutions moyennes du score total à la RBS-R après les protocoles de rTMS sont de 34,05 % (43), 38,5 % (48) et 24,44 % (49). La diminution retrouvée dans notre étude de tDCS est donc comparable à celle retrouvée avec la rTMS dans la littérature.

E. Tolérance

Tous les sujets ont décrit un effet indésirable à au moins une séance de tDCS. Les effets retrouvés par ordre de fréquence sont un prurit, des paresthésies ou un érythème au niveau des électrodes, des phosphènes, une asthénie, une sensation de nausées ou des difficultés de concentration. Ces effets indésirables sont ceux qui sont décrits dans la littérature (78). Ils sont toujours d'intensité légère et n'ont pas nécessité d'arrêt des séances. Ils ont disparu après les séances, sauf pour les deux patients qui avaient eu des phosphènes (décrits comme rares et non gênants), pour qui ce phénomène était toujours présent lors de l'évaluation à J15. Aucun effet secondaire grave n'est survenu, ce qui est en accord avec la sécurité d'utilisation de la tDCS retrouvée dans la littérature (102).

F. Corrélation entre l'ISDC et les tests des fonctions exécutives

L'un des objectifs secondaires de ce travail était d'étudier la corrélation entre le syndrome dysexécutif cognitif et le syndrome dysexécutif comportemental.

Les tests statistiques n'ont retrouvé ici aucune corrélation entre l'ISDC d'une part, et le WCST, le TMT, le test de Stroop et le Test de fluence verbale d'autre part, que ce soit dans la population des 14 sujets inclus ou chez les 6 sujets stimulés après la tDCS. Treize des 14 sujets inclus ont un syndrome dysexécutif comportemental évalué par l'ISDC. Cependant, les résultats aux tests des fonctions exécutives sont plus variables selon le test. De la même façon, la tDCS a montré une efficacité sur les scores cliniques chez 5 sujets sur 6 pour l'ISDC, reflétant une amélioration de l'autonomie, alors que l'effet sur les tests des fonctions exécutives est plus contrasté. Dans une revue de la littérature de 2009, Geurts et coll. retrouvent également que la flexibilité comportementale est altérée de manière constante dans l'autisme, alors que les troubles de flexibilité cognitive ne sont pas toujours retrouvés (113). Les résultats que nous retrouvons seront à compléter lorsque tous les sujets nécessaires à l'étude seront inclus, mais ils suggèrent qu'il existe un écart entre les conséquences quotidiennes de l'inflexibilité et la mesure de celle-ci par les tests des fonctions exécutives. Il paraît donc important d'accompagner les mesures cognitives par des mesures comportementales, et des études seraient nécessaires pour construire des outils plus écologiquement valides de la flexibilité cognitive dans l'autisme.

G. Effet placebo

Nous avons pu constater que les patients inclus avaient en général une attente forte par rapport au traitement par tDCS, et tous ont rapporté un vécu positif du traitement et une impression clinique d'amélioration lors de l'évaluation à J15. Nous nous sommes donc interrogés sur l'effet placebo dans l'autisme. Cependant, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude concernant la spécificité de cet effet dans cette population. Une étude de tDCS randomisée contre placebo permettrait de mieux explorer ce domaine.

H. Limites de l'étude

Les résultats de ce travail sont limités par le faible effectif de la population. Ce sont des résultats préliminaires qui seront complétés lorsque les 20 patients prévus auront été stimulés. Cette étude est de plus ouverte et non contrôlée, avec tous les biais que cela comporte. On ne peut pas éliminer un effet test-retest, ni un effet placebo. Ces limites sont dues au fait qu'il s'agit d'une étude pilote, la tDCS n'ayant jamais été utilisée dans l'autisme pour le traitement des troubles des fonctions exécutives. Enfin, la durée de suivi dans cette étude est limitée, et des études plus longues seraient nécessaires pour examiner la persistance des effets de la tDCS dans le temps.

I. Perspectives

L'une des principales constatations de ces premiers résultats est que le ratio entre le nombre de patients inclus et le nombre de patients répondant au critère choisi pour recevoir le traitement par tDCS est plus faible que celui qui était attendu. Ce critère consistant en deux tests pathologiques parmi le Wisconsin Card Sorting Test, le test de Stroop et le Trail-Making test avait été choisi pour que la population présente un syndrome dysexécutif cognitif franc et relativement spécifique de l'autisme (déficit de la planification, de la flexibilité et de l'inhibition). Les sujets inclus sont demandeurs d'une prise en charge de leur déficit d'autonomie et d'organisation dans la vie quotidienne, et ont été surpris de ne pas répondre au critère pour recevoir le traitement malgré de réelles difficultés cliniques décrites par eux-mêmes et par leur entourage. D'autre part, le fait que les tests neuropsychologiques soient effectués le premier jour des séances de tDCS obligeait les patients et leur famille à prévoir d'être disponibles les 4 jours suivants pour la réalisation des autres séances de tDCS, sans savoir par avance si ces séances auraient réellement lieu. D'après ces patients, cela a rendu d'autant plus difficile le fait de ne finalement pas recevoir le traitement.

Pour ces raisons, il a été décidé d'effectuer un amendement au protocole de recherche. Les demandes d'autorisation pour cet amendement sont en cours. Dorénavant, pour recevoir le traitement par tDCS, les patients devront répondre à la définition du syndrome dysexécutif cognitif élaborée par le Groupe de Réflexion pour l'Évaluation des Fonctions Exécutives (GREFEX), à savoir l'existence de deux scores pathologiques parmi tous les scores mesurés lors de la passation de la batterie de tests utilisée dans cette étude (105). Ces deux scores pourront donc appartenir au même test des fonctions exécutives, élargissant ainsi les conditions de mise en place du traitement. D'autre part, la visite d'inclusion et les tests neuropsychologiques auront lieu 15 jours avant le début du traitement par tDCS, ce qui permettra aux patients et à leur famille de ne prévoir ces séances que si les tests montrent un syndrome dysexécutif cognitif, et atténuera l'effet test-retest éventuel en allongeant la durée entre l'évaluation initiale et l'évaluation finale à 30 jours au lieu de 15 jours.

Si les résultats de cette étude restent prometteurs, les données obtenues permettront d'élaborer une étude de plus grande envergure, randomisée et contrôlée en double aveugle contre placebo.

A terme, la tDCS pourrait constituer un traitement intéressant et bien toléré des troubles des fonctions exécutives chez les sujets avec autisme sans retard mental. Elle pourrait facilement être utilisée en association avec des mesures comportementales ou une remédiation cognitive et ainsi contribuer à améliorer l'autonomie et la qualité de vie de cette population.

CONCLUSION

Les troubles des fonctions exécutives ont des répercussions fonctionnelles importantes dans l'autisme. Ils entraînent ainsi une diminution de l'autonomie et de l'adaptation dans la vie quotidienne, et sont également associés à l'anxiété et à la dépression dans cette population. L'étude des mécanismes physiopathologiques montre une altération de l'excitabilité corticale au niveau du cortex frontal, résultant en un déséquilibre de la balance excitation/inhibition en faveur de l'excitation chez les sujets avec autisme.

Dans ce travail, nous cherchions à évaluer l'effet de la tDCS sur les troubles des fonctions exécutives, cette technique de neurostimulation permettant en effet de diminuer ou d'augmenter l'excitabilité corticale selon la polarité des électrodes. Un protocole comprenant des séances répétées de tDCS cathodale ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral gauche a été mis en place dans une population d'adultes avec un autisme sans retard mental. Les résultats préliminaires de cette étude montrent une amélioration significative au Trail-Making Test B qui évalue la planification et la flexibilité, les fonctions exécutives les plus souvent altérées dans l'autisme. Sur le plan clinique, les résultats ont montré une diminution significative du syndrome dysexécutif comportemental et des comportements répétitifs et restreints après la tDCS. Cette technique de neurostimulation non invasive a été bien tolérée dans notre population, ne montrant aucun effet indésirable grave.

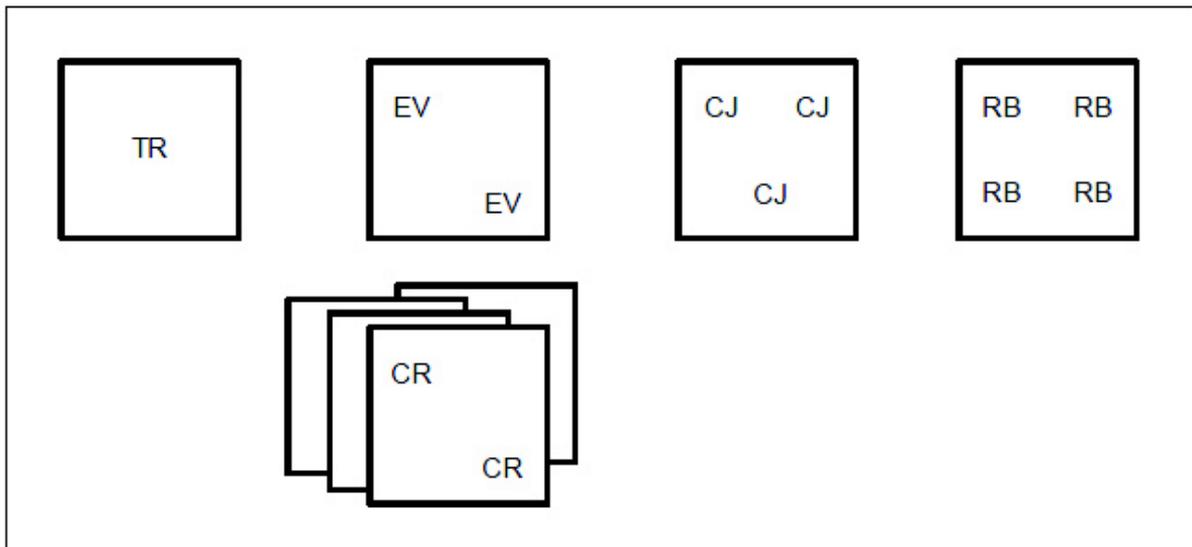
Ces résultats devront être complétés lorsque tous les sujets nécessaires à l'étude auront été inclus. Si les résultats définitifs restent prometteurs, ils pourront justifier une étude de plus grande envergure, randomisée et contrôlée contre placebo.

Au total, si les résultats de cette étude sont confirmés, la tDCS pourrait constituer un traitement adjuvant facile d'utilisation et avec une bonne tolérance pour améliorer la qualité de vie et l'autonomie des sujets avec autisme.

ANNEXE 1 : Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Matériel

- 4 cartes cibles
- jeu de 24 cartes de classement (utilisé deux fois de suite)
- chronomètre



TR = triangle rouge ; EV = étoile verte ; CJ = croix jaune ; RB = rond bleu

Administration

Consignes

"Vous avez ici quatre cartes différentes : un triangle rouge, deux étoiles vertes, trois croix jaunes, quatre ronds bleus (ces cartes sont placées en ligne, de gauche à droite, face au sujet). Je vais faire défiler devant vous, une à une, chacune des cartes de ce paquet (montrer le jeu des cartes de classement et faire défiler quelques cartes)."

"Je vous demande d'associer, d'assortir chacune des cartes que je vous montre avec l'une des quatre cartes qui sont devant vous (les montrer à nouveau) en fonction d'un critère, d'une règle de votre choix."

"La particularité du test est que je ne dois pas vous dire quelle est la règle. Je vous demande de la trouver vous-même en essayant les différentes règles possibles."

"Cependant, chaque fois que vous me montrerez du doigt une des quatre cartes, je vous dirai 'Oui' ou 'Non'. Si je vous dis 'Oui', vous devez conserver la même règle pour la carte suivante ; si je vous dis 'Non', vous devez changer de règle pour associer les cartes. Maintenant, allez-y, essayez de trouver une règle."

Une fois ces consignes données, quelle que soit la catégorie choisie par le sujet, elle est considérée comme correcte et, si les réponses suivantes obéissent à ce même critère, elles sont correctes. Après six réponses correctes consécutives, l'examineur dit : **"Maintenant, la règle change, vous devez trouver une autre règle."**

Dès que le sujet choisit un deuxième critère (règle), celui-ci est considéré comme correct, et si les réponses suivantes obéissent à ce même critère, elles sont correctes. En cas d'échec, le sujet ne peut pas revenir à la carte précédente.

Dès que le sujet a donné sa réponse, la carte est retournée. Cependant, si le sujet en fait la demande, la carte qui lui avait été présentée pour l'essai précédent peut lui être remontrée.

La procédure est semblable pour le troisième critère.

Le sujet doit nécessairement trouver les trois critères, dans n'importe quel ordre (par exemple Forme puis Couleur puis Nombre, ou Nombre puis Couleur puis Forme), avant de répéter une catégorie déjà utilisée.

Ensuite, l'examineur impose au sujet de répéter les trois critères possibles dans le même ordre, mais sans le dire au sujet (par exemple, s'il a fait Forme puis Couleur puis Nombre, il doit reprendre Forme puis Couleur puis Nombre). Le test est terminé soit quand les six catégories (2×3) ont été réalisées, soit quand les 48 cartes sont épuisées.

L'examineur ne peut fournir au sujet aucune aide non prévue par les consignes, notamment au passage du troisième au quatrième choix (lorsque certains sujets cherchent vainement une quatrième règle).

Attention : après 6 erreurs consécutives commises par le sujet, l'examineur lui rappelle la consigne.

"Vous avez donc ici quatre cartes différentes: un triangle rouge, deux étoiles vertes, trois croix jaunes, quatre ronds bleus. Je vous demande d'associer, d'assortir chacune

des cartes que je vous montre (montrer le jeu des cartes de classement et faire défiler quelques cartes) **avec l'une des quatre cartes qui sont devant vous** (les montrer à nouveau) **en fonction d'un critère, d'une règle de votre choix."**

"La particularité du test est que je ne dois pas vous dire quelle est la règle. Je vous demande de la trouver vous-même en essayant les différentes règles possibles."

"Cependant, chaque fois que vous me montrerez du doigt une des quatre cartes, je vous dirai 'Oui' ou 'Non'. Si je vous dis 'Oui', vous devez conserver la même règle pour la carte suivante ;si je vous dis 'Non', vous devez changer de règle pour associer les cartes. Maintenant, allez-y, essayez de trouver une règle."

L'examineur doit impérativement éviter de donner au sujet toute autre forme d'aide.

Cotation

1. Nombre de catégories terminées (max. = 6)
2. Nombre d'erreurs (nombre de 'Non' dits par l'examineur)
3. Nombre d'erreurs persévératives (EP)

Erreur persévérative (EP) : lorsque la réponse erronée correspond à la catégorie utilisée par le sujet pour sa réponse précédente (c'est- à-dire lorsque le patient persiste dans une catégorie malgré le fait que l'examineur lui ait signalé que sa réponse était incorrecte ou que la règle a changé).

Code sujet : Date :

Nom examinateur :

N°	Carte	C	F	N	A	Réponse + / E / EP	N°	Carte	C	F	N	A	Réponse + / E / EP
1	2RR						25	2RR					
2	4EJ						26	4EJ					
3	3TV						27	3TV					
4	1CB						28	1CB					
5	3ER						29	3ER					
6	2TB						30	2TB					
7	1RJ						31	1RR					
8	4CV						32	4CV					
9	2TJ						33	2TJ					
10	1EB						34	1EB					
11	3RV						35	3RV					
12	4CR						36	4CR					
13	3TB						37	3TB					
14	2RJ						38	2RR					
15	4ER						39	4ER					
16	1CV						40	1CV					
17	3EB						41	3EB					
18	1RV						42	1RV					
19	2CR						43	2CR					
20	4TJ						44	4TJ					
21	3RR						45	3RR					
22	2CB						46	2CB					
23	4TV						47	4TV					
24	1EJ						48	1EJ					

C = Couleur ; F = Forme ; N = Nombre ; A = Autre ; + = Bonne Réponse ; E = Erreur ; EP =
Erreur Persévérative

Temps		Nbre d'erreurs ('Non')	
Nbre de catégories correctes		Nbre de persévérations	
Nbre de cartes pour 6 catégories		% de persévérations	

ANNEXE 2 : Test de Stroop

Matériel

- Chronomètre
- Planche 'dénomination', planche 'lecture', planche 'interférence'
- Feuille de notation

Administration

Consignes

1) Dénomination de couleurs

La planche avec les 100 rectangles de couleur est posée devant le sujet, sur une surface plane.

"Sur cette feuille se trouvent des petits rectangles de trois couleurs différentes : rouge, vert ou bleu. Vous allez devoir me dire le plus rapidement possible la couleur de chaque rectangle, en travaillant par ligne."

L'examineur montre la ligne d'essai : **"Commençons par cette première ligne d'essai."**

Au cours de l'essai, l'examineur corrige le sujet en cas d'erreur.

"Maintenant, vous allez faire la même chose pour l'ensemble de la feuille. Vous devez dire les noms de couleur le plus rapidement possible, en travaillant ligne par ligne, de gauche à droite, sans vous arrêter. Prêt ?"

L'examineur chronomètre la vitesse de dénomination pour l'ensemble des 100 items (en indiquant le temps intermédiaire après 50 items), et note les erreurs (corrigées ou non) sur le protocole.

2) Lecture de noms de couleurs

L'examineur présente la planche comportant les 100 noms de couleurs (écrits en noir) :

"Sur cette feuille se trouvent les noms de trois couleurs différentes: rouge, vert ou bleu. Vous allez devoir me lire ces mots à voix haute le plus rapidement possible, en travaillant ligne par ligne."

L'examineur montre la ligne d'essai : **"Commençons par cette première ligne d'essai."**

Au cours de l'essai, l'examineur corrige le patient en cas d'erreur.

"Maintenant, vous allez faire la même chose pour l'ensemble de la feuille. Vous devez lire les noms de couleur le plus rapidement possible, en travaillant ligne par ligne, de gauche à droite. Prêt ?"

L'examineur chronomètre la vitesse de dénomination pour l'ensemble des 100 items (en indiquant le temps intermédiaire après 50 items), et note les erreurs (corrigées ou non) sur le protocole.

3) Situation d'interférence

L'examineur présente la planche des 100 noms de couleurs (écrits en couleur) :

"Sur cette feuille se trouvent les noms de trois couleurs qui sont écrits dans une autre couleur (rouge, vert ou bleu). Vous ne devez pas lire les mots, mais vous devez me dire dans quelle couleur ils sont écrits, et ce le plus rapidement possible, en travaillant par ligne."

L'examineur montre la ligne d'essai : **"Commençons par cette première ligne d'essai."**

Au cours de l'essai, l'examineur corrige le patient en cas d'erreur.

"Maintenant, vous allez faire la même chose pour l'ensemble de la feuille. Vous devez dire les couleurs que vous voyez le plus rapidement possible, sans lire ce qui est écrit, en travaillant ligne par ligne, de gauche à droite. Prêt ?"

L'examineur chronomètre la vitesse de dénomination pour l'ensemble des 100 items (en indiquant le temps intermédiaire après 50 items), et note les erreurs (corrigées ou non) sur le protocole.

Cotation

Le test donne trois scores de base basés sur la vitesse de réponse, auxquels il faut ajouter, pour chaque condition, le nombre d'erreurs.

Code sujet : Date :

Nom examinateur :

Dénomination	ESSAI:	vert	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	rouge	vert	bleu	rouge
	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	rouge	vert	rouge	vert	bleu	
	rouge	bleu	vert	bleu	rouge	vert	rouge	bleu	vert	rouge	
	rouge	vert	bleu	rouge	vert	rouge	bleu	vert	rouge	vert	
	vert	rouge	bleu	vert	bleu	vert	rouge	bleu	bleu	rouge	
	rouge	vert	bleu	vert	rouge	vert	bleu	rouge	bleu	vert	
	bleu	vert	bleu	rouge	bleu	rouge	vert	bleu	rouge	vert	
	vert	rouge	bleu	rouge	vert	bleu	rouge	rouge	vert	bleu	
	bleu	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	rouge	
	vert	bleu	vert	bleu	rouge	vert	rouge	bleu	vert	rouge	
	bleu	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	rouge	

Temps
intermédiaire :
..... sec.

Dénomination : Temps (en sec.) : Erreurs :

Lecture	ESSAI:	vert	bleu	rouge	rouge	vert	bleu	vert	rouge	vert	bleu
	rouge	bleu	rouge	vert	bleu	rouge	vert	bleu	rouge	bleu	
	rouge	vert	bleu	rouge	vert	rouge	bleu	vert	bleu	vert	
	rouge	bleu	rouge	vert	bleu	rouge	vert	bleu	rouge	bleu	
	bleu	vert	rouge	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	rouge	vert	
	vert	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	rouge	bleu	vert	bleu	
	vert	bleu	rouge	bleu	vert	rouge	vert	bleu	vert	rouge	
	rouge	bleu	bleu	rouge	vert	bleu	vert	bleu	rouge	vert	
	vert	rouge	vert	bleu	rouge	vert	rouge	bleu	vert	rouge	
	rouge	vert	bleu	rouge	vert	rouge	bleu	vert	bleu	rouge	
	bleu	vert	rouge	vert	rouge	bleu	rouge	vert	bleu	rouge	

Temps
intermédiaire :
..... sec.

Lecture : Temps (en sec.) : Erreurs :

Interférence	ESSAI:	vert	bleu	rouge	bleu	vert	rouge	vert	bleu	bleu	rouge
	bleu	vert	bleu	bleu	rouge	vert	rouge	bleu	vert	rouge	
	vert	rouge	bleu	vert	bleu	rouge	vert	rouge	bleu	vert	
	bleu	rouge	vert	bleu	rouge	vert	rouge	bleu	vert	rouge	
	bleu	vert	rouge	bleu	rouge	bleu	vert	rouge	vert	bleu	
	bleu	rouge	vert	bleu	vert	rouge	vert	bleu	vert	bleu	
	rouge	bleu	vert	bleu	rouge	vert	rouge	vert	bleu	rouge	
	rouge	bleu	rouge	vert	rouge	vert	bleu	vert	rouge	vert	
	rouge	bleu	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	
	bleu	vert	bleu	rouge	bleu	rouge	bleu	vert	rouge	vert	
	rouge	bleu	vert	rouge	bleu	vert	bleu	vert	rouge	vert	

Temps
intermédiaire :
..... sec.

Interférence : Temps (en sec.) : Erreurs :

ANNEXE 3 : Trail-Making Test (TMT)

Matériel

· Chronomètre, crayon, feuille 'Exemple A', feuille 'Exemple B', feuille 'Partie A', feuille 'Partie B'.

Administration

Consignes

Exemple A

"Sur cette feuille, vous voyez des cercles dans lesquels sont inscrits les chiffres de 1 à 8. Avec ce crayon, je vous demande de réunir les cercles en respectant l'ordre croissant des chiffres, c'est-à-dire de 1 à 2, de 2 à 3 et ainsi de suite. Vous devez maintenir la pointe du crayon sur la feuille durant toute l'épreuve : vous ne pouvez pas le soulever. De plus, je vous demande de travailler le plus rapidement possible, mais sans vous tromper. Êtes-vous prêt ? Allez-y !"

L'examineur doit s'assurer que le sujet a parfaitement compris ce qui lui est demandé avant de commencer la Partie A (si nécessaire, les instructions peuvent être répétées ou reformulées).

Partie A

"Nous allons maintenant commencer le test. Sur cette feuille, vous voyez des nombres allant de 1 à 25. L'endroit où vous devez commencer l'épreuve est indiqué là (montrer 'début'), et voici l'endroit où le test se termine (montrer 'fin'). Vous devrez de la même façon réunir les nombres entre eux en respectant leur ordre croissant et en maintenant le crayon sur la feuille. Travaillez le plus rapidement possible mais sans vous tromper. Êtes-vous prêt ? Allez-y !"

Lancer le chronomètre. Si le sujet fait une erreur, la lui signaler immédiatement et lui demander de reprendre (sans arrêter le chronomètre) là où il s'est trompé.

Il n'y a pas de temps limite.

Exemple B

"Sur cette feuille vous trouverez, comme précédemment, des chiffres mais aussi de lettres de l'alphabet. Vous devez travailler ici également dans l'ordre croissant, mais en reliant alternativement un chiffre puis une lettre, puis le deuxième chiffre et la deuxième lettre, et ainsi de suite. Par exemple, sur cette feuille, vous devez réunir le premier chiffre (1) à la première lettre (A), la première lettre (A) au deuxième chiffre (2), le deuxième chiffre (2) à la deuxième lettre (B), et ainsi de suite. Vous devez toujours garder la pointe du crayon posée sur la feuille et travailler le plus rapidement possible sans vous tromper. Êtes-vous prêt ? Allez-y !"

L'examineur doit s'assurer que le sujet a parfaitement compris ce qui lui est demandé avant de commencer la Partie B (si nécessaire, les instructions peuvent être répétées ou reformulées).

Partie B

"Nous allons maintenant passer au test. Comme sur la feuille précédente, il y a des nombres et des lettres. Les nombres vont de 1 à 13, et les lettres de A jusque L. Le début et la fin (montrer) sont indiqués. Vous devez donc réunir alternativement les nombres et les lettres en respectant l'ordre croissant. Vous devez maintenir la pointe de votre crayon sur la feuille et vous devez travailler le plus rapidement possible sans vous tromper. Êtes-vous prêt ? Allez-y !"

Lancer le chronomètre. Si le sujet fait une erreur, la lui signaler immédiatement et lui demander de reprendre (sans arrêter le chronomètre) là où il s'est trompé.

Il n'y a pas de temps limite.

Si le sujet a commis une erreur dans la partie B, l'examineur doit s'assurer que cette erreur n'est pas due à une maîtrise imparfaite de l'alphabet ; pour ce faire, il doit demander au sujet (mais seulement dans le cas où une erreur a été commise dans la partie B) de réciter l'alphabet (de A à L).

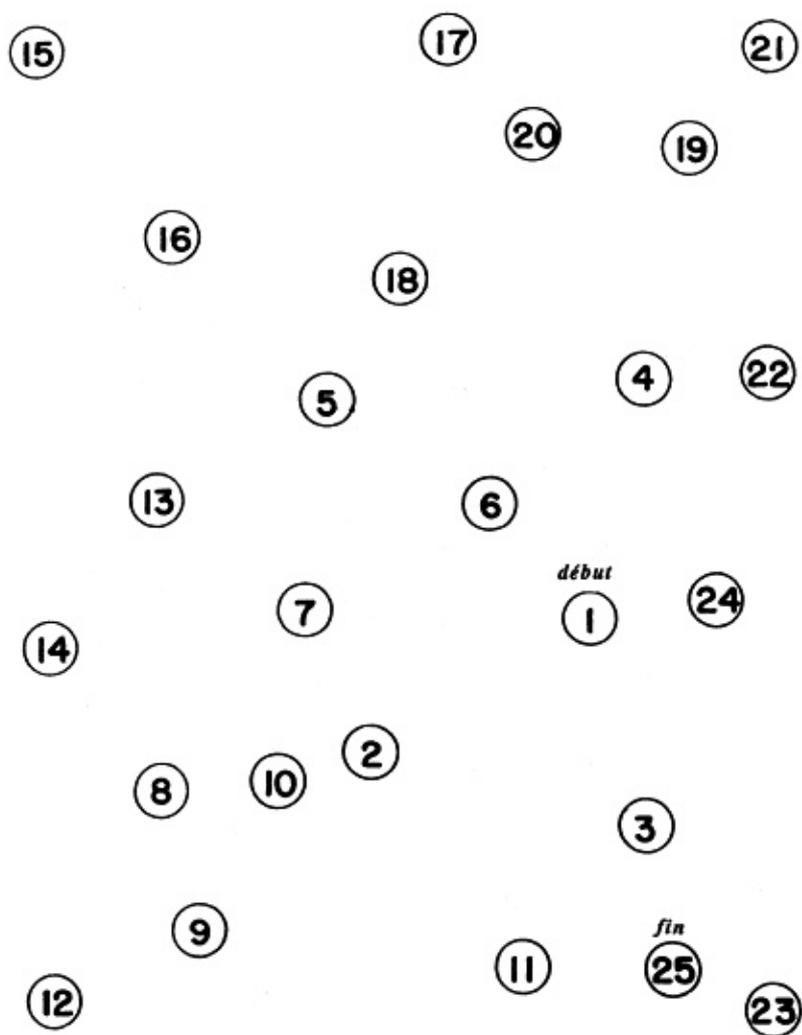
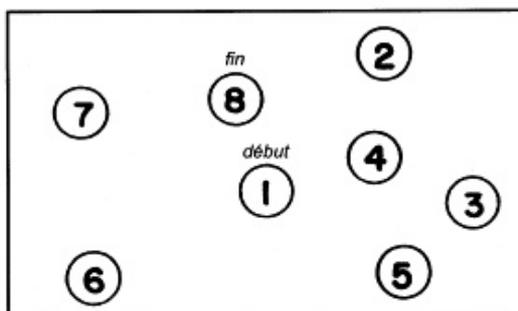
Cotation

Pour les Parties A et B, noter le temps mis par le sujet (en secondes), et le nombre d'erreurs.

TRAIL-MAKING

Partie A

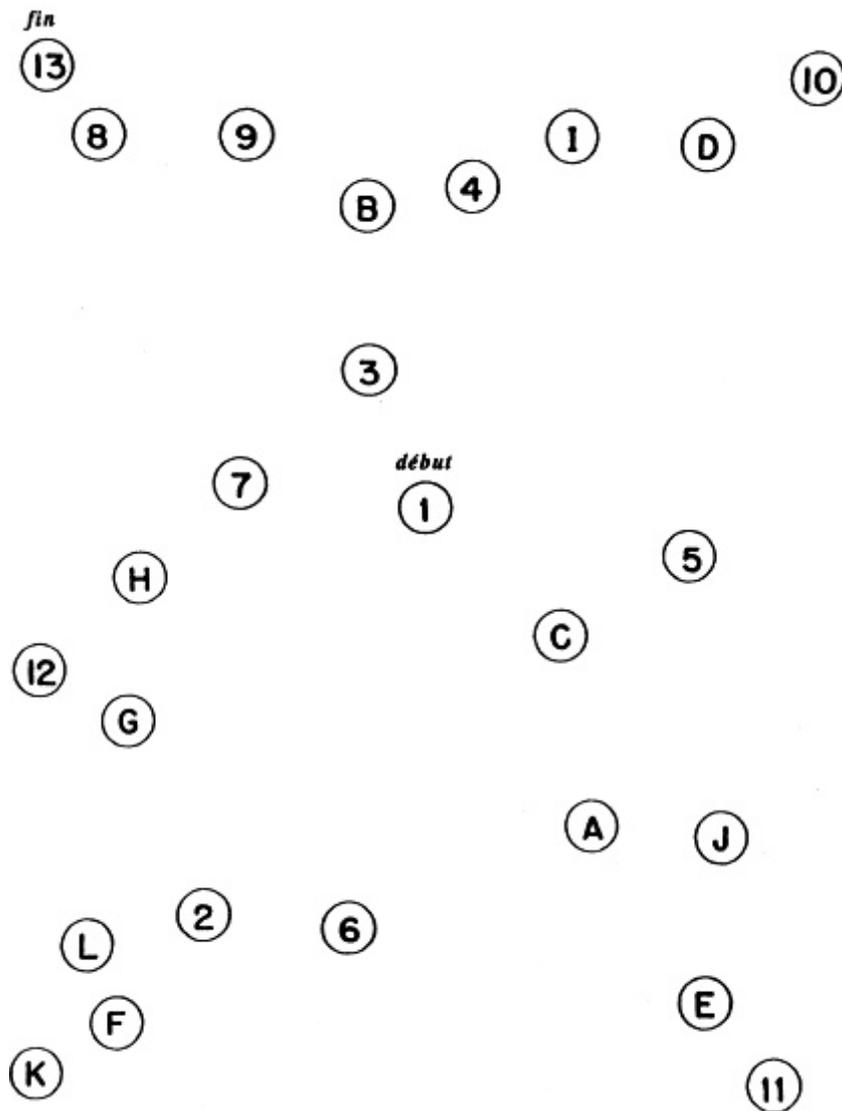
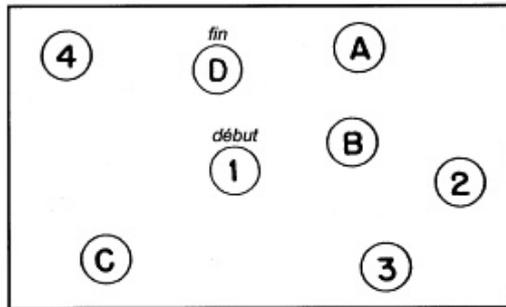
EXEMPLE



TRAIL-MAKING

Partie B

EXEMPLE



ANNEXE 4 : Test de fluence verbale

Matériel

- Feuille de notation, chronomètre.

Administration

Consignes

1) Évocation lexicale

"En deux minutes, vous allez me dire un maximum de mots qui commencent par la lettre que je vais vous donner. Par exemple, avec la lettre M, vous pouvez me dire : Manger, Maison, Maçon. Attention, vous ne produirez aucun nom propre et aucun mot dérivé : par exemple, avec la lettre M, si vous dites Maçon, vous ne pouvez plus dire Maçonner, Maçonnerie, Maçonnage. Vous ne pouvez pas non plus répéter un mot que vous avez déjà donné... Avez-vous bien compris ?"

Lorsque l'examineur est sûr que le sujet a bien compris, il lui dit : **"Dites-moi le plus de mots français possible commençant par la lettre P"**. Déclencher ensuite le chronomètre.

En cas de rupture de règle (par exemple, le sujet donne des mots commençant par une autre lettre), rappeler la consigne : **"Attention, vous ne pouvez dire que des mots commençant par la lettre P"**.

2) Évocation catégorielle

"En deux minutes, vous allez me dire un maximum de mots que vous connaissez dans la catégorie que je vais vous donner, sans vous répéter et sans donner de dérivés. Cette fois-ci, vous ne devez pas vous occuper de la première lettre. Par exemple, pour la catégorie des plantes, vous pouvez me dire : Ortie, Pissenlit, Rose. Si vous me dites Rose, vous ne pouvez pas me dire Rosier, parce que c'est un dérivé de Rose. Avez-vous bien compris ?"

Lorsque l'examineur est sûr que le sujet a bien compris, il lui dit : **"Dites-moi le plus de noms d'animaux que vous connaissez"**. Déclencher ensuite le chronomètre.

Si le sujet donne des mots appartenant à une autre catégorie sémantique (y compris s'il donne le nom d'un animal mythique – par ex., Dragon), lui rappeler la consigne : "**Attention, vous ne pouvez dire que des noms d'animaux**".

Si le sujet revient à la tâche précédente, c'est-à-dire s'il recommence à ne donner que des mots commençant par P (évocation lexicale formelle), lui rappeler la consigne : "**Attention, vous devez donner des noms d'animaux, peu importe la première lettre**".

Cotation

Évocation lexicale

Compter le nombre d'items corrects fournis par le sujet.

Évocation catégorielle

Compter le nombre d'items corrects (sans les répétitions) fournis par le sujet. Si le sujet donne un super-ordonnant, accepter la réponse s'il ne donne aucun item de la sous-catégorie (par ex., le sujet dit Poisson, mais ne donne aucun exemplaire de la catégorie des poissons) ; par contre, le super-ordonnant n'est pas comptabilisé si le sujet donne des exemplaires de la sous-catégorie (par ex., Poisson n'est pas comptabilisé si par ailleurs le sujet dit Hareng).

Code sujet : Date :

Nom examinateur :

Durée : 1 minute par condition.

Faire un trait horizontal toutes les 15 secondes.

**Évocation lexicale formelle
(P)**

--	--

**Évocation lexicale sémantique
(Animaux)**

--	--

TOTAL « P » (items corrects) :

TOTAL « Animaux » (items corrects) :

ANNEXE 5 : Echelle des effets indésirables adaptée à la tDCS (UKU)

Numéro d'identification du patient / _____ /

Date de la séance / __/__/____/

Nom de l'examineur / _____ /

1. EFFETS SECONDAIRES PSYCHIQUES

1.1. Difficultés de concentration

Difficultés à se concentrer, à rassembler ses idées ou à maintenir l'attention.

0 : Difficultés de concentration absentes ou doute.

1 : Le patient doit faire plus d'efforts que d'habitude pour rassembler ses idées, mais sans que cela le gêne apparemment.

2 : Les difficultés de concentration sont suffisamment prononcées pour qu'elles gênent le patient dans sa vie de tous les jours.

3 : Les difficultés de concentration du patient apparaissent clairement au cotateur au cours de l'entretien.

1.2. Asthénie, fatigue et fatigabilité accrue.

Le patient ressent de la fatigue et un manque d'endurance. L'évaluation se fonde sur les affirmations du patient.

0 : Fatigue nulle ou doute.

1 : Le patient se fatigue plus facilement que d'habitude, mais ne doit pas se reposer plus que d'habitude au cours de la journée.

2 : Le patient doit se reposer de temps en temps au cours de la journée, à cause de sa fatigue.

3 : Il doit se reposer pendant la plus grande partie de la journée, à cause de la fatigue.

1.3. Somnolence, sédation (somnolence, sédation excessive)

Diminution de la capacité de demeurer éveillé au cours de la journée.

L'évaluation s'appuie sur les signes cliniques relevés au cours de l'entretien.

0 : Somnolence absente ou doute.

1 : Légèrement somnolent/assoupi d'après l'expression du visage et de l'élocution.

2 : Somnolent / assoupi de façon plus marquée. Le patient bâille et tend à s'assoupir lorsque la conversation marque une pause.

3 : Difficultés à maintenir le patient éveillé ou à le réveiller.

1.4. Troubles de la mémoire

Diminution de la fonction mnésique. L'évaluation doit être indépendante des difficultés de concentration.

0 : Troubles de la mémoire nuls ou doute.

1 : Sentiment léger subjectif de baisse de la mémoire par rapport à l'état habituel du patient, mais sans conséquences gênantes.

2 : L'affaiblissement de la mémoire gêne le patient et/ou on en observe des signes légers au cours de l'entretien.

3 : Au cours de l'entretien, le patient montre des signes évidents de perte de mémoire (signe clinique).

Total des 04 items :

2. EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES

2.1. Convulsions

Seules les crises tonico-cloniques généralisées (Grand-Mal) sont enregistrées ici.

0 : Aucune crise.

1 : Une seule crise au cours des six derniers mois.

2 : Deux ou trois crises au cours des six derniers mois.

3 : Plus de trois crises au cours des six derniers mois.

2.2. Paresthésies

Sensations anormales au niveau de la peau telles que picotements, fourmillements, sensations de brûlure.

0 : Paresthésies absentes ou doute.

1 : Paresthésies légères mais gênant à peine le patient.

2 : Paresthésies nettes et gênant nettement le patient.

3 : Paresthésies graves, gênant fortement le patient.

Total des 02 items :

3. EFFETS SECONDAIRES NEUROVEGETATIFS

3.1. Nausées, vomissements

Doivent être évalués à partir des dernières 72 heures.

0 : Nausées absentes ou doute.

1 : Nausées légères non gênantes.

2 : Nausées gênantes, mais sans vomissements.

3 : Nausées avec vomissements.

3.2. Vertiges orthostatiques. Sensation de faiblesse, impression de voile noir, sifflement dans les oreilles, tendances à l'évanouissement lorsque le patient, couché ou assis, se lève.

0 : Vertiges absents ou doute.

1 : Présence nette mais supportable, ne nécessite pas de prendre des mesures particulières

2 : Gênant, mais le symptôme peut être neutralisé en se levant lentement et/ou par étapes successives.

3 : Épisodes menaçants ou réels d'évanouissement malgré les précautions prises au cours du changement de position. Parfois tendance à ce type de vertiges, mais aussi longtemps que le patient reste debout.

3.3. Palpitations/Tachycardie. Palpitations, sensation de pulsations cardiaques rapides, fortes et/ou irrégulières dans la poitrine.

0 : Symptôme absent ou doute.

1 : Nettement présent sans être gênant, crises occasionnelles de courte durée ou plus constantes, sans palpitations marquées.

2 : Palpitations gênantes, fréquentes ou constantes, qui inquiètent le patient ou troublent son sommeil nocturne, toutefois sans symptômes concomitants.

3 : On craint une véritable tachycardie, par exemple parce que le patient éprouve en même temps une sensation de faiblesse et ressent le besoin de s'étendre ou une dyspnée, une tendance à l'évanouissement ou une précordialgie.

Total des 03 items :

4. AUTRES EFFETS SECONDAIRES

4.1. Eruptions cutanées

Sur l'échelle d'évaluation de a) à e), les éruptions cutanées sont divisées en :

a) morbiliformes

b) pétéchiales

c) urticariennes

d) psoriasiformes

e) inclassables

On utilise la gradation suivante, éruption :

0 : Absente ou doute.

1 : Localisée à moins de 5 % du cuir chevelu..

2 : Répartie sur l'ensemble du cuir chevelu, mais recouvre moins du tiers du cuir chevelu.

3 : Généralisée, c'est-à-dire recouvre plus du tiers du cuir chevelu.

4.2. Prurit

0 : Absent ou doute.

1 : Prurit léger non gênant.

2 : Le prurit est assez prononcé pour gêner le patient. Il peut exister des traces de grattage.

3 : Prurit grave gênant beaucoup le patient. Il existe des modifications nettes de la peau dues au fait que le patient se gratte.

4.3. Céphalées. L'échelle distingue les variétés suivantes de céphalées :

a) céphalées liées à une tension nerveuse excessive,

b) migraine,

c) autres formes de céphalées.

0 : Céphalée absente ou doute.

1 : Légère céphalée.

2 : Céphalée nette, gênante, mais qui n'influence pas la vie de tous les jours du patient.

3 : Céphalée intense qui influence la vie de tous les jours du patient.

4.4. Phosphènes

0 : Absents ou doute

1 : Phosphènes rares non gênants

2 : Phosphènes présents régulièrement et gênant le patient

3 : Phosphènes présents la plupart du temps

Total des 04 items :

Total des 13 items :

ANNEXE 6 : Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC)

Nom du patient : Date :

Nom de l'examineur :

Informations concernant l'informant :

Nom et prénom :

Relation avec le/la patient/e :

Conjoint Conjointe Père Mère Frère Soeur Fils Fille Ami Trav. social

Autre (préciser) :

Durée de la relation (depuis combien de temps l'informant est en relation avec le patient) :

Moins de 6 mois Plus de 6 mois Plus d'1 an Plus de 2 ans Plus de 5 ans

Temps passé avec le patient :

Visites épisodiques (préciser) :

Visites mensuelles hebdomadaires quotidiennes 12h/24 24h/24

Grille d'évaluation :

FREQUENCE :

1. **Rarement** : moins d'une fois par semaine
2. **Quelquefois** : environ une fois par semaine
3. **Fréquemment** : plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours
4. **Très souvent** : tous les jours ou pratiquement tout le temps

GRAVITE :

1. **Légère** : comportement perceptible, mais peu perturbant
2. **Moyenne** : comportement manifeste et surmonté difficilement
3. **Sévère** : comportement pratiquement insensible à toute intervention

RETENTISSEMENT :

Comportement perturbant pour l'entourage :

0. **Pas du tout**
1. **Peu**
2. **Légèrement**
3. **Modérément**
4. **Sévèrement**
5. **Extrêmement**

Réduction des activités

Le/la patient/e a-t-il/elle des difficultés à effectuer spontanément ses activités, y compris des activités simples de la vie quotidienne qu'il/elle **pourrait effectuer sans problème**¹? Cela peut se traduire par une réduction des activités spontanées ou par la nécessité de le/la stimuler pour qu'il/elle mette en route une activité ou pour qu'il/elle la termine.

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le/la patient/e a-t-il/elle tendance à réduire son activité ?
2. Faut-il le/la stimuler pour qu'il/elle entreprenne des activités nouvelles ?
3. Le/la patient/e a-t-il/elle des difficultés pour mettre en route des activités de la vie quotidienne ?
4. A-t-il/elle tendance à arrêter ses activités en cours de route ?
5. Faut-il le/la stimuler pour qu'il/elle achève une activité en cours ?
6. Le/la patient/e passe-t-il/elle la majorité de son temps à des activités passives comme regarder la télévision ?
7. A-t-il/elle tendance à ne faire que ce qu'on lui demande de faire ?
8. Reste-t-il/elle le plus souvent assise ou couchée sans rien faire ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de cette aboulie-réduction des activités.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

1. **Léger** – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.
2. **Moyen** – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.
3. **Sévère** – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

¹ à l'exception des difficultés à s'éveiller qui peuvent être liées à une hypersomnie.

Anticipation–organisation–initiation

Le patient/la patiente a-t-il/elle des difficultés pour faire des projets, prévoir et organiser des activités, les initier et les réaliser ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente a-t-il/elle plus de difficultés que la plupart des gens pour prévoir à l'avance ce qu'il/elle va faire ?
2. Est-il/elle incapable d'établir un programme de travail pour lui/elle-même ou pour quelqu'un d'autre ?
3. A-t-il/elle des difficultés pour anticiper et organiser des activités inhabituelles (vacances, invitations, sorties) ?
4. A-t-il/elle des difficultés pour entreprendre de nouvelles activités (nouvelle recette de cuisine, nouveau bricolage) ?
5. Le patient/la patiente a-t-elle des difficultés pour gérer son budget, ses courses, ses déplacements, ses rendez-vous ?
6. A-t-il/elle des difficultés pour initier des activités coutumières (tâches ménagères, travail) ?
7. Est-il/elle anormalement dépendant/e de son entourage pour faire ou initier un projet ?
8. Le patient/la patiente se contente-t-il/elle de répondre aux stimulations de l'environnement ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de ces difficultés.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

1. Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.

2. Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.

3. Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Troubles émotionnels 1 – Désintérêt

Le/la patiente ressent-il/elle peu fortement les émotions ? Se désintéresse-t-il/elle de ses activités ? Est-il/elle indifférent/e à son entourage ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le/la patiente exprime-t-il/elle peu fortement les émotions (joie, colère, tristesse...)?
2. S'intéresse-il/elle peu à ses activités habituelles ?
3. A-t-il/elle des difficultés à exprimer son affection ?
4. S'intéresse-t-il/elle peu aux activités et aux projets des autres ?
5. Le/la patiente est-il/elle indifférent/e à sa famille ou à ses amis ?
6. A-t-il/elle peu d'enthousiasme pour des activités nouvelles ?
7. Exprime-t-il/elle peu de souhaits, de désirs ?
8. Est-il/elle indifférent/e à ses difficultés, à son avenir ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de cette apathie.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

1. **Léger** – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.
2. **Moyen** – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.
3. **Sévère** – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Troubles émotionnels 2 – Euphorie, jovialité

Le/la patiente ressent-il/elle fortement les émotions ? Les manifeste-t-il/elle trop bruyamment ? Montre-t-il/elle une familiarité excessive ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le/la patiente est-il/elle parfois trop content/e, sans raison apparente ?
2. A-t-il/elle trop tendance à faire des jeux de mots, des plaisanteries douteuses ?
3. Rit-il/elle de façon exagérée, même dans des circonstances qui ne font pas rire les autres ?
4. Est-il/elle parfois trop familier/ère, même avec des personnes qu'il/elle ne connaît pas ou peu ?
5. Le/la patiente tient-il/elle trop facilement des propos érotiques ?
6. A-t-il/elle un enthousiasme excessif et tendance à monopoliser l'attention des autres ?
7. Est-il/elle lunatique et change-t-il/elle trop facilement d'humeur en fonction des circonstances ?
8. Le/la patiente a-t-il/elle trop tendance à se vanter de ses qualités, ses possessions, ses connaissances ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de ces difficultés.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

- 1. Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.**
- 2. Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.**
- 3. Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.**

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Troubles émotionnels 3 – Irritabilité, agressivité

Le/la patiente est-il/elle impatient/e ? Se met-il/elle facilement en colère ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente a-t-il/elle peu d'égard pour les autres ?
2. Est-il/elle peu coopératif/ve ?
3. Est-il/elle entêté/e et exige-t-il/elle que tout soit fait à sa manière ?
4. Refuse-t-il/elle qu'on l'aide ?
5. Le/la patiente a-t-il/elle mauvais caractère et se met-il/elle facilement en colère ?
6. Est-il/elle difficile à vivre, cherche-t-il/elle les disputes ?
7. Crie-t-il/elle, fait-il/elle claquer les portes, lance-t-il/elle des objets ?
8. Est-il/elle menaçant/e pour son entourage ? Lui arrive-t-il de frapper quelqu'un ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de ces difficultés.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

- 1. Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.**
- 2. Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.**
- 3. Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.**

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Hyperactivité–distractibilité–impulsivité

Le/la patient(e) a t-il/elle une activité motrice exagérée, sans but ? Se laisse t-il/elle distraire facilement ? Semble-t-il/elle agir de manière impulsive sans réfléchir ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le/la patiente a t-il/elle des difficultés pour rester tranquillement assis/e sans rien faire ?
2. A-t-il/elle la bougeotte et tourne-t-il/elle souvent en rond dans la maison sans but apparent ?
2. Farfouille-t-il/elle un peu partout, vidant les placards ou les tiroirs ?
3. Est-il/elle excessivement bavard/e, passant facilement du coq à l'âne ?
4. A-t-il/elle des difficultés à maintenir une activité en cours ?
5. Le/la patient(e) passe t-il/elle trop facilement d'une activité à une autre sans raison apparente ?
6. A-t-il/elle tendance à agir sans réflexion, en suivant des impulsions ?
8. Le/la patiente a-t-il/elle souvent un comportement imprévisible ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de ces difficultés.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

- 1. Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.**
- 2. Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.**
- 3. Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.**

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Persévérations et stéréotypies

Le/la patiente a-t-il/elle tendance à persévérer ? Répète-t-il/elle plusieurs fois les mêmes activités, les mêmes paroles, les mêmes gestes, même si cela n'est pas nécessaire ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le/la patiente répète-t-il/elle des activités identiques jour après jour ?
2. A-t-il/elle plus de difficultés que la plupart des gens à changer d'activité ou de comportement, même si il/elle a terminé ce qu'il/elle faisait et que les circonstances justifient un changement ?
3. Limite-t-il/elle son comportement à des activités routinières, répétitives ?
4. Le/la patiente fait-il/elle certaines activités toujours de la même manière et dans le même ordre ?
5. Revient-il/elle souvent sur les mêmes idées ou les mêmes thèmes de conversation, quelle que soit la situation ?
6. Le/la patiente trouve-t-il/elle difficile d'arrêter de faire quelque chose, même si il/elle sait qu'il/elle ne devrait pas le faire ?
7. Répète-t-il/elle des mots ou des phrases automatiquement sans qu'il/elle le veuille et sans rapport avec la situation ?
8. Refait-il/elle sans cesse un même mouvement sans pouvoir l'arrêter ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de ces difficultés.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

1. Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.

2. Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.

3. Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Dépendance environnementale

Le patient/la patiente est-il/elle anormalement attiré/e par certaines stimulations de l'environnement ? A-t-il/elle besoin de toucher ou de prendre les objets qui sont autour de lui/d'elle, de suivre des yeux les gens qui passent, de se mêler à la conversation de personnes qu'il/elle ne connaît pas ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente imite-t-il/elle les personnes qui sont dans son environnement, par exemple sort-il/elle d'un ascenseur ou d'un moyen de transport parce que quelqu'un d'autre en sort ?
2. Prend-il/elle et manipule-t-il/elle des objets seulement parce qu'ils sont autour de lui/d'elle ?
3. Est-il/elle facilement distrait/e par des gens qui passent et les suit-il/elle du regard de façon exagérée ?
4. Se mêle-t-il/elle à la conversations de personnes étrangères ou répond-il/elle à des questions posées à d'autres personnes ?
5. Le patient/la patiente collectionne-t-il des objets insolites ?
6. A-t-il/elle tendance à fredonner les chansons qu'il/elle entend à la radio ou à la télévision ?
7. Répète-t-il/elle la question que l'on vient de lui poser ou des mots qu'il/elle vient d'entendre ?
8. S'identifie-t-il/elle de façon exagérée à des personnages de la télévision ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de cette dépendance.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

1. **Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.**
2. **Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.**
3. **Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.**

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Anosognosie–anosodiaphorie

Le patient/la patiente a-t-il/elle tendance à sous-estimer ou à méconnaître les déficits qu'il/elle présente et leurs conséquences dans la vie quotidienne ? Fait-il/elle des projets irréalistes pour son avenir ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente a-t-il/elle tendance à sous-estimer ses difficultés intellectuelles ?
2. A-t-il/elle tendance à sous-estimer ses difficultés comportementales ?
3. A-t-il/elle tendance à sous-estimer ses difficultés motrices ou sensorielles ?
4. Le patient/la patiente est-il/elle indifférent/e à des troubles qui retentissent pourtant sur sa vie quotidienne ?
5. Attribue-t-il/elle ses difficultés à des circonstances extérieures ou à d'autres personnes ?
6. Lui arrive-t-il/elle de nier des difficultés qui sont pourtant évidentes pour les autres ?
7. Prétend-il/elle ne pas avoir besoin de soins ?
8. Fait-il/elle des projets d'avenir irréalistes ? Pense-t-il/elle à tort pouvoir reprendre ses activités antérieures ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de cette dépendance.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

- 1. Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.**
- 2. Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.**
- 3. Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.**

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Confabulations

Le patient/la patiente a-t-il/elle une mémoire capricieuse et tendance à confondre les événements ou les personnes ? Parle-t-il/elle d'événements du passé comme s'ils étaient actuels ou d'événements qui ne se sont jamais produits comme s'ils étaient réels ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente croit-il/elle être à un autre endroit que celui auquel il/elle se trouve (par exemple Marseille au lieu de Paris, ou la maison au lieu de l'hôpital) ?
2. Croit-il/elle être à une autre époque que celle qu'il/elle est en train de vivre ?
3. Confond-il/elle entre eux des gens qu'il/elle connaît ?
4. Croit-il/elle reconnaître des gens qu'il/elle n'a jamais vus ?
5. Le patient/la patiente croit-il/elle avoir fait la veille des choses qu'il/elle n'a pas pu faire (aller au travail alors qu'il/elle était chez lui/elle ou à l'hôpital) ?
6. Donne-t-il/elle l'impression de revivre des événements de son passé ?
7. Croit-il/elle que des personnes décédées soient encore vivantes ?
8. Parle-t-il/elle d'événements qui ne se sont jamais produits comme s'ils étaient réellement arrivés ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de ces confabulations.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

1. **Léger** – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.
2. **Moyen** – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.
3. **Sévère** – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Troubles des conduites sociales

Le/la patient/e a-t-il/elle tendance à se comporter d'une manière peu adaptée à l'environnement social ? Agit-il/elle souvent d'une manière qui peut lui nuire à long terme parce qu'il/elle ne respecte pas les règles ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le/la patient/e a-t-il/elle des difficultés pour respecter les règles de la vie en société ?
2. Exige-t-il/elle une réalisation immédiate de ses désirs sans se préoccuper des autres ?
3. Fait-il/elle ou dit-il/elle des choses embarrassantes pour son entourage ?
4. Éloigne-t-il/elle des membres de sa famille ou des amis parce que sa façon d'agir les blesse ou les irrite ?
5. Le/la patiente a-t-il/elle des conflits fréquents avec l'entourage ou les voisins ?
6. A-t-il/elle des conduites à risque (vitesse excessive, alcool...) qui peuvent être dangereuses pour lui ou pour les autres ?
7. Est-il/elle indifférent/e aux conséquences de ses actes ?
8. Lui arrive-t-il/elle d'enfreindre les lois ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de cette aboulie-réduction des activités.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

1. **Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.**
2. **Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.**
3. **Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.**

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

Conduites sexuelles, sphinctériennes et alimentaires

Le patient/la patiente présente-t-il/elle un manque de contrôle inhabituel et socialement inapproprié de ses conduites sexuelle, sphinctérienne ou alimentaire ?

Non : (considérez cette sous-échelle comme inappropriée et passez à la suivante)

Oui : (ou doute : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente a-t-il/elle une augmentation de ses conduites sexuelles ?
2. Le patient/la patiente a-t-il/elle des demandes sexuelles inhabituelles vis-à-vis de son/sa conjointe ou de son ou sa partenaire sexuel/le habituel/le ?
3. Le patient/la patiente a-t-il/elle des comportements sexuels socialement inappropriés (tels que des propositions publiques gênantes) ?
4. Le patient/la patiente présente-t-il/elle une augmentation de l'appétit avec une tendance à manger tout ce qui lui tombe sous la main ?
5. Le patient/la patiente présente-t-il/elle une incontinence urinaire et/ou fécale non explicable par un problème organique ?
6. Le patient/la patiente urine-t-il/elle dans des endroits inappropriés ?

Si la réponse positive à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et la gravité de ces perturbations.

Fréquence :

1. Rarement – moins d'une fois par semaine.
2. Quelquefois – environ une fois par semaine.
3. Fréquemment – plusieurs fois par semaine, mais pas tous les jours.
4. Très souvent – pratiquement tout le temps

Degré de gravité :

- 1. Léger – le comportement est perceptible, mais a peu de conséquences dans la vie de tous les jours.**
- 2. Moyen – le comportement est manifeste et ne peut être surmonté que difficilement.**
- 3. Sévère – le comportement est pratiquement insensible à toute intervention.**

Caractère éprouvant pour l'accompagnant :

0. Pas éprouvant du tout.
1. Peu éprouvant.
2. Légèrement éprouvant.
3. Modérément éprouvant.
4. Sévèrement éprouvant.
5. Extrêmement éprouvant.

ANNEXE 7 : Echelle des Comportements Répétés et Restreints (EC2R)

Cette échelle permet d'évaluer l'ensemble des comportements à caractère répété, restreint et stéréotypé observés chez les personnes avec autisme ou troubles apparentés. Elle a été créée et validée par le Centre Universitaire de Pédopsychiatrie du CHRU de Tours et par l'équipe «Autisme» de l'UMR Inserm U930.

La cotation doit avoir lieu après avoir observé la personne avec autisme dans des situations variées de la vie quotidienne, par exemple : activité libre, activité structurée, en groupe, en individuel, repas... Les informations sont recueillies lors d'un entretien avec un proche de la personne.

Ne pas tenir compte de comportements qui ont pu être caractéristiques de la personne mais qui ont maintenant disparu.

Le degré d'expression de chaque comportement est noté graduellement de 0 à 4 :

0 = comportement jamais observé chez la personne

1 = expression légère

2 = expression modérée

3 = expression sévère

4 = comportement très caractéristique de la personne et exprimé de manière très sévère

Pour chaque symptôme de l'échelle, cocher la case correspondant à la note jugée la plus exacte.

Nom de la personne évaluée :

Date de l'évaluation :

Nom du cotateur :

Informations recueillies auprès de :

Relation avec la personne évaluée :

1. Balancements répétés du corps

Quelle que soit sa position (debout, assise, allongée), la personne peut se balancer d'avant en arrière, de gauche à droite, d'un pied sur l'autre, tourner sur elle-même, agiter ou battre des jambes. Ces mouvements prennent en compte le corps d'une manière générale ou uniquement le tronc.

2. Mouvements répétés et atypiques de la bouche

La personne fait des grimaces, a des rictus figés ou d'autres mouvements bizarres ou crispés du visage (ou simplement de la bouche). Elle "joue" avec sa bouche de manière répétée, sans que cela soit lié à une interaction avec autrui.

3. Mouvements répétés de la tête

La personne bouge sa tête de manière répétée (balancements, hochements, mouvements circulaires ...), le reste du corps ne suit pas le mouvement.

4. Mouvements répétés des bras et des mains

La personne agite ses bras de manière plus ou moins rapide, bat des bras à la manière d'un oiseau, agite ses mains, fait des vagues, frappe dans ses mains sans que cela soit lié au contexte.

5. Démarche étrange

La personne a une démarche inhabituelle. Elle marche en faisant de petits sauts, marche sur la pointe des pieds, a une démarche gauche, titubante.

6. Déambulation, allers-retours

La personne fait des va-et-vient entre deux murs, deux meubles, deux pièces... Elle tourne inlassablement autour d'un arbre, fait le tour d'une pièce ...

7. Attitude rigide ou maniérée

La personne a une manière inhabituelle de se tenir (sa posture est tendue, peu naturelle, le corps est tordu, la tête est inclinée, les bras sont écartés du corps ...), elle a une façon très maniérée de bouger ses bras et ses mains (ses mains et ses doigts sont crispés, elle s'entortille les doigts, replie ses avant-bras sur sa poitrine...).

8. Agitation des mains de manière rapide et complexe devant ses yeux, avec ou sans objet

La personne porte ses mains à la hauteur de ses yeux et bouge ses doigts de manière rapide et complexe, elle semble faire des ombres chinoises ou jouer avec la lumière. Elle peut également utiliser un objet (fil, brin de laine...) et le faire bouger devant ses yeux.

9. Utilisation non fonctionnelle et répétée des objets

La personne n'utilise pas les objets d'une manière fonctionnelle, selon leur utilisation habituelle. Elle les fait tourner sur eux-mêmes, les secoue, les jette, les fait rouler, les tape sur les meubles, les cogne par terre... Elle ne cesse d'enlever et de remettre certains vêtements ou ses chaussures...

10. Intérêt pour un détail d'un objet

La personne s'intéresse à un détail d'un objet, elle semble attirée par une partie précise des objets (les roues des petites voitures, les boutons...) ou par une caractéristique des objets (texture, couleur, forme...).

11. Attachement à certains objets

La personne est attachée à un objet (ou une catégorie d'objet). Elle peut l'emmener partout avec elle, avoir besoin qu'il soit présent à certains moments de la journée, pour certains actes. Cet objet d'attachement peut être inhabituel (bout de ficelle, objet métallique...).

12. Centres d'intérêts restreints

La personne ne s'intéresse qu'à quelques thèmes (chiffres, heure, animaux, véhicules, appareils ménagers, émissions de télévision, jeux vidéos...). Elle peut avoir des idées fixes. Ces passions peuvent produire des interférences avec le fonctionnement quotidien ou la communication.

13. Reproduction à l'identique de mots, de phrases ou de mélodies

La personne reproduit de manière quasi parfaite des mots, des phrases, des fragments de phrases ou des mélodies, juste après les avoir entendues ou beaucoup plus tard. Elle peut répéter plusieurs fois des dialogues de dessins animés, des chansons, des slogans de publicités, des phrases ou des mots dits par une personne de son entourage.

14. Émission de cris ou de sons répétés

La personne produit des cris ou des sons ne possédant pas de signification claire ("en, en", "aaah, aaah ", "hummmhummm"...). Ces sons peuvent arriver de manière impulsive et parfois être émis au milieu d'une phrase quand la personne est capable de parler.

15. Comportements agressifs envers autrui ou envers les objets

La personne a tendance à être agressive avec d'autres personnes sans raison immédiatement perceptible. Il arrive qu'elle agrippe les vêtements, frappe, morde, pousse, fasse peur à autrui... Elle peut également diriger son agressivité sur les objets en les cassant, en les faisant tomber, en tapant dessus ...

16. Comportements d'auto-agressivité

La personne a tendance à avoir des comportements blessants pour elle : elle se frappe, se cogne contre les murs ou les meubles, se mord, se tire les cheveux, s'égratigne, se laisse violemment tomber, cherche à introduire son doigt ou un objet dans ses yeux ou ses oreilles...

17. Comportements centrés sur son propre corps

Ces comportements sont peu ou pas blessants pour la personne. Elle se ronge les ongles, se gratte, se caresse, a une activité masturbatoire, mâchonne, joue avec sa langue ou sa salive, se focalise sur un détail ou une partie de son corps, avale des objets non alimentaires (mange de la terre...)...

18. Rituels pour les actes de la vie quotidienne

La personne a besoin de suivre quotidiennement la même séquence d'actions et les mêmes règles pour les repas, la toilette, l'habillement ou le sommeil (même ordre, même heure, même façon). Elle a besoin que ses couverts soient disposés d'une manière précise, accepte de manger uniquement certains aliments, de porter seulement certains vêtements, exige certaines routines pour s'endormir ou se réveiller...

19. Rituels pour le jeu et les activités de loisir

La personne a besoin de jouer aux mêmes jeux, de la même manière, elle a besoin que certains objets soient disponibles lors du jeu. Ses activités de loisirs ne doivent pas subir de modification dans leur déroulement (changement d'heure, de lieu, de partenaires, d'ordre des activités...).

20. Rituels pour la communication

La personne utilise un répertoire figé de comportements pour s'adresser à autrui. Elle a une gestuelle précise pour communiquer (une petite tape pour dire bonjour...). Quand la personne est capable de parler, elle pose les mêmes questions à chaque personne, utilise des formulations précises, a besoin que vous répondiez à ses questions à chaque fois de la même façon...

21. Rituels pour les trajets et l'exploration

La personne a besoin de prendre certains itinéraires, de voir certaines choses sur le trajet (pancartes, panneaux...). De même, elle adopte des rituels d'exploration : elle demande systématiquement où sont les toilettes, a besoin de visiter les nouveaux endroits, reproduit certaines actions à chaque fois qu'elle rentre dans une pièce (allumer et éteindre les lumières, toucher le mur...).

22. Rituels d'alignement

La personne a tendance à aligner les objets ou à les ordonner méthodiquement d'une manière qui lui est propre. Elle ne peut pas s'arrêter tant que tout n'est pas parfaitement aligné ou classé.

23. Réaction si le déroulement d'un rituel ou d'une activité est perturbé

La personne réagit si une personne vient interrompre l'activité en cours, si quelqu'un perturbe un rituel et rend impossible ou incomplète la réalisation de ce rituel...

24. Tendance répétée à amasser les objets

La personne a tendance à amasser les objets mis à la disposition d'un groupe, elle a tendance à collectionner les objets sans forcément les utiliser, à saisir et examiner les objets laissés à sa portée, elle a tendance à fouiller dans les poches des gens et à s'accaparer ce qu'elle y trouve...

25. Tendance à vouloir contrôler les activités ou la conversation

La personne cherche à focaliser l'attention des personnes présentes sur elle, à vouloir commander et contrôler le déroulement d'une activité, elle a tendance à ne pas répondre aux questions mais à en poser elle-même...

26. Comportements sensoriels atypiques

La personne utilise certaines modalités sensorielles de manière inhabituelle. Elle flaire ou touche les objets ou les personnes, elle a tendance à frotter la surface des objets ou des meubles, à porter les objets à sa bouche ou à les lécher...

27. Attirance pour les choses en mouvements

La personne est attirée par les choses en mouvements (ventilateur, balancier, machine à laver...) et peut focaliser son regard sur ces objets.

28. Attirance pour certains sons ou certains bruits

La personne est attirée par certains bruits, certains sons, certaines musiques. Elle peut se focaliser longtemps sur cette stimulation auditive.

29. Intérêt pour une partie du corps d'autrui

La personne peut focaliser son attention sur une partie du corps d'autrui, sur un accessoire vestimentaire... Ce détail du corps de l'autre peut la fasciner ou au contraire la rebuter, elle peut insister pour que vous cachiez ou montriez certaines parties de votre corps.

30. Besoin que tout soit disposé selon un modèle spécifique

La personne a besoin que les choses soient agencées d'une manière spécifique : les rideaux fermés, les portes ouvertes selon un angle précis, les récipients tous pleins ou vides, la télévision constamment allumée sur une chaîne précise...

31. Réaction à une modification de son environnement matériel

La personne réagit à une modification, même légère, de son environnement matériel : si un meuble est déplacé, si le rangement d'un placard ou d'une étagère est modifié tout en gardant le même contenu... Elle peut refuser de porter de nouveaux vêtements ou de nouvelles chaussures...

32. Réaction aux changements d'apparence et de comportement de son entourage

La personne réagit si vous changez de vêtements, de parfum, de coiffure, de lunettes, si vous modifiez vos horaires, vos habitudes, que vous changez d'attitude vis-à-vis d'elle.

33. Manque d'intérêt pour la nouveauté

La personne ne semble pas s'intéresser à la nouveauté alors que d'autres auraient été curieux, elle reste indifférente aux surprises, elle n'a pas non plus de réaction de rejet ou de refus systématique de la nouveauté.

34. Manifestations émotionnelles stéréotypées

La personne exprime son émotion de manière figée (mêmes comportements, même intensité). Ses réactions peuvent paraître exagérées ou caricaturales. Il s'agit souvent de manifestations vocales et motrices (balancement et cris, agitation des bras et des mains, sautellement...).

35. Difficulté à rester immobile et inactif

La personne semble incapable de rester calme, inactive, immobile, elle ne tient pas assise très longtemps, s'agite continuellement, parfois de manière désordonnée, elle n'arrive pas à rester silencieuse, elle grimpe partout, change sans cesse d'activité...

BIBLIOGRAPHIE

1. Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
2. Asperger, H. (1944). Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76-136.
3. American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed, rev.). Washington, DC.
4. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed, rev.). Washington, DC.
5. Organisation Mondiale de la Santé (2000). *CIM-10 / ICD-10 Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche*. Masson, Paris.
6. Volkmar, F. R., & McPartland, J. C. (2014). From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 193-212.
7. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC.
8. Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 65(6), 591-598.
9. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 & Centers for Disease Control and Prevention (2014). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries*, 63(2), 1-21.
10. HAS : Haute Autorité de Santé (2010). Autisme et autres troubles envahissants du développement. (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme__etat_des_connaissances_argumentaire.pdf)
11. Matelski, L., & Van de Water, J. (2015). Risk factors in autism: Thinking outside the brain. *Journal of Autoimmunity*.

12. Godefroy, O., et le GREFEX (Groupe de Réflexion pour l'Evaluation des Fonctions Exécutives) (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques - Evaluation en pratique clinique*. Solal, Marseille.
13. Seron, X., et Van der Linden, M. (2014). *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte - Tome 1 : Evaluation*. De Boeck, Louvain-la-Neuve.
14. Stuss, D. T. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(5), 759-765.
15. Bishop, D. V. (1993). Annotation: autism, executive functions and theory of mind: a neuropsychological perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 34(3), 279-293.
16. Ozonoff, S. (1997). Causal mechanisms of autism: Unifying perspectives from an information processing framework. In D. J. Cohen & F. R. Volkmar (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (2nd ed.), 868-879.
17. Hill, E. L. (2004a). Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Developmental Review*, 24(2), 189-233.
18. Hill, E. L. (2004b). Executive dysfunction in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(1), 26-32.
19. Hill, E. L., & Bird, C. M. (2006). Executive processes in Asperger syndrome: patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*, 44(14), 2822-2835.
20. Cederlund, M., Hagberg, B., & Gillberg, C. (2010). Asperger syndrome in adolescent and young adult males. Interview, self- and parent assessment of social, emotional, and cognitive problems. *Research in Developmental Disabilities*, 31(2), 287-298.
21. Wilson, C. E., Happé, F., Wheelwright, S. J., Ecker, C., Lombardo, M. V., Johnston, P., ... Murphy, D. G. M. (2014). The neuropsychology of male adults with high-functioning autism or asperger syndrome. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 7(5), 568-581.
22. Barbalat, G., Leboyer, M., & Zalla, T. (2014). A specific impairment in cognitive control in individuals with high-functioning autism. *Journal of Psychiatric Research*, 58, 26-35.
23. Noggle, C., Thompson, J., & Davis, J. (2014). B-21 Everyday Executive Functioning Influences Adaptive Skills in Autistic Spectrum Disorders. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 29(6), 543-544.

24. Hume, K., Loftin, R., & Lantz, J. (2009). Increasing independence in autism spectrum disorders: a review of three focused interventions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(9), 1329-1338.
25. Lawson, R. A., Papadakis, A. A., Higginson, C. I., Barnett, J. E., Wills, M. C., Strang, J. F., ... Kenworthy, L. (2014). Everyday Executive Function Impairments Predict Comorbid Psychopathology in Autism Spectrum and Attention Deficit Hyperactivity Disorders. *Neuropsychology*.
26. Wallace, G. L., Kenworthy, L., Pugliese, C. E., Popal, H. S., White, E. I., Brodsky, E., & Martin, A. (2016). Real-World Executive Functions in Adults with Autism Spectrum Disorder: Profiles of Impairment and Associations with Adaptive Functioning and Co-morbid Anxiety and Depression. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *46*(3), 1071-1083.
27. Lezak, M.D. (1976). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
28. Axelrod, B.N, Goldman, R.S, Heaton, R.K, Curtiss, G, Thompson, L.L, Chelune, G.J, Kay, G.G (1996). Discriminability of the Wisconsin Card Sorting Test using the standardization sample. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *18*, 338–342.
29. Landry, O., & Al-Taie, S. (2015). A Meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Task in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.
30. Stroop, J. R. (1935). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643-662.
31. Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Évocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux: Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica*, *90*, 207-217.
32. Williams, D., & Jarrold, C. (2013). Assessing planning and set-shifting abilities in autism: are experimenter-administered and computerised versions of tasks equivalent? *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, *6*(6), 461-467.

33. Riedel, A., Maier, S., Ulbrich, M., Biscaldi, M., Ebert, D., Fangmeier, T., ... Tebartz van Elst, L. (2014). No significant brain volume decreases or increases in adults with high-functioning autism spectrum disorder and above average intelligence: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Research*, 223(2), 67-74.
34. Griebling, J., Minshew, N. J., Bodner, K., Libove, R., Bansal, R., Konasale, P., ... Hardan, A. (2010). Dorsolateral prefrontal cortex magnetic resonance imaging measurements and cognitive performance in autism. *Journal of Child Neurology*, 25(7), 856-863.
35. Luna, B., Minshew, N. J., Garver, K. E., Lazar, N. A., Thulborn, K. R., Eddy, W. F., & Sweeney, J. A. (2002). Neocortical system abnormalities in autism: an fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59(6), 834-840.
36. Kenworthy, L., Wallace, G. L., Birn, R., Milleville, S. C., Case, L. K., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2013). Aberrant neural mediation of verbal fluency in autism spectrum disorders. *Brain and Cognition*, 83(2), 218-226.
37. Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002a). Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*, 58(3), 428-432.
38. Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002b). Neuronal density and architecture (Gray Level Index) in the brains of autistic patients. *Journal of Child Neurology*, 17(7), 515-521.
39. Casanova, M. F., Buxhoeveden, D., & Gomez, J. (2003). Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 9(6), 496-507.
40. Casanova, M. F., van Kooten, I., Switala, A. E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbusch, H. W. M., ... Schmitz, C. (2006). Abnormalities of cortical minicolumnar organization in the prefrontal lobes of autistic patients. *Recent Advances in Autism and Related Disorders 85th Annual Conference of the ARNMD*, 6(3-4), 127-133.
41. Opris, I., & Casanova, M. F. (2014). Prefrontal cortical minicolumn: from executive control to disrupted cognitive processing. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(7), 1863-1875.
42. Oberman, L. M., Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. (2013). Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.

43. Sokhadze, E. M., El-Baz, A., Baruth, J., Mathai, G., Sears, L., & Casanova, M. F. (2009). Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(4), 619-634.
44. Enticott, P. G., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Bradshaw, J. L., & Fitzgerald, P. B. (2010). A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(8), 179-183.
45. Stichter, J. P., Herzog, M. J., Visovsky, K., Schmidt, C., Randolph, J., Schultz, T., & Gage, N. (2010). Social competence intervention for youth with Asperger Syndrome and high-functioning autism: an initial investigation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(9), 1067-1079.
46. Kenworthy, L., Anthony, L. G., Naiman, D. Q., Cannon, L., Wills, M. C., Luong-Tran, C., ... Wallace, G. L. (2014). Randomized controlled effectiveness trial of executive function intervention for children on the autism spectrum. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 55(4), 374-383.
47. Anderson-Hanley, C., Tureck, K., & Schneiderman, R. L. (2011). Autism and exergaming: effects on repetitive behaviors and cognition. *Psychology Research and Behavior Management*, 4, 129-137.
48. Baruth, J. M., Casanova, M. F., El-Baz, A., Horrell, T., Mathai, G., Sears, L., & Sokhadze, E. (2010). Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Journal of Neurotherapy*, 14(3), 179-194.
49. Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Sears, L. L., Opris, I., & Casanova, M. F. (2014). rTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 134.
50. Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*, 1(8437), 1106-1107.
51. Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet. Neurology*, 2(3), 145-156.

52. Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Cañete, C., & Catalá, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *15*(4), 333-343.
53. Chen, R., Tam, A., Bütefisch, C., Corwell, B., Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Cohen, L. G. (1998). Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *80*(6), 2870-2881.
54. Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A. M., & Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, *64*, 566-578.
55. Ziemann, U., Muellbacher, W., Hallett, M., & Cohen, L. G. (2001). Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain: A Journal of Neurology*, *124*(Pt 6), 1171-1181.
56. Silvanto, J., & Pascual-Leone, A. (2008). State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*, *21*(1), 1-10.
57. Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice. Neurology*, *3*(7), 383-393.
58. Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, *55*(2), 187-199.
59. Daskalakis, Z. J., Möller, B., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Gunraj, C., & Chen, R. (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Experimental Brain Research*, *174*(3), 403-412.
60. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008-2039.
61. Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C., & Pascual-Leone, A. (2006). Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *117*(2), 455-471.

62. Oberman, L. M., Enticott, P. G., Casanova, M. F., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., McCracken, J. T., & TMS in ASD Consensus Group. (2016). Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: Challenges, promise, and roadmap for future research. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 9(2), 184-203.
63. Sokhadze, E. M., Baruth, J. M., Sears, L., Sokhadze, G. E., El-Baz, A. S., & Casanova, M. F. (2012). Prefrontal neuromodulation using rTMS improves error monitoring and correction function in autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(2), 91-102.
64. Henderson, H., Schwartz, C., Mundy, P., Burnette, C., Sutton, S., Zahka, N., & Pradella, A. (2006). Response monitoring, the error-related negativity, and differences in social behavior in autism. *Brain and Cognition*, 61(1), 96-109.
65. Tsoucalas, G., Karamanou, M., Lymperi, M., Gennimata, V., & Androustos, G. (2014). The « torpedo » effect in medicine. *International Maritime Health*, 65(2), 65-67.
66. Bresadola, M. (2008). Animal electricity at the end of the eighteenth century: the many facets of a great scientific controversy. *Journal of the History of the Neurosciences*, 17(1), 8-32.
67. Bolwig, T. G., & Fink, M. (2009). Electrotherapy for melancholia: the pioneering contributions of Benjamin Franklin and Giovanni Aldini. *The Journal of ECT*, 25(1), 15-18.
68. Albert, D.J. (1966). The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*, 4, 49-64.
69. Rush, S., & Driscoll, D. A. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesthesia and Analgesia*, 47(6), 717-723.
70. Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003a). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 56, 255-276.
71. Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 633-639.
72. Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 527-565.

73. Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901.
74. Boggio, P. S., Nunes, A., Rigonatti, S. P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *25*(2), 123-129.
75. Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *114*(4), 589-595.
76. Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain: A Journal of Neurology*, *125*(10), 2238-2247.
77. Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003b). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *114*(11), 2220-2223.
78. Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, *72*(4-6), 208-214.
79. Cambiaghi, M., Velikova, S., Gonzalez-Rosa, J. J., Cursi, M., Comi, G., & Leocani, L. (2010). Brain transcranial direct current stimulation modulates motor excitability in mice. *The European Journal of Neuroscience*, *31*(4), 704-709.
80. Liebetanz, D., Klinker, F., Hering, D., Koch, R., Nitsche, M. A., Potschka, H., ... Tergau, F. (2006). Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia*, *47*(7), 1216-1224.
81. Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., König, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(6), 1161-1167.

82. Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H., & Jefferys, J. G. R. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *The Journal of Physiology*, 557(Pt 1), 175-190.
83. Takano, Y., Yokawa, T., Masuda, A., Niimi, J., Tanaka, S., & Hironaka, N. (2011). A rat model for measuring the effectiveness of transcranial direct current stimulation using fMRI. *Neuroscience Letters*, 491(1), 40-43.
84. Arnsten, A. F. T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 410-422.
85. Dockery, C. A., Hueckel-Weng, R., Birbaumer, N., & Plewnia, C. (2009). Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(22), 7271-7277.
86. Dockery, C. A., Liebetanz, D., Birbaumer, N., Malinowska, M., & Wesierska, M. J. (2011). Cumulative benefits of frontal transcranial direct current stimulation on visuospatial working memory training and skill learning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(3), 452-460.
87. Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M., Player, M. J., Sachdev, P., & Loo, C. K. (2013). Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 16(9), 1927-1936.
88. Ouellet, J., McGirr, A., Van den Eynde, F., Jollant, F., Lepage, M., & Berlim, M. T. (2015). Enhancing decision-making and cognitive impulse control with transcranial direct current stimulation (tDCS) applied over the orbitofrontal cortex (OFC): A randomized and sham-controlled exploratory study. *Journal of Psychiatric Research*, 69, 27-34.
89. Mansouri, F. A., Fehring, D. J., Feizpour, A., Gaillard, A., Rosa, M. G. P., Rajan, R., & Jaberzadeh, S. (2016). Direct current stimulation of prefrontal cortex modulates error-induced behavioral adjustments. *The European Journal of Neuroscience*, 44(2), 1856-1869.

90. Hasan, A., Strube, W., Palm, U., & Wobrock, T. (2016). Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. *Schizophrenia Bulletin*, *42 Suppl 1*, S95-S109.
91. Vercammen, A., Rushby, J. A., Loo, C., Short, B., Weickert, C. S., & Weickert, T. W. (2011). Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *131(1-3)*, 198-205.
92. Göder, R., Baier, P. C., Beith, B., Baecker, C., Seeck-Hirschner, M., Junghanns, K., & Marshall, L. (2013). Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *144(1-3)*, 153-154.
93. Hoy, K. E., Arnold, S. L., Emonson, M. R. L., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2014). An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *155(1-3)*, 96-100.
94. Smith, R. C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Tobe, R. H., Sershen, H., ... Davis, J. M. (2015). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, *168(1-2)*, 260-266.
95. Martí, M. J., & Tolosa, E. (2013). Parkinson disease: New guidelines for diagnosis of Parkinson disease. *Nature Reviews. Neurology*, *9(4)*, 190-191.
96. Breen, K. C., & Drutyte, G. (2013). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the patient's perspective. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *120(4)*, 531-535.
97. Doruk, D., Gray, Z., Bravo, G. L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2014). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, *582*, 27-31.
98. Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *249(1)*, 31-38.
99. Manenti, R., Brambilla, M., Benussi, A., Rosini, S., Cobelli, C., Ferrari, C., ... Cotelli, M. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *31(5)*, 715-724.

100. Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, 216(1), 1-10.
101. Tremblay, S., Lepage, J.-F., Latulipe-Loiselle, A., Fregni, F., Pascual-Leone, A., and Théoret, H. (2014). The Uncertain Outcome of Prefrontal tDCS. *Brain Stimulation*, 7, 773–783.
102. Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206-223.
103. Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M.-F., ... Poulet, E. (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 169(7), 719-724.
104. Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 334, 1-100.
105. Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives GREFEX (Azouvi, P., Didic-Hamel Cooke, M., Fluchaire I. et al.). (2001). L'évaluation des fonctions exécutives en pratique clinique. *Revue de neuropsychologie*, 11, 383-434.
106. Bourreau, Y., Roux, S., Gomot, M., Bonnet-Brilhault, F., & Barthélémy, C. (2009). Validation of the repetitive and restricted behaviour scale in autism spectrum disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 18(11), 675-682.
107. Howlin, P. (2000). Outcome in Adult Life for more Able Individuals with Autism or Asperger Syndrome. *Autism*, 4(1), 63-83.
108. Ghaziuddin, M., & Zafar, S. (2008). Psychiatric comorbidity of adults with Autism Spectrum Disorders. *Clinical Neuropsychiatry*, 5, 9-12.
109. Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 32(7), 1081-1105.

110. Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T., & Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives Study Group. (2010). Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, 68(6), 855-864.
111. Tonge, B. J., & Einfeld, S. L. (2003). Psychopathology and intellectual disability: the Australian child to adult longitudinal study. *International Review of Research in Mental Retardation*, 26, 61-91.
112. Ingram, F., Greve, K. W., Ingram, P. T., & Soukup, V. M. (1999). Temporal stability of the Wisconsin Card Sorting Test in an untreated patient sample. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, 38 (Pt 2), 209-211.
113. Geurts, H. M., Corbett, B., & Solomon, M. (2009). The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(2), 74-82.

RESUME

L'autisme est une pathologie neuro-développementale qui concerne 0,6 % de la population. Sur le plan cognitif, les sujets avec autisme présentent des troubles des fonctions exécutives, et notamment un déficit de la planification, de la flexibilité et de l'inhibition. Ces troubles entraînent une diminution de l'autonomie et de l'adaptation dans la vie quotidienne. Cette étude pilote ouverte analyse l'effet de la tDCS (*transcranial Direct Current Stimulation*), une technique de neurostimulation non invasive, sur les troubles des fonctions exécutives dans une population d'adultes avec un autisme sans retard mental. L'effet de la tDCS sur les comportements restreints et répétitifs est également examiné, ainsi que le lien entre le syndrome dysexécutif cognitif et le syndrome dysexécutif comportemental, et enfin la tolérance du traitement. Ce travail présente les résultats préliminaires de l'étude. Quatorze sujets ont été inclus, et six d'entre eux ont répondu aux critères choisis pour recevoir le traitement par tDCS. Le protocole a consisté en dix séances de 15 mn de tDCS cathodale à une intensité de 2 mA, ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, avec une évaluation des fonctions exécutives et des critères de jugement secondaires avant et dix jours après la fin du traitement. Les résultats montrent une amélioration significative au Trail-Making Test B, qui évalue la flexibilité et la planification. On retrouve également une diminution significative du syndrome dysexécutif comportemental et des comportements répétitifs et restreints. Ces résultats prometteurs devront être confirmés lorsque l'étude sera finie, et le cas échéant pourront donner lieu à une nouvelle étude de plus grande envergure, randomisée et contrôlée contre placebo.

Mots-clés : autisme, fonctions exécutives, neurostimulation, tDCS, cortex préfrontal.