



**HAL**  
open science

# Perturbations émotionnelles et trouble du spectre de l'autisme : influence du trouble du spectre de l'autisme dans l'expression des troubles de l'humeur et des troubles anxieux

François Jean

## ► To cite this version:

François Jean. Perturbations émotionnelles et trouble du spectre de l'autisme : influence du trouble du spectre de l'autisme dans l'expression des troubles de l'humeur et des troubles anxieux. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01515506

**HAL Id: dumas-01515506**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01515506v1>**

Submitted on 27 Apr 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.

# **Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement par

**François A. M. Jean**

Né le 11 avril 1987 à Lannemezan

Le 17 mars 2017

**Perturbations Émotionnelles et Trouble du Spectre de l'Autisme :**  
*Influence du Trouble du Spectre de l'Autisme dans l'Expression  
des Troubles de l'Humeur et des Troubles Anxieux*

**Directeur de Thèse**

Madame le Docteur *Anouck Amestoy*

**Jury**

Monsieur le Professeur *Manuel Bouvard*, Président

Madame le Professeur *Marion Leboyer*, Rapporteur

Madame le Professeur *Marie Tournier*, Juge

Monsieur le Professeur *Cédric Galéra*, Juge

Monsieur le Docteur *Charles-Henry Martin*, Juge

Monsieur le Docteur *Aly Jouni*, Juge



# **Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement par

**François A. M. Jean**

Né le 11 avril 1987 à Lannemezan

Le 17 mars 2017

**Perturbations Émotionnelles et Trouble du Spectre de l'Autisme :**  
*Influence du Trouble du Spectre de l'Autisme dans l'Expression  
des Troubles de l'Humeur et des Troubles Anxieux*

**Directeur de Thèse**

Madame le Docteur *Anouck Amestoy*

**Jury**

Monsieur le Professeur *Manuel Bouvard*, Président

Madame le Professeur *Marion Leboyer*, Rapporteur

Madame le Professeur *Marie Tournier*, Juge

Monsieur le Professeur *Cédric Galéra*, Juge

Monsieur le Docteur *Charles-Henry Martin*, Juge

Monsieur le Docteur *Aly Jouni*, Juge

« Ce n'est pas parce que c'est difficile que nous n'osons pas,  
C'est parce que nous n'osons pas que c'est difficile. »

Sénèque, *Lettres à Lucilius*

# Coordonnées du jury

**Professeur Manuel BOUVARD**

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent  
Centre Hospitalier Charles Perrens  
121 rue de la Béchade - CS 81285, 33076 BORDEAUX Cedex  
Tél. : 05.56.56.17.19  
Fax : 05.56.56.17.15  
Adresse-électronique : mbouvard@ch-perrens.fr

**Professeur Marion LEBOYER**

Pôle de Psychiatrie  
Groupement Hospitalier Albert Chenevier- Henri Mondor  
40 rue de Mesly, 94000 CRETEIL  
Tél. : 01.49.81.30.51  
Fax : 01.49.81.30.59  
Adresse-électronique : marion.leboyer@inserm.fr

**Professeur Marie TOURNIER**

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte  
Hôpital Charles Perrens  
121 rue de la Béchade - CS 81285, 33076 BORDEAUX Cedex  
Tél. : 05.56.56.17.71 ou 17 32  
Fax : 05.56.56.35.46  
Adresse-électronique : mtournier@ch-perrens.fr

**Professeur Cédric GALERA**

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent  
Centre Hospitalier Charles Perrens  
121 rue de la Béchade - CS 81285, 33076 BORDEAUX Cedex  
Tél. : 05.56.56.17.19  
Fax : 05.56.56.17.15  
Adresse-électronique : cgalera@ch-perrens.fr

**Docteur Charles-Henry MARTIN**

Pôle Urgences Médoc Arcachon  
Centre Hospitalier Charles Perrens  
121 rue de la Béchade - CS 81285, 33076 BORDEAUX Cedex  
Tél. : 05.56.56.34.70  
Adresse-électronique : cmartin@ch-perrens.fr

**Docteur Aly JOUNI**

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent  
Centre Hospitalier Charles Perrens  
121 rue de la Béchade - CS 81285, 33076 BORDEAUX Cedex  
Tél. : 05.56.56.17.19  
Fax : 05.56.56.17.15  
Adresse-électronique : ajouni@ch-perrens.fr

**Docteur Anouck AMESTOY**

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent  
Centre Hospitalier Charles Perrens  
121 rue de la Béchade - CS 81285, 33076 BORDEAUX Cedex  
Tél. : 05.56.56.17.19  
Fax : 05.56.56.17.15  
Adresse-électronique : aamestoy@ch-perrens.fr

# **Remerciements**

## **À Monsieur le Président de notre jury de thèse,**

Monsieur le Professeur Manuel Bouvard

Nous vous remercions de nous faire l'insigne honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous rendons grâce pour votre enseignement et vos conseils. Nous vous exprimons notre plus profond respect et notre admiration pour votre engagement dans le domaine du trouble du spectre de l'autisme. Vous y avez apporté des idées neuves et vous avez amplement contribué à améliorer les soins prodigués dans notre région. Vous êtes un modèle pour notre génération.

## **À Madame le Rapporteur de notre thèse,**

Madame le Professeur Marion Leboyer

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être le rapporteur de notre thèse et nous tenons à exprimer notre profond respect pour votre rôle dans la recherche en Psychiatrie. Merci encore de nous avoir permis de travailler avec vous sur la cohorte InfoR Autism.

## **À nos Juges,**

Madame le Professeur Marie Tournier

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail. Merci de nous avoir accompagné durant au début de notre internat. Votre enseignement constitue en grande partie les fondations de notre pratique et de notre compréhension de la Psychiatrie.

Monsieur le Professeur Cédric Galéra

Nous vous exprimons notre gratitude pour avoir accepté de juger notre travail. Vous avez amplement contribué à notre formation que cela soit durant le stage de sémiologie, l'externat et l'internat. Par votre travail de recherche et vos compétences cliniques, vous avez été pour nous un exemple. Nous serions très heureux de pouvoir collaborer sur de nombreux projets avec vous.

Monsieur le Docteur Charles-Henry Martin

Un grand merci d'être présent pour mon jury de thèse. Vous avez toujours porté attention à notre formation et notre bien être quand nous travaillions avec vous. Évoluer sous votre aile avec toute l'équipe médicale et paramédicale au SECOP a été un très grand plaisir.

Monsieur le Docteur Aly Jouni

Merci d'accepter de juger notre travail et pour nous avoir guidé dans la cohorte InFoR Autism. Merci de votre implication.

**À Madame notre Directeur de thèse,**

Madame le Docteur Anouck Amestoy

Mille mercis d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour votre soutien tout au long de notre travail. Vous avez su nous comprendre avec grande intelligence et nous aider à surpasser nos faiblesses et nos difficultés. Vous avez aussi guidé nos premiers pas en Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Nous souhaitons pouvoir entreprendre avec vous de nouveaux travaux.



## **À mes proches,**

Alice, merci de ton soutien indéfectible et de ton affection. Tu me fais avancer et tu es essentielle pour moi. Il me tarde aussi de poursuivre le chemin avec toi ...

Papa, merci de m'avoir transmis tes valeurs, le sens de l'intérêt général, le respect des autres, les clés pour comprendre la société et ta passion pour la culture et l'histoire.

Maman, merci de m'avoir transmis malgré les difficultés de la vie, ta volonté, ta morale et ton amour du chocolat.

Anne, pour nos joutes qui aiguisent nos esprits. Tu feras bientôt bien mieux que moi. Lucas pour ta sympathie.

À Papi, Mamie, Nany et Bon-Papa, vous avez été tellement important dans mon enfance. Je ne peux que constater que vous continuez d'exister dans mes différentes facettes.

À Marc, Barbara et Joël pour m'avoir intégré dans la famille Mongy et m'avoir fait sentir comme l'un des vôtres. À très vite pour déguster une bonne carbonnade ou une vraie garbure.

À toute ma famille, que vous soyez proches ou loin, vous restez dans mon cœur.

À Thomas, à toutes ces heures passées à travailler côte à côte, de l'Asso aux Confs, en passant bien entendu par la BU et les amphis de nuit. Et à ton Émilie, qui nous accompagne depuis que le bon vin et les bons plats ont remplacés les bouquins sur la table.

À Amandine, tu as toujours été là, de l'ombre à la lumière, par delà le temps et l'espace.

À Hélène et Julien. C'est à chaque fois génial de vous voir et de voir la petite Alice, le crobus sur pattes.

À Barbara et à Guillaume, vous nous mettez plein de paillettes dans les yeux.

À Didier, David et Pierre, vieux potes devant l'éternel. Que de soirées passées à s'amuser même si les jeux de plateau ont remplacé les boîtes de nuit. :-)

À tous les palais, Laura, Loulou, Keumaille, Marie, Elo, Emeline, Clara, Vivi, Coni, Toto, Jon, Bben, Baba, Sylvain, Jacot, Alex, Marijn, Auré, Arnaud, Pilou, Yannick et Pompom. À quand le prochain fléchettes renard chez Babou ?

À Pierre. Ça fait toujours plaisir de discuter avec toi de code en faisant un billard.

À Charlotte, Thomas, Laurie, Jauféré, Lauranne, Claire pour les balades de l'extrême et les moments conviviaux.

À Flavie pour ses encouragements.

À tous mes collègues du Rugby, des CHUpermen, de la fac et de Bizanos.

### **À mes maîtres en Médecine,**

Pour leur enseignement et en particulier le Pr Fabrice Bonnet, le Pr Maïté Longy-Boursier, le Pr Didier Gruson, le Pr Jean-Luc Pellegrin, le Dr Arnaud Deloge, le Dr Jean-Michel Pédespan.

Toute ma gratitude au Pr Marc Auriacombe, au Dr Jacques Dubernet, au Dr Mélina Fatséas, au Dr Bérengère Gélot et à toute l'équipe du CSAPA Perrens pour votre accompagnement.

Toute ma gratitude au Dr Chantal Bergey-Cassy, au Dr Vaïda Micknus, au Dr Christophe Glon, au Dr Maïté Caumont, au Dr Jonathan Coularis, au Dr Domitille Plarier et à toute l'équipe du SECOP pour ce stage formidable que vous m'avez offert.

Toute ma gratitude au Dr Claire Fourticq-Tiré et à toute l'équipe de Caychac. Travailler avec vous a été un réel plaisir.

Toute ma gratitude au Dr Carole Bacholet, au Dr Nicolas Deltord, au Dr Laurie Tonnadre et à M. Mathieu Le Mentec pour tout ce que vous m'avez transmis à la liaison pédopsychiatrique.

Toute ma gratitude au Dr Xavier Pommereau, au Dr Astrid Claret, au Dr Marc Delorme, au Dr Jean-François Viaud et à toute l'équipe de l'UTCA pour tous les échanges si enrichissant.

### **À mes maîtres en Recherche,**

Pour leur enseignement et en particulier le Pr Luc Letenneur, le Dr Benoît Liquet, le Pr Marc Bui, le Dr Mathilde Husky et le Pr Joel Swendsen. Merci encore une fois au Pr Joel Swendsen qui n'a pu par ses obligations faire partie du jury. Nous vous devons tant et tant dans notre cursus de recherche. Pour nous avoir transmis la compréhension, l'expression, la méthode, les statistiques, la rédaction, la rigueur et l'ouverture, merci infiniment Joel.

Merci à toute l'équipe de neuro-imagerie et de cognition humaine de l'institut de neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine de nous avoir accueilli et soutenu à de multiples reprises.

### **À mes co-internes,**

Nadège Simon, Marie Chivé, Claire Bar, Barbara Ros, Céline Charasse, Morgane Even, Marion Léger, Audrey Labarthe, Antoine Arrivé, Anne-Sophie Wiet, Amandine Pal, Clémentine Chamelat, Didier Delhaye, Benjamin Léonard, Kevin Hamya, Aurélie Danglade, Marie Jestin, Aurélie Géhin, Etienne Guillot, Audrey Bringaut, Vincent Guillemotenia. Merci pour tous ces échanges, votre soutien. J'ai eu de la chance de travailler avec vous.

### **À la communauté du libre,**

Merci à tous ceux qui ont partagé leur code, leur savoir et leurs logiciels via des cours en lignes, des forums, des exécutable que cela soit en informatique ou en statistique. Ce travail vous doit beaucoup.

**Pour l'aide apportée,**

Un remerciement spécial à l'équipe du Centre Ressources Autisme Aquitaine et en particulier qu Dr Cécile Gallot pour le travail fourni sur la cohorte InFoR Autism et votre aide dans mon travail.

**Aux patients,**

Et finalement, je souhaitais remercier,

Les personnes qui, par mon devoir exercé,

Ou de gré, furent un jour ou plus mes patients.

Pour m'avoir appris sur moi, mon art, tant et tant.

# Table des Matières

Coordonnées du jury.....	1
Remerciements.....	2
Table des Matières.....	8
Abréviations.....	10
Collaborations et Financement.....	11
Conflits d'intérêt.....	11
<b>Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>Partie 1 : Analyse de la Littérature.....</b>	<b>15</b>
1. Analyse des Textes de Référence.....	15
1.1. Motivations.....	15
1.2. Objectif.....	15
1.3. Méthodologie.....	16
1.4. Sources analysées.....	17
1.5. Diagnostic et Outils diagnostiques.....	18
1.6. Thérapies médicamenteuses.....	21
1.7. Psychothérapies.....	23
1.8. Discussion.....	25
2. Analyse Numérique de la Littérature.....	26
2.1. Motivations.....	26
2.2. Objectif.....	26
2.3. Méthodologie.....	26
2.4. Résultats.....	28
2.5. Discussion.....	39
3. Mise en Perspective de l'Analyse de la Littérature.....	40
3.1. Motivations.....	40
3.2. Approfondissement.....	40
3.3. Discussion.....	42
Points Clés de la Partie 1.....	43
<b>Partie 2 : Présentation de la Cohorte.....</b>	<b>45</b>
4. Étude principale : Gènes et Autisme.....	45
5. Cohorte InFoR Autism.....	46
5.1. Informations Générales.....	46
5.2. Schéma d'étude.....	46
5.3. Population étudiée.....	47
5.4. Matériel et Méthodes.....	48
5.5. Procédure.....	52
5.6. Déroulement Effectif.....	53
Points Clés de la Partie 2.....	54
<b>Partie 3 : Analyse Statistique de la Cohorte.....</b>	<b>55</b>
6. Démarche de l'Analyse Statistique.....	55
6.1. Motivations.....	55
6.2. Objectif.....	55
6.3. Méthodologie Générale.....	56
7. Sélection et Description de l'Échantillon Étudié.....	58
7.1. Méthodologie.....	58
7.2. Résultats.....	59
7.3. Discussion.....	62

8. Recherche d'Associations entre les Caractéristiques Émotionnelles.....	62
8.1. Méthodologie.....	62
8.2. Résultats.....	63
8.3. Discussion.....	74
9. Recherche d'Agrégation entre les Symptômes des Perturbations Émotionnelles.....	75
9.1. Méthodologie.....	75
9.2. Résultats.....	76
9.3. Discussion.....	84
10. Regroupement des Individus en fonction de leurs Symptômes de Perturbations Émotionnelles.....	85
10.1. Méthodologie.....	85
10.2. Résultats.....	87
10.3. Discussion.....	95
11. Discussion sur l'ensemble des analyses.....	96
Points Clés de la Partie 3.....	98
<b>Partie 4 : Approche par Modélisation.....</b>	<b>100</b>
12. Modélisations des Perturbations Émotionnelles dans le Trouble du Spectre de l'Autisme....	100
12.1. Motivations.....	100
12.2. Objectif.....	100
12.3. Méthodologie.....	100
12.4. Modélisation de type Entités-Associations.....	102
12.5. Modélisation en Diagramme d'Etat.....	104
12.6. Discussion.....	107
Points Clés de la Partie 4.....	108
<b>Conclusion.....</b>	<b>109</b>
<b>Perspectives.....</b>	<b>111</b>
Références.....	112
Annexes.....	A:1
Annexe A. Réglages sur la base bibliographique Pubmed.....	A:1
Annexe B. Titres des articles analysés pour la revue des textes de référence.....	A:1
Annexe C. Grille d'analyse des articles scientifiques et des textes de référence.....	A:4
Annexe D. Logiciels utilisés pour les analyses de la section 2.....	A:6
Annexe E. Tableaux supplémentaires.....	A:7
Annexe F. Logiciels utilisés et choix statistiques pour la partie 3.....	A:10
Annexe G. <b>Affiche présentée lors des journées nationales des centres ressources autisme 2016.....</b>	<b>A:11</b>
Index des Méthodes Statistiques.....	I:1
Index des Tableaux.....	I:7
Index des Figures.....	I:8
Index des Termes.....	I:9
Serment d'Hippocrate	

# Abréviations

<ul style="list-style-type: none"> <li>- ABC : Aberrant Behaviour Checklist</li> <li>- ADI-R : Autism Diagnostic Interview – Revised</li> <li>- ADHDRS-PV : Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale – Parent Version</li> <li>- ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule</li> <li>- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation de la Santé</li> <li>- ANR : Agence Nationale de la Recherche</li> <li>- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé</li> <li>- ASD : Autism Spectrum Disorder</li> <li>- ASDI : Asperger Syndrome Diagnostic Interview</li> <li>- BRIEF-A : Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult version</li> <li>- BRIEF-P : Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Preschool version</li> <li>- CC2 : Children's Communication Checklist</li> <li>- CC-A : Communicaion Checklist – Adult</li> <li>- CPP : Comité de Protection des Personnes</li> <li>- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés</li> <li>- CSHQ : Children's Sleep Habits Questionnaire</li> <li>- DIGS : Diagnostic Interview for Genetic Study</li> <li>- DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</li> <li>- DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disorders : DSM-5</li> <li>- DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV edition - Text Revised</li> <li>- EDEI-R : Echelles Différentielles d'Efficience Intellectuelle - forme Révisée</li> <li>- EQ-5D-5L : EuroQol - five Dimensions - five Levels scale questionnaire</li> <li>- eta<sup>2</sup> : rapport de corrélation</li> <li>- HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale</li> <li>- HAS : Haute Autorité de Santé</li> <li>- HDRS : Hamilton Depression Rating Scale</li> <li>- INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale</li> <li>- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique</li> <li>- ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine</li> <li>-KABC-II : Kaufman Assessment Battery for Children - II</li> <li>- K-SADS-PL : Kiddie - Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present an Lifetime</li> <li>- LSAS : Liebowitz Social Anxiety Scale</li> <li>- Mesh : Medical Subjet Headings</li> <li>- mu : moyenne</li> <li>- NICE : National Institute for health and Care Excellence</li> <li>- p : degré de significativité</li> <li>- PMR : Progressive Matrix of Raven</li> <li>- PSD : Profil Sensoriel de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dunn</li> <li>- PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index</li> <li>- r : coefficient de corrélation de Pearson</li> <li>- R<sup>2</sup> : coefficient de détermination</li> <li>- RR : risque relatif</li> <li>- RBS-R : Repetitive Behaviour Scale – Revised</li> <li>- rho : coefficient de corrélation de Spearman</li> <li>- sigma : écart type</li> <li>- SPD-B : Schizotypal Personality Questionnaire – Brief</li> <li>- SRS : Social Responsiveness Scale</li> <li>- TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale</li> <li>- TSA : Troubles du Spectre de l'Autisme</li> <li>- V : V de Cramer</li> <li>- WAIS-III : Weschsler Adulte Intelligence Scale – III</li> <li>- WAIS-IV : Weschsler Adulte Intelligence Scale – IV</li> <li>- WISC-III : Weschsler Intelligence Scale of Children – III</li> <li>- WISC-IV : Weschsler Intelligence Scale of Children – IV</li> <li>- WPPSI-III : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – III</li> <li>- Y-BOCS : Yale – Brown Obsessive Compulsive Scale</li> </ul>
--	--	--

## **Collaborations et Financement**

La partie expérimentale de ce travail a été coordonnée par la Fondation FondaMental associée à l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) et avec la participation de l'Institut Pasteur, de l'Institut Roche de recherche et de médecine translationnelle, émanation du Laboratoire Roche, et des centres experts Asperger du groupement hospitalier Albert Chenevrier – Henri Mondor à Créteil, du centre hospitalier Robert Debré à Paris et du centre hospitalier Charles Perrens à Bordeaux. Le Pr Marion Leboyer était l'investigateur coordinateur et la responsable pour le centre de Créteil. Le Pr Manuel Bouvard était le responsable pour le centre de Bordeaux. Le Pr Richard Delorme était le responsable pour le centre de Paris. Le Pr Thomas Bourgeron était le responsable scientifique.

Le financement de la partie expérimentale provient de la Fondation FondaMental, de l'INSERM, de l'Institut Pasteur, de l'Institut Roche de recherche et de médecine translationnelle, émanation du Laboratoire Roche, et d'une subvention publique du programme d'investissement d'avenir de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) enregistrée sous le numéro ANR-11-IDEX-0004-02.

## **Conflits d'intérêt**

Aucun conflit d'intérêt.



# Introduction

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble neuro-développemental (American Psychiatric Association, 2013) qui a une prévalence estimée de 1 % (American Psychiatric Association, 2013) et qui touche aux alentours de 660 000 sujets en France. Du fait du caractère chronique de ce trouble et en raison de la complexité des symptômes, la prise en charge des personnes avec un TSA est un enjeu important pour la société et la Psychiatrie. Cette importance est illustrée par l'enchaînement ces dernières années de trois plans « autisme » (« Présentation du 3ème plan autisme (2013-2017) - Année 2013 - Ministère des Affaires sociales et de la Santé », s. d.) et par la polémique récente qui a suivi la proposition de résolution à l'Assemblée Nationale du 13 octobre 2016 n° 4134 voulant rendre pénalement condamnable certaines pratiques. Les préoccupations actuelles sont en partie liées à l'histoire mouvementée de l'autisme. Passées les années 1940 et les précurseurs qu'ont été les docteurs Leo Kanner et Hans Asperger, l'autisme a été associé à la psychose et à la schizophrénie comme nous pouvons le constater dans les éditions I et II du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) (American Psychiatric Association, 1952, 1968). Il a fallu les travaux considérables de nombreux médecins et chercheurs avec notamment les docteurs Michael Rutter et Lorna Wing pour sortir de cet état de fait. Progressivement, l'autisme a été dissocié de la psychose, considéré comme un trouble développemental et des procédures diagnostiques précises ont été élaborées. Nonobstant les nouvelles questions qui se posent toujours sur les limites de l'autisme et la prise de l'importance du concept de TSA par rapport à l'autisme typique et au syndrome d'Asperger, l'enjeu futur va être le suivi à long terme des personnes et la compréhension de leurs difficultés. Par difficultés, nous entendons toutes les difficultés qu'elles soient directement liées au TSA, qu'elles soient la conséquence du TSA ou encore qu'elles n'aient aucun rapport avec le TSA mais dont les particularités du trouble perturbent leur règlement.

Les comorbidités psychiatriques, particulièrement les troubles de l'humeur et les troubles anxieux, constituent un problème majeur pour les personnes avec un TSA. Environ 7 enfants sur 10 sont touchés par une comorbidité psychiatrique (Simonoff et al., 2008). Les prévalences pour les troubles anxieux et de l'humeur retrouvées sont à des niveaux hauts allant jusqu'à 70 % pour les troubles anxieux (Lugnegård, Hallerbäck, & Gillberg, 2011) et jusqu'à 84 % pour la dépression (Muris, Steerneman, Merckelbach, Holdrinet, & Meesters, 1998). Il est de plus rapporté une forte présence des crises colériques, de l'irritabilité, d'automutilation et des conduites agressives (Ho, Stephenson, & Carter, 2012; Horner, Carr, Strain, Todd, & Reed, 2002; Lecavalier, 2006). Le taux de comorbidités psychiatriques est élevé chez les individus avec un TSA présentant des comportements suicidaires avec notamment 13,7 à 37 % de sujets avec un trouble de l'humeur et

7,7 à 74,5 % de sujets avec un trouble anxieux (Segers & Rawana, 2014). Les comorbidités sont d'autant plus préoccupantes que chez les sujets avec un TSA, le taux de suicide est estimé selon les études de 7,2 à 15 % et la présence d'idéation suicidaire de 10,7 à 50 % (Segers & Rawana, 2014). Les comorbidités psychiatriques sont la principale cause des traitements pharmacologiques avec chez les enfants ayant un TSA un taux de traitement de 45 % (Michael G. Aman, Lam, & Collier-Crespin, 2003).

La résolution des différentes difficultés chez les individus avec un TSA peut gagner à prendre en compte leurs particularités développementales. Ces particularités modifient certains aspects du fonctionnement cérébral et retentissent sur le comportement et la pensée. Effectivement, les sujets avec un TSA ont une régulation émotionnelle non efficiente par rapport aux sujets au développement typique (Nuske, Vivanti, & Dissanayake, 2013; Weiss, Thomson, & Chan, 2014). La régulation émotionnelle non efficiente peut être nommée dysrégulation émotionnelle. La régulation émotionnelle est définie comme l'ensemble des stratégies conscientes ou inconscientes (au sens d'automatique) mise en place à la suite d'un stimulus émotionnel dans le but d'influencer le niveau ou le type de l'affect suscité par le stimulus ou le stimulus lui-même (Weiss et al., 2014). Il est retrouvé chez les sujets TSA de moins bonnes capacités d'adaptations et de la régulation émotionnelle aux expériences négatives (Samson, Hardan, Lee, Phillips, & Gross, 2015). Les résultats d'une étude en IRM cérébrale fonctionnelle suggèrent que les sujets avec un TSA activeraient moins les zones émotionnelles lors des tentatives de régulation (Richey et al., 2015).

Nous utiliserons dans ce travail, le concept de perturbations émotionnelles qui fait référence à la catégorie de troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence (codes F90 à F98) de la classification internationale des maladies version 10 (World Health Organization, 1992). Cette catégorie inclut des troubles anxieux, des troubles de l'humeur et des troubles divers du comportement de l'enfant et de l'adolescent qui sont atypiques et spécifiques de certaines situations. Une approche possible des comorbidités psychiatriques dans le TSA serait de traiter uniquement les troubles anxieux ou le trouble bipolaire. Nous souhaitons, pour notre part, considérer les troubles de l'humeur et les troubles anxieux dans leur ensemble tout en incluant les atypicités et les spécificités possibles. Cette approche par ensemble peut permettre d'étudier plus largement l'impact des particularités développementales du TSA sur les comorbidités psychiatriques. Pour cela nous avons besoin d'un concept renvoyant à la fois aux troubles de l'humeur et aux troubles anxieux. Nous avons choisi d'utiliser le concept de perturbations émotionnelles pour désigner l'ensemble formé par les troubles de l'humeur et les troubles anxieux. Ce concept de perturbations émotionnelles renvoie à des diagnostics cliniques et non pas au mécanisme cognitivo-comportemental de la régulation émotionnelle. Nous nous référerons uniquement à des troubles cliniques quand nous feront mention

des perturbations émotionnelles.

Connaissant les particularités au niveau émotionnel des individus avec un TSA et la forte prévalence des perturbations émotionnelles chez eux, la question se pose de savoir de quelle manière ces particularités influencent la nature et l'expression des perturbations émotionnelles. Notre hypothèse est que la dysrégulation émotionnelle des sujets avec un TSA modifie l'expression des troubles anxieux et de l'humeur. Cette modification consisterait à des associations non habituelles des différentes dimensions symptomatiques et à une expression moins visible de certains signes cliniques.

Notre objectif est d'étudier les conséquences des TSA sur les perturbations émotionnelles.

Nous allons tout d'abord réaliser un état des lieux des connaissances sur les perturbations émotionnelles dans le TSA. Nous présenterons ensuite la cohorte InFoR Autism. Nous aborderons en suivant les analyses réalisées dans le but de déterminer les profils d'expression symptomatiques des perturbations émotionnelles chez les sujets avec un TSA. Nous traiterons d'une approche par modélisation des perturbations émotionnelles avant de conclure.

# **Partie 1 : Analyse de la Littérature**

La réalisation de l'état des lieux des connaissances et des pratiques concernant notre sujet est un préalable nécessaire avant de réaliser l'analyse de nouvelles données expérimentales. Cet état des lieux fournit un socle qui nous permet de mettre en relief nos résultats et d'avancer de nouvelles hypothèses en croisant les résultats apportés par nos travaux aux résultats précédemment publiés. Notre état des lieux commencera par une analyse synthétique d'une lecture complète et se poursuivra par une analyse numérique des textes eux-mêmes et de la cotation systématiquement faite lors de leur lecture. Nous finirons par une mise en perspective des informations recueillies.

## **1. Analyse des Textes de Référence**

### **1.1. Motivations**

Les textes de référence comme les recommandations, les guides de Psychiatrie, les revues systématiques et les méta-analyses sont les documents sur lesquelles les praticiens s'appuient pour fonder leurs pratiques. Ils regroupent les connaissances scientifiques disponibles et les avis d'experts sur un domaine particulier.

L'étude de ces textes permet de discuter du degré de prise en compte de la problématique des troubles de l'humeur et des troubles anxieux dans la prise en charge à court et long terme des individus ayant un TSA. L'intégration ou la non-intégration de cette problématique dans les textes de référence pourrait refléter l'importance accordée aux émotions dans la prise en charge clinique des individus ayant un TSA. Les revues permettent quant à elles de synthétiser les études scientifiques réalisées et de les mettre en perspectives et les unes par rapport aux autres.

La lecture des textes de référence est la première des trois méthodes recommandées dans la stratégie de recherche documentaire selon le guide d'analyse de la littérature de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé (ANAES) (organisme intégré en 2004 dans la Haute Autorité de Santé ; HAS) (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé, 2000). Dans cette stratégie d'analyse documentaire, les méthodes indiquées sont d'abord la lecture des textes de référence, puis la recherche large d'articles dans des bases de données documentaires et enfin les réactualisations périodiques. Pour des raisons de faisabilité, nous avons décidé d'appliquer la première des méthodes de la recommandation. Il aurait été très difficile de réaliser une bibliographie complète et systématique sur un nombre d'articles supérieur à 2500. Pour chaque thématique, les éléments étaient répartis en fonction du fait qu'ils provenaient soit des recommandations, soit des revues ou méta-analyses, soit des livres.

### **1.2. Objectif**

L'objectif est de faire l'état de l'art concernant le diagnostic et les thérapeutiques des troubles anxieux et des troubles de l'humeur chez les sujets ayant un TSA dans les textes de référence pour la pratique médicale.

### **1.3. Méthodologie**

Nous avons repris les principes du guide d'analyse de la littérature de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé, 2000). Nous avons analysé les recommandations, les revues systématiques, les méta-analyses et les livres de références concernant le TSA avec un focus sur les perturbations émotionnelles de type dépression, anxiété et irritabilité. La recherche a été effectuée en janvier 2016. Il était conseillé dans le guide de tenir compte des recommandations sur une période de 10 ans et des revues et méta-analyses sur une période de 5 ans.

Nous avons, pour des raisons de notoriété et de langue, recherché les recommandations françaises, anglaises, européennes, canadiennes et états-uniennes. La recherche s'est faite sur les sites spécifiques des instances gouvernementales ou des sociétés savantes pour chaque pays via une recherche documentaire sur des moteurs de recherches en ligne. Pour les recommandations officielles, seules les dernières disponibles étaient retenues. Cette stratégie a correspondu au délai de 10 ans conseillé par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé, 2000).

Les sites internet consultés ont été :

- BMLweb pour les recommandations françaises (Lemanissier, s. d.)
- Guidance NICE pour les recommandations anglaises (« Guidance | NICE », s. d.)
- Guidance Paper EPA pour les recommandations européennes (European Psychiatric Association, s. d.)
- CMA Infobase pour les recommandations canadiennes (Canadian Medical Association, s. d.)
- American Psychiatric Association Practice Guidelines (American Psychiatric Association, s. d.) et National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, s. d.) pour les recommandations des Etats-Unis

Nous avons recherché par la suite les revues systématiques et les méta-analyses. Nous avons privilégié pour des raisons de liberté de consultation et de notoriété les deux bases bibliographiques suivantes :

- Pubmed (National Center for Biotechnology Information & United States National Library of Medicine, s. d.)
- Cochrane Library (Cochrane, s. d.)  
Dans Pubmed (National Center for Biotechnology Information & United States National

Library of Medicine, s. d.), les mots de la recherche étaient : « "Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh] », et les filtres étaient : « Systematic Reviews, Meta-Analysis, Practice Guideline, Guideline, published in the last 5 years ». Nous avons de plus utilisé les réglages personnels présentés en Annexe A. (page A:1). Nous avons choisi un terme du « Medical Subject Headings » (Mesh) pour que la recherche tienne compte de tous les synonymes de notre terme ainsi que de toutes les sous-catégories. Comme le propose le guide d'analyse de la littérature de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé, 2000), la sélection des articles à lire s'est faite via le titre et le résumé. En cas d'absence de résumé, le tri était effectué sur la notoriété de la revue en plus du titre. Si l'article était jugé pertinent et était accessible, il était parcouru dans son intégralité. Seuls les textes des 5 dernières années étaient analysés.

Sur la base bibliographique Cochrane Library (Cochrane, s. d.) nous avons recherché les mots : « Child Development Disorders, Pervasive » avec le filtre « Title, Abstract, Keywords ». Les revues Cochrane ainsi que les autres revues ont été sélectionnées sur leur titre et sur leur résumé. En cas de pertinence, la revue était parcourue dans son intégralité. Nous n'avons pas appliqué de critère de date de publication dans cette recherche car il y avait peu d'articles.

Les livres de référence ont été choisis en fonction de leur notoriété et de leur disponibilité.

Durant la lecture, notre attention s'est portée spécialement sur les troubles anxieux et les troubles de l'humeur à l'intérieur de textes traitant des TSA. Nous avons classé les informations identifiées dans trois grandes thématiques qui sont le diagnostic (y compris les outils diagnostiques), les thérapeutiques médicamenteuses et les psychothérapies.

## **1.4. Sources analysées**

### **1.4.1. Recommandations**

Nous avons retrouvé 5 recommandations pour l'autisme ou les TSA. Ces recommandations sont les suivantes :

- Françaises : Recommandation de bonne pratique : Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent (Haute Autorité de Santé & Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux, 2012).
- Anglaises : Autism in under 19s : recognition, referral and diagnosis, clinical guideline (National Institute for Health and Care Excellence, 2011).
- Anglaises : Autism in under 19s support and management, clinical guideline (National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

- Anglaises : Autism in adults : diagnosis and management, clinical guideline (National Institute for Health and Care Excellence, 2012).
- Canadiennes : Troubles du spectre de l'autisme, lignes directrices (Collège des médecins du Québec & Ordre des psychologues du Québec, 2012).

Nous pouvons noter que nous avons retrouvé des recommandations pour 3 pays ou ensemble de pays sur 5. Ces recommandations sont concentrées soit sur le diagnostic, soit sur le suivi et la prise en charge.

### **1.4.2. Revues, méta-analyses, guides de pratiques**

Nous avons retrouvé dans la recherche Pubmed, en janvier 2016, 314 résultats. Parmi ces résultats 21 articles ont été retenus.

Nous avons retrouvé dans la recherche Cochrane Library 11 résultats pour les revues de l'institution dont aucune n'a été retenue et 53 résultats pour les revues non faite par l'institution dont 5 résultats retenus avec un résultat en doublon par rapport à la recherche Pubmed.

Les 25 articles retrouvés lors des recherches sur les bases de donnée bibliographiques sont listés en Annexe B. (page A:1).

Du fait de l'absence dans les articles retrouvés d'une revue portant sur la dépression, nous avons retenue l'article de Magnuson et Constantino (Magnuson & Constantino, 2011) traitant de la dépression et datant de 2011 mais non classé comme revue dans Pubmed. Nous avons eu connaissance de cet article lors de la consultation de différents documents et notamment du travail de thèse sur la dépression dans l'autisme du Dr Clarisse Locret (Locret, 2014).

### **1.4.3. Livres**

Les livres consultés ont été :

- Le Rutter's Child and Adolescent Psychiatry (Rutter, 2008).
- Le Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Sadock, Sadock, Ruiz, & Kaplan, 2009).

Ces livres abordent les TSA en faisant une synthèse globale des connaissances sur le trouble et n'ont pas de focus particulier sur les troubles de l'humeur ou anxieux dans le TSA.

## **1.5. Diagnostic et Outils diagnostiques**

### **1.5.1. Recommandations**

Toutes les recommandations existantes font mention des troubles anxieux et thymiques en tant que diagnostic différentiel ou comorbidité à prendre en compte lors de l'évaluation initiale

(Collège des médecins du Québec & Ordre des psychologues du Québec, 2012; National Institute for Health and Care Excellence, 2011, 2012).

Les recommandations de la HAS incitent en plus à faire une évaluation au minimum annuelle au niveau des émotions et des comportements en la centrant sur le développement affectif, la reconnaissance des émotions, l'identification de comportements problèmes et le retentissement de la puberté. Dans la partie concernant le suivi médical, elles sont plus explicites et indiquent de rechercher des troubles comme l'anxiété, la dépression, les conduites suicidaires mais n'orientent pas vers des outils à utiliser (Haute Autorité de Santé & Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux, 2012).

Les comportements dits « problèmes » ou « challenging » sont mentionnés par les recommandations françaises (Haute Autorité de Santé & Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux, 2012) de la HAS et anglaises (National Institute for Health and Care Excellence, 2012, 2013) du « National institute of health and care excellence » (NICE). Les comportements problèmes sont définis par la HAS comme des comportements associés à une gêne notable, intense, répétée, durable ou qui présentent un danger pour l'enfant/adolescent ainsi que pour son environnement et qui compromettent ses apprentissages, son adaptation et son intégration sociale. À la différence de la HAS, la NICE incite devant ces comportements problématiques à faire le point entre autres facteurs, sur la coexistence de troubles anxieux ou dépressif et de problèmes de communication. Elles précisent de plus que les professionnels se chargeant de cette évaluation doivent avoir une bonne compréhension des symptômes primordiaux de l'autisme et de leur impact sur le traitement des comorbidités (National Institute for Health and Care Excellence, 2012, 2013).

### **1.5.2. Revues, méta-analyses, guides de pratiques**

Dans les revues systématiques, tout comme dans les recommandations, il est conseillé d'explorer les troubles du comportement, l'anxiété, la dépression, les automutilations, l'agressivité et l'irritabilité lors de l'évaluation initiale (Brentani et al., 2013). Il est aussi suggéré aux cliniciens d'être attentif durant leur suivi aux troubles de l'humeur et anxieux du fait de leur prévalence importante (Anagnostou et al., 2014; Brentani et al., 2013; van Steensel, Bögels, & Perrin, 2011; Vannucchi et al., 2014). Il faut noter l'accumulation possible de comorbidités avec dans les troubles anxieux une plus forte prévalence de troubles bipolaires (Vannucchi et al., 2014).

Les présentations des différents troubles ne sont pas typiques. Ainsi, les troubles bipolaires sont plutôt caractérisés par des critères de mixités incluant l'irritabilité, l'instabilité, une humeur dysphorique, l'hostilité, l'agitation, l'anxiété, la perplexité, l'agressivité et des comportements violents alors que l'euphorie n'est pas commune (Vannucchi et al., 2014). Dans la dépression



l'irritabilité peut être retrouvée plutôt que l'humeur triste comme chez l'adolescent. Les troubles du comportement, l'agressivité, l'agitation et la labilité émotionnelle sont des éléments associés à la dépression (Magnuson & Constantino, 2011).

La formalisation d'un diagnostic de perturbation émotionnelle est difficile du fait d'une part de la difficulté à identifier les symptômes pour le clinicien et d'autre part de la difficulté pour le sujet à exprimer ses symptômes. Les symptômes dépressifs peuvent être masqués par les symptômes autistiques (Magnuson & Constantino, 2011). Les symptômes anxieux sont parfois difficiles à distinguer des symptômes autistiques. Il y a par exemple l'évitement de situations sociales et les angoisses d'intolérance au changement (Lecavalier et al., 2014; Soussana, Sunyer, Pry, & Baghdadli, 2012). L'expression de l'anxiété ou de la dépression peut être difficile pour les sujets avec des troubles de la communication ou un déficit intellectuel ou encore une perception amoindrie des émotions (Lecavalier et al., 2014; Magnuson & Constantino, 2011; Soussana et al., 2012; van Steensel et al., 2011). Du fait de ces phénomènes, il peut y avoir des résultats non similaires entre auto et hétéro évaluation (Lecavalier et al., 2014; van Steensel et al., 2011).

Magnusson et Constantino ont proposé suite à leur revue de la littérature pour le diagnostic de la dépression chez les sujets avec un TSA d'inclure des critères supplémentaires pour tenir compte de toutes les difficultés à établir ce diagnostic. Les critères supplémentaires sont l'agressivité, la labilité émotionnelle, l'hyperactivité, la diminution des activités, la régression des compétences acquises, l'augmentation des compulsions, l'augmentation des comportements stéréotypés, la baisse de l'implication dans les intérêts restreints, la catatonie, les automutilations et un changement de comportement marqué (Magnuson & Constantino, 2011).

Concernant les évaluations structurées, il n'y a que peu de questionnaires validés et cela dans peu d'indications. Dans sa revue, Lecavalier et al. font l'inventaire des échelles d'anxiété appropriés pour les sujets avec un TSA (Lecavalier et al., 2014). Les échelles retenues sont les suivantes :

- la « 20-item Child and Adolescent Symptom Inventory-4th Edition Revised Anxiety Scale » qui est une hétéro-évaluation par un proche
- la « Multidimensional Anxiety Scale for Children » qui est une échelle en auto-évaluation ou une hétéro-évaluation par un proche en 39 items
- la « Pediatric Anxiety Rating Scale » qui est une échelle réalisée par un clinicien
- l'« Anxiety Diagnostic Interview Scale for DSM-IV » qui est une échelle réalisée par un clinicien, l'« Anxiety, Depression and Mood Scale » qui est une échelle de 29 items, réalisée par un proche

- la « Revised Child Anxiety and Depression Scale » qui est un auto-questionnaire de 47 items
- la « Screen for Child Anxiety Related Disorders » qui est une échelle de 41 items qui peut être complétée par les proches ou le sujet

Il faut noter que parmi toutes ces échelles seule l'« Anxiety, Depression an Mood Scale » est adaptée aux adultes (Lecavalier et al., 2014). D'autres auteurs (Soussana et al., 2012) ont retrouvé :

- l'« Autism Comorbidity Interview - Present and Lifetime » adapté de la « Kiddie - Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present an Lifetime ». Cet outil est validé seulement pour les troubles obsessionnels compulsifs.
- la « Stress Survey Schedule for Persons with Autism and Other Developmental Disabilities. Cet outil est considéré comme peu fidèle.

Nous n'avons pas retrouvé d'information sur des échelles d'évaluation des symptômes dépressifs ou maniaques validées dans la population de personnes ayant un TSA.

### **1.5.3. Livres**

Dans les chapitres consacrés à l'autisme, l'apparition au cours de la vie de trouble de l'humeur et de trouble anxieux est rapportée ainsi que la présence d'anxiété, d'automutilation et d'agressivité (Rutter, 2008; Sadock et al., 2009).

## **1.6. Thérapies médicamenteuses**

### **1.6.1. Recommandations**

Concernant les thérapeutiques médicamenteuses, des lignes directrices se dégagent. Les psychotropes sont recommandés de manière exceptionnelle et temporaire en seconde intention après l'utilisation d'approches psychothérapeutiques pour traiter la dépression, l'anxiété et les troubles du comportement (Haute Autorité de Santé & Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux, 2012; National Institute for Health and Care Excellence, 2012). Cette approche relève d'accords d'experts. En cas d'utilisation de traitement antipsychotique, il est précisé de débiter avec une posologie minimale, d'utiliser la plus petite posologie efficace, de régulièrement réévaluer les bénéfices de la prescription et les effets indésirables et d'arrêter le traitement en l'absence d'effet significatif dans les 6 semaines (National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

Concernant l'irritabilité, les stéréotypies et l'hyperactivité, la HAS cite des études contrôlées randomisées qui démontrent l'efficacité de l'halopéridol, de la rispéridone et de l'aripiprazole pour ces symptômes (Haute Autorité de Santé & Agence Nationale de l'évaluation et

de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux, 2012).

Pour le traitement médicamenteux de l'anxiété et de la dépression, l'HAS renvoie aux recommandations pour le cas général des enfants et adolescent et ne cite pas le mot antidépresseur (Haute Autorité de Santé & Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux, 2012). Les recommandations anglaises insistent sur le besoin de recherches sur le recours et l'efficacité des antidépresseurs (National Institute for Health and Care Excellence, 2012).

### **1.6.2. Revues, méta-analyses, guides de pratiques**

Concernant les antipsychotiques, l'halopéridol, la rispéridone (autour de 1,5 mg/j) et l'aripiprazole (autour de 8mg/jour) sont efficaces sur des symptômes tels que l'irritabilité et l'agressivité (Anagnostou et al., 2014; Béhérec et al., 2014; Bent & Hendren, 2015; Dinca, Paul, & Spencer, 2005; Dove et al., 2012; Lecavalier et al., 2014; Munshi, Gonzalez-Heydrich, Augenstein, & D'Angelo, 2011; Siegel & Beaulieu, 2012). L'halopéridol n'est pas à proposer en première intention du fait de la forte prévalence de dyskinésies aiguës induites. De manière concomitante à la réduction des comportements agressifs et de l'irritabilité, il est rapporté la réduction de l'anxiété et de la dépression (Dove et al., 2012). L'association de la rispéridone avec une psychothérapie a plus d'effet que le médicament seul (Munshi et al., 2011). Les effets sur les conduites agressives de l'olanzapine et de la ziprasidone ont été retrouvés dans des études de faible puissance (Béhérec et al., 2014; Brentani et al., 2013). Il existe des cas rapportés d'efficacité de la clozapine sur les comportements agressifs (Béhérec et al., 2014).

Les antidépresseurs Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) tels que la fluvoxamine, la fluoxétine, la sertraline, le citalopram et la paroxétine, ont montré selon les études soit une diminution, soit une augmentation de la dépression, de l'anxiété, de l'irritabilité, des crises colériques et de l'agressivité avec des différences selon les âges (Béhérec et al., 2014; Dinca et al., 2005; Dove et al., 2012; Vasa et al., 2014) mais aucune étude bien menée (forte puissance, outils d'évaluation satisfaisants) sur ces symptômes n'a été faite (Brentani et al., 2013; Dinca et al., 2005). Les antidépresseurs tricycliques n'ont pas démontré d'efficacité dans le traitement de l'irritabilité, des comportements problématiques, de l'anxiété ou de la dépression (Hurwitz, Blackmore, Hazell, Williams, & Woolfenden, 2012).

Concernant les autres médicaments psychotropes, nous pouvons noter que la naltrexone, sur les comportements violents, donne selon les études des résultats contradictoires (Béhérec et al., 2014; Dove et al., 2012). La buspirone a montré, dans une étude à faible niveau de preuve, une efficacité sur l'anxiété (Vasa et al., 2014). La buspirone a aussi montré une efficacité sur les comportements agressifs dans un cas rapporté (Béhérec et al., 2014). Il existe des cas rapportés

d'efficacité de l'acide valproïque, de la lamotrigine et du lévétiracétam sur les comportements agressifs ; et du lithium sur les symptômes maniaques, sur les comportements auto et hétéro agressifs et sur les crises clastiques (Béhérec et al., 2014; Vannucchi et al., 2014). Le méthylphénidate aurait plutôt comme effet indésirable d'augmenter l'irritabilité (Béhérec et al., 2014).

Concernant les autres médicaments, la pentoxifylline qui est une méthylxanthine aux effets immunologiques et sérotoninergiques en combinaison avec la rispéridone réduit le retrait social et l'irritabilité (Siegel & Beaulieu, 2012). Nous pouvons noter que le propranolol, sur les comportements, violents donne selon les études des résultats contradictoires (Béhérec et al., 2014).

Selon Singer, les traitements dont le fondement théorique n'est pas clair et pour lesquels il n'y a pas d'étude scientifique même de faible puissance doivent être considérés avec précaution d'autant plus que la proposition de ces traitements peut profiter du désarroi des parents ou les culpabiliser. Il discute aussi le fait que même les études publiées dans des journaux d'importance doivent être questionnées car un traitement réellement actif doit avoir apporté la preuve de son efficacité avec l'utilisation d'une méthodologie utilisant un groupe contrôle, des tests pré et post traitement, des échantillons représentatifs et de taille suffisante, une randomisation à l'inclusion, un aveugle en évaluation et des procédures pour contrôler les biais (Singer, 2015).

### **1.6.3. Livres**

Quelques mentions des traitements à visée symptomatique sont faites. Il est mentionné que la rispéridone de 0,5 à 1,5 mg par jour, sur de courtes périodes et au moins jusqu'à 6 mois a montré son efficacité dans le traitement de l'irritabilité, des crises colériques, de l'hyperactivité, des agressions ou de l'automutilation mais doit être arrêtée s'il y a une prise de plus de 3 kg dans le premier mois d'administration (Rutter, 2008). La fluoxétine est citée comme un traitement des compulsions (Rutter, 2008). La buspirone de 10 à 45 mg par jour a montré une utilité pour réduire l'anxiété, les crises colériques et l'agressivité (Rutter, 2008). Toujours pour l'irritabilité, l'impulsivité et l'agressivité, des traitements comme le propranolol, le lithium et les anticonvulsivants ont été utilisés mais il n'y a pas de mention de leur efficacité (Rutter, 2008).

## **1.7. Psychothérapies**

### **1.7.1. Recommandations**

Sur le thème des psychothérapies, c'est principalement les comportements problèmes qui sont abordés. Pour prévenir leur apparition, il est recommandé de mettre en place des systèmes de communication, d'adapter l'environnement et d'anticiper les situations entraînant habituellement un comportement problème (Haute Autorité de Santé & Agence Nationale de l'évaluation et de la

qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux, 2012). Il est aussi recommandé de mettre en place des techniques psycho-éducatives comportementales en sus des médicaments tout en excluant une autre affection médicale (Haute Autorité de Santé & Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux, 2012). Concernant les crises colériques, une recommandation de la NICE propose un programme de gestion de la colère incluant une analyse fonctionnelle de la colère, une analyse fonctionnelle des situations où apparaissent la colère, le travail de capacité à s'adapter, le travail de technique de relaxation et le travail de capacités à résoudre les problèmes (National Institute for Health and Care Excellence, 2012).

L'approche par thérapie cognitive et comportementale (TCC) est abordée en détails. Il est recommandé des thérapies individuelles ou en groupe, d'avoir des supports d'intervention plus structurés et concrets avec plus d'informations visuelles et écrites, d'insister davantage sur les adaptations comportementales que cognitives au début de la prise en charge, de faire des règles explicites et d'expliquer leurs contextes, d'éviter les métaphores ou tout discours figuré, d'impliquer un proche, de maintenir l'implication de la personne en faisant des pauses et en incorporant ses centres d'intérêt et de travailler la reconnaissance des émotions (National Institute for Health and Care Excellence, 2012, 2013).

Enfin, la NICE insiste sur le besoin de recherches sur l'auto-assistance, le développement de méthodes de TCC adaptées au TSA et leurs impacts (National Institute for Health and Care Excellence, 2012, 2013).

### **1.7.2. Revues, méta-analyses, guides de pratiques**

Des programmes de TCC adaptés pour les sujets avec un TSA sont évoqués comme traitement des symptômes anxieux (Brentani et al., 2013; Reaven, 2011; Vasa et al., 2014). Les principales adaptations faites sont l'inclusion d'apprentissages des habiletés sociales (récompenses sociales, contact visuel, flux de parole approprié, donner des compliments, maintenir une conversation, contrôler le volume de la voix), l'utilisation de supports visuels, l'utilisation des intérêts restreints du sujet, l'utilisation de renforcement systématique et la participation des parents (Lang, Regeister, Lauderdale, Ashbaugh, & Haring, 2010; Munshi et al., 2011; Reaven, 2011). Les symptômes du TSA compliquent l'implémentation des procédures de TCC à l'instar du fait que les sujets avec un TSA ont plus de mal à reconnaître leurs émotions et celles des autres (Lang et al., 2010). Une revue et une méta-analyse révèlent que la TCC est efficace dans les études où les questionnaires étaient complétés par les parents ou les soignants mais pas dans celles où les questionnaires étaient remplis par les sujets eux-mêmes (Lang et al., 2010; Sukhodolsky, Bloch, Panza, & Reichow, 2013)

En dehors de la TCC, le traitement par amélioration des compétences, en particulier sociales, a été proposé pour traiter l'anxiété (Reaven, 2011). Des outils numériques ont été utilisés pour suivre ou rappeler des stratégies d'adaptation (Reaven, 2011; Soussana et al., 2012).

### **1.7.3. Livres**

Dans les livres de référence, il n'est pas abordé de façon spécifique des psychothérapies concernant les troubles anxieux ou thymiques.

## **1.8. Discussion**

Nous pouvons noter qu'au fur et à mesure des années, les recommandations passent du thème diagnostique du TSA au thème du suivi et de la prise en charge. Pour les troubles anxieux et thymiques, il n'y a pas de démarche ou d'outils diagnostiques indiqués. Les approches éducatives et psychothérapeutiques sont clairement expliquées ainsi que leur rapport avec le traitement médicamenteux. Beaucoup de recommandations reposent sur des accords d'expert et la NICE conclue un besoin en recherche clinique surtout au sujet des traitements médicamenteux et psychothérapeutiques.

Les revues systématiques sur les médicaments sont abondantes pour le TSA. Les stratégies médicamenteuses se basent sur le traitement des symptômes plutôt que des troubles. Il n'y a que 2 revues qui traitent des outils diagnostiques et elles sont restreintes à l'anxiété. Elles concluent à la quasi-absence d'outils validés. Le thème des psychothérapies est uniquement évoqué pour l'anxiété. Il y a 2 méta-analyses portant sur l'anxiété. Il y a donc un manque de revues récentes et de méta-analyses concernant les outils d'évaluations et les psychothérapies dans d'autres situations que l'anxiété. De manière globale, tous les thèmes, qu'il s'agisse de la dépression, du trouble bipolaire, des troubles anxieux et du suicide sont abordés mais il n'y a pas de revues prenant en compte l'ensemble des comorbidités psychiatriques et leurs intrications.

L'exploration des livres de référence apporte quelques informations sur la présence de symptômes faisant évoquer des perturbations émotionnelles et leurs traitements symptomatiques. Il n'y a pas cependant beaucoup d'espace dédié à ces sujets et les informations sont réduites.

Nous n'avons pas retrouvé d'information sur des échelles validées d'évaluation des symptômes dépressifs pour les sujets ayant un TSA. Il se peut que notre méthodologie soit en cause. En étudiant les revues systématiques et les méta-analyses uniquement des 5 dernières années, des revues plus anciennes ayant pour thématiques les échelles des symptômes thymiques ont pu être manquées. Les articles originaux étudiant ce type d'échelle n'étaient pas recherchés. S'ils existent, nous avons pu aussi les manquer. Il n'y a cependant pas de mentions sur des échelles de ce type dans les recommandations françaises et internationales. La raison la plus probable de l'absence

d'information sur ce sujet est l'absence de données disponibles. Il serait intéressant dans tous les cas d'effectuer un travail pour combler le manque de revue systématique récente pour les échelles des niveaux de dépressions et de manie chez les sujets TSA.

Au niveau du traitement anti-dépresseur dans l'épisode dépressif majeur et les troubles anxieux chez les sujets ayant un TSA, il n'y a pas d'éléments concluant actuellement et un besoin de recherche est souligné par la NICE.

Il y a des pistes intéressantes dans le traitement de l'anxiété et de l'agressivité pour la buspirone. Il sera intéressant d'étudier son efficacité dans des situations où il y a à la fois de l'agressivité, de l'anxiété, de l'irritabilité et de la dépression. Toujours dans ce type de situations, il serait possible d'étudier la quiétapine. Ce médicament a une indication dans le traitement de l'épisode dépressif du trouble bipolaire. Il appartient de plus à la classe des antipsychotiques de 2<sup>e</sup> génération comme la rispéridone et l'aripiprazole qui ont montré une efficacité dans le traitement de l'irritabilité.

## **2. Analyse Numérique de la Littérature**

### **2.1. Motivations**

Après avoir fait la revue des textes de références dans la section 1 (page 15), nous avons souhaité compléter la lecture de ces mêmes documents par une démarche qui soit systématique et reproductible.

L'analyse numérique permet de décrire en détail les caractéristiques de ces documents qu'il s'agisse du type de publication, de la date de publication, de leur niveau de preuve. Elle rend possible l'étude de l'occurrence des mots dans les articles et de leurs associations dans les textes. L'étude de l'association des mots rend compte des tendances générales des textes et des rapports entre ces textes.

### **2.2. Objectif**

Notre objectif est de rechercher les particularités typologiques et textuelles des documents de référence retenus dans notre étude de l'état de l'art faite dans la section 1 (page 15).

### **2.3. Méthodologie**

Nous avons repris les documents dont nous avons fait la lecture précédemment (confer sous-section 1.4, page 17).

Dans un premier temps, nous avons étudié les caractéristiques des documents. Nous avons

pour chaque document rempli une grille de lecture. Cette grille de lecture, présentée en Annexe C. (page A:4), a été constituée par nos soins à partir des différentes grilles d'analyse d'articles de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé, 2000). Cette grille regroupe en une seule les différentes grilles d'analyse de l'ANAES en éliminant les redondances. Elle a pour avantage d'être unique pour tous les types d'articles. Elle intègre en supplément des items pris dans les différentes grilles, les gradations de niveau de preuve selon l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé, 2000). Le grade A représente une preuve scientifique établie. Le grade B représente une présomption scientifique. Le grade C représente une absence de preuve. Nous avons fait l'analyse descriptive univariée des éléments recueillis dans la grille. Nous avons effectué pour les variables pour chaque modalité, le compte, la fréquence en pourcentage et l'intervalle de confiance à 95 % de cette fréquence. Les intervalles de confiance ont été réalisés avec la méthode de Clopper et Pearson (Clopper & Pearson, 1934; Dorai-Raj, 2014).

Dans un deuxième temps, nous avons étudiés les mots clés des méta-analyses et des revues de notre analyse de la littérature. L'analyse des mots clés et de leurs relations permet d'avoir une vision globale des thèmes abordés par chaque article et un aperçu de la manière dont ces thèmes s'articulent. Nous nous sommes concentré sur les méta-analyses et les revues systématiques car ces documents se concentrent plutôt sur des aspects précis alors que les livres et les recommandations qui sont plus généralistes. Nous avons pu récupérer les mots clés pour 18 articles. La première étape a consisté à énumérer les mots utilisés. La deuxième étape a été de déterminer la fréquence des associations entre les mots en comptant le nombre de fois ou un mot était associé à un autre. Dans une troisième étape, nous avons représenté un graphe (mot mathématique pour réseau) avec pour sommets les mots clés et pour arêtes non orientées la fréquence d'association entre les mots. L'arête était représentée si la fréquence d'association était d'au moins un tiers des fois.

Dans un troisième temps, nous avons étudié les titres et les résumés de 23 méta-analyses et des revues de notre analyse de la littérature par une analyse numérique de textes ou « text mining » selon le terme consacré en anglais (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6). Pour les mêmes raisons que pour l'analyse des mots clés, nous nous sommes concentré sur les méta-analyses et les revues systématiques. L'analyse numérique de textes a eu pour phase préliminaire la suppression des mots basiques tels « and », « are », des ponctuations, des chiffres et des caractères spéciaux. Il y a eu ensuite le regroupement de certains mots comme des pluriels avec leur singulier ou des synonymes. Par exemple « treatment » et « treaments » et « asd » et « autism » ont été réunis. En suivant, nous avons exploré la fréquence des termes pour l'ensemble des documents et par document. Pour l'ensemble des documents, nous avons utilisé la représentation graphique du nuage de mots. Pour l'approche par document nous avons utilisé la représentation graphique de la matrice de mots. Ensuite nous avons réalisé les corrélations entre les termes parmi les documents.



Nous les avons représentées dans un corrélogramme triée par un partitionnement de données de type hiérarchique utilisant la méthode de Ward (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6). Nous avons afin étudié l'association des mots en grappes en utilisant un partitionnement de données de type hiérarchique utilisant la méthode de Ward et en représentant ce partitionnement par un dendrogramme (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6).

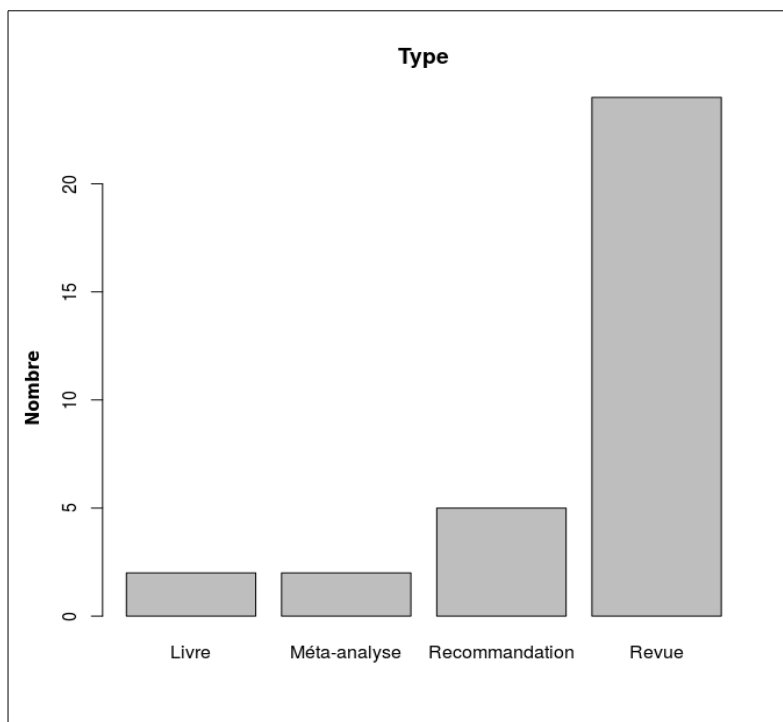
Les logiciels utilisés pour les analyses sont présentés en Annexe D. (page A:6).

## **2.4. Résultats**

### **2.4.1. Analyse de la Grille de Lecture**

Concernant les caractéristiques des documents de références que nous avons analysés, nous pouvons voir dans la Figure 1 qu'il y a 2 livres, 2 méta-analyses, 5 recommandations et 24 revues.

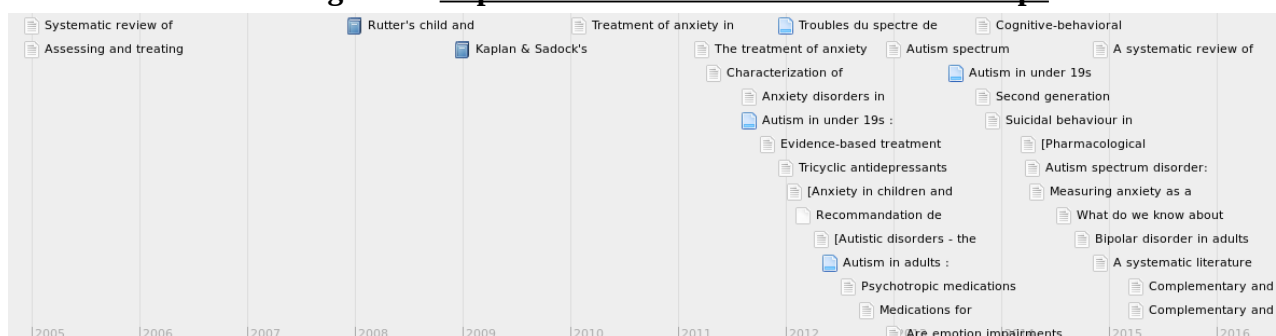
**Figure 1 : Répartition des documents analysés en fonction de leur type**



La plupart des documents datent de la période 2011 à 2016 à part les livres qui datent de 2008 et 2009 et deux articles qui datent de 2005. Nous pouvons l'observer sur la frise chronologique représentée sur la Figure 2. Ces observations s'expliquent par le fait que la recherche s'est focalisée sur les 5 dernières années pour Pubmed (National Center for Biotechnology Information & United States National Library of Medicine, s. d.) mais pas pour la Cochrane library (Cochrane, s. d.) et que nous avons retenu les dernières recommandations.

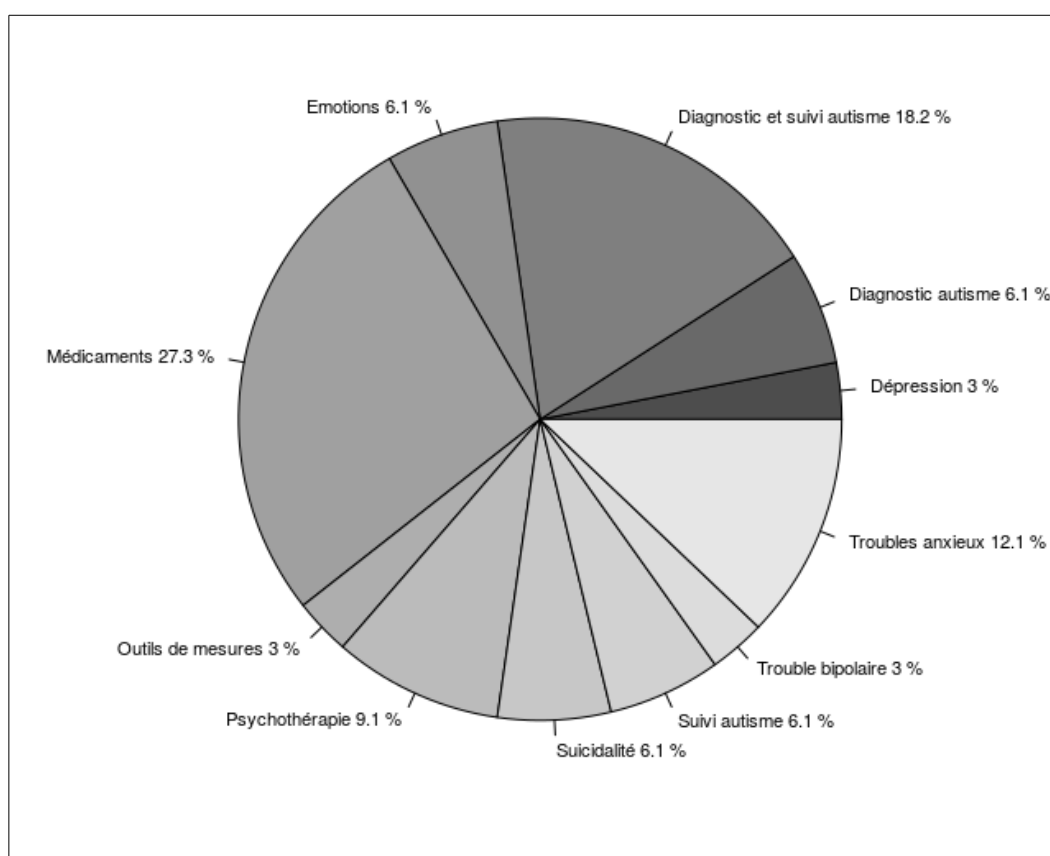
**Nous pouvons conclure que la littérature récente est abondante dans le thème de l'autisme et en particulier sur les perturbations émotionnelles.**

**Figure 2 : Représentation des documents dans le temps**



Les thèmes abordés sont au total de 11 avec trois thèmes prédominant qui sont les médicaments (abordés dans 27,3 % des documents), le diagnostic et le suivi de l'autisme (abordés dans 18,2 % des documents) et les troubles anxieux (abordés dans 12,1 % des documents). Les autres comorbidités comme la dépression (3 % des documents), le trouble bipolaire (3 % des documents) et la suicidalité (6,1 % des documents) font moins l'objet d'articles que les troubles anxieux. Nous pouvons voir la répartition des thèmes abordés dans la Figure 3.

**Figure 3 : Répartition des thèmes abordés par les documents**



Il manquait 3 textes intégraux de revues sur les 33 documents sélectionnés pour notre analyse de la littérature. Sur les revues, une seule est classée en niveau de preuve 4 car elle ne s'appuyait pas sur des articles scientifiques pour établir ses conclusions. Les objectifs des revues et des méta-analyses sont toujours précisés et dans la plupart des cas, la méthodologie est décrite (20 documents sur 28). Les sources de données et les critères d'inclusion n'ont pas toujours été décrits.

Les résultats étaient plutôt bien décrits (21 documents sur 30). Les biais n'ont pas toujours été décrits (9 documents sur 30) et pris en compte (8 documents sur 29). Les conclusions des documents sont informatives pour notre analyse dans 83 % des cas (24/29). Les études non publiées ont été prises en compte dans 3 revues. L'intégralité des résultats est présentée dans le Tableau 1.

**La majorité des documents avaient un bon niveau de preuve, avaient une bonne méthodologie et étaient informatifs.**

**Tableau 1 : Description statistique de la grille de lecture**

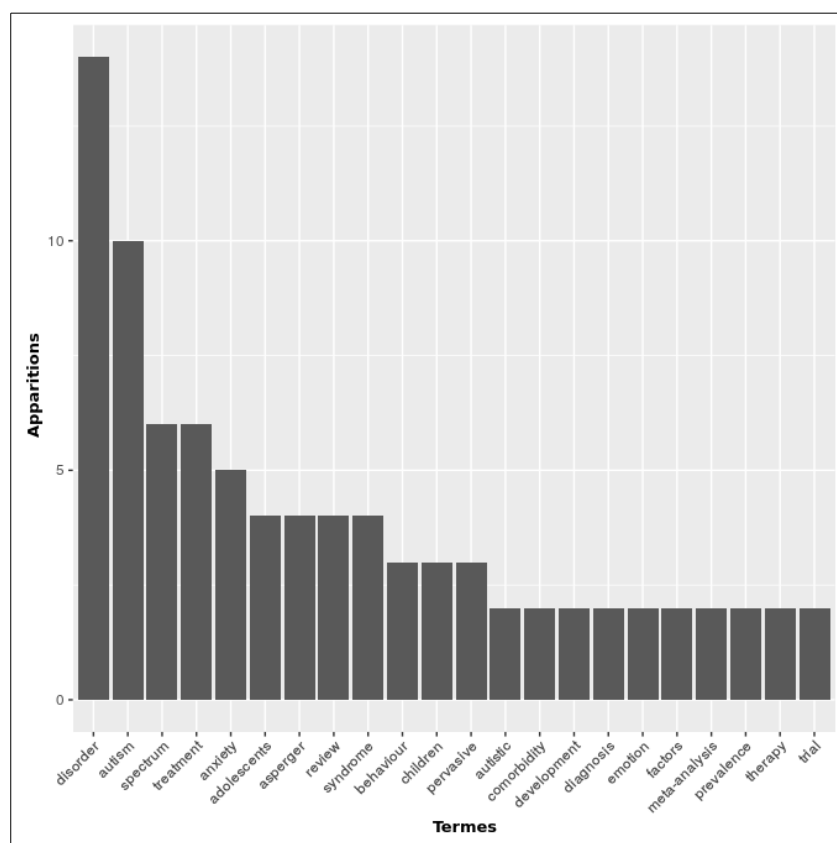
Variable	Niveau	Manquant	Valide	n	%	IC 2,5%	IC 97,5%	Variable	Niveau	Manquant	Valide	n	%	IC 2,5%	IC 97,5%	
Année de Publication	2005	0	33	2	6,06	0,74	20,23	Biais décrits ?	non	3	30	9	30	14,73	49,4	
	2008	0	33	1	3,03	0,08	15,76		non approprié	3	30	7	23,33	9,93	42,28	
	2009	0	33	1	3,03	0,08	15,76		oui	3	30	14	46,67	28,34	65,67	
	Thème	2010	0	33	1	3,03	0,08	15,76	Biais pris en compte ?	non	4	29	8	27,59	12,73	47,24
		2011	0	33	7	21,21	8,98	38,91		non approprié	4	29	7	24,14	10,3	43,54
		2012	0	33	6	18,18	6,98	35,46	oui	4	29	14	48,28	29,45	67,47	
		2013	0	33	6	18,18	6,98	35,46	Conclusions s'appuyant Sur les résultats ?	non approprié	3	30	7	23,33	9,93	42,28
		2014	0	33	7	21,21	8,98	38,91		oui	3	30	23	76,67	57,72	90,07
2015		0	33	2	6,06	0,74	20,23	Conclusions pertinentes ?	non	3	30	1	3,33	0,08	17,22	
Dépression		0	33	1	3,03	0,08	15,76		non approprié	3	30	7	23,33	9,93	42,28	
Type de Publication		Diagnostic autisme	0	33	2	6,06	0,74	20,23	oui	3	30	22	73,33	54,11	87,72	
	Diagnostic et suivi Autisme	0	33	6	18,18	6,98	35,46	Conclusions répondant À l'objectif ?	non approprié	3	30	7	23,33	9,93	42,28	
	Emotions	0	33	2	6,06	0,74	20,23		oui	3	30	23	76,67	57,72	90,07	
	Médicaments	0	33	9	27,27	13,3	45,52	Conclusions informatives Pour la revue ?	non	4	29	5	17,24	5,85	35,77	
	Outils de mesure	0	33	1	3,03	0,08	15,76		oui	4	29	24	82,76	64,23	94,15	
	Psychothérapie	0	33	3	9,09	1,92	24,33	Contexte de rédaction précisé ?	non	3	30	3	10	2,11	26,53	
	Suicidalité	0	33	2	6,06	0,74	20,23		non approprié	3	30	2	6,67	0,82	22,07	
	Suivi autisme	0	33	2	6,06	0,74	20,23	oui	3	30	25	83,33	65,28	94,36		
Texte disponible	Trouble bipolaire	0	33	1	3,03	0,08	15,76	Sources de données Décrites ?	non	3	30	5	16,67	5,64	34,72	
	Troubles anxieux	0	33	4	12,12	3,4	28,2		non approprié	3	30	2	6,67	0,82	22,07	
	Livre	0	33	2	6,06	0,74	20,23	oui	3	30	23	76,67	57,72	90,07		
	Méta-analyse	0	33	2	6,06	0,74	20,23	Critères de sélection des études Décrites et pertinents ?	non	3	30	9	30	14,73	49,4	
Recommandation	0	33	5	15,15	5,11	31,9	non approprié		3	30	7	23,33	9,93	42,28		
Niveau dePreuve	Revue	0	33	24	69,7	51,29	84,41	Critères d'inclusion et d'exclusion Des études appropriés ?	non	3	30	11	36,67	19,93	56,14	
	Article	0	33	30	72,74	75,67	98,08		non approprié	3	30	7	23,33	9,93	42,28	
Grade de Recommandation	Résumé	0	33	3	9,09	54,48	86,78	Etudes non publiées prises En compte ?	oui	3	30	12	40	22,66	59,4	
	1	13	20	19	95	75,13	99,87		non	14	19	16	84,21	60,42	96,62	
Objectifs clairement Exposés ?	4	13	20	1	5	0,13	24,87	oui	14	19	3	15,79	3,38	39,58		
	A	13	20	19	95	75,13	99,87	non	3	30	15	50	31,3	68,7		
Méthodes décrites Précisément ?	C	13	20	1	5	0,13	24,87	Modalités de la lecture Critique décrites ?	non approprié	3	30	1	3,33	0,08	17,22	
	non	3	30	8	26,67	12,28	45,89		oui	3	30	14	46,67	28,34	65,67	
	non approprié	3	30	2	6,67	0,82	22,07	Validité des études Commentée ?	non	10	23	5	21,74	7,46	43,7	
oui	3	30	20	66,67	47,19	82,71	non approprié		10	23	1	4,35	0,11	21,95		
Protocole décrit Précisément ?	non	5	28	8	28,57	13,22	48,67	oui	10	23	17	73,91	51,59	89,77		
	oui	5	28	20	71,43	51,33	86,78	Processus de validation ?	non	3	30	12	40	22,66	59,4	
Protocole adapté À l'objectif ?	non approprié	7	26	6	23,08	8,97	43,65		non approprié	3	30	9	30	14,73	49,4	
	oui	7	26	20	76,92	56,35	91,03	oui	3	30	9	30	14,73	49,4		
Méthodologie structurée ?	non	7	26	1	3,85	0,1	19,64	Accord professionnel ?	non approprié	0	33	28	84,85	68,1	94,89	
	non approprié	7	26	7	26,92	11,57	47,79		oui	0	33	5	15,15	5,11	31,9	
	oui	7	26	18	69,23	48,21	85,67	Conclusions applicables ?	non	5	28	2	7,14	0,88	23,5	
Analyse des données Adaptée ?	non	12	21	3	14,29	3,05	36,34		non approprié	5	28	1	3,57	0,09	18,35	
	oui	12	21	18	85,71	63,66	96,95	oui	5	28	25	89,29	71,77	97,73		
Résultats décrits Précisément ?	non	3	30	2	6,67	0,82	22,07	Manquant : observations manquantes ; Valide : observations valides ; n : nombre d'observations pour le niveau ; % : pourcentage ; IC 2,5 % : borne à 2,5 % de l'intervalle de confiance ; IC 97,5 % : borne à 97,5 % de l'intervalle de confiance ;								
	non approprié	3	30	7	23,33	9,93	42,28									
	oui	3	30	21	70	50,6	85,27									

## 2.4.2. Analyse des Mots Clés

Les mots clés sont les mots choisis par les auteurs pour définir de manière très abrégée le sujet de leur article. Une analyse de ces mots clés sur un ensemble de texte donne un bon aperçu de l'ensemble de ces articles.

Dans la Figure 4, nous pouvons voir le nombre d'apparitions des mots clés qui sont présents au moins deux fois. Les mots « disorder », « autism » et « spectrum » sont les mots les plus fréquents avec respectivement 17, 14 et 8 apparitions. Il aurait été surprenant du contraire compte tenu que le critère de recherche des documents était la présence de ces mots. Le terme « anxiety » avec 7 apparitions est le terme qui est en suivant le plus représenté. Ensuite, nous avons les termes « review » et « treatment » avec 5 occurrences.

**Figure 4 : Comptes des principaux mots clés**



**Cette analyse de fréquence des mots recoupe pleinement les thèmes relevés lors de la lecture des documents. Les traitements et l'anxiété sont les thèmes les plus abordés et les documents les plus importants en nombre sont les revues.**

Nous avons ensuite considéré la fréquence d'association. La fréquence d'association représente le nombre de fois où un premier terme est associé à un autre terme sur l'ensemble de fois où ce premier terme apparaît. L'association entre les deux termes n'est considérée qu'une fois et en

retenant la fréquence d'association maximale des deux sens d'association possibles. Dans le Tableau 2, nous pouvons voir que le terme « autism » a une fréquence d'association de 2,281 avec « disorder ». Comme cette association dépasse 1, nous pouvons considérer que pour certains documents, quand il y avait une fois le terme « autism », il y avait deux fois le terme « disorder ». Il est donc probable que « disorder » était associé à « autism » mais aussi à un autre mot et que les mots clés intégraient les comorbidités psychiatriques. Les mots les plus associés entre eux sont « autism », « disorder », « spectrum » et « pervasive ». Cette association vient du fait que le terme anglais pour TSA est « autism spectrum disorder ». Le mot « pervasive » vient du terme « pervasive development disorder » qui est synonyme de TSA. Nous pouvons voir que ces mots ont aussi des fréquences d'association élevées avec « anxiety », « treatment », « children » et « adolescents ». Le terme « meta-analysis » est associé aux termes « autism », « adolescent » et « anxiety ».

**Tableau 2 : Associations entre les mots clés**

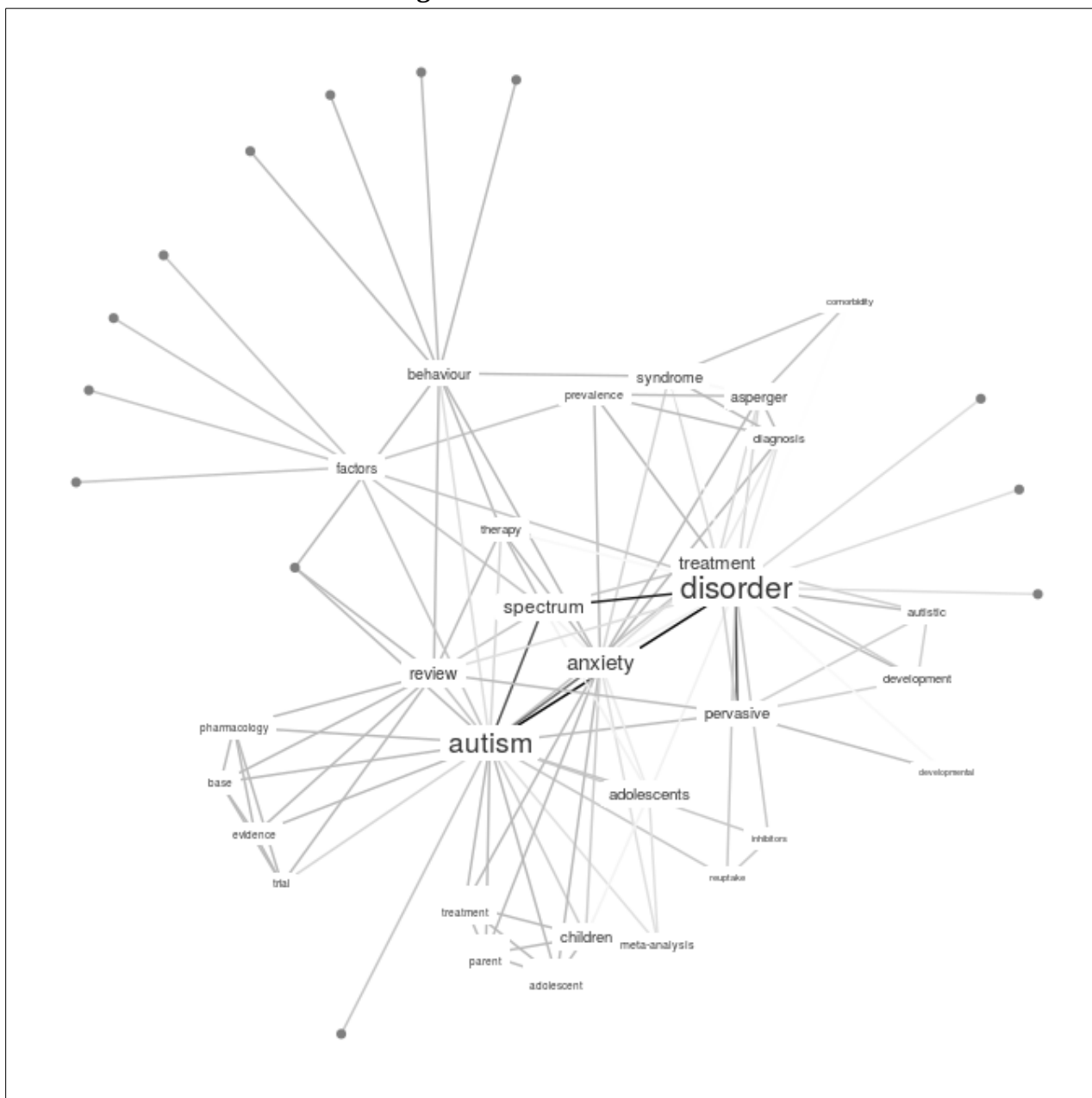
Mot 1	Mot 2	f.a.	Mot 1	Mot 2	f.a.	Mot 1	Mot 2	f.a.
autism	disorder	2,281	autism	trial	0,500	anxiety	behaviour	0,333
disorder	spectrum	2,115	autistic	development	0,468	anxiety	diagnosis	0,333
disorder	pervasive	1,829	autistic	pervasive	0,468	anxiety	parent	0,333
autism	spectrum	1,751	autistic	treatment	0,468	anxiety	prevalence	0,333
anxiety	autism	1,575	development	pervasive	0,468	anxiety	therapy	0,333
disorder	treatment	1,539	development	treatment	0,468	anxiety	treatment	0,333
autistic	disorder	1,117	pervasive	treatment	0,468	applied	behaviour	0,333
development	disorder	1,117	autism	inhibitors	0,417	asperger	diagnosis	0,333
adolescents	autism	1,075	autism	reuptake	0,417	asperger	prevalence	0,333
autism	review	1,071	disorder	inhibitors	0,417	asperger's	behaviour	0,333
anxiety	children	1,019	disorder	reuptake	0,417	autism	base	0,333
autism	children	1,019	inhibitors	reuptake	0,417	autism	evidence	0,333
asperger	disorder	0,968	autism	emotion	0,404	autism	parent	0,333
disorder	review	0,934	autism	treatment	0,404	autism	pharmacology	0,333
adolescents	anxiety	0,852	review	spectrum	0,404	autism	systematic	0,333
comorbidity	disorder	0,745	spectrum	treatment	0,404	autism	treatment	0,333
disorder	syndrome	0,745	autism	factors	0,400	base	evidence	0,333
asperger	syndrome	0,715	children	meta-analysis	0,400	base	pharmacology	0,333
developmental	disorder	0,712	disorder	factors	0,400	base	review	0,333
disorder	therapy	0,712	factors	prevalence	0,400	base	trial	0,333
adolescents	children	0,686	factors	protective	0,400	behaviour	cognitive	0,333
adolescents	disorder	0,675	factors	risk	0,400	behaviour	review	0,333
adolescents	spectrum	0,675	factors	spectrum	0,400	behaviour	syndrome	0,333
anxiety	disorder	0,675	factors	suicidality	0,400	behaviour	systematic	0,333
anxiety	spectrum	0,675	factors	suicide	0,400	behaviour	therapy	0,333
diagnosis	treatment	0,619	asperger	comorbidity	0,382	children	parent	0,333
diagnosis	disorder	0,571	comorbidity	syndrome	0,382	children	treatment	0,333
adolescents	meta-analysis	0,567	autism	pervasive	0,348	diagnosis	prevalence	0,333
anxiety	meta-analysis	0,567	developmental	pervasive	0,348	diagnosis	syndrome	0,333
autism	meta-analysis	0,567	pervasive	review	0,348	evidence	pharmacology	0,333
anxiety	treatment	0,556	review	therapy	0,348	evidence	review	0,333
autism	behaviour	0,556	spectrum	therapy	0,348	evidence	trial	0,333
depressive	disorder	0,545	adolescent	anxiety	0,333	parent	treatment	0,333
disorder	internalizing	0,545	adolescent	autism	0,333	pharmacology	review	0,333
disorder	major	0,545	adolescent	children	0,333	pharmacology	trial	0,333
asperger	treatment	0,533	adolescent	parent	0,333	prevalence	syndrome	0,333
syndrome	treatment	0,533	adolescent	treatment	0,333	prevalence	treatment	0,333
autism	therapy	0,515	analysis	behaviour	0,333	review	systematic	0,333
anxiety	syndrome	0,500	anxiety	asperger	0,333	review	trial	0,333

f.a. : fréquence d'association

Le graphe représentant un réseau de mots visible sur la Figure 5 nous donne une bonne vue d'ensemble sur les associations des mots clés. Dans ce réseau, plus les mots ont un nombre de connexions important, plus ils ont une taille importante. Plus la force d'association entre les mots

est importante, plus la couleur du lien vire du blanc vers le noir. Les termes « autism », « spectrum » et « disorder » ont une forte fréquence d'association entre eux et ont beaucoup de connexions avec quasiment tous les mots clés. Ceci peut se voir par leur position centrale. Les termes « anxiety », « treatment » et « review » sont eux aussi centraux et avec de nombreuses connexions.

**Figure 5 : Réseau des mots clés**



**Les mots clés mêlaient donc le TSA, les traitements et l'anxiété chez les enfants et adolescents. Une ou plusieurs méta-analyses traitaient des troubles anxieux chez les adolescents avec un TSA. Les mots dépression et trouble bipolaire ne sont pas retrouvés.**





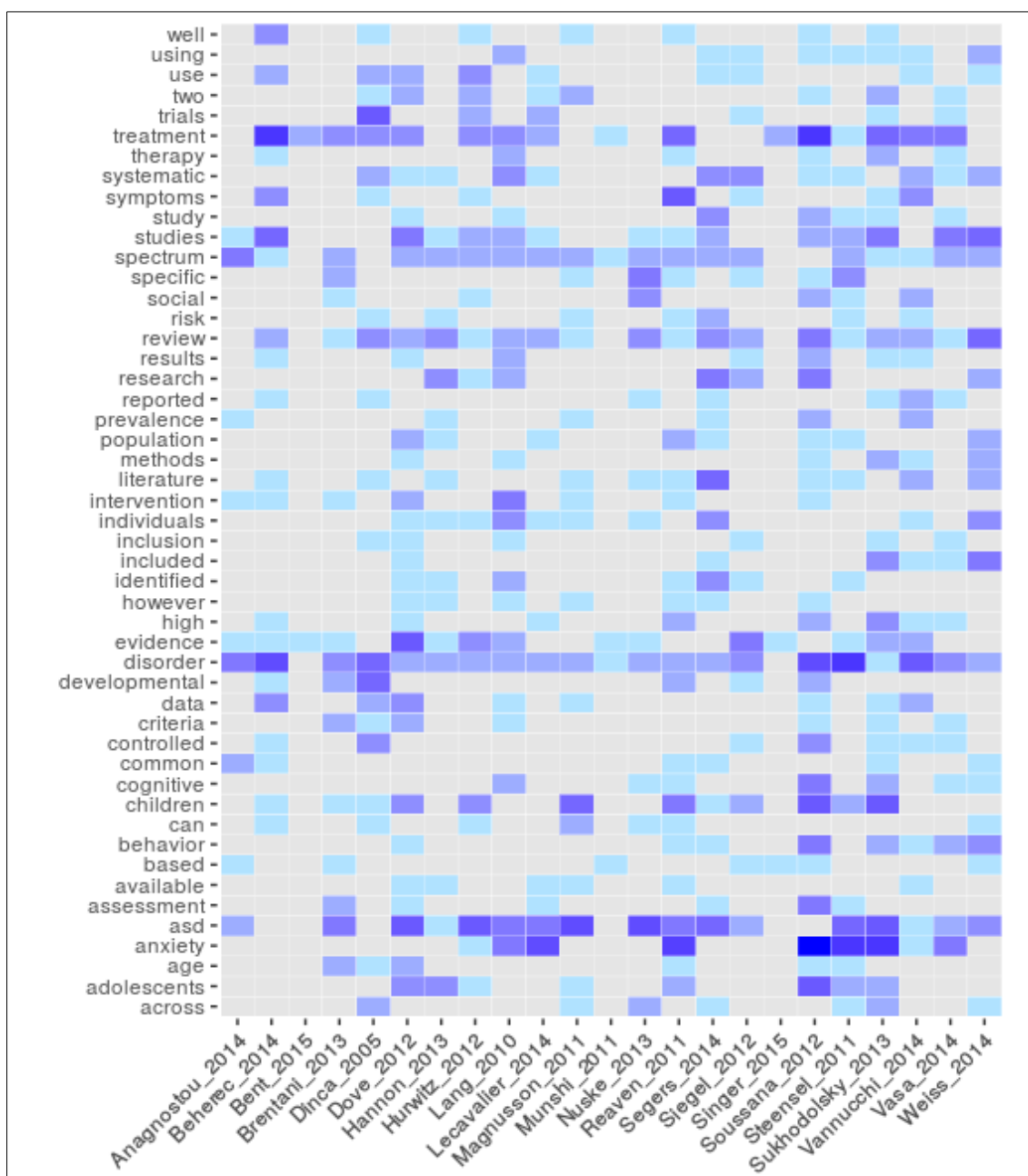
**Tableau 3 : Compte des principaux mots présents dans les titres et les résumés**

Mots	Compte	Mots	Compte	Mots	Compte	Mots	Compte
asd	69	use	14	study	10	retardation	8
disorder	69	developmental	13	using	10	risk	8
treatment	59	pervasive	13	young	10	therapy	8
anxiety	56	specific	13	adults	9	used	8
review	41	trials	13	among	9	antipsychotics	7
studies	37	cognitive	12	criteria	9	associated	7
spectrum	36	depression	12	one	9	atypical	7
children	35	high	12	patients	9	based	7
evidence	28	intervention	12	processing	9	common	7
systematic	21	two	12	results	9	conditions	7
adolescents	20	controlled	11	well	9	diagnosis	7
pdd	19	included	11	without	9	efficacy	7
research	18	population	11	age	8	however	7
literature	17	youth	11	behaviour	8	impairments	7
individuals	16	across	10	can	8	involving	7
symptoms	16	assessment	10	medications	8	pharmacological	7
behavior	15	functioning	10	methods	8	published	7
cbt	14	identified	10	parent	8	suicidal	7
data	14	mental	10	prevalence	8	analysis	6
emotion	14	social	10	reported	8		

La matrice de mots, présentée dans la Figure 7, permet d'étudier l'occurrence des termes par document et de voir ainsi la répartition d'un terme parmi les documents (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6). Elle permet aussi de voir quels termes sont associés dans un même document. Nous notons que des termes prépondérants comme « asd », « spectrum », « disorder » et « review » sont répandus dans presque tous les documents avec une forte présence. À l'inverse, les mots « anxiety » et « treatment » sont très concentrés dans certains documents.

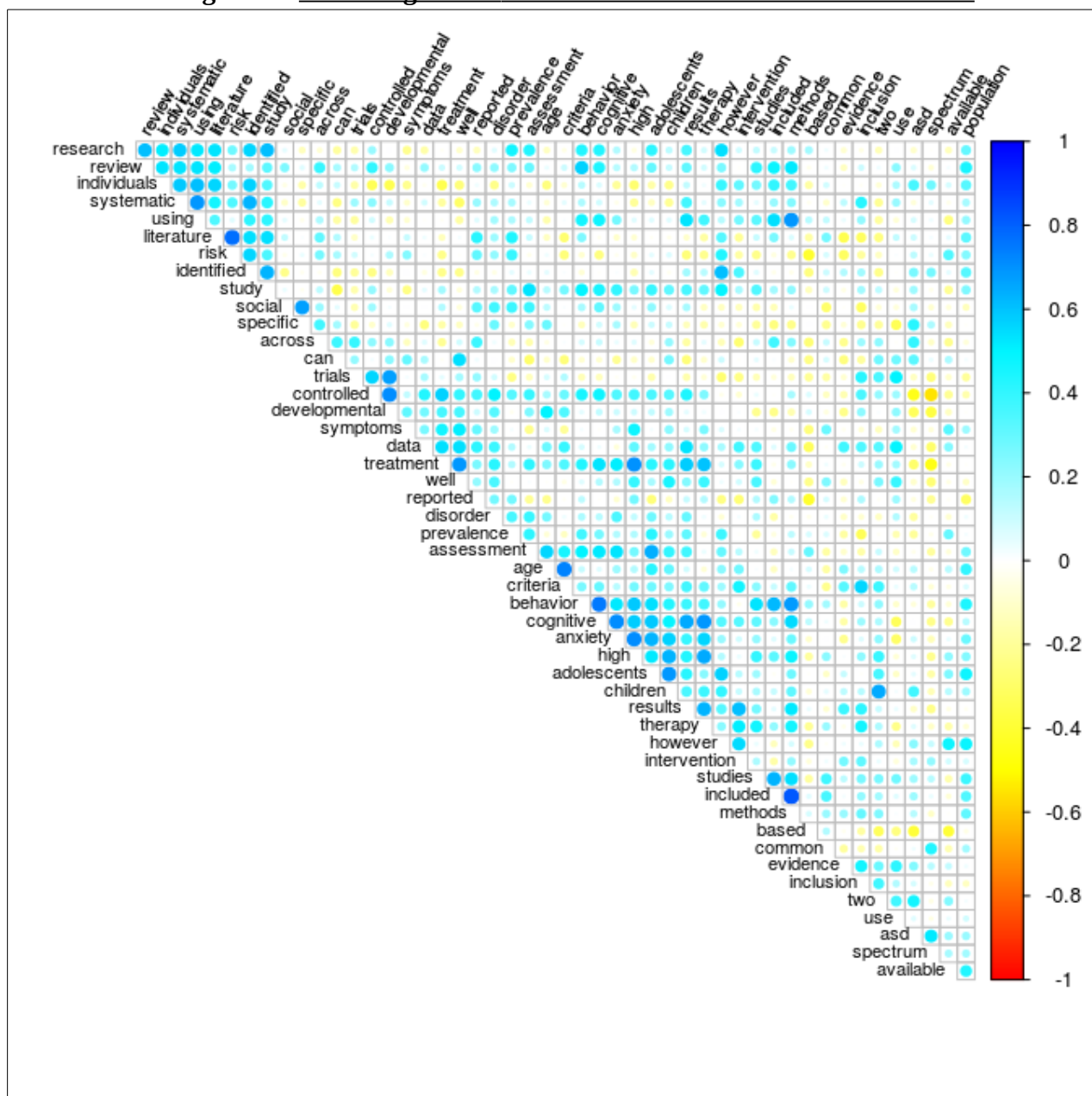
**Tous les documents traitaient du TSA. Seule une partie des documents traitait de l'anxiété et des traitements.**

**Figure 7 : Matrice de mots des titres et des résumés par article**



Après avoir étudié l'occurrence des mots, nous nous sommes intéressés à l'association entre ces mots. Dans ce but nous avons commencé par faire les corrélations entre les mots et nous les avons présentés sur un corrélogramme (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6) visible sur la Figure 8. Nous observons dans le coin en haut à gauche, un premier ensemble de mots corrélés positivement avec « research », « review », « individuals », « systematic », « literature » et « study ». Cet ensemble confirme qu'il y avait des revues systématiques portant sur des études. Nous pouvons voir au milieu de la diagonale un deuxième ensemble intéressant de corrélations positives comprenant « behavior », « cognitive », « anxiety », « high », « child » et « adolescents ».

**Figure 8 : Corrélogramme des associations entre les mots des titres**

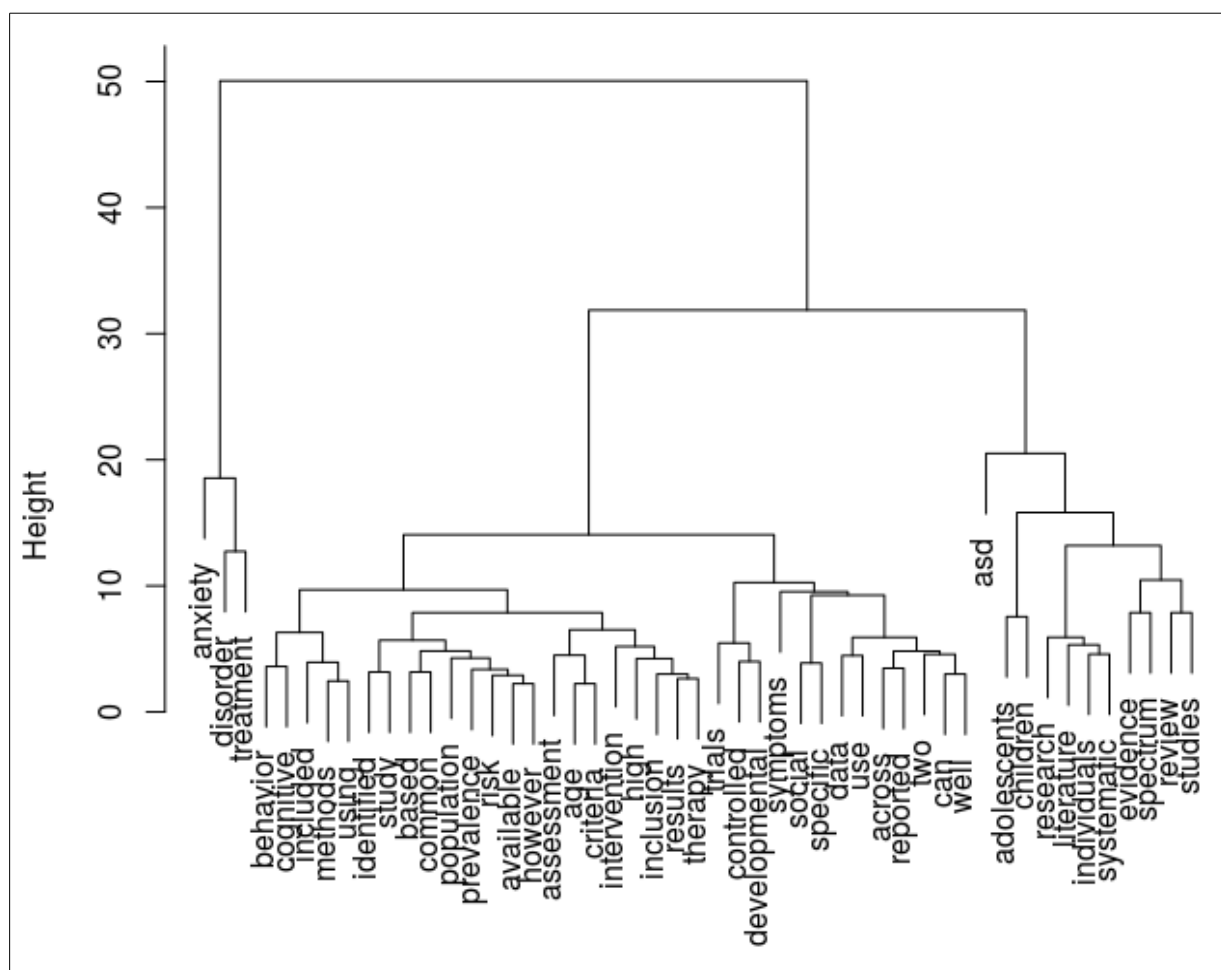


**Cet ensemble apporte l'information que les études sur la TCC se faisaient sur les enfants et les adolescents souffrant d'anxiété.**

L'ensemble des corrélations chiffrées sont regroupées dans le Tableau en annexe 1 (page A:7) et le Tableau en annexe 2 (page A:8).

Pour poursuivre l'exploration des associations entre les termes, nous avons effectué une analyse par partitionnement de données hiérarchique. Les résultats sont présentés dans le dendrogramme sur la Figure 9. Nous observons à gauche sur la figure un regroupement des termes « anxiety », « disorder » et « treatment ». À droite du graphique, le regroupement des mots « asd », « adolescents », « children », « research », « literature », « systematic », « review », « study ».

**Figure 9 : Dendrogramme du partitionnement de données hiérarchique des mots des titres et des résumés**



**Les articles traitant de troubles anxieux abordaient probablement le traitement. Les documents traitaient de TSA chez les enfants et adolescents et faisaient des revues systématiques des recherches et des études.**

## **2.5. Discussion**

L'analyse numérique de la grille de lecture, des mots clés et des titres et résumés des documents de références a permis d'apporter de la profondeur à la lecture systématique faite dans la section précédente.

Ce type d'analyse a pour avantage d'apporter une approche systématique. Elle permet d'avoir une vue d'ensemble des documents et dans le même temps de faire apparaître des particularités de certains articles. Il y a cependant un flot important de résultats. Certains résultats portent sur des mots ou des critères qui n'ont pas directement d'intérêt et les résultats informatifs doivent être extraits de ce flot.

Les termes « autism spectrum disorder » sont prépondérants étant donné que c'était le

critère de sélection des articles. Les résultats se lisent dans la présence ou l'absence d'autres termes.

Les principaux résultats à retenir sont que les thèmes les plus abordés sont les troubles anxieux et leur traitement, que la plupart des documents sont récents et sont des revues systématiques de la littérature, que les approches en TCC visaient les troubles anxieux et que les populations concernées étaient les enfants et les adolescents. Il n'y avait pas fréquemment mention dans les mots clés, les titres et les résumés de la dépression, du trouble bipolaire, de la suicidalité, ou encore d'échelles psychométriques.

Les résultats de notre analyse numérique de textes permettent d'enrichir la lecture directe faite dans la section précédente et apporte un supplément d'information sur l'état et le point de vue des connaissances actuelles sur les perturbations émotionnelles dans le TSA.

### **3. Mise en Perspective de l'Analyse de la Littérature**

#### **3.1. Motivations**

Dans notre analyse de la littérature, nous avons recueilli de nombreux éléments pour l'approche diagnostique et thérapeutique des perturbations émotionnelles dans le TSA. Nous avons lors de la lecture des documents des références notés des éléments intéressants ne rentrant pas dans le cadre de notre lecture systématique. Nous avons aussi consulté certains des documents cités et nous avons recherché des informations sur certains points. Nous souhaitons faire figurer ces informations malgré le fait que nous ne puissions les intégrer dans notre méthodologie de lecture systématique.

Dans notre revue, nous avons rapporté les résultats retrouvés et nous les avons discutés. Nous n'avons pas poussé notre réflexion plus en avant par souci de synthèse et de rigueur. Cependant, certaines informations mises dans la perspective d'autres informations peuvent ouvrir de nouvelles pistes de réflexion.

C'est pour ces raisons que nous souhaitons approfondir certains aspects pour finaliser notre analyse de la littérature.

#### **3.2. Approfondissement**

##### **Au niveau de la régulation émotionnelle**

Le traitement des émotions chez les individus avec un TSA est spécifique. Une fraction importante des sujets avec un TSA a un profil de fonctionnement émotionnel particulier résultant des vulnérabilités de différentes composantes du système de communication émotionnel dont la cognition, les processus de socialisations et les processus affectifs (Nuske et al., 2013). Les individus avec un TSA ont moins de stratégies adaptatives et plus de stratégies inadaptées pour se

réguler émotionnellement (Samson et al., 2015). Il est objectivé dans un travail en IRM cérébrale fonctionnelle que le processus de contrôle des émotions est différent chez les sujets avec un TSA (Richey et al., 2015). Au niveau biologique, les facteurs stressants entraîne une libération plus importante de cortisol chez les individus avec un TSA (Spratt et al., 2012). Chez les sujets avec un TSA, l'altération du traitement des émotions peut être liée à des niveaux de dépression élevés (Magnuson & Constantino, 2011). La dysrégulation émotionnelle peut mener à du stress chez les sujets avec un TSA (Mazefsky, 2015; Mazefsky et al., 2013).

#### Au niveau des événements de vie

Des événements de vie même communs peuvent provoquer des réactions affectives intenses et des situations de stress qui peuvent être particulièrement accablantes (Magnuson & Constantino, 2011). Ces événements de vie peuvent être la reconnaissance d'une différence entre soi et les autres, la prise de conscience d'une intégration sociale faible, la victimisation du sujet par les pairs et le conflit avec des membres de la famille (Ghaziuddin, Ghaziuddin, & Greden, 2002; Magnuson & Constantino, 2011). Ces événements de vie sont associés à du stress (Bishop-Fitzpatrick, Mazefsky, Minshew, & Eack, 2015).

#### Au niveau des facteurs de risque des troubles anxieux et de l'humeur

Les troubles de l'humeur et les troubles anxieux ont les mêmes facteurs de risque chez les sujets avec un TSA. Une régulation émotionnelle plus pauvre des sujets avec un TSA est liée à des symptômes tels l'anxiété, la dépression et la colère (E. Hill, Berthoz, & Frith, 2004; Locret, 2014; Magnuson & Constantino, 2011; Weiss et al., 2014). Chez les enfants avec un TSA, plus le niveau intellectuel et l'âge sont élevés, plus les symptômes anxieux sont rapportés (Reaven, 2011). Le niveau d'intelligence et l'âge prédisent le niveau de dépression (Magnuson & Constantino, 2011).

#### Au niveau de la co-occurrence des symptômes thymiques et anxieux

Il y a des profils symptomatiques thymiques et anxieux différents chez les sujets avec un TSA par rapport aux sujets avec un développement typique. Quek et al. (Quek, Sofronoff, Sheffield, White, & Kelly, 2012) et Mayes et al. (Mayes, Calhoun, Murray, Ahuja, & Smith, 2011) retrouvent que la dépression, l'anxiété et l'irritabilité sont associées entre elles.

#### Au niveau de la TCC

Weiss et al. et Mazefsky et al. Proposent, lors d'une psychothérapie chez les sujets avec un TSA, une action simultanée sur la dépression, l'anxiété et la colère (Mazefsky et al., 2013; Weiss, 2014). Les problèmes émotionnels sont considérés dans leur globalité par une approche transdiagnostique.

#### Au niveau de la co-occurrence des symptômes autistiques et des symptômes anxieux et thymiques

Les symptômes autistiques augmentent lorsque l'anxiété, la dépression et l'irritabilité

augmentent (Reaven, 2011).

### **3.3. Discussion**

Nous avons regroupé un ensemble d'éléments intéressants. Nous pouvons ainsi faire plusieurs hypothèses. Les sujets avec un TSA aurait une dysrégulation émotionnelle. Nous pouvons supposer que cette dysrégulation émotionnelle est liée aux particularités développementales des sujets avec un TSA. Ceci est d'autant plus tangible qu'au niveau biologique comme le montre l'étude hormonale ou l'étude en IRMc, il y a des particularités dans la réponse aux émotions. Cette dysrégulation émotionnelle ne permettrait pas au sujet avec un TSA de s'adapter à des événements de vie négatifs et sa réponse serait exacerbée. Il vivrait donc de hauts niveaux de stress. La prise d'âge et un haut niveau intellectuel seraient des facteurs aggravant car ils permettraient une meilleure compréhension des situations d'exclusion et d'échec. Cela provoquerait un vécu négatif. Tous ces éléments sont liés à l'apparition de symptômes thymiques et anxieux.

Au niveau des symptômes thymiques et anxieux, il y a une co-occurrence rapportée d'irritabilité, de dépression et d'anxiété. Cette co-occurrence est d'ailleurs envisagée dans les TCC des sujets avec un TSA. Elle pourrait être liée à la dysrégulation émotionnelle et aux particularités développementales du sujet avec un TSA.

Le fait de compléter la revue de la littérature de manière non systématique nous permet de formuler des hypothèses et des axes pour nos analyses. La difficulté d'une telle approche est qu'elle est toujours partielle donc possiblement biaisée quant à l'état des connaissances. Il se pourrait que des études contredisant les informations que nous avons citées existent et que nous ne les avons pas consultées. Pour cette raison, il convient de rester prudent quant aux faits rapportés et aux hypothèses formulées.

# **Points Clés de la Partie 1**

- La recherche de troubles de l'humeur et de troubles anxieux au moment du diagnostic et au moment du suivi est recommandée.
- Les troubles de l'humeur ont une expression symptomatique atypique incluant, que cela soit dans la dépression ou dans l'épisode maniaque, de l'irritabilité, de l'agressivité et de l'agitation.
- Le repérage et l'expression des symptômes des troubles de l'humeur et des troubles anxieux sont perturbés par les symptômes autistiques.
- Il n'y a que très peu d'outils adaptés à l'évaluation des perturbations émotionnelles chez les sujets avec un TSA.
- Les rispéridone et l'aripiprazole sont indiqués dans le traitement de l'irritabilité et de l'agitation.
- Il n'y a pas de preuves de l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de l'anxiété ou de la dépression.
- La seule psychothérapie pour les perturbations émotionnelles dont l'efficacité a été prouvée est la TCC dans le cadre de l'anxiété.
- Les documents de référence sont récents et se concentrent surtout sur les thérapies médicamenteuses et les troubles anxieux.
- Les revues et les méta-analyses s'appuyaient quasiment toute sur des études scientifiques et les biais étaient pris en compte dans la plupart des cas.
- Les principaux mots clés étaient « autism », « spectrum », « disorder », « anxiety », « review » et « treatment » et ils étaient très associés entre eux.
- Les principaux mots dans les titres et les résumés étaient « autism », « spectrum », « disorder », « anxiety » et « treatment ».
- Nous retrouvons dans les titres et les résumés une association entre les mots « adolescents », « children », « research », « literature », « systematic », « review », « study » et les mots « cognitive », « anxiety », « treatment ». Ceci suggèrent que les articles étaient principalement des revues systématiques traitant des enfants et que pour les articles traitant de troubles anxieux, il était question de traitement et de TCC.



- **La dysrégulation émotionnelle pourrait jouer une part importante dans la genèse des perturbations émotionnelles.**
- **Les particularités développementales du sujet avec un TSA pourraient retentir sur l'expressivité des symptômes thymiques et anxieux.**

## **Partie 2 : Présentation de la Cohorte**

Pour la partie expérimentale de notre travail, nous avons exploré un échantillon issu d'une cohorte de sujets avec un TSA. Cette cohorte fait elle-même partie d'une plus vaste étude portant sur la génétique dans le TSA.

Nous allons présenter tout d'abord l'étude principale puis nous décrivons la cohorte avec en particulier le schéma d'étude, la population étudiée, les méthodes utilisées et son déroulement effectif.

### **4. Étude principale : Gènes et Autisme**

L'étude principale dont la cohorte fait partie s'appelait : « Étude des facteurs génétiques impliqués dans l'autisme et les troubles apparentés ». Son titre abrégé était : « Gènes et Autisme ». Elle avait pour objectif d'explorer les particularités génétiques chez les sujets avec un TSA et leur apparentés. L'étude incluait de plus des versants biochimiques, immunologiques, neuro-anatomiques, cognitifs et cliniques. Le promoteur était l'INSERM. L'investigateur coordonnateur était le Pr Marion Leboyer, responsable du pôle de Psychiatrie génétique, unité INSERM U955 et responsable du pôle de Psychiatrie du groupement hospitalier Albert Chenevrier – Henri Mondor à Créteil. Le responsable scientifique était le Pr Thomas Bourgeron, directeur de l'unité de génétique humaine et fonctions cognitives à l'institut Pasteur à Paris. Le Pr Manuel Bouvard, responsable du pôle universitaire de Psychiatrie de l'enfant et l'adolescent du centre hospitalier Charles Perrens à Bordeaux, était le responsable pour le centre de Bordeaux. Le Pr Richard Delorme, responsable du service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de l'hôpital universitaire Robert Debré à Paris, était le responsable pour le centre de Paris. Le numéro promoteur était C07-33 et le numéro d'identification unique était 2008-A00019-460. Le financement de l'étude a été assuré par l'INSERM, la Fondation FondaMental, l'Institut Pasteur, l'Institut Roche de recherche et de médecine translationnelle, émanation du Laboratoire Roche et par une subvention publique du programme d'investissement d'avenir de l'ANR enregistrée sous le numéro ANR-11-IDEX-0004-02. Une assurance en responsabilité civile a été souscrite par le promoteur sous le numéro 907882007025.

Cette étude a obtenu l'accord du Comité de protection des personnes (CPP) d'Île-de-France IX le 14 novembre 2008 sous le numéro : 08-029, l'accord de l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 11 août 2008 sous le numéro : ANSM 80738-B70 et l'accord de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) sous le numéro : EGY/FLR/AR134955. L'étude a été enregistrée dans le registre public des études en santé sous le numéro : NCT02628808. L'ensemble des sujets majeurs non protégés ont donné leur consentement

écrit après une information écrite et orale. Le tuteur signait l'accord pour les sujets sous tutelle et le curateur était présent lors de la signature pour les sujets sous curatelle. Pour les sujets mineurs, la participation était soumise à leur assentiment dans la mesure du possible et à l'accord de leurs parents après une information écrite et orale avec des supports adaptés. Concernant les sujets devenant adultes au cours de la recherche, un accord écrit leur a été demandé au moment de leur majorité avant la réalisation d'évaluations complémentaires.

Cette étude principale étudiait à la fois des sujets ayant un TSA et des sujets contrôles. Les sujets étaient recrutés en France dans plusieurs centres. De plus, elle comportait plusieurs modules optionnels intégrant chacun une procédure complémentaire afin de répondre à des objectifs supplémentaires. Les sujets de l'étude principale participaient à un ou plusieurs modules optionnels. Il y avait par exemple un module comportant une étude en imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou un module comportant une évaluation neuro-psychologique détaillée. La cohorte sur laquelle nous avons travaillé était un module particulier de cette étude principale.

## **5. Cohorte InFoR Autism**

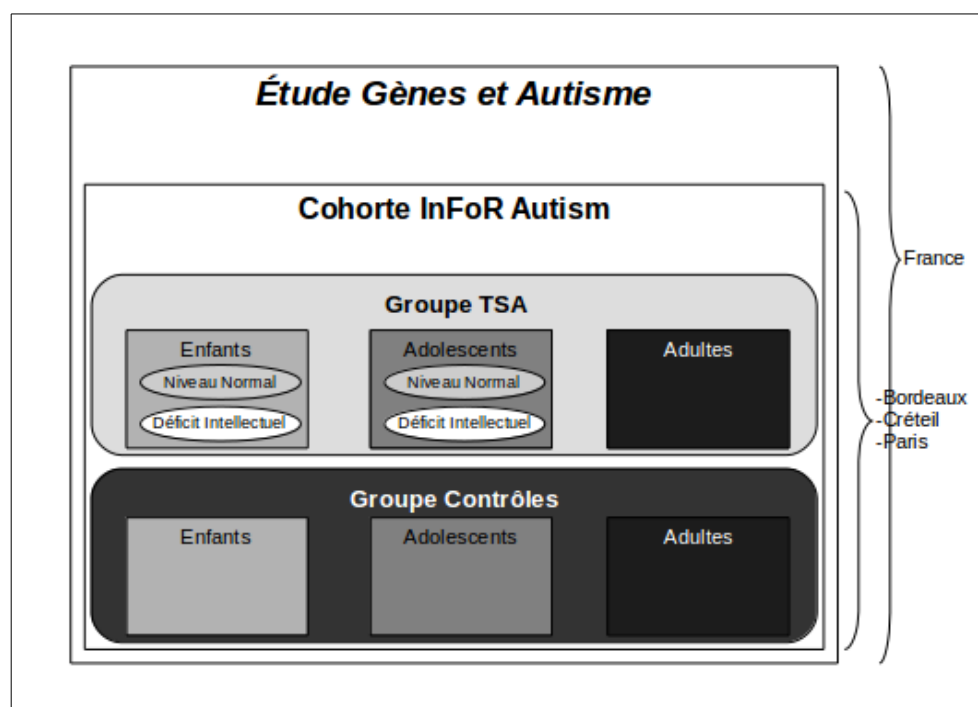
### **5.1. Informations Générales**

La cohorte « InFoR Autism » est le produit de la collaboration entre l'INSERM, la Fondation FondaMental, le Laboratoire Roche et les centres experts Asperger du groupement hospitalier Albert Chenevriér – Henri Mondor à Créteil, du centre hospitalier Robert Debré à Paris et du Centre hospitalier Charles Perrens à Bordeaux. Elle a été baptisée InFoR Autism en référence à l'**In**serm, à la Fondation **Fonda**Mental et au laboratoire **Roche**. Elle constitue un module optionnel de l'étude « Gènes et Autisme ». Ainsi tous les sujets d'InFoR Autism participaient de facto à l'étude « Gènes et Autisme ».

### **5.2. Schéma d'étude**

InFoR Autism est une étude observationnelle, longitudinale, de cohorte, multicentrique. Elle comportait un groupe de sujets ayant un TSA et un groupe de sujets contrôles. Parmi chaque groupe, il y avait des sous-groupes d'âge : « Enfants », « Adolescents » et « Adultes ». Dans le groupe TSA, dans les sous-groupes « Enfants » et « Adolescents », il y avait des sous-sous-groupes en fonction du quotient intellectuel qui étaient : « Déficit intellectuel » et « Niveau intellectuel normal ». Les sujets ont été inclus par les centres experts Asperger de Paris, Créteil et Bordeaux. L'ensemble de ces informations sont représentées dans la Figure 10.

**Figure 10 : Représentation de l'inclusion de InFoR Autism dans Gènes et Autisme et des groupes et sous groupes d'InFoR Autism**



### **5.3. Population étudiée**

La population étudiée se répartit en un groupe de sujets ayant un TSA et en un groupe de sujets contrôles.

Pour le groupe de sujets ayant un TSA, les critères d'inclusion étaient :

- de remplir pour l'autisme ou pour le syndrome d'Asperger ou pour le trouble envahissant du développement non autrement spécifié, les critères diagnostiques du « Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV edition - Text Revised » (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 1998)
- d'avoir un quotient intellectuel supérieur à 50
- d'être âgé de 6 ans à 65 ans
- d'avoir un état compatible avec une prise de sang
- d'être affilié à un régime de sécurité sociale

Les critères d'exclusion étaient :

- d'avoir un diagnostic de TSA réfuté lors d'explorations complémentaires
- la détection d'une pathologie génétique ayant un rôle causal dans le TSA (syndrome de l'X fragile, sclérose tubéreuse de Bourneville, neurofibromatose de Recklinghausen, syndrome d'Angelman, syndrome de Rett, etc)

Pour le groupe de sujets contrôles, les critères d'inclusion étaient :

- d'avoir un quotient intellectuel supérieur à 70
- d'être âgé de 6 ans à 65 ans
- d'avoir un état compatible avec une prise de sang
- d'être affilié à un régime de sécurité sociale

Les critères de non-inclusion étaient :

- des antécédents neurologiques ou psychiatriques
- des antécédents immuno-inflammatoires
- d'avoir un traitement immuno-supprimeur

L'objectif était de recruter dans le groupe TSA, 10 enfants et 10 adolescents avec un quotient intellectuel entre 50 et 70, 30 enfants, 30 adolescents et 40 adultes avec un quotient intellectuel supérieur à 70, soit au total 120 sujets. Pour le groupe sujet contrôle, l'objectif était de recruter 60 sujets dont 15 enfants, 15 adolescents et 30 adultes. Les catégories d'âge étaient de 6 ans inclus à 11 ans inclus pour les enfants, de 12 ans inclus à 17 ans inclus pour les adolescents et les plus de 18 ans inclus pour les adultes.

#### **5.4. Matériel et Méthodes**

Les évaluations pour cette étude regroupaient des questionnaires, des examens et des passations d'échelles psychométriques. Ces évaluations exploraient les symptômes autistiques, émotionnels et les comorbidités. Les entretiens se faisaient avec les sujets et leur entourage. Un psychiatre ou un psychologue réalisait la passation.

Tout d'abord, étaient posées des questions non spécifiques sur les caractéristiques démographiques du sujet et de ses parents, la scolarité et ou l'activité professionnelle du sujet et des parents, l'arbre généalogique du sujet, les antécédents médicaux globaux (avec une partie détaillée sur la grossesse, l'accouchement et le développement du sujet), l'histoire du trouble psychiatrique et les antécédents de traitement médicamenteux.

Il y avait un examen clinique comprenant les paramètres physiques, le stade pubertaire, les signes morphologiques et l'examen neurologique.

Au niveau du diagnostic de TSA, deux types d'évaluation étaient réalisées. Il y avait des diagnostics critériologiques où un certain nombre de critères doivent être remplis pour pouvoir poser le diagnostic. Il y avait un diagnostic dimensionnel à seuil où en compilant plusieurs questions, un score est obtenu et si le score cible est dépassé, le diagnostic est posé. Pour le

diagnostic critériologique, il y avait la recherche des critères DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 1998) de l'autisme, des critères DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 1998) du syndrome d'Asperger et des critères traduits du « Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders : DSM-5 » (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) du TSA. Le DSM-5 ayant regroupé tous les diagnostics dans le TSA, il y avait un intérêt à conserver l'approche DSM-IV-TR. Les critères de l'« Asperger Syndrome Diagnostic Interview » (ASDI) (Gillberg, Gillberg, Råstam, & Wentz, 2001) étaient de plus recherchés comme approche alternative de ce syndrome. Pour le diagnostic dimensionnel, il y avait une version française de l'« Autism Diagnostic Interview - Revised » (ADI-R) (Rogé, Fombonne, Fremolle-Kruck, & Arti, 2011; Rutter, 2011) qui se base sur l'histoire développementale et actuelle recueillie avec les parents et une version française de l'« Autism Diagnostic Observation Schedule » (ADOS) (Gotham et al., 2008; Rogé, Fombonne, Fremolle-Kruck, & Arti, 2008) qui se base sur l'observation du passateur.

Au niveau des symptômes autistiques, il y avait des questions sur les particularités sensorielles et des explorations de différentes dimensions. Concernant les interactions sociales, une traduction française de la « Social Responsiveness Scale » (SRS) (Constantino, 2012; Constantino et al., 2003) a été passée. La SRS possède des sous-scores concernant l'ensemble socialisation/interactions/communication, concernant le maniérisme, la communication, la sensibilisation, la cognition et la motivation. Une traduction française de la « Repetitive Behaviour Scale Revised » (RBS-R) (Lam & Aman, 2007) a été réalisée pour explorer les activités et les comportements répétitifs et restreints. Les sous-scores de la RBS-R se concentrent sur les stéréotypies, l'auto-agressivité, les obsessions, les habitudes, la résistance aux changements et les intérêts restreints. Une version française de l'échelle abrégée des Profils Sensoriels de Dunn (PSD) (Dunn, 1999, 2010) a été faite pour explorer les particularités sensorielles. Au niveau de la communication, pour les enfants une traduction française de la « Children's Communication Checklist » (CC2) (Bishop, 1998) a été réalisée et pour les adultes une traduction française de la « Communication Checklist – Adult » (CC-A) (Whitehouse, Coon, Miller, Salisbury, & Bishop, 2010) a été faite. La CC2 comporte des sous-scores concernant le langage, la syntaxe, la sémantique, la cohérence, l'initiation, les stéréotypies verbales, l'utilisation du contexte, la communication non verbale, les relations sociales, les intérêts, la communication en général et les interactions sociales.

Concernant les capacités intellectuelles, si le sujet avait eu une évaluation dans les 2 ans, cette évaluation était reprise s'il s'agissait :

- d'une version française de la « Wechsler Adult Intelligence Scale - III » (WAIS-III) (Wechsler, 2000)

- d'une version française de la « Wechsler Adult Intelligence Scale - IV » (WAIS-IV) (Wechsler, 2011)
- d'une WAIS-III abrégée
- d'une WAIS-IV abrégée
- d'une version française de la « Wechsler Intelligence Scale of Children - III » (WISC-III) (Wechsler, 1996)
- d'une version française de la « Wechsler Intelligence Scale of Children - IV » (WICS-IV) (Wechsler, 2005)
- d'une WISC-IV abrégé
- d'une version française des « Progressive Matrix of Raven » (PMR) (Raven, 1998)
- d'une version française de la « Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - III » (WPPSI-III) (Wechsler, 2004)
- d'une échelle de Brunet-Lézine Révisée (BLR) (Brunet & Lézine, 2001)
- d'une passation des Échelles Différentielles d'Efficiences Intellectuelles - forme Révisé (EDEI-R) (Perron-Borelli, 1996)
- de la version française de la « Kaufman Assessment Battery for Children - II » (KABC-II) (A. S. Kaufman & Kaufman, 2008).

Dans le cas où il n'y avait pas eu d'évaluation, le sujet passait s'il était mineur, la WISC-IV (Wechsler, 2005) et s'il était majeur, la WAIS-IV (Wechsler, 2011).

Au niveau des comorbidités psychiatriques, les enfants et adolescents passaient la version française de la « Kiddie - Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime » (K-SADS-PL) (J. Kaufman et al., 1997; Mouren, 2003) et les adultes passaient la version française de la « Diagnostic Interview for Genetic Studies » (DIGS) (Nurnberger et al., 1994; Preisig, Fenton, Matthey, Berney, & Ferrero, 1999). Des questions détaillées étaient posées sur les troubles du sommeil, les conduites auto-agressives et les troubles des apprentissages. Les échelles d'évaluation dimensionnelles étaient :

- une traduction française de l'« Hamilton Anxiety Rating Scale » (HARS) (M. Hamilton, 1959) pour l'anxiété
- une traduction française de l'« Hamilton Depression Rating Scale » (HDRS) (Max Hamilton, 1960) pour la dépression

- la version française de la « Yale – Brown Obsessive Compulsive Scale » (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989; Mollard, Cottraux, & Bouvard, 1989) pour les obsessions compulsions
- la version française de la « Liebowitz Social Anxiety Scale » (LSAS) (Liebowitz, 1987; Yao et al., 1998) pour l'anxiété sociale
- une traduction française de l'« Aberrant Behavior Checklist » (ABC) (M. G. Aman, Singh, Stewart, & Field, 1985) pour les problématiques comportementales. L'ABC comporte des sous-scores explorant l'hyperactivité, la léthargie, l'irritabilité, les comportements stéréotypés et le discours inapproprié.
- une traduction française de l'« Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale - Parent Version » (ADHDRS-PV) (DuPaul, 1991) pour l'hyperactivité et le déficit attentionnel
- une traduction française de la « Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Preschool version » (BRIEF-P) (Gioia, Andrwe, & Isquith, 1996) pour les fonctions exécutives pour les mineurs
- une traduction française de la « Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult version » (BRIEF-A) (Roth & Gioia, 2005) pour les fonctions exécutives pour les majeurs
- la version française de la « Schizotypal Personality Questionnaire – Brief » (SPQ-B) (Badoud, Chanal, Van der Linden, Eliez, & Debbané, 2011; Raine & Benishay, 1995) pour le fonctionnement schizotypique
- une traduction de la « Children's Sleep Habits Questionnaire » (CHSQ) (Owens, Spirito, & McGuinn, 2000) pour les problèmes de sommeil pour les mineurs
- la version française du « Pittsburgh Sleep Quality Index » (PSQI) (Blais, Gendron, Mimeault, & Morin, 1997; Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989) pour les problèmes de sommeil pour les majeurs.

Au niveau de l'appréciation clinique globale, était réalisées pour évaluer le handicap, la version française de l'échelle Globale de Fonctionnement (EGF) (American Psychiatric Association, 2000; American Psychiatric Association & Guelfi, 1996) et une traduction française de la « Clinical Global Impression » (CGI) (Guy, 1976).

Au niveau médico-économique, les sujets complétaient la version française de l'« EuroQol - Five Dimensions - Five Levels scale » questionnaire (EQ-5D-5L) (Herdman et al., 2011) et répondaient à des questions sur leur parcours professionnel, leur situation financière et leur recours

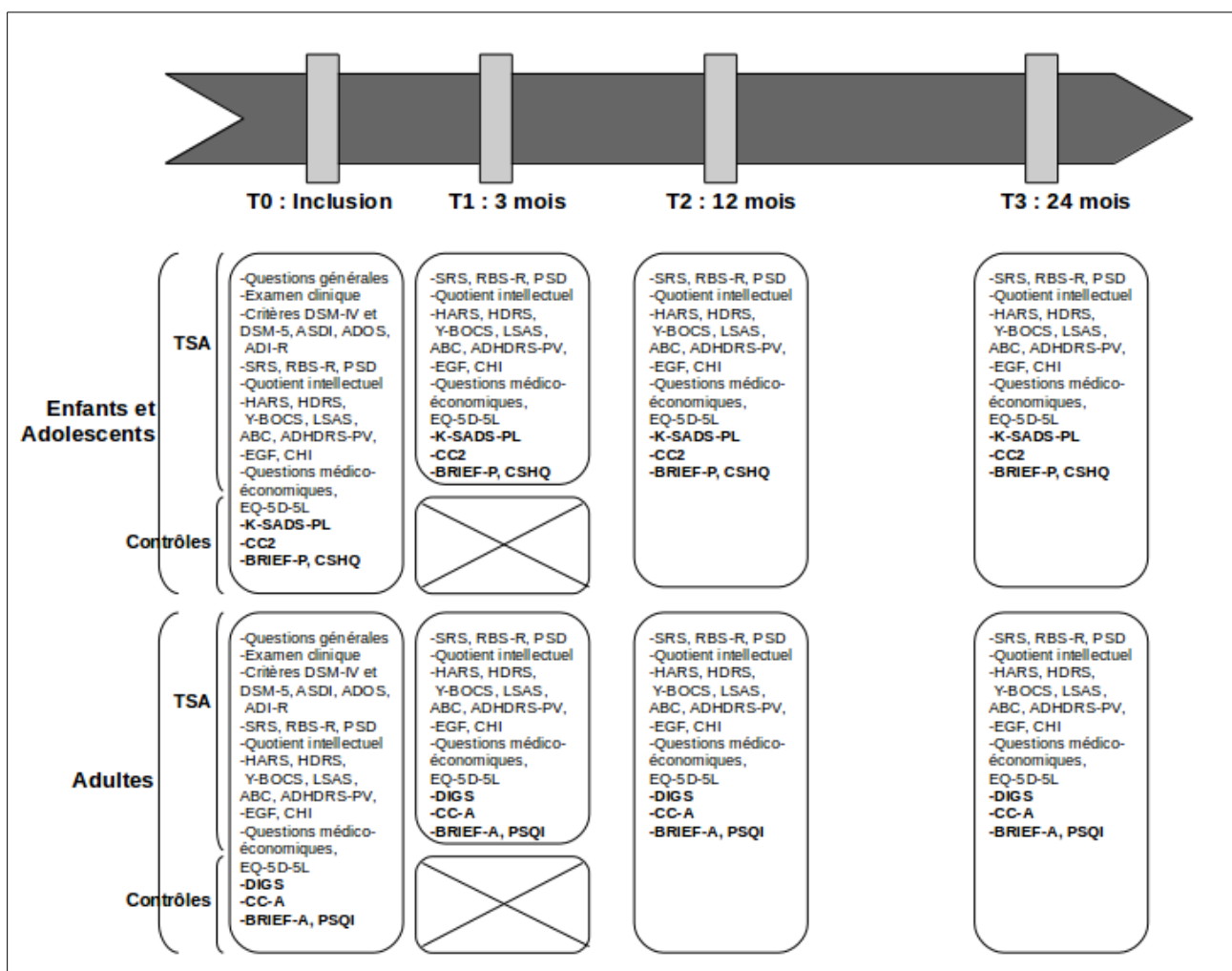


au système de santé.

## 5.5. Procédure

Une fois recruté et les accords de participation enregistrés, les sujets ainsi que leur entourage participaient à une évaluation initiale et des évaluations de suivi. Pour les sujets avec un TSA, les évaluations de suivi se déroulaient à 3 mois, 12 mois et 24 mois. Pour les sujets contrôles les évaluations de suivi se déroulaient à 12 mois et 24 mois. Cette procédure est représentée sur la Figure 11.

**Figure 11 : Frise temporelle des évaluations dans la cohorte InFoR Autism**



Les évaluations étaient adaptées en fonction de l'âge du sujet et du fait que cela soit la visite initiale ou une visite de suivi. Par exemple, les questions générales étaient posées uniquement à la visite d'inclusion et les échelles d'évaluation de l'humeur étaient répétées dans le temps. Les évaluations réalisées sont regroupées dans la Figure 11.

Les questions, les examens et les échelles étaient regroupées dans un cahier de passation. Il y avait des cahiers de passation différents en fonction de l'âge et du temps de suivi. Les données étaient ensuite entrées dans une base de données en ligne via une interface web dédiée.

## 5.6. Déroulement Effectif

L'inclusion des sujets s'est déroulée de mars 2013 à février 2016. 121 sujets avec un TSA et 59 sujets témoins ont été recrutés. Nous pouvons observer dans le Tableau 4 la répartition des sujets en fonction des classes d'âge, de la présence du trouble et du niveau intellectuel. L'âge minimal des participants était de 6 ans et l'âge maximal de 56 ans. Il y avait 38 sujets de genre féminin, soit 21,11 %. Au moment de la rédaction de ce manuscrit, les suivis étaient toujours en cours.

**Tableau 4 : Répartition des sujets et des témoins en fonction des classes d'âge**

		Enfants	Adolescents	Adultes	Total
TSA	Niveau normal	31	30	42	103
	Déficit intellectuel	9	9	0	18
Témoins		16	13	30	59
Total		56	52	72	180

## **Points Clés de la Partie 2**

- **Nous avons travaillé sur la cohorte de l'étude InFoR Autism financé par l'INSERM, la Fondation FondaMental et le Laboratoire Roche. Cette étude observationnelle, longitudinale, multicentrique était associée à une étude plus vaste, « Gènes et Autisme », menée par l'INSERM. Le Pr Marion Leboyer était l'investigateur coordinateur et la responsable pour le centre de Créteil. Le Pr Manuel Bouvard était le responsable pour le centre de Bordeaux. Le Pr Richard Delorme était le responsable pour le centre de Paris. Le Pr Thomas Bourgeron était le responsable scientifique.**
- **Dans cette cohorte, 121 sujets avec un TSA et 59 témoins de 6 ans à 56 ans ont été recrutés dans les centres experts Asperger de Créteil, Paris et Bordeaux.**
- **Pour être intégré dans le groupe TSA, il fallait avoir les critères DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) soit de l'autisme, soit du syndrome d'Asperger, soit du trouble envahissant du développement, avoir un quotient intellectuel supérieur à 50 et ne pas avoir de pathologie génétique identifiée.**
- **Pour participer au groupe témoin, il ne fallait pas avoir d'antécédent neurologique ou psychiatrique et avoir des capacités intellectuelles normales.**
- **InFoR Autism consistait en un suivi de 2 ans comprenant un recueil des données socio-démographiques, un examen clinique, la recherche de la symptomatologie autistique, l'étude des comorbidités et une étude médico-économique.**

# **Partie 3 : Analyse Statistique de la Cohorte**

Nous avons réalisé l'analyse statistique de la cohorte InfoR Autism afin de pouvoir observer comment les perturbations émotionnelles s'expriment dans le TSA et quelles sont les particularités démographiques, symptomatiques et comportementales des sujets avec un TSA ayant une perturbation émotionnelle. Toutes les analyses ont été faites sur les données recueillies à l'inclusion dans la cohorte.

## **6. Démarche de l'Analyse Statistique**

### **6.1. Motivations**

Les individus avec un TSA présentent une régulation émotionnelle différente des individus au développement typique. Il a été retrouvé chez eux des capacités amoindries d'adaptations aux expériences négatives (Samson et al., 2015). Leur réactivité émotionnelle apparaît différente en IRM cérébrale fonctionnelle (Richey et al., 2015). Cette régulation émotionnelle différente pourrait être la conséquence d'un développement cérébral alternatif.

Connaissant les particularités développementales des individus avec un TSA et la forte prévalence des perturbations émotionnelles chez eux, la question se pose de savoir de quelle manière ces particularités peuvent influencer la nature et l'expression des perturbations émotionnelles chez les sujets avec un TSA. Les diagnostics de trouble de l'humeur et de trouble anxieux du sujet au développement typique sont-ils applicables au TSA ? Quelles sont les particularités d'expression des troubles anxieux et de l'humeur chez ces sujets ? Est-ce que les perturbations émotionnelles modifient l'expression des symptômes autistiques ? Est-ce que certains symptômes autistiques prédisposent à avoir des perturbations émotionnelles ?

Nous faisons l'hypothèse que dans le TSA, du fait des particularités développementales, les perturbations émotionnelles s'expriment avec une différence dans les dimensions symptomatiques.

### **6.2. Objectif**

Notre objectif principal est d'explorer l'expression clinique des perturbations émotionnelles dans le TSA.

Notre objectif secondaire est de rechercher les marqueurs de risque des perturbations émotionnelles dans le TSA relevant des caractéristiques démographiques, de la symptomatologie autistique et des comorbidités psychiatriques.

### **6.3. Méthodologie Générale**

Les variables incluses dans les différentes analyses ont été sélectionnées sur leur significativité clinique, leur complémentarité et la disponibilité des données. Nous devons faire un choix parmi les échelles et questionnaires de l'étude InFoR Autism. Cette étude comporte des très nombreuses évaluations (confer sous-section 5.4 page 48) mais elle n'était pas spécialement dédiée à l'étude des symptômes thymiques et anxieux. En accord avec les éléments retrouvés dans notre analyse de la littérature dans la partie 1 et en fonction des variables disponibles nous avons choisi pour représenter les perturbations émotionnelles les entités suivantes :

- Pour représenter le niveau d'anxiété, nous avons retenu le score total pour l'HARS (M. Hamilton, 1959).
- Pour représenter le niveau de dépression, nous avons choisi le score total pour l'HDRS (Max Hamilton, 1960). Nous n'avons pas retenu l'approche catégorielle créée à partir du score de l'HDRS. Cette approche a été créée dans la version anglaise de l'échelle et non dans la traduction française et n'a pas pris en compte le cas particulier des sujets avec un TSA (Zimmerman, Martinez, Young, Chelminski, & Dalrymple, 2013). La validité de cette approche n'étant pas établie pour nos sujets, nous avons conservé le score global.
- Pour représenter le niveau d'irritabilité, nous avons retenu le sous-score irritabilité de l'ABC (M. G. Aman et al., 1985). Le choix d'un sous-score de l'ABC est particulièrement pertinent. Il est issu d'une analyse factorielle faites par l'auteur et regroupe un agrégat homogène de questions (M. G. Aman et al., 1985). L'ABC recherchant des comportements très différents, son score global donne une idée globale du niveau de symptôme mais ne correspond pas à une dimension symptomatique particulière.
- Pour représenter le niveau d'hyperactivité, nous avons retenu le sous-score hyperactivité de l'ABC (M. G. Aman et al., 1985).
- Pour représenter le niveau de léthargie, nous avons retenu le sous-score léthargie de l'ABC (M. G. Aman et al., 1985). Les autres sous-scores de l'ABC concernant le discours inapproprié et les comportements stéréotypés. Nous ne les avons pas retenus car nous ne les jugions pas représentatifs des perturbations émotionnelles.
- Pour les passages à l'acte auto-agressifs, nous avons retenu la question sur la présence de conduite suicidaire et la question sur les automutilations de l'ADI-R (Rogé et al., 2011) portant sur la période actuelle. L'item de l'ADI-R a été dichotomisé sur le critère absence, présence du comportement préalablement aux analyses.

- Pour représenter l'agressivité, nous avons retenu la question sur l'agressivité avec les proches de l'ADI-R (Rogé et al., 2011) portant sur la période actuelle et la question sur l'agressivité avec les étrangers de l'ADI-R (Rogé et al., 2011) pourtant sur la période actuelle. Les items ont été dichotomisés sur le critère absence, présence du comportement préalablement aux analyses.

Concernant les caractéristiques démographiques, nous avons retenu : le sexe, l'âge et le fait d'être adulte ou adolescent. Concernant les antécédents de comorbidités psychiatriques, nous avons sélectionné : le diagnostic de syndrome d'Asperger selon le DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), l'épisode dépressif isolé, la dépression récurrente, la dysthymie, le trouble bipolaire, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, l'agoraphobie isolée ou l'anxiété sociale. Concernant les symptômes autistiques, nous avons retenu : le score total de la RBS-R (Lam & Aman, 2007), le score total de la SRS, les sous-scores socialisation/interactions/communication et maniérisme de la SRS (Constantino, 2012), les scores communication générale et interactions sociales de la CC2 (Bishop, 1998) pour les adolescents, les scores actuels sur l'ADI-R (Rogé et al., 2011) des interactions sociales, de la communication verbale, de la communication non verbale et des intérêts restreints. L'ensemble des échelles et des questionnaires a été présenté précédemment (section 5.4, page 48).

Notre analyse s'est déroulée en quatre temps.

Dans un premier temps, nous avons procédé à une sélection d'un échantillon de sujets et nous avons décrit ces sujets quant à leurs caractéristiques démographiques et cliniques. Cette sélection a été nécessaire pour pouvoir réaliser des analyses statistiques. La description des individus inclus permet d'identifier d'éventuelles particularités de l'échantillon et de savoir à quelle population s'applique les conclusions que nous tirons des différentes analyses.

Dans un deuxième temps, nous avons recherché si les symptômes émotionnels étaient liés d'une part entre eux et d'autre part avec des caractéristiques démographiques, les antécédents de comorbidités psychiatriques et les symptômes autistiques. Cette recherche de liaison permet d'identifier si les différents symptômes des perturbations émotionnelles que sont l'anxiété, la dépression, l'irritabilité et la colère sont liées entre eux. Nous pouvons commencer ainsi à explorer les particularités d'expression des perturbations émotionnelles dans le TSA.

Dans un troisième temps, nous avons exploré l'agrégation des symptômes liés aux perturbations émotionnelles. Cette approche de regroupement dans un ensemble donne une vision globale des symptômes des perturbations émotionnelles. Elle permet d'appréhender de manière plus claire l'ensemble des relations deux à deux observées dans le temps précédent. Nous avons ensuite étudié comment les ensembles de symptômes identifiés étaient liés aux caractéristiques

démographiques, aux symptômes autistiques et aux antécédents de comorbidités psychiatriques.

Dans un quatrième temps, nous avons tenté d'identifier si nous pouvions séparer en plusieurs groupes les sujets étudiés en fonction de leurs symptômes de perturbations émotionnelles. Nous cherchons ainsi à déterminer si les individus étudiés forment des groupes homogènes par rapport aux perturbations émotionnelles. En fonction des symptômes présents ou non dans ces groupes, nous pouvons cerner des groupes de sujets atteints de différentes perturbations émotionnelles ou non atteints de perturbations émotionnelles. Nous avons de plus analysé les caractéristiques démographiques, les antécédents de comorbidités psychiatriques et les symptômes autistiques dans ces groupes. Cette technique a pu ainsi compléter les autres techniques dans la description des caractéristiques cliniques des perturbations émotionnelles des sujets avec un TSA.

Concernant le traitement des variables, pour les variables où il y avait des données manquantes, les analyses n'en ont pas tenu compte et leur nombre a été indiqué.

Les logiciels utilisés et les choix statistiques ont été décrits en Annexe F. (page A:10).

## **7. Sélection et Description de l'Échantillon Étudié**

### **7.1. Méthodologie**

Tout d'abord, nous avons réalisé une sélection de sujets pour pouvoir avoir un groupe sur lequel des analyses statistiques étaient techniquement réalisables et pour lequel les résultats de ces analyses étaient présumés avoir un sens au niveau clinique. Comme nos objectifs portaient sur les perturbations émotionnelles dans le TSA, nous avons inclus dans notre échantillon uniquement les sujets avec un TSA. Nous avons fait le choix de sélectionner uniquement les adolescents et les adultes car les perturbations émotionnelles sont un phénomène dont la prévalence devient plus importante durant l'adolescence et au début de l'âge adulte (Billstedt, Gillberg, Gillberg, & Gillberg, 2005; Cassidy et al., 2014). L'étape suivante a consisté à sélectionner les individus n'ayant aucune donnée manquante pour des variables que nous avons considérées de premier intérêt. Ces variables d'intérêts étaient : le score total pour l'HARS, le score total pour l'HDRS, les sous-scores léthargie, irritabilité, hyperactivité de l'ABC, la question sur la présence de conduite suicidaire et les items de l'ADI-R pourtant sur la période actuelle et concernant l'agressivité avec les proches, l'agressivité avec les étrangers et l'automutilation.

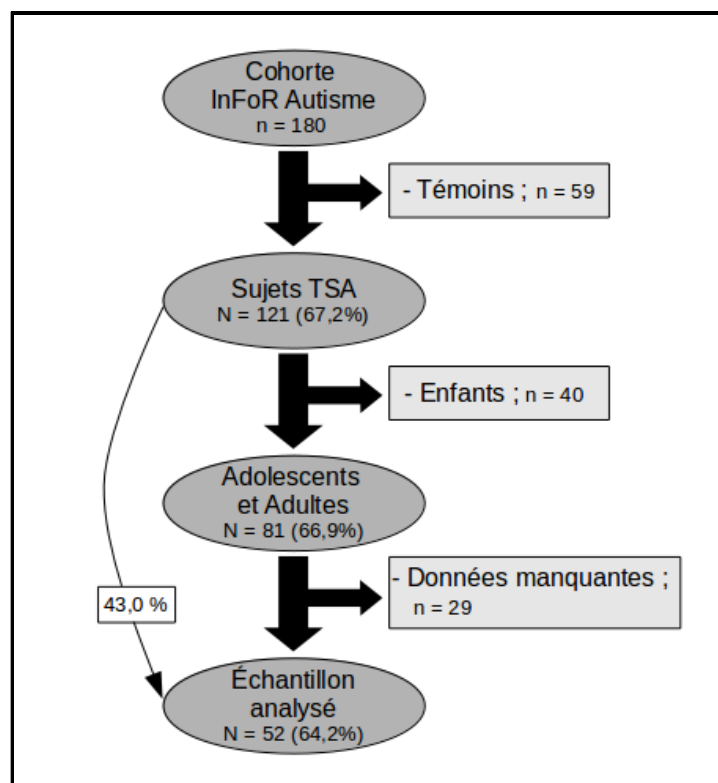
Ensuite, nous avons réalisé une analyse descriptive monovariée de l'échantillon sélectionné afin d'en connaître les particularités. Ceci nous a permis de définir la population cible à laquelle s'applique nos conclusions. Nous avons effectué pour les variables quantitatives les écarts types, les moyennes, l'intervalle de confiance des moyennes et pour les variables qualitatives, pour chaque modalité, le compte, la fréquence en pourcentage et l'intervalle de confiance de cette

fréquence. Les intervalles de confiance ont été réalisés pour les variables quantitatives avec une méthode de bootstrapping à 1000 répétitions (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6) (Canty & Ripley, 2015; Davison & Hinkley, 1997) et pour les variables qualitatives avec la méthode de Clopper et Pearson (Clopper & Pearson, 1934; Dorai-Raj, 2014). Le bootstrapping a été effectué avec le module boot version 1.3-17 (Canty & Ripley, 2015) et la méthode de Clopper et Pearson avec le module binom version 1.1-1 (Dorai-Raj, 2014).

## 7.2. Résultats

Sur la totalité des 180 sujets inclus dans l'étude, nous avons sélectionné les 121 sujets avec un TSA. Parmi eux, nous nous sommes intéressés aux adultes et aux adolescents ce qui représentait 81 sujets. Après exclusion des sujets ayant des données manquantes pour les variables d'intérêt énumérées dans la sous-section précédente, nous avons retenu 52 sujets soit 43 % des sujets avec un TSA de la cohorte. Le diagramme de flux résumant cette sélection est présenté dans la Figure 12.

**Figure 12 : Diagramme de flux de la sélection des sujets pour l'analyse**



L'échantillon final comporte 5 femmes soit 9,62 %, l'âge moyen est de 19 ans et il y avait 32 adolescents (61,54 %). Un peu plus d'un tiers des sujets (22 sujets, 42,31 %) remplissaient les conditions pour avoir le diagnostic de syndrome d'Asperger selon le DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000).

**Nous avons sélectionné 52 sujets qui étaient en majorité des hommes plutôt jeunes. Il y avait un peu plus d'un tiers des sujets avec un syndrome d'Asperger.**



Nous retrouvons en moyenne des niveaux modérés d'anxiété (HARS :  $\mu = 5,5$  ,  $\sigma = 6,04$  ;  $\mu$  : moyenne et  $\sigma$  : écart type), de dépression (HDRS :  $\mu = 3,65$  ,  $\sigma = 4,12$ ), de léthargie (ABC Léthargie :  $\mu = 11,65$  ,  $\sigma = 9,64$ ), d'hyperactivité (ABC hyperactivité:  $\mu = 10,13$  ,  $\sigma = 10,17$ ) et d'irritabilité (ABC Léthargie :  $\mu = 6,63$  ,  $\sigma = 7,03$ ). 4 sujets présentaient des conduites suicidaires mais un quart d'entre eux (13 sujets, 25 %) présentaient des automutilations. Concernant l'agressivité, nous avons retrouvé respectivement 28,85 % et 13,86 % des sujets qui avaient des conduites agressives envers des proches ou des étrangers.

**Les niveaux de dépression, d'anxiété, d'irritabilité et d'agressivité étaient modérés.**

Concernant les symptômes autistiques, les comportements répétitifs et les intérêts restreints étaient présents à de hauts niveaux comme le montre la RBS-R ( $\mu = 22,32$  ,  $\sigma = 19,7$ ), le sous-score maniérisme de la SRS ( $\mu = 16,9$  ,  $\sigma = 7,34$ ), et le sous-score stéréotypies et intérêts restreints de l'ADI-R concernant la période de passation ( $\mu = 4,79$  ,  $\sigma = 2,27$ ). Les interactions sociales des individus étudiés sont altérées de manière importante avec un score moyen élevé à la SRS ( $\mu = 92,29$  ,  $\sigma = 32,89$  ), un sous-score interactions sociales moyen négatif de la CC2 pour les adolescents ( $\mu = -0,42$ ,  $\sigma = 5,71$ ) et un sous-score interactions sociales de l'ADI-R moyen supérieur ( $\mu = 8,38$ ,  $\sigma = 5,09$ ). Nous notons cependant que le niveau de communication a tendance à être correct avec un score général à la CC2 en moyenne élevé ( $\mu = 29,04$ ,  $\sigma = 15,47$ ) et des sous-scores moyens de communication verbale et non verbale de l'ADI-R modérés ( $\mu = 6,76$  ,  $\sigma = 4$  ;  $\mu = 4,48$ ,  $\sigma = 3,34$ ).

**Les niveaux d'altération des interactions sociales, de comportements répétitifs et d'intérêts restreints étaient élevés. Le niveau de communication était plutôt correct.**

Au sujet des antécédents des comorbidités psychiatriques, nous retrouvons des taux élevés d'antécédent de dépression isolée (11 sujets, 21,15 %) et de dépression récurrente (6 sujets, 11,54 %) ainsi que de dysthymie (7 sujets, 13,46 %). La présence d'antécédent de trouble bipolaire dans notre échantillon est à un taux de 5,77 % (3 sujets). Nous notons d'autre part, une forte présence de troubles anxieux avec notamment 18 sujets présentant un antécédent d'anxiété sociale et 7 sujets présentant une agoraphobie isolée.

**Les principaux antécédents de comorbidités psychiatriques étaient la dépression isolée, la dépression récurrente, la dysthymie et l'anxiété sociale.**

Les résultats détaillés sont présentés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Analyse descriptive de l'échantillon sélectionné**

Variable	Niveau / Sous Score	mu / %	IC 2,5%	IC 97,5%	sigma / n	N	Variable	Niveau / Sous Score	mu / %	IC 2,5%	IC 97,5%	sigma / n	N
<b>Perturbations émotionnelles</b>							<b>Caractéristiques démographiques</b>						
HARS		5,5	3,87	7	6,04	52	Age (année)		19,08	16,94	20,96	7,54	52
HDRS		3,65	2,52	4,69	4,12	52	Sexe	Femme	9,62	3,2	21,03	5	52
ABC	Irritabilité	6,63	4,62	8,54	7,03	52	Homme	90,38	78,97	96,8	47	52	
	Léthargie	11,52	8,85	13,98	9,64	52	Catégorie d'âge	Adolescent	61,54	47,02	74,7	32	52
	Hyperactivité	10,13	7,27	12,79	10,17	52	Adulte	38,46	25,3	52,98	20	52	
Agression des proches	absence	71,15	56,92	82,87	37	52	<b>Diagnostics psychiatriques</b>						
	présence	28,85	17,13	43,08	15	52	Syndrome d'Asperger	absent	57,69	43,2	71,27	30	52
Agression des étrangers	absence	86,54	74,21	94,41	45	52	présent	42,31	28,73	56,8	22	52	
	présence	13,46	5,59	25,79	7	52	Dépression isolée	absent	78,85	65,3	88,94	41	52
Automutilation	absence	75	61,05	85,97	39	52	présent	21,15	11,06	34,7	11	52	
	présence	25	14,03	38,95	13	52	Dépression récurrente	absent	88,46	76,56	95,65	46	52
Conduites suicidaires	absence	92,31	81,46	97,86	48	52	présent	11,54	4,35	23,44	6	52	
	présence	7,69	2,14	18,54	4	52	Dysthymie	absent	86,54	74,21	94,41	45	52
<b>Caractéristiques autistiques</b>							présent	13,46	5,59	25,79	7	52	
RBS-R		22,32	16,75	27,91	19,7	47	Trouble bipolaire	absent	94,23	84,05	98,79	49	52
SRS	Total	92,29	82,65	101,29	32,89	51	présent	5,77	1,21	15,95	3	52	
	SCI	75,39	68,43	82,33	26,86	51	Trouble panique avec Agoraphobie	absent	90,24	76,87	97,28	37	41
	Maniérisme	16,9	14,94	18,82	7,34	51	présent	9,76	2,72	23,13	4	41	
CC2	Com. Gén.	29,04	22,81	34,74	15,47	27	Trouble panique isolé	absent	92,5	79,61	98,43	37	40
	Inter. Soc.	-0,42	-2,61	1,73	5,71	26	présent	7,5	1,57	20,39	3	40	
ADI-R	Inter. Soc.	8,38	6,41	10,17	5,09	29	Agoraphobie isolée	absent	82,93	67,94	92,85	34	41
	Com. N. Verb.	4,48	3,28	5,69	3,34	29	présent	17,07	7,15	32,06	7	41	
	Com. Verb.	6,76	5,41	8,1	4	29	Anxiété sociale	absent	56,1	39,75	71,53	23	41
	Stér. Int. Res.	4,79	4,03	5,62	2,27	29	présent	43,9	28,47	60,25	18	41	
	An. Dev.	2,63	2,25	3,04	1,38	49							

mu : moyenne ; % : pourcentage ; IC 2,5 % : borne à 2,5 % de l'intervalle de confiance ; IC 97,5 % : borne à 97,5 % de l'intervalle de confiance ; sigma : écart type ; n : nombre d'observations pour le niveau. N : nombre total d'observations ; SCI : socialisation, communication, interaction ; Com. Gén. : communication générale ; Inter. Soc. : interactions sociales ; Com. N. Verb. : communication non verbale ; Com. Verb. : communication verbale ; Stér. Int. Res. : stéréotypes et intérêts restreints ; An. Dev. : anomalies développementales ;

### **7.3. Discussion**

La sélection des sujets est une étape primordiale aux analyses statistiques. Elle nous a permis d'obtenir un groupe de sujets avec des données exploitables. Pour des raisons cliniques, nous avons sélectionné les adolescents et les adultes. Avec deux tiers des sujets analysables, nous sommes confronté à un des principaux écueils de la recherche clinique qui est l'absence de données. Cet écueil est difficilement évitable, d'autant plus que la quantité d'informations recueillies est très importante. Nous avons incorporé finalement 52 sujets, ce qui représente un groupe acceptable pour poursuivre nos analyses.

En comparaison avec d'une cohorte de 108 personnes avec TSA (Ghaziuddin, Tsai, & Ghaziuddin, 1992), nous avons un âge un peu plus élevé, une proportion de femmes sensiblement égale, et beaucoup plus de sujets ayant des antécédents thymiques ou anxieux (6/108 dans l'étude). En comparaison avec une autre étude plus récente (Cassidy et al., 2014), nous avons un taux comparable d'antécédents de dépression mais beaucoup moins de sujets avec des conduites suicidaires (environ deux tiers dans l'étude). Ceci peut être dû à une moyenne d'âge plus élevée dans l'étude citée.

Parmi ces sujets, nous retrouvons les symptômes autistiques attendus. Il faut noter un niveau plutôt correct en communication. Les sujets présentaient un taux élevé d'antécédent de trouble de l'humeur et de trouble anxieux. Ils avaient, au moment de l'inclusion dans l'étude, des niveaux moyens d'anxiété, de dépression et d'irritabilité.

## **8. Recherche d'Associations entre les Caractéristiques**

### **Émotionnelles**

#### **8.1. Méthodologie**

Pour étudier l'expression des perturbations émotionnelles chez les sujets avec un TSA, nous avons commencé par explorer les liaisons qu'il y avait entre les scores des échelles et les réponses aux questions concernant les perturbations émotionnelles avec d'une part eux-mêmes et d'autre part avec les caractéristiques démographiques, les antécédents psychiatriques et les symptômes autistiques. L'étude des liaisons permet d'envisager l'influence d'un phénomène sur un autre. Les échelles et questions correspondant aux perturbations émotionnelles, aux caractéristiques démographiques, aux antécédents de comorbidités psychiatriques et aux symptômes autistiques sont détaillées au début de la section 6.3 (page 56).

Nous avons commencé à placer les variables représentant les perturbations émotionnelles dans une matrice des distributions intégrant des graphiques de leurs distributions monovariées et

bivariées. Ce graphique donne une première idée des relations entre variables et permet d'apprécier si les associations observées reposaient sur peu ou prou de sujets, si elles étaient limitées ou non uniquement à une étendue limitée de valeurs.

Ensuite, nous avons étudié la force d'association avec le coefficient de détermination entre deux variables quantitatives, le rapport de corrélation de Pearson (Pearson, 1911) entre une variable quantitative et une variable qualitative et le V de Cramer (Cramér, 1946) entre deux variables qualitatives. Ces indices varient entre 0 et 1 et plus ils sont proches de 1, plus l'association est forte. Nous avons regroupé ces indices dans une matrice de liaison pour les rendre plus lisibles avec pour lignes les variables concernant les perturbations émotionnelles et pour colonnes les variables représentant les perturbations émotionnelles, les caractéristiques démographiques, les antécédents de comorbidités psychiatriques et les symptômes autistiques. Dans le cas où l'indice n'était pas calculable, nous avons entré 0 dans la matrice de liaison en nous plaçant dans le biais maximum qu'est une absence complète de liaison. Nous avons fait une représentation graphique de cette matrice de liaison avec dans chaque case des cercles et un gradient de couleur représentant l'importance de l'association.

Nous avons ensuite étudié si les associations étaient significatives d'un point de vue statistique ou en d'autres termes si les associations observées étaient très probablement non liées au hasard. Dans ce but, nous avons réalisé entre deux variables quantitatives le test sur le coefficient de corrélation de Pearson si les variables étaient normales (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6) et dans le cas contraire le test rho de Spearman. Entre une variable quantitative et une variable qualitative, nous avons réalisé le test sur le rapport de corrélation tel que décrit par Rakotomalala (Rakotomalala, s. d.). Le test du rapport de corrélation n'était réalisé que s'il y avait au moins 8 sujets pour chaque modalité de la variable qualitative. Entre deux variables qualitatives, nous avons réalisé le risque relatif (Jewell, 2004) et à partir de la variance, nous avons testé statistiquement l'inégalité avec 1. Nous avons opté pour le risque relatif plutôt que de conserver le V de Cramer et d'appliquer un test du Chi carré de Pearson. Ce choix vient du fait que nous voulions pouvoir lire directement de quelle manière se faisait l'augmentation ou la diminution du risque.

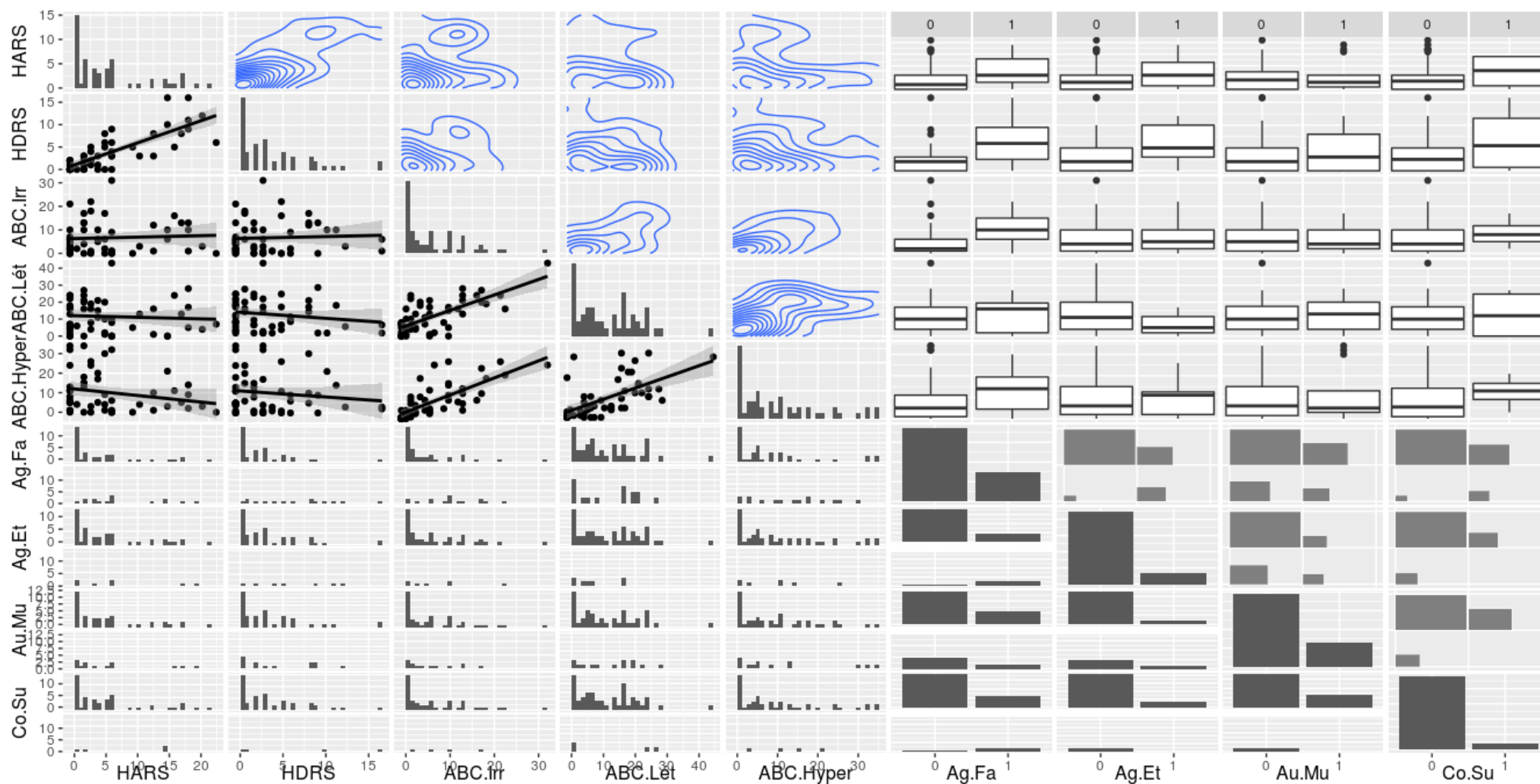
La représentation graphique la matrice des distributions mono et bi variées a été faite grâce au module GGally version 1.0.0 (Schloerke et al., 2015). Pour la matrice de liaison nous avons utilisé le module corrplot version 0.73(Wei, 2013). Nous avons implémenté le rapport de corrélation et son test, le V de Cramer et le risque relatif et son test.

## **8.2. Résultats**

Nous avons commencé l'étude des associations des variables deux à deux par une

approche graphique. Dans la Figure 13, nous pouvons observer la matrice des distributions (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6).

Figure 13 : Représentation de la matrice des distributions mono et bi variées  
des perturbations émotionnelles



ABC.Irr : ABC Irritabilité ; ABC.Lét : ABC Léthargie ; ABC.Hyper : ABC Hyperactivité ; Ag.Fa : agression proches ; Ag.Et : agression étrangers ; Au.Mu : automutilations ; Co.Su : conduites suicidaires

Nous retrouvons une probable association positive entre la HARS et la HDRS. Il y a en effet des histogrammes individuels quasi superposables. Sur le nuage de points à l'intersection des deux variables, il y a une droite de régression avec un intervalle de confiance réduit sur les différents segments et un angle de quasiment 45 °. Le graphique de densité à l'intersection des deux variables montre une zone de présence des réalisations commençant en bas à gauche et finissant en haut à droite en passant par le centre. Nous voyons cependant sur ce graphique de densité et sur le nuage de points qu'il y a un groupe de réalisations entre 0 et 10 très dense et qu'il y a un second ensemble de réalisations au-delà de 10 moins dense.

De la même manière, avec des graphiques semblables, nous retrouvons des probables relations positives entre les sous-scores de l'ABC. La principale différence est qu'il y a peu de réalisations pour les valeurs hautes des sous-scores. Ce fait est montré par l'absence de points en haut à droite sur le nuage de points et l'absence de niveaux de densité en haut à droite sur le graphique de densité.

Nous retrouvons une possible association entre l'agressivité envers les proches d'une part et l'HDRS et le sous-score irritabilité de l'ABC d'autre part. Nous pouvons observer dans la Figure 13, sur les boîtes à moustaches à l'intersection des variables que les traits noirs centraux (représentant les médianes) sont éloignés en fonction que la distribution soit celle des sujets avec un comportement agressif ou non. Nous voyons de plus que le 3<sup>e</sup> quartile de la distribution en cas d'absence d'agressivité recoupe juste le 1<sup>er</sup> quartile de la distribution en présence d'agressivité. Nous voyons que les histogrammes des distributions (de l'HDRS et du sous-score irritabilité de l'ABC) sont différents en fonction qu'il y ait ou non présence d'agressivité. Les valeurs sont plus hautes proportionnellement quand il y a présence d'agressivité. Il faut cependant nuancer ces observations car nous pouvons voir sur les histogrammes qu'il y a peu de sujets concernés par la présence de comportements agressifs.

Toujours sur la Figure 13, nous observons une probable association entre l'agressivité envers les proches et l'agressivité envers les étrangers. Nous notons sur les diagrammes en tuyaux de plomb des distributions univariées des comportements agressifs qu'il y a une répartition semblable entre la présence et l'absence du comportement agressif. Il reste à savoir si cette répartition semblable concerne les mêmes sujets. À l'intersection entre les comportements agressifs, le diagramme en tuyaux de plomb trié en fonction de la présence ou de l'absence de comportements agressifs envers les étrangers nous donne un aperçu du déséquilibre des effectifs en fonction des situations. Ce déséquilibre est encore plus visible dans le graphique du rapport (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6). Ceci suggère que la présence d'agressivité envers les proches marque un risque fort d'agressivité envers les étrangers.

**Nous retrouvons une association entre le niveau d'anxiété et le niveau de dépression, entre les niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité, entre la présence d'agressivité envers les proches et le niveau de dépression, entre la présence d'agressivité envers les proches et niveau d'irritabilité et pour finir entre la présence d'agressivité envers les proches et la présence d'agressivité envers les étrangers.**

Pour continuer notre exploration des relations, nous avons estimé les mesures des forces d'association que sont le V de Cramer (V), le coefficient de détermination ( $R^2$ ) et le rapport de corrélation de Pearson ( $\eta^2$ ) (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6).

Nous pouvons observer que l'HARS et la HDRS ( $R^2 = 0,63$ ) sont très liées entre elles et sont de plus liés faiblement aux antécédents de dysthymie ( $\eta^2 = 0,24$  ,  $\eta^2 = 0,29$ ). L'HARS est faiblement liée aux antécédents de trouble panique avec agoraphobie ( $\eta^2 = 0,14$ ). L'HARS est faiblement liée aux conduites agressives envers les proches ( $\eta^2 = 0,18$ ) et à l'âge ( $R^2 = 0,14$ ). Il n'y a cependant pas de relations avec les sous-scores de l'ABC.

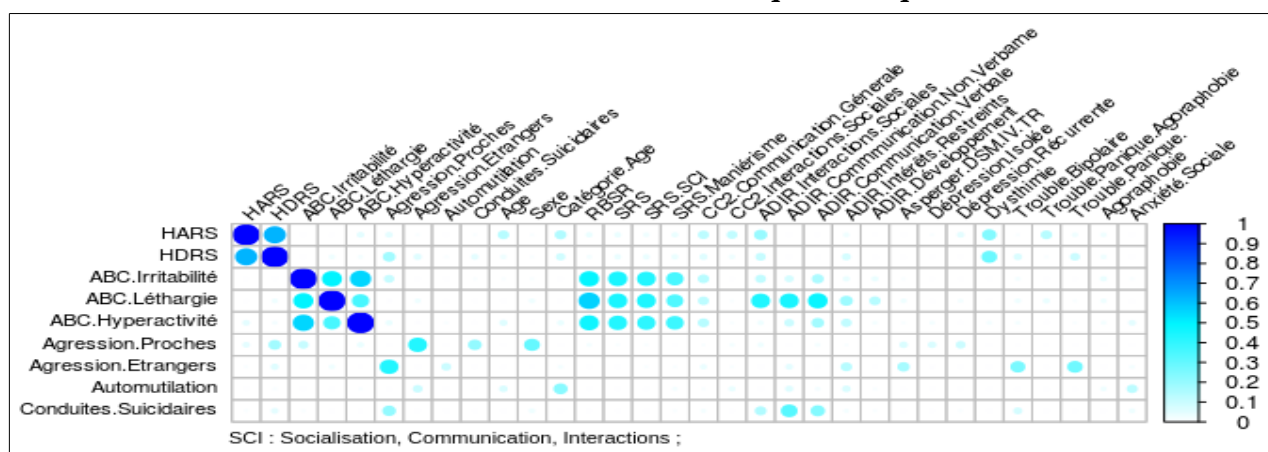
Les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC sont moyennement liés entre eux ( $R^2 = 0,5$  ;  $R^2 = 0,56$  ;  $R^2 = 0,36$ ). Les conduites d'agression des proches sont faiblement liées au sous-score irritabilité ( $\eta^2 = 0,11$ ). Nous notons de plus que ces sous-scores sont de faiblement à moyennement liée aux symptômes autistiques représentées par la SRS, la RBS-R, et les sous-scores actuels de l'ADI-R concernant les interactions sociales, la communication verbale, la communication non verbale et les intérêts restreints.

Les conduites agressives envers les proches sont moyennement liées aux conduites agressives envers les étrangers, aux conduites suicidaires et au sexe ( $V = 0,43$  ;  $V = 0,21$  ;  $V = 0,3$ ). Nous pouvons aussi remarquer que les conduites agressives envers les étrangers sont faiblement liées aux antécédents de trouble bipolaire et de trouble panique ( $V = 0,14$  ;  $V = 0,17$ ).

Nous avons regroupé les indicateurs de liaison une matrice de liaison sous forme graphique (Figure 14) en remplaçant les chiffres par un disque coloré. Le diamètre du disque est proportionnel à l'indicateur. La couleur varie selon une échelle d'allant du blanc au bleu avec une intensité de bleu de plus en plus forte à mesure que la valeur de l'indicateur s'approche de 1. La version numérique de la matrice de liaison qui est présentée dans le Tableau en annexe 3 (page A:9).



**Figure 14 : Représentation de la matrice de liaison entre les perturbations émotionnelles et les caractéristiques cliniques**



**Il y a une confirmation au niveau numérique de l'analyse graphique. Nous retrouvons une association entre le niveau d'anxiété et le niveau de dépression, entre les niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité, entre la présence d'agressivité envers les proches et le niveau de dépression, entre la présence d'agressivité envers les proches et le niveau d'irritabilité et pour finir entre la présence d'agressivité envers les proches et la présence d'agressivité envers les étrangers. Les niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité sont liés aux niveaux d'altérations des interactions sociales, de comportements répétitifs et d'intérêts restreints.**

Nous avons poursuivi notre étude de l'association par la réalisation des tests d'inférence sur les indicateurs de liaison que sont le coefficient de corrélation de Pearson ( $r$ ), le coefficient de corrélation rho de Spearman ( $\rho$ ), le risque relatif (RR) et le rapport de corrélation de Pearson ( $\eta^2$ ). Le coefficient de corrélation donne de plus l'orientation de l'association en étant positif si les variables varient dans le même sens et négatif si elles varient dans des sens opposés.

Les corrélations entre variables qualitatives, retrouvent des associations significatives et positives entre l'HARS et l'HDRS ( $\rho = 0,79$  ,  $p < 0,001$ ). Il y a une association positive et significative entre l'HARS et l'âge ( $\rho = 0,4$  ,  $p = 0,004$ ). Les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC sont positivement et significativement liés entre eux ( $\rho = 0,64$  ,  $p < 0,001$  ;  $\rho = 0,83$  ;  $p < 0,001$  ;  $\rho = 0,67$  ;  $p < 0,001$ ). Nous retrouvons de plus que ces sous-scores sont positivement et significativement liés à la plupart des symptômes autistiques représentées par la SRS, la RBS-R et les sous-scores actuels de l'ADI-R concernant les interactions sociales, la communication verbale, la communication non verbale et les intérêts restreints. L'ensemble des résultats des corrélations est présenté dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Corrélations entre les perturbations émotionnelles et les caractéristiques cliniques**

Variables		N	Méthode	r / rho	p	Variables		N	Méthode	r / rho	p
ABC Irritabilité	ABC Léthargie	52	Spearman	0,64	< 0,001	HARS	HDRS	52	Spearman	0,79	< 0,001
	ABC Hyperactivité	52	Spearman	0,83	< 0,001		ABC Irritabilité	52	Spearman	0,07	0,632
	Age	52	Spearman	-0,22	0,123		ABC Léthargie	52	Spearman	-0,1	0,48
	RBS-R	47	Spearman	0,71	< 0,001		ABC Hyperactivité	52	Spearman	-0,23	0,096
	SRS	51	Spearman	0,66	< 0,001		Age	52	Spearman	0,4	0,004
	SRS SCI	51	Spearman	0,63	< 0,001		RBS-R	47	Spearman	-0,22	0,14
	SRS Maniérisme	51	Spearman	0,57	< 0,001		SRS	51	Spearman	-0,13	0,365
	CC2 Communication Générale	27	Spearman	-0,38	0,053		SRS SCI	51	Spearman	-0,12	0,414
	CC2 Interactions Sociales	26	Spearman	-0,02	0,916		SRS Maniérisme	51	Spearman	-0,17	0,238
	ADI-R Interactions Sociales	29	Spearman	0,34	0,068		CC2 Communication Générale	27	Spearman	0,16	0,424
	ADI-R Communication Non Verbale	29	Spearman	0,33	0,084		CC2 Interactions Sociales	26	Spearman	-0,27	0,183
	ADI-R Communication Verbale	29	Spearman	0,37	0,05		ADI-R Interactions Sociales	29	Spearman	0,37	0,047
	ADI-R Intérêts Restreints	29	Spearman	0,16	0,417		ADI-R Communication Non Verbale	29	Spearman	0,08	0,668
	ADI-R Anomalies Dévelop.	49	Spearman	-0,11	0,45		ADI-R Communication Verbale	29	Spearman	0	0,985
ABC Hyperactivité	52	Spearman	0,67	< 0,001	ADI-R Intérêts Restreints	29	Spearman	0,03	0,879		
Age	52	Spearman	-0,07	0,628	ADI-R Anomalies Dévelop.	49	Spearman	-0,03	0,835		
RBS-R	47	Spearman	0,71	< 0,001	ABC Irritabilité	52	Spearman	0,06	0,66		
SRS	51	Spearman	0,63	< 0,001	ABC Léthargie	52	Spearman	-0,17	0,233		
SRS SCI	51	Spearman	0,6	< 0,001	ABC Hyperactivité	52	Spearman	-0,13	0,363		
SRS Maniérisme	51	Spearman	0,52	< 0,001	Age	52	Spearman	0,25	0,08		
CC2 Communication Générale	27	Spearman	-0,36	0,065	RBS-R	47	Spearman	-0,12	0,425		
CC2 Interactions Sociales	26	Pearson	-0,11	0,602	SRS	51	Spearman	-0,14	0,319		
ADI-R Interactions Sociales	29	Spearman	0,61	< 0,001	SRS SCI	51	Spearman	-0,12	0,405		
ADI-R Communication Non Verbale	29	Spearman	0,67	< 0,001	SRS Maniérisme	51	Spearman	-0,18	0,195		
ADI-R Communication Verbale	29	Pearson	0,69	< 0,001	CC2 Communication Générale	27	Spearman	0,02	0,91		
ADI-R Intérêts Restreints	29	Pearson	0,43	0,018	CC2 Interactions Sociales	26	Spearman	-0,07	0,752		
ADI-R Anomalies Dévelop.	49	Spearman	-0,34	0,018	ADI-R Interactions Sociales	29	Spearman	0,2	0,302		
Age	52	Spearman	-0,31	0,025	ADI-R Communication Non Verbale	29	Spearman	0,02	0,906		
RBS-R	47	Spearman	0,8	< 0,001	ADI-R Communication Verbale	29	Spearman	0,01	0,978		
SRS	51	Spearman	0,72	< 0,001	ADI-R Intérêts Restreints	29	Spearman	0,13	0,511		
SRS SCI	51	Spearman	0,7	< 0,001	ADI-R Anomalies Dévelop.	49	Spearman	0,04	0,795		
SRS Maniérisme	51	Spearman	0,61	< 0,001							
CC2 Communication Générale	27	Spearman	-0,41	0,034							
CC2 Interactions Sociales	26	Spearman	0,01	0,949							
ADI-R Interactions Sociales	29	Spearman	0,38	0,043							
ADI-R Communication Non Verbale	29	Spearman	0,48	0,009							
ADI-R Communication Verbale	29	Spearman	0,51	0,005							
ADI-R Intérêts Restreints	29	Spearman	0,41	0,027							
ADI-R Anomalies Dévelop.	49	Spearman	-0,15	0,319							

N : nombre de sujets analysés ; r : coefficient de corrélation de Pearson ; rho : coefficient de corrélation de Spearman ; p : degré de significativité ;  
 SCI : Socialisation, Communication, Interactions ; Anomalies Dévelop. : anomalies développementales ;

**Les associations entre les niveaux de dépression et d'anxiété, entre les niveaux de léthargie d'irritabilité et d'hyperactivité sont significatives. Les niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité sont associées positivement et significativement aux niveaux d'altérations des interactions sociales, de comportements répétitifs et d'intérêts restreints.**

Les conduites agressives envers les proches ne changent pas significativement en fonction qu'il y ait des conduites agressives envers les étrangers ou non (RR = 4,29 , p = 0,16) mais les conduites agressives envers les étrangers augmentent significativement quand il y a des conduites agressives envers les proches (RR = 14,8 , p < 0,001). Le risque de conduites suicidaires est accru chez les sujets ayant agressés leurs proches comparés à ceux qui ne les ont pas agressé (RR = 7,4, p < 0,001). Les conduites agressives envers les proches et envers les étrangers sont plus présentes significativement chez les femmes (RR = 0,28 , p < 0,001 ; RR = 0,64 , p = 0,005). Certains risques relatifs n'ont pu être calculé car concomitance des comportements n'existait pas. Il faut toute fois noter que la liaison est très faible entre le sexe et les conduites agressives envers les étrangers (V arrondi à 0). L'ensemble des résultats concernant les risques relatifs est présenté dans le Tableau 7.

**Les conduites agressives envers les étrangers augmentent significativement quand il y a des conduites agressives envers les proches. Le risque de conduites suicidaires est accru chez les sujets ayant agressés leurs proches comparés à ceux qui ne les ont pas agressé.**

**Tableau 7 : Risques relatifs entre les perturbations émotionnelles et les caractéristiques cliniques**

Risque de	En fonction de	N	Risque relatif	IC 2,5 %	IC 97,5 %	p	Risque de	En fonction de	N	Risque relatif	IC 2,5 %	IC 97,5 %	p
Agression Proches	Agression Etrangers	52	4,29	0,56	32,64	0,16	Automutilation	Agression Proches	52	1,1	0,42	2,85	0,851
	Automutilation	52	1,09	0,4	3,01	0,866		Agression Etrangers	52	1,93	0,5	7,51	0,344
	Conduites suicidaires	52	3	0,34	26,6	0,324		Conduites suicidaires	-	-	-	-	-
	Etre un homme / une femme	52	0,29	0,21	0,4	< 0,001		Etre un homme / une femme	-	-	-	-	-
	Etre adulte / adolescent	52	1,07	0,51	2,25	0,865		Etre adulte / adolescent	52	0,29	0,08	1,09	0,067
	Asperger DSM-IV-TR	52	0,68	0,31	1,51	0,346		Asperger DSM-IV-TR	52	1,17	0,58	2,35	0,661
	Dépression Isolée	52	0,57	0,14	2,35	0,439		Dépression Isolée	52	1,12	0,35	3,6	0,851
	Dépression Récurrente	52	1,92	0,43	8,45	0,39		Dépression Récurrente	52	0,64	0,08	4,98	0,669
	Dysthymie	52	0,99	0,21	4,55	0,989		Dysthymie	52	1,17	0,26	5,32	0,84
	Trouble bipolaire	-	-	-	-	-		Trouble bipolaire	52	1,36	0,13	13,81	0,794
	TP et AG	41	0,84	0,1	7,3	0,875		TP et AG	41	1,03	0,12	8,81	0,98
	Trouble panique	-	-	-	-	-		Trouble panique	40	1,37	0,14	13,55	0,788
Agoraphobie	41	0,97	0,22	4,33	0,97	Agoraphobie	41	0,54	0,07	3,96	0,544		
Anxiété Sociale	41	0,91	0,42	1,99	0,819	Anxiété Sociale	41	1,92	0,98	3,76	0,058		
Agression Proches	52	14,8	7,66	28,58	< 0,001	Agression Proches	52	7,4	3,5	15,64	< 0,001		
Automutilation	52	2,25	0,82	6,21	0,117	Agression Etrangers	-	-	-	-	-		
Conduites suicidaires	-	-	-	-	-	Automutilation	-	-	-	-	-		
Etre un homme / une femme	52	0,64	0,47	0,88	0,005	Etre un homme / une femme	52	0,32	0,18	0,57	< 0,001		
Etre adulte / adolescent	52	0,64	0,19	2,18	0,475	Etre adulte / adolescent	52	1,6	0,56	4,55	0,378		
Asperger DSM-IV-TR	52	0,23	0,04	1,43	0,115	Asperger DSM-IV-TR	52	1,36	0,48	3,84	0,557		
Dépression Isolée	-	-	-	-	-	Dépression Isolée	52	1,24	0,21	7,4	0,812		
Dépression Récurrente	52	1,28	0,17	9,38	0,81	Dépression Récurrente	52	2,56	0,39	16,9	0,33		
Dysthymie	52	1,07	0,15	7,62	0,945	Dysthymie	52	2,14	0,34	13,7	0,421		
Trouble bipolaire	52	6,53	0,68	62,89	0,104	Trouble bipolaire	52	5,44	0,62	47,83	0,126		
TP et AG	-	-	-	-	-	TP et AG	-	-	-	-	-		
Trouble panique	40	6,17	0,66	57,81	0,111	Trouble panique	-	-	-	-	-		
Agoraphobie	41	0,97	0,14	6,7	0,977	Agoraphobie	-	-	-	-	-		
Anxiété Sociale	41	0,64	0,19	2,1	0,46	Anxiété Sociale	41	2,56	1,06	6,18	0,037		

N : nombre de sujets analysés ; IC 2,5 % : borne à 2,5 % de l'intervalle de confiance ; IC 97,5 % : borne à 97,5 % de l'intervalle de confiance ; p : degré de significativité ; TP et AG : trouble panique et agoraphobie ;

L'HDRS et le sous-score ABC irritabilité sont associées significativement aux conduites agressives envers les proches ( $\eta^2 = 0,18$  ,  $p = 0,002$  ;  $\eta^2 = 0,11$  ,  $p = 0,017$ ). Enfin, l'HDRS est associée significativement avec le fait d'être adolescent ou adulte ( $\eta^2 = 0,09$  ,  $p = 0,033$ ). L'ensemble des résultats des rapports de corrélation est présenté dans le Tableau 8. Nous constatons que pour certaines variables le test du rapport de corrélation n'a pas été réalisé du fait du peu de sujets dans un des niveaux.

**Le niveau de dépression et le niveau d'irritabilité sont associés significativement à la présence de conduites agressives envers les proches.**

**Tableau 8 : Rapports de corrélation entre les perturbations émotionnelles et les caractéristiques cliniques**

	Variables	N	eta <sup>2</sup>	p		Variables	N	eta <sup>2</sup>	p		Variables	N	eta <sup>2</sup>	p
Agression Proches	HARS	52	0,05	0,127	Automutilation	HARS	52	0	0,776	ABC Irritabilité	Sexe	-	-	-
	HDRS	52	0,18	<b>0,002</b>		HDRS	52	0,01	0,471		Catégorie d'âge	52	0	0,915
	ABC Irritabilité	52	0,11	<b>0,017</b>		ABC Irritabilité	52	0	0,714		Asperger DSM-IV-TR	52	0,01	0,508
	ABC Léthargie	52	0	0,97		ABC Léthargie	52	0	0,839		Dépression Isolée	52	0	0,851
	ABC Hyperactivité	52	0,04	0,164		ABC Hyperactivité	52	0,01	0,596		Dépression Récurrente	-	-	-
	Age	52	0	0,995		Age	52	0,07	0,057		Dysthymie	-	-	-
	RBS-R	47	0,02	0,316		RBS-R	47	0	0,966		Trouble Bipolaire	-	-	-
	SRS	51	0,01	0,503		SRS	51	0	0,949		Trouble panique et Agoraphobie	-	-	-
	SRS SCI	51	0,01	0,482		SRS SCI	51	0	0,869		Trouble panique	-	-	-
	SRS Maniérisme	51	0	0,665		SRS Maniérisme	51	0,02	0,374		Agoraphobie	-	-	-
	CC2 Communication Générale	27	0,01	0,675		CC2 Communication Générale	27	0,01	0,665		Anxiété Sociale	41	0,01	0,517
	CC2 Interactions Socialisation	26	0,02	0,526		CC2 Interactions Socialisation	26	0,04	0,351		Sexe	-	-	-
	ADI-R Interactions Socialisation	-	-	-		ADI-R Interactions Socialisation	-	-	-		Catégorie d'âge	52	0	0,963
	ADI-R Communication NV	-	-	-		ADI-R Communication NV	-	-	-		Asperger DSM-IV-TR	52	0,03	0,212
	ADI-R Communication Verbale	-	-	-		ADI-R Communication Verbale	-	-	-		Dépression Isolée	52	0	0,673
	ADI-R Intérêt Restreints	-	-	-		ADI-R Intérêt Restreints	-	-	-		Dépression Récurrente	-	-	-
	ADI-R Anomalies Dévelop.	49	0	0,915		ADI-R Anomalies Dévelop.	49	0,01	0,542		Dysthymie	-	-	-
HARS	-	-	-	HARS	-	-	-	Trouble Bipolaire	-	-	-			
HDRS	-	-	-	HDRS	-	-	-	Trouble panique et Agoraphobie	-	-	-			
ABC Irritabilité	-	-	-	ABC Irritabilité	-	-	-	Trouble panique	-	-	-			
ABC Léthargie	-	-	-	ABC Léthargie	-	-	-	Agoraphobie	-	-	-			
ABC Hyperactivité	-	-	-	ABC Hyperactivité	-	-	-	Anxiété Sociale	41	0	0,716			
Age	-	-	-	Age	-	-	-	Sexe	-	-	-			
RBS-R	-	-	-	RBS-R	-	-	-	Catégorie d'âge	52	0,04	0,153			
SRS	-	-	-	SRS	-	-	-	Asperger DSM-IV-TR	52	0,01	0,536			
SRS SCI	-	-	-	SRS SCI	-	-	-	Dépression Isolée	52	0,02	0,335			
SRS Maniérisme	-	-	-	SRS Maniérisme	-	-	-	Dépression Récurrente	-	-	-			
CC2 Communication Générale	-	-	-	CC2 Communication Générale	-	-	-	Dysthymie	-	-	-			
CC2 Interactions Socialisation	-	-	-	CC2 Interactions Socialisation	-	-	-	Trouble Bipolaire	-	-	-			
ADI-R Interactions Socialisation	-	-	-	ADI-R Interactions Socialisation	-	-	-	Trouble panique et Agoraphobie	-	-	-			
ADI-R Communication NV	-	-	-	ADI-R Communication NV	-	-	-	Trouble panique	-	-	-			
ADI-R Communication Verbale	-	-	-	ADI-R Communication Verbale	-	-	-	Agoraphobie	-	-	-			
ADI-R Intérêt Restreints	-	-	-	ADI-R Intérêt Restreints	-	-	-	Anxiété Sociale	41	0,05	0,155			
ADI-R Anomalies Dévelop.	-	-	-	ADI-R Anomalies Dévelop.	-	-	-							
Sexe	-	-	-	Sexe	-	-	-							
Catégorie d'âge	52	0,15	<b>0,005</b>	Catégorie d'âge	52	0,09	<b>0,033</b>							
Asperger DSM-IV-TR	52	0	0,717	Asperger DSM-IV-TR	52	0	0,721							
Dépression Isolée	52	0,01	0,602	Dépression Isolée	52	0	0,924							
Dépression Récurrente	-	-	-	Dépression Récurrente	-	-	-							
Dysthymie	-	-	-	Dysthymie	-	-	-							
Trouble Bipolaire	-	-	-	Trouble Bipolaire	-	-	-							
Trouble panique et Agoraphobie	-	-	-	Trouble panique et Agoraphobie	-	-	-							
Trouble panique	-	-	-	Trouble panique	-	-	-							
Agoraphobie	-	-	-	Agoraphobie	-	-	-							
Anxiété Sociale	41	0	0,771	Anxiété Sociale	41	0	0,975							

N : nombre de sujets analysés ; eta<sup>2</sup> : rapport de corrélation ; p : degré de significativité ; SCI : Socialisation, Communication, Interactions ; NV : non verbale ; Anomalies Dévelop. : anomalies développementales ;

### **8.3. Discussion**

Nous avons retrouvé une forte association entre le niveau d'anxiété mesuré par l'HARS et le niveau de dépression mesuré par l'HDRS et entre les sous-scores de l'ABC mesurant les niveaux d'irritabilité, d'hyperactivité et de dépression. Il n'y a cependant qu'une liaison faible entre d'une part l'HARS et l'HDRS et d'autre part les sous-scores de l'ABC. Ce résultat est non attendu au moins concernant l'HDRS et le sous-score léthargie de l'ABC qui devrait se recouper car mesurant tous les deux des éléments similaires. Ce fait pourrait être expliqué par la nature et la méthodologie employée par les différentes échelles. L'ABC est remplie par un proche qui rapporte des comportements qu'il observe alors que pour l'HARS et l'HDRS le sujet qui répond lui-même aux questions de l'examineur. Les écarts entre auto et hétéro évaluations ont déjà été rapportés dans la littérature pour les sujets avec un TSA et sont reliés à la difficulté d'expression du sujet et au masquage dû aux symptômes autistiques (Lecavalier et al., 2014; van Steensel et al., 2011).

Les niveaux de dépression et d'irritabilité sont associés aux conduites agressives envers les proches, qui sont elles-mêmes associées aux conduites agressives envers les étrangers et les conduites suicidaires. Le comportement d'automutilation semble assez isolé des autres variables.

Les niveaux d'anxiété et de dépression augmentent avec l'âge et ils seraient a priori l'expression le plus souvent d'une dysthymie et d'un trouble panique avec agoraphobie pour notre échantillon.

Enfin, les niveaux d'irritabilité, de dépression et d'hyperactivité sont élevés chez les personnes dont les symptômes autistiques sont aussi élevés. Est-ce les perturbations émotionnelles qui expliquent une plus grande expressivité des symptômes autistiques ? Y a-t-il plus de perturbations émotionnelles chez les sujets ayant structurellement une plus grande quantité de symptômes autistiques ? La transversalité de l'étude ne nous permet pas d'avancer d'arguments quant à la chronologie de l'association.

La grande quantité d'estimation et de tests faits nous fait courir le risque d'avoir des résultats marginaux. Cependant, la redondance de la mesure des phénomènes par plusieurs échelles et questionnaires permet de pouvoir comparer les résultats dans un contexte assez complet et de faire apparaître aisément des résultats incohérents. Ce n'est pas le cas dans ce travail. La taille de l'échantillon, plutôt faible, ne nous a pas permis de pouvoir effectuer tous les tests statistiques. Ce fait prêche à penser que nos résultats doivent être considérés avec précaution et nécessitent des comparaisons avec d'autres types d'analyse et d'autres études.

## **9. Recherche d'Agrégation entre les Symptômes des Perturbations Émotionnelles**

### **9.1. Méthodologie**

Afin d'avoir une vision plus précise de l'association entre variables représentant les caractéristiques émotionnelles, nous avons fait des analyses d'ensemble qui recherchaient leur agrégation.

Primo, les variables associées aux perturbations émotionnelles ont été analysées par une analyse multivariée descriptive de Hill et Smith (M. O. Hill & Smith, 1976) (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6). Elle consiste à déterminer dans un espace à  $n$  dimensions,  $n$  étant le nombre de variables analysées, des axes construits. Seul les axes apportant le plus d'information sont retenus. Il est alors possible d'observer si les variables se regroupent autour de ces axes d'une façon particulière. Les coordonnées des sujets analysés sur les axes construits retenus peuvent être considérés comme une variable résumant les variables qui lui sont fortement associées. Pour réaliser cette analyse nous avons utilisé le module ade4 version 1.7-3 (Dray & Dufour, 2007).

Secundo, nous avons recherché la présence d'association statistiquement significatives entre les axes construits retenus et les symptômes émotionnels, les caractéristiques démographiques, les antécédents de comorbidités psychiatriques et les symptômes autistiques. Nous avons utilisé le test sur le coefficient de corrélation de Pearson entre variables qualitatives normales (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6), le test sur le rho de Spearman entre variables qualitatives avec une ou deux variables non normales et le test du rapport de corrélation de Pearson (Pearson, 1911; Rakotomalala, s. d.) entre une variable qualitative et une quantitative. Le test du rapport de corrélation n'était réalisé que s'il y avait au moins 8 sujets pour chaque modalité de la variable qualitative.

Tertio, nous avons effectué une analyse graphique mixte sur les variables associées aux perturbations émotionnelles. L'analyse graphique mixte (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6) permet d'établir un ou plusieurs réseaux entre les différentes variables analysées et donc permet d'observer des agrégations de variables. Nous avons ainsi une reproduction de la recherche d'une agrégation par rapport à l'analyse de Hill et Smith. Cette analyse requière l'absence de cycles (réseau fermé). Si un cycle est présent, le lien le moins fort du cycle est retiré. Nous avons utilisé le module mgm version 1.1-2 (Haslbeck, 2015, s. d.). La règle « OR » pour la présence d'une relation dans un sens ou dans l'autre a été choisie, un degré présumé d'interaction de 8 a été défini et la méthode d'estimation pour les régressions avec les voisins était une « cross validation ».



Les échelles et questions correspondant aux perturbations émotionnelles, aux caractéristiques démographiques, aux antécédents de comorbidités psychiatriques et aux symptômes autistiques sont détaillées au début de la section 6.3 (page 56).

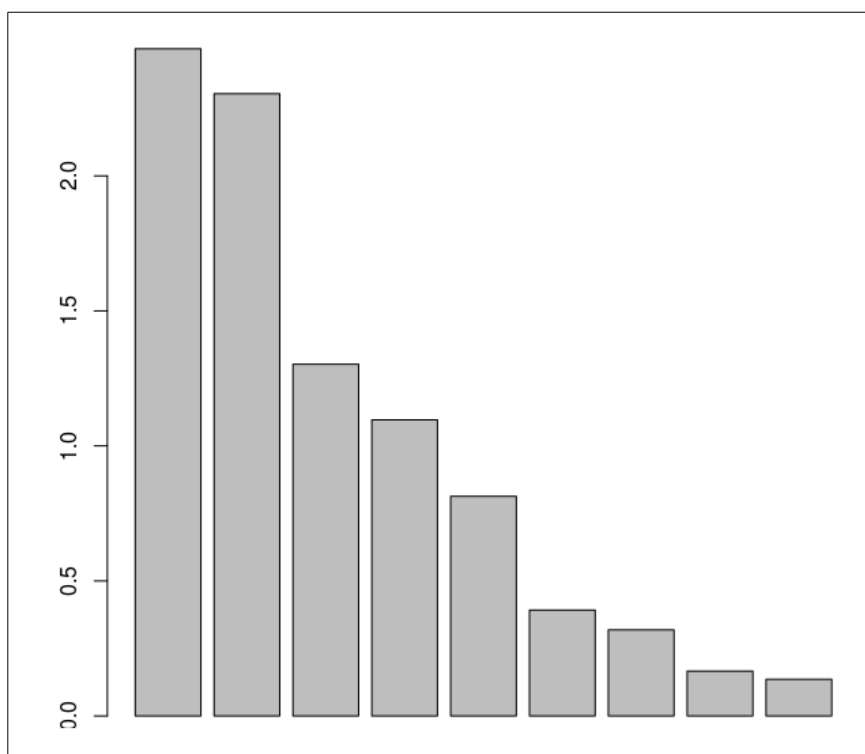
## **9.2. Résultats**

### **9.2.1. Réalisation de l'Analyse de Hill et Smith**

La première étape de l'interprétation après avoir effectué une analyse de Hill et Smith est de déterminer le nombre d'axes construits durant l'analyse à retenir. L'intérêt de l'analyse est de « condenser » les variables et donc de garder le moins d'axes possibles. La sélection se base sur l'inertie des axes synthétisés. L'inertie représente la quantité portée par chaque axe de l'information apportée par les données originales.

Nous pouvons observer sur la Figure 15, le diagramme en tuyaux de plomb des inerties classées par ordre croissant. Il y a une nette disparité de proportion entre les deux premiers axes et les six suivants.

**Figure 15 : Diagramme en tuyaux de plomb des inerties des axes synthétisés lors de l'analyse de Hill et Smith**



Nous pouvons constater sur le Tableau 9 que les valeurs des inerties des deux premiers axes sont supérieures à deux et que les autres valeurs sont aux alentours de un. Nous notons aussi un pourcentage cumulé des inerties des deux premiers axes qui est à 53,1 %. Sur l'ensemble de ces éléments, nous avons décidé de retenir uniquement les deux premiers axes synthétisés lors de

l'analyse de Hill et Smith.

**Tableau 9 : Inerties des axes synthétisés lors de l'analyse de Hill et Smith**

Axe	Inertie	Pourcentage cumulé (%)
1	2,47	27,5
2	2,3	53,1
3	1,3	67,5
4	1,1	79,7
5	0,81	88,8
6	0,39	93,1
7	0,32	96,7
8	0,17	98,5
9	0,14	100

**Nous retenons les deux premiers axes construits de l'analyse de Hill et Smith.**

La deuxième étape consiste à examiner la contribution des variables aux axes. Les principales variables contribuant à un axe sont toutes liées entre elles. Nous pourrions ainsi examiner quels symptômes représentant les perturbations émotionnelles s'agrègent. L'axe 1 est principalement issu des contributions du sous-score irritabilité de l'ABC (33,8 %), du sous-score léthargie de l'ABC (28,38 %) et du sous-score hyperactivité de l'ABC (31,9 %). L'agressivité envers les proches contribue faiblement à l'axe 1 (2,12 %). L'axe 2 est quant à lui issu en majorité des contributions de l'HARS (24,63 %), de l'HDRS (33,69 %), de la présence de conduites agressives envers les proches (16,3 %) et de la présence de conduites agressives envers les étrangers (10,04 %). Le sous-score irritabilité de l'ABC et les conduites suicidaires contribuent faiblement à l'axe 2 (1,64 % et 3,96 %). Il y a donc une agrégation entre les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC d'une part et l'HARS, l'HDRS, les conduites agressives et le sous-score irritabilité de l'ABC d'autre part. L'automutilation et les conduites suicidaires sont peu contributives aux axes et ne se fondent pas dans les agrégats sus-cités. Toutes les contributions des variables représentant les variables émotionnelles aux axes sont disponibles dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : Pourcentages de contribution des perturbations émotionnelles  
aux axes de l'analyse de Hill et Smith**

<b>Variable</b>	<b>Niveau / Sous score</b>	<b>Contribution à l'Axe 1 (%)</b>	<b>Contribution à l'Axe 2 (%)</b>
<i>HARS</i>		1,13	24,53
<i>HDRS</i>		0,85	33,69
<i>ABC</i>	<i>Irritabilité</i>	33,8	1,64
	<i>Léthargie</i>	28,38	0,66
	<i>Hyperactivité</i>	31,9	0,06
<i>Agression Proches</i>	<i>absence</i>	0,86	6,61
	<i>présence</i>	2,12	16,3
<i>Agression Etrangers</i>	<i>absence</i>	0,02	1,56
	<i>présence</i>	0,11	10,04
<i>Automutilation</i>	<i>absence</i>	0	0,15
	<i>présence</i>	0	0,46
<i>Conduites suicidaires</i>	<i>absence</i>	0,06	0,33
	<i>présence</i>	0,77	3,96

**L'axe 1 représente les niveaux de dépression et d'anxiété, la présence agressivité et faiblement la présence de conduites suicidaires et le niveau d'irritabilité.**

**L'axe 2 représente les niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité et faiblement la présence d'agressivité envers les proches.**

La troisième étape consiste étudier la force du lien entre les variables et les axes. Les agrégations étant connues, nous pouvons étudier la force du lien entre les variables représentant les perturbations émotionnelles et les axes ainsi qu'à la part d'information conservée de ces variables par les axes. Plus l'information conservée sera importante, plus les liaisons seront fortes et plus les agrégats auront de la consistance. La force du lien entre l'axe 1 et les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité est forte avec des pourcentages de représentativité respectivement de 93,51 %, de 70,11 % et de 78,83 %. La perte d'information concernant ces sous-score est faible avec des pertes à 12,71 %, 28,37 % et 21,02 %. Entre l'axe 2 et l'HARS, l'HDRS ou encore les conduites agressives envers les proches les liens sont moyens à forts avec des pourcentages de représentativité respectivement de 56,53 %, de 77,64 % et de 52,78 %. La perte d'information concernant ces variables est moyenne avec 40,68 %, 20,26 % et 39,84 % de perte. Nous pouvons noter que les conduites agressives envers les étrangers et le sous score irritabilité de l'ABC sont liés plutôt faiblement à l'axe 2 (26,74 % , 3,78 %). La perte d'information pour les conduites agressives envers les étrangers, l'automutilation et les conduites suicidaires est très élevée. Les différents pourcentages de représentativités et les pertes d'informations sont réunis dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : Pourcentages de représentativité des perturbations émotionnelles  
par les axes de l'analyse de Hill et Smith**

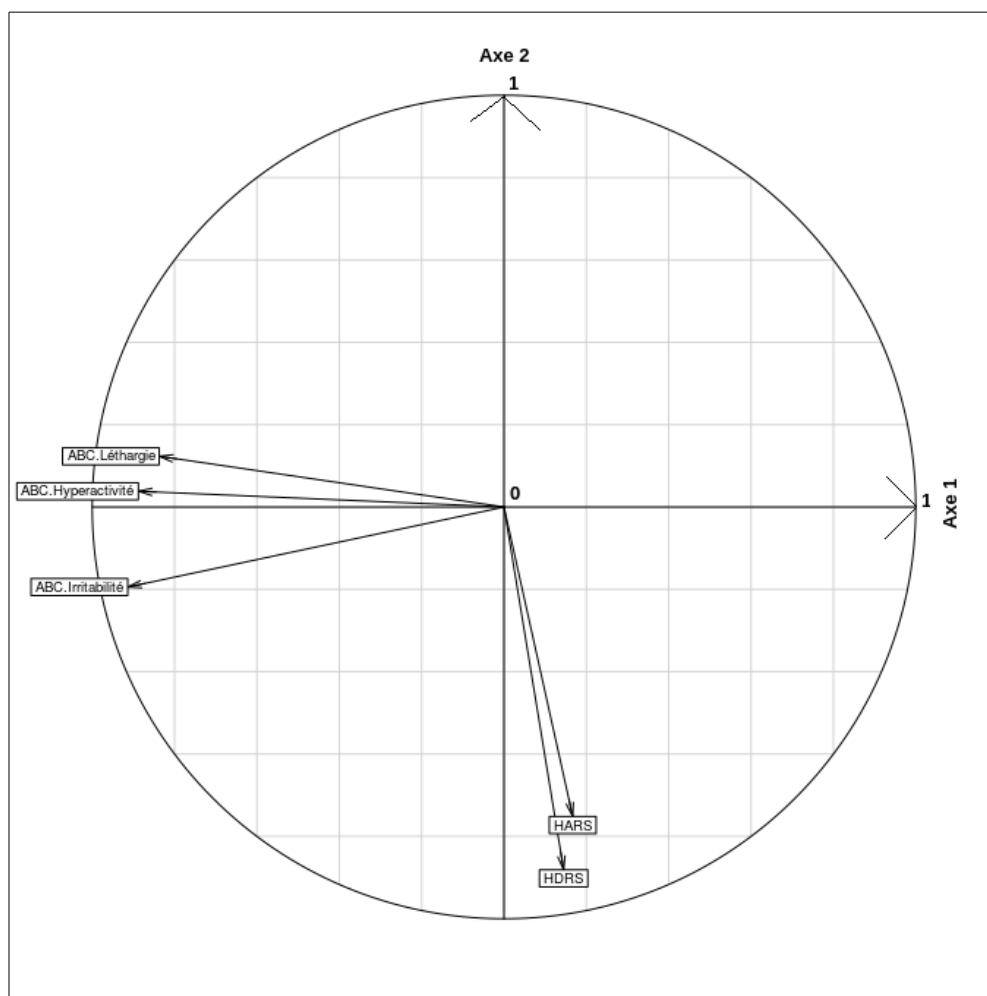
<b>Variable</b>	<b>Représentativité par l'Axe 1 (%)</b>	<b>Représentativité par l'Axe 2 (%)</b>	<b>Variabilité non représentée (%)</b>
<i>HARS</i>	2,79	56,53	40,68
<i>HDRS</i>	2,1	77,64	20,26
<i>ABC Irritabilité</i>	83,51	3,78	12,71
<i>ABC Léthargie</i>	70,11	1,52	28,37
<i>ABC Hyperactivité</i>	78,83	0,15	21,02
<i>Agression Proches</i>	7,38	52,78	39,84
<i>Agression Etrangers</i>	0,33	26,74	72,93
<i>Automutilation</i>	0	1,4	98,6
<i>Conduites Suicidaires</i>	2,05	9,89	88,06

**L'axe 1 est fortement lié aux niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité.**

**L'axe 2 est fortement lié aux niveaux d'anxiété, de dépression et à la présence d'agressivité envers les proches. Il est faiblement lié à la présence d'agressivité envers les étrangers et au niveau d'irritabilité.**

La quatrième étape de l'analyse de Hill et Smith consiste à faire une étude graphique des sujets et des variables. Nous avons représenté dans la Figure 16, les variables quantitatives que sont l'HARS, l'HDRS et les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC par des flèches sur un cercle des corrélations ayant pour repère l'axe 1 et l'axe 2 de l'analyse de Hill et Smith. Les coordonnées sont orientées de gauche à droite et de bas en haut. La taille des flèches représente la quantité d'information dans le repère pour la variable et la proximité d'une flèche à une autre ou à un axe représente la corrélation entre elles ou eux.

**Figure 16 : Représentation des variables quantitatives  
sur les axes de l'analyse de Hill et Smith**



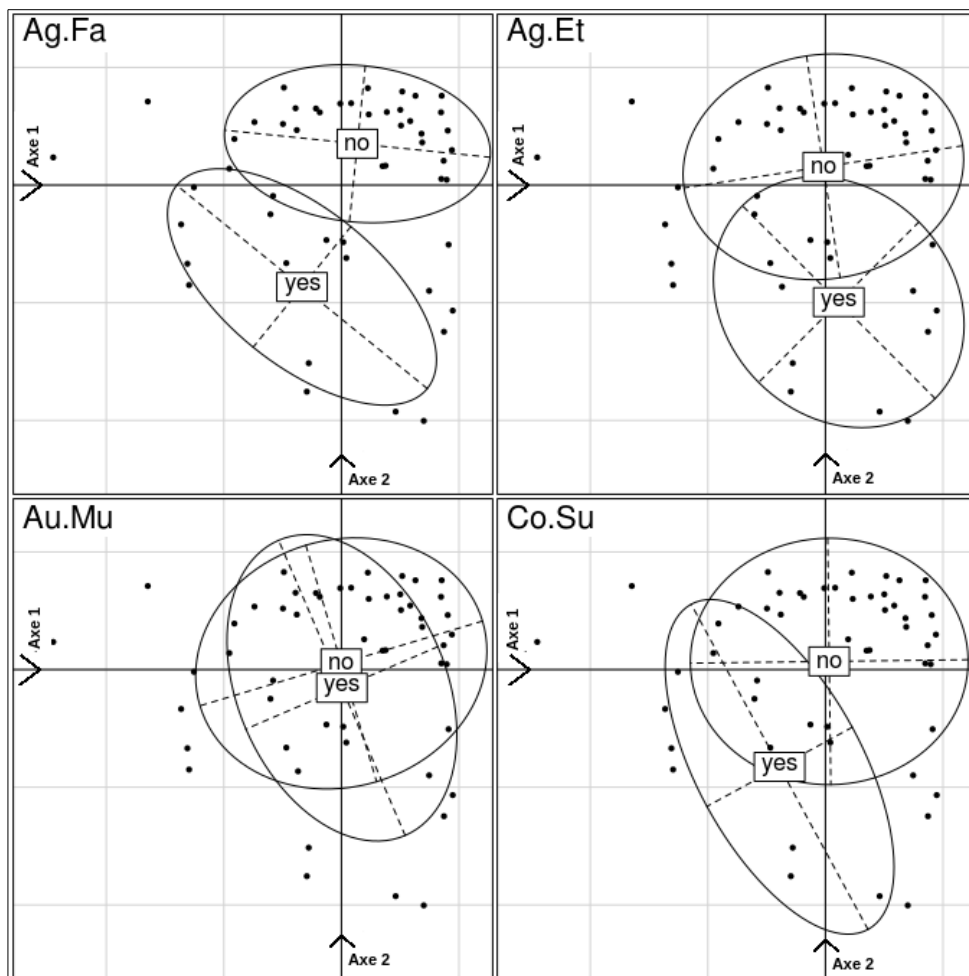
Nous pouvons constater que les sous-scores de l'ABC sont regroupés autour de l'axe 1, dans un sens opposé à cet axe et avec des tailles de flèches importantes. Ils forment un agrégat sur l'axe 1. L'HARS et l'HDRS gardent une grande quantité d'information et forment un agrégat autour de l'axe 2. Le sous-score irritabilité de l'ABC a sa flèche qui pointe vers la partie inférieure gauche ce qui témoigne d'une légère participation à l'axe 2. En prenant en compte ces éléments, les sujets ayant des scores élevés aux différentes échelles sont ceux qui dans un repère formé par les 2 axes de l'analyse de Hill et Smith sont dans le cadre inférieur gauche.

**La représentation graphique des variables sur les axes construits montre que les niveaux de dépression et d'anxiété s'agrègent autour de l'axe 2 dans le sens opposé de l'axe. Elle montre aussi que les niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité se regroupent autour de l'axe dans le sens opposé de l'axe.**

Dans la Figure 17, nous avons représenté pour les variables qualitatives les ellipses d'erreur de covariance pour la présence (« yes ») et l'absence (« no ») du comportement dans un repère formé par les axes de l'analyse de Hill et Smith. Ces ellipses illustrent les zones où se situent

la plupart des sujets ayant le comportement en cause.

**Figure 17 : Représentation des individus et des variables qualitatives sur les axes de l'analyse de Hill et Smith**



Co.Su : Conduites suicidaires ; Au.Mu : Automutilation ; Ag.Et : Agression Etrangers ; Ag.Fa : Agression Proches ; no : absence du facteur ; yes : présence du facteur

Les sujets ayant des conduites agressives envers les proches ou les étrangers et ayant des conduites suicidaires se trouvent principalement dans le cadre inférieur gauche du repère. Ces comportements sont donc concomitants à des scores élevés à l'HARS, à l'HDRS et aux sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC. Par contre les zones des sujets ayant des comportements d'automutilation ou non se superposent et nous ne pouvons donc pas les distinguer dans ce repère.

**Les sujets ayant des conduites suicidaires et des conduites agressives envers les proches et les étrangers se situent sur les parties inférieures des axes 1 et 2 dans une zone où les niveaux de dépression, d'anxiété, d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité sont modérés à élevés.**

## **9.2.2. Recherche d'Association Statistiquement Significative avec les Axes retenus**

Nous avons voulu tester si les axes 1 et 2, qui chacun représentent un agrégat de variables, sont liés significativement aux informations issues de la cohorte. Nous pouvons observer dans le Tableau 12 pour les corrélations et le Tableau 13 pour les rapports de corrélations, que l'axe 1 est négativement et significativement associé aux sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC ( $\rho = -0,89, p < 0,001$  ;  $\rho = -0,81, p < 0,001$  ;  $\rho = -0,93, p < 0,001$ ) tandis que l'axe 2 est négativement et significativement corrélé à l'HARS ( $\rho = -0,79, p < 0,001$ ), à l'HDRS ( $\rho = -0,85, p < 0,001$ ) et aux conduites agressives envers les proches ( $\eta^2 = 0,52, p < 0,001$ ). Ces résultats confirment l'étude des forces de liaison que nous avons réalisée précédemment. Il est intéressant d'observer que l'axe 1 est de plus négativement et significativement corrélé à la RBS-R, à la SRS, au sous-score socialisation/communication/interactions de la SRS, au sous-score maniérisme de la SRS et aux sous-scores actuels interactions sociales, intérêts restreints, communication verbale et communication non verbale de l'ADI-R. Il y a de plus une corrélation positive significative avec le score communication de la CC2. Les symptômes autistiques sont donc liés à l'agrégat formé par les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC. Dans le Tableau 13, nous constatons que pour certaines variables le test du rapport de corrélation n'a pas été réalisé du fait du peu de sujets dans un des niveaux.

**L'axe 1 est significativement et négativement associé aux niveaux d'irritabilité, de léthargie, d'hyperactivité, d'altération des interactions sociales, d'intérêt restreints, de comportements stéréotypés. Il est positivement et significativement associé au niveau de communication.**

**L'axe 2 est significativement et négativement associé aux niveaux de dépression et d'anxiété. Il est significativement associé à la présence d'agressivité envers les proches.**

**Tableau 12 : Corrélations entre les axes de l'analyse de Hill et Smith et les caractéristiques cliniques**

Variables		N	Méthode	r / rho	p	Variables		N	Méthode	r / rho	p
Axe 1	HARS	52	Spearman	0,19	0,176	Axe 2	HARS	52	Spearman	-0,79	< 0,001
	HDRS	52	Spearman	0,15	0,274		HDRS	52	Spearman	-0,85	< 0,001
	ABC Irritabilité	52	Spearman	-0,89	< 0,001		ABC Irritabilité	52	Spearman	-0,25	0,077
	ABC Léthargie	52	Spearman	-0,81	< 0,001		ABC Léthargie	52	Spearman	0,08	0,572
	ABC Hyperactivité	52	Spearman	-0,93	< 0,001		ABC Hyperactivité	52	Spearman	0,01	0,934
	Age	52	Spearman	0,28	0,048		Age	52	Spearman	-0,22	0,109
	RBS-R	47	Spearman	-0,81	< 0,001		RBS-R	47	Spearman	0,03	0,867
	SRS	51	Spearman	-0,75	< 0,001		SRS	51	Spearman	0,03	0,861
	SRS SCI	51	Spearman	-0,72	< 0,001		SRS SCI	51	Spearman	0,04	0,795
	SRS Maniérisme	51	Spearman	-0,63	< 0,001		SRS Maniérisme	51	Spearman	0,05	0,738
	CC2 Communication Générale	27	Spearman	0,43	0,026		CC2 Communication Générale	27	Spearman	-0,04	0,852
	CC2 Interactions Sociales	26	Pearson	-0,06	0,759		CC2 Interactions Sociales	26	Spearman	0,15	0,465
	ADI-R Interactions Sociales	29	Spearman	-0,45	0,013		ADI-R Interactions Sociales	29	Spearman	-0,31	0,105
	ADI-R Communication Non Verbale	29	Spearman	-0,54	0,003		ADI-R Communication Non Verbale	29	Spearman	-0,15	0,443
	ADI-R Communication Verbale	29	Spearman	-0,57	0,001		ADI-R Communication Verbale	29	Spearman	-0,18	0,342
ADI-R Intérêts Restreints	29	Spearman	-0,39	0,038	ADI-R Intérêts Restreints	29	Spearman	-0,14	0,47		
ADI-R Anomalies Dévelop.	49	Spearman	0,19	0,184	ADI-R Anomalies Dévelop.	49	Spearman	0,01	0,964		

N : nombre de sujets analysés ; r : coefficient de corrélation de Pearson ; rho : coefficient de corrélation de Spearman ; p : degré de significativité ;  
 SCI : Socialisation, Communication, Interactions ; Anomalies Dévelop. : anomalies développementales ;

**Tableau 13 : Rapports de corrélation entre les axes de l'analyse de Hill et Smith et les caractéristiques cliniques**

Variables		N	eta <sup>2</sup>	p	Variables		N	eta <sup>2</sup>	p
Axe 1	Agression Proches	52	0,07	0,054	Axe 2	Agression Proches	52	0,52	< 0,001
	Agresssion Etrangers	-	-	-		Agresssion Etrangers	-	-	-
	Automutilation	52	0	0,983		Automutilation	52	0,01	0,408
	Conduites Suicidaires	-	-	-		Conduites Suicidaires	-	-	-
	Sexe	-	-	-		Sexe	-	-	-
	Catégorie d'âge	52	0,01	0,435		Catégorie d'âge	52	0,05	0,109
	Asperger DSM-IV-TR	52	0	0,971		Asperger DSM-IV-TR	52	0,02	0,36
	Dépression Isolée	52	0	0,726		Dépression Isolée	52	0	0,659
	Dépression Récurrente	-	-	-		Dépression Récurrente	-	-	-
	Dysthymie	-	-	-		Dysthymie	-	-	-
	Trouble Bipolaire	-	-	-		Trouble Bipolaire	-	-	-
	Trouble panique et Agoraphobie	-	-	-		Trouble panique et Agoraphobie	-	-	-
	Trouble panique	-	-	-		Trouble panique	-	-	-
	Agoraphobie	-	-	-		Agoraphobie	-	-	-
	Anxiété Sociale	41	0,01	0,548		Anxiété Sociale	41	0	0,971

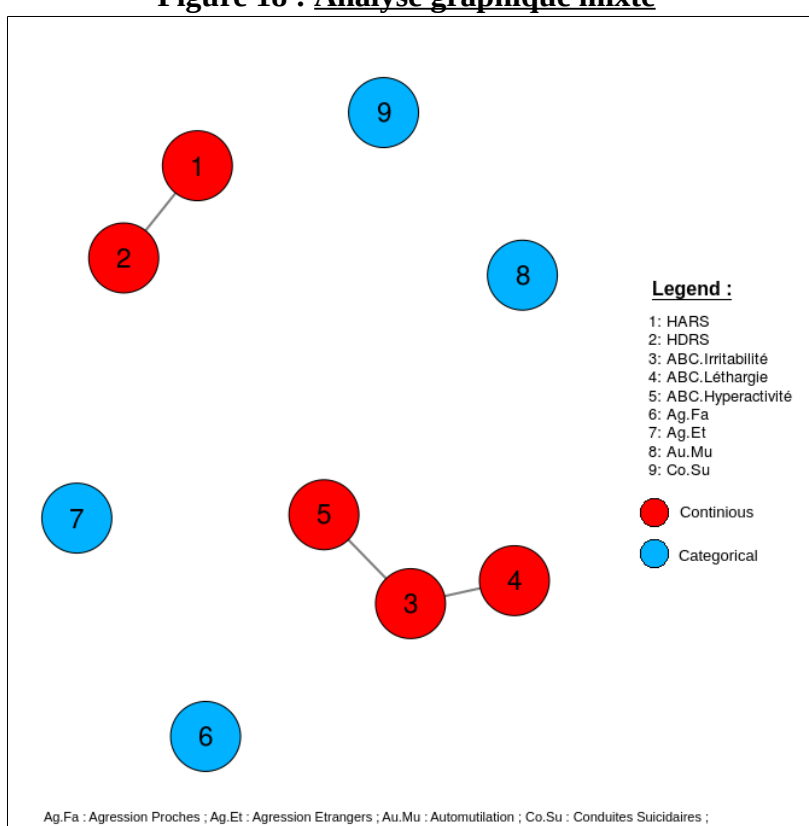
N : nombre de sujets analysés ; eta<sup>2</sup> : rapport de corrélation ; p : degré de significativité ;



### 9.2.3. Analyse Graphique Mixte

Pour compléter l'étude de l'agrégation des variables faite par l'analyse de Hill et Smith, nous avons réalisé une analyse graphique mixte. Nous pouvons voir le résultat sur la Figure 18. Les variables sont représentées par des disques, bleus pour les variables quantitatives et rouges pour les variables qualitatives. Nous pouvons voir que l'analyse retrouve deux agrégats avec l'HARS et l'HDRS d'une part et les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité d'autre part. Hormis le fait que les conduites agressives envers les proches ne soient pas incluses dans l'agrégat avec les échelles de Hamilton, les agrégats retrouvés en analyse graphique mixte sont congruents avec ceux retrouvés en analyse de Hill et Smith.

**Figure 18 : Analyse graphique mixte**



**L'analyse graphique mixte retrouve une agrégation des niveaux d'anxiété et de dépression d'une part et des niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité d'autre part.**

À titre indicatif, nous avons intégré la matrice de proximité de l'analyse graphique mixte dans le Tableau en annexe 4 (page A:9).

### 9.3. Discussion

Nous retrouvons à la fois par l'analyse de Hill et Smith et par l'analyse graphique mixte deux groupes d'agrégation des variables représentant les perturbations émotionnelles. Le premier groupe inclut les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC et le deuxième groupe

inclut l'HARS, l'HDRS et les conduites agressives envers les proches et faiblement le sous-score irritabilité de l'ABC. Cette recherche d'agrégation confirme l'ensemble des résultats de l'analyse bivariée.

L'agrégation autour des sous-scores de l'ABC est significativement liée aux symptômes autistiques que cela soit les intérêts restreints, l'altération des interactions sociales et l'altération des interactions sociales.

La part graphique de l'analyse de Hill et Smith suggère qu'un groupe d'individu présentent de hauts niveaux d'anxiété, de dépression, d'irritabilité, d'hyperactivité et des comportements agressifs et suicidaires.

## **10. Regroupement des Individus en fonction de leurs**

### **Symptômes de Perturbations Émotionnelles**

#### **10.1. Méthodologie**

Pour compléter la recherche d'agrégation entre les variables, nous nous sommes intéressé aux sujets eux-mêmes. Nous avons exploré la tendance des sujets à former des groupes homogènes en fonction de leurs symptômes de perturbations émotionnelles. Ces groupes pourraient être par exemple un groupe de sujets anxieux, un groupe de sujets déprimés et un groupe de sujets sans perturbations émotionnelles.

Pour réaliser le regroupement, nous avons choisis d'utiliser une analyse de partitionnement de données ou « clustering ». Le but du partitionnement de données est de classer les sujets en groupes pour qu'ils soient, au niveau de leurs caractéristiques, le plus proche possible des autres membres de leur groupe et le plus éloigné possible des membres des autres groupes. Pour réaliser le partitionnement de données, nous avons utilisé une méthode de classement à groupe fixé de type K-médoïdes (L. Kaufman & Rousseeuw, 1987) (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6 pour partitionnement de données, médoïde et type K-médoïdes). Cette méthode de partitionnement de données a l'avantage de prendre en compte simultanément de variables quantitatives et qualitatives, d'être robuste aux biais de mesure et d'être moins sensible que d'autres méthodes aux valeurs extrêmes (L. Kaufman & Rousseeuw, 1990; Singh & Chaunan, 2011). Parmi les algorithmes réalisant un partitionnement de données de type K-médoïdes, nous avons utilisé l'algorithme « pam » (abréviation de « partitioning around medoids ») qui est le plus adapté à nos données (L. Kaufman & Rousseeuw, 1987). Le partitionnement des données a été réalisé sur les échelles et questions correspondant aux perturbations émotionnelles.

Afin de déterminer le nombre de groupes k à rechercher pour lancer l'algorithme, nous

avons jugé du résultat de trois méthodes testées pour un nombre de groupes possibles allant de 1 à 10. La première est la méthode « du coude » (Thorndike, 1953) (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6). La deuxième est la méthode de la silhouette (Rousseeuw, 1987) (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6). La troisième est la méthode GAP (Tibshirani, Walther, & Hastie, 2001) (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6).

Nous avons ensuite voulu explorer de quelle manière nous pouvions faire une distinction entre les groupes formés. Nous avons voulu décrire les caractéristiques des sujets de chaque groupe formé concernant les perturbations émotionnelles, les caractéristiques démographiques, les antécédents de comorbidités psychiatriques et les symptômes autistiques. Nous avons fait l'analyse descriptive telle que décrit dans la section 7.1 (page 58). L'observation des différences entre les groupes pouvant être l'œuvre du hasard de la section des sujets analysés, il était nécessaire de faire une inférence statistique. Afin de conclure à la significativité statistique des différences révélées, nous avons effectué pour les variables quantitatives le test de Student (en cas de distributions normales dans chaque groupe et d'homosédasticité entre les groupes), le test de Student avec la correction de Welch (en cas de distributions normales dans chaque groupe et d'hétérosédasticité entre les groupes) ou encore le test de Mann-Whitney-Wilcoxon (en cas d'au moins une des distributions non normale dans les groupes), et pour les variables qualitatives, nous avons effectué un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson (si les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5) et le test exact de Fisher (si les effectifs théoriques étaient inférieurs ou égaux à 5). Nous avons décrit dans l'Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6 les définitions et les procédures de vérifications de la normalité et de l'homosédasticité. Pour juger de l'importance de la différence pour les variables entre les deux clusters, nous avons calculé la taille d'effet par le h de Cohen pour les variables qualitatives et le d de Cohen pour les variables quantitatives (Cohen, 1988). Considérant les valeurs absolues de ces indicateurs, les effets étaient considérés comme faibles autour de 0,2, modérés autour de 0,5 et importants autour de 0,8 (Cohen, 1988) (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6).

Dans une approche graphique, nous avons placé les sujets sur les axes obtenus lors de l'analyse de Hill et Smith réalisée dans la section précédente. Ainsi nous avons pu observer le positionnement des groupes dans des dimensions correspondants aux perturbations émotionnelles. Pour finir, nous avons placé les sujets dans un repère normalisé avec des coordonnées étoilées comportant comme axes les variables représentant les perturbations émotionnelles (confer Index des méthodes statistiques pages I:1 à I:6). Nous avons fait figurer plusieurs angles de vue.

Nous avons utilisé le module cluster version 2.0.3 (Maechler, Rousseeuw, Struyf, Hubert, & Hornik, 2015) pour réaliser le partitionnement de données et les modules NbClust version 3.0 (Charrad, Ghazzali, Boiteau, & Niknafs, 2014) et factoextra version 1.0.3 (Kassambara, 2015) pour

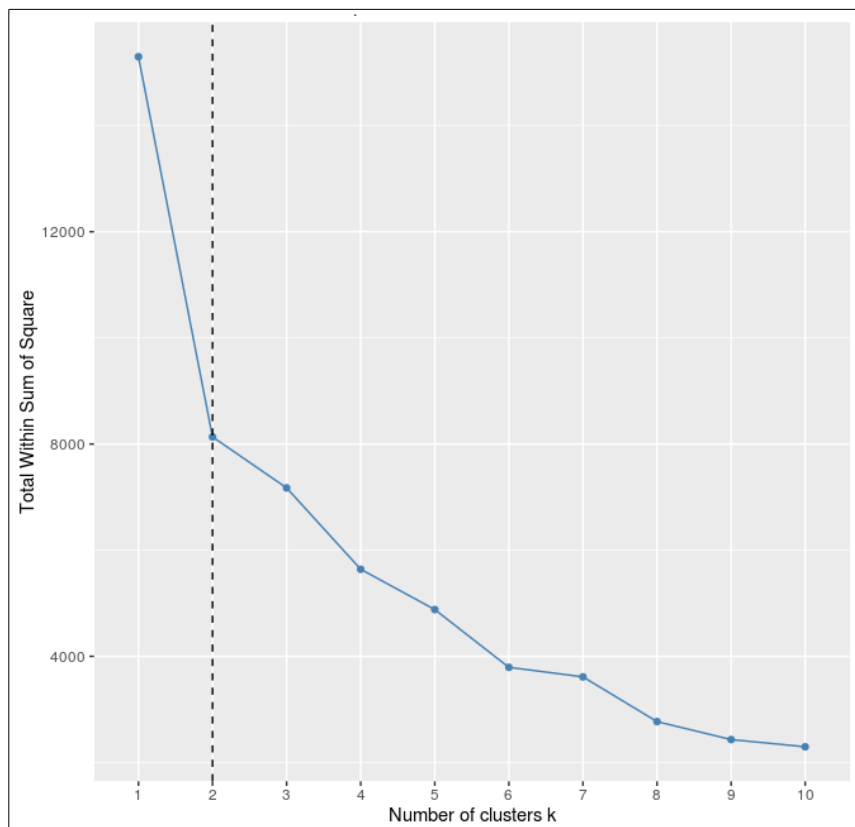
déterminer le nombre optimal de groupes. Le d de Cohen a été fait avec le module effsize version 0.5.4 (Torchiano, 2015) et le h de Cohen avec le module pwr version 1.1-3 (Champely, 2015). La projection en 3 dimensions a été faite par nos soins en utilisant la 3D du module rgl version 0.95.1435 (Alder & Murdoch, s. d.).

Les échelles et questions correspondant aux perturbations émotionnelles, aux caractéristiques démographiques, aux antécédents de comorbidités psychiatriques et aux symptômes autistiques sont détaillées au début de la section 6.3 (page 56).

## 10.2. Résultats

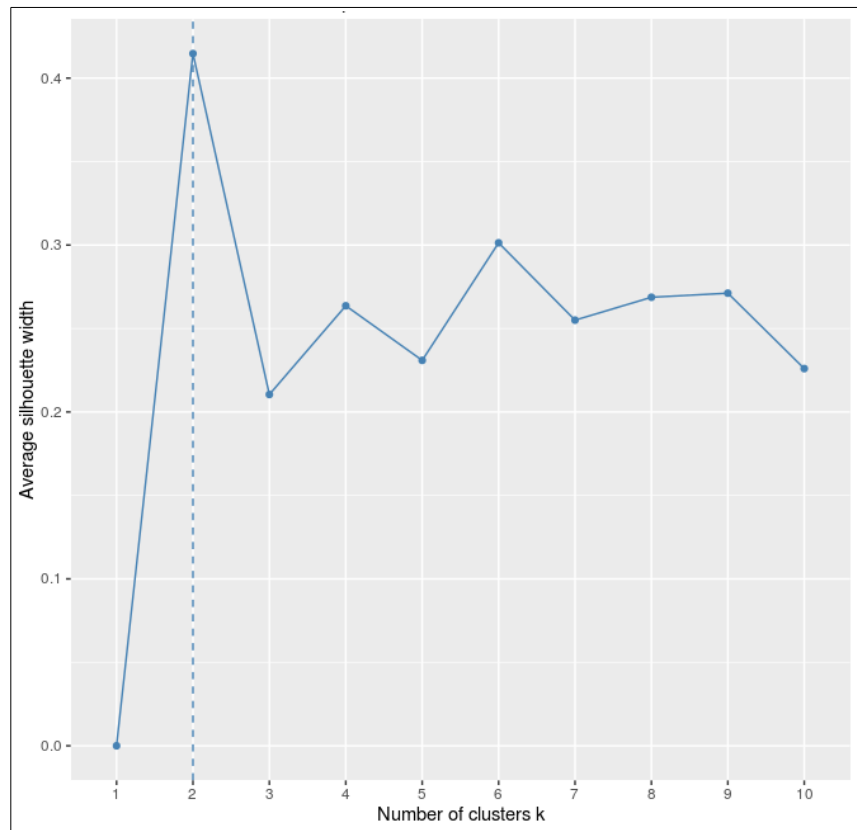
Nous avons utilisé trois méthodes pour définir le nombre de groupes à rechercher. La méthode « du coude » consiste à déterminer le nombre de groupes pour lequel la droite reliant la somme des sommes des carrés des écarts intragroupes pour chaque nombre de groupes fait un coude. Nous voyons sur la Figure 19 que pour la somme des sommes des carrés des écarts intragroupe régresse énormément entre 1 et 2 groupes puis diminue plus modérément entre deux groupes et trois groupes et entre trois groupes et deux groupes. La courbe reliant la somme des sommes des carrés des écarts intragroupes pour chaque nombre de groupes fait un coude pour deux groupes. Le nombre optimal de groupe pour cette méthode est de 2.

**Figure 19 : Evolution de la variabilité en fonction du nombre de groupes et détermination du coude**



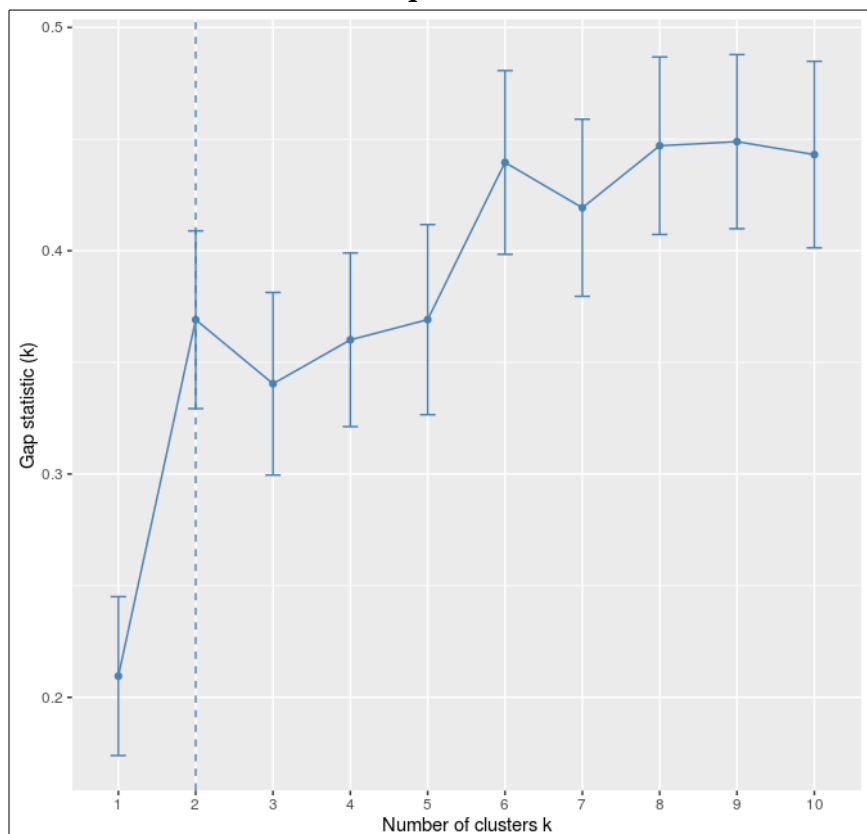
La Figure 20 nous montre l'évolution de la moyenne des silhouettes des groupes en fonction du nombre de groupes. La silhouette est une mesure de la similarité des observations dans un groupe en comparaison aux autres groupes. Nous pouvons observer que cette mesure de la similarité intragroupe est maximale pour un nombre de deux groupes. Le nombre optimal de groupe pour cette méthode est de 2.

**Figure 20 : Evolution de la largeur moyenne des silhouettes des groupes en fonction du nombre de groupes**



Dans la méthode GAP, une statistique est calculée pour voir quel nombre de groupes est le plus approprié dans notre échantillon par rapport à un échantillon aléatoire. Dans la Figure 21, nous constatons que la statistique est au maximum pour deux groupes si le nombre de groupes reste inférieur à cinq. Le nombre optimal de groupe pour cette méthode est de 2.

**Figure 21 : Evolution de la statistique GAP en fonction du nombre de groupes**



**À la fois la méthode du coude, la méthode silhouette et la méthode GAP trouvent que le nombre optimal de groupe pour notre échantillon est de deux. Nous retenons 2 groupes pour effectuer le partitionnement des données.**

Le partitionnement des données a séparé les sujets en un groupe de 20 sujets que nous nommerons cluster 1 et un groupe de 32 sujets que nous nommerons cluster 2.

**Le partitionnement de données sur notre échantillon donne un groupe de 20 sujets et un groupe de 32 sujets.**

L'analyse descriptive complète de ces deux groupes est présentée dans le Tableau 14. Ils présentent des âges moyens comparables (cluster 1 :  $\mu = 18,25$  ; cluster 2 :  $\mu = 19,59$ ) mais la fréquence des hommes dans le cluster 2 est plus élevée avec 96,88 % contre 80 % dans le cluster 1. Les deux groupes présentent des moyennes similaires pour l'HARS ( $\mu = 4,8$  pour le cluster1,  $\mu = 5,94$  pour le cluster 2) et l'HDRS ( $\mu = 3,1$  pour le cluster 1 et  $\mu = 4$  pour le cluster 2). Les moyennes des sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC sont assez différenciées entre les deux groupes (cluster 1 :  $\mu = 12,4$  ,  $\mu = 20,85$  ,  $\mu = 20,1$  ; cluster 2 :  $\mu = 3,03$ ,  $\mu = 5,69$  ,  $\mu = 3,91$ ). Les conduites agressives, suicidaires et les automutilations sont assez similaires entre le cluster 1 et le cluster 2.

**Tableau 14 : Analyse descriptive des caractéristiques cliniques dans les clusters retrouvés**

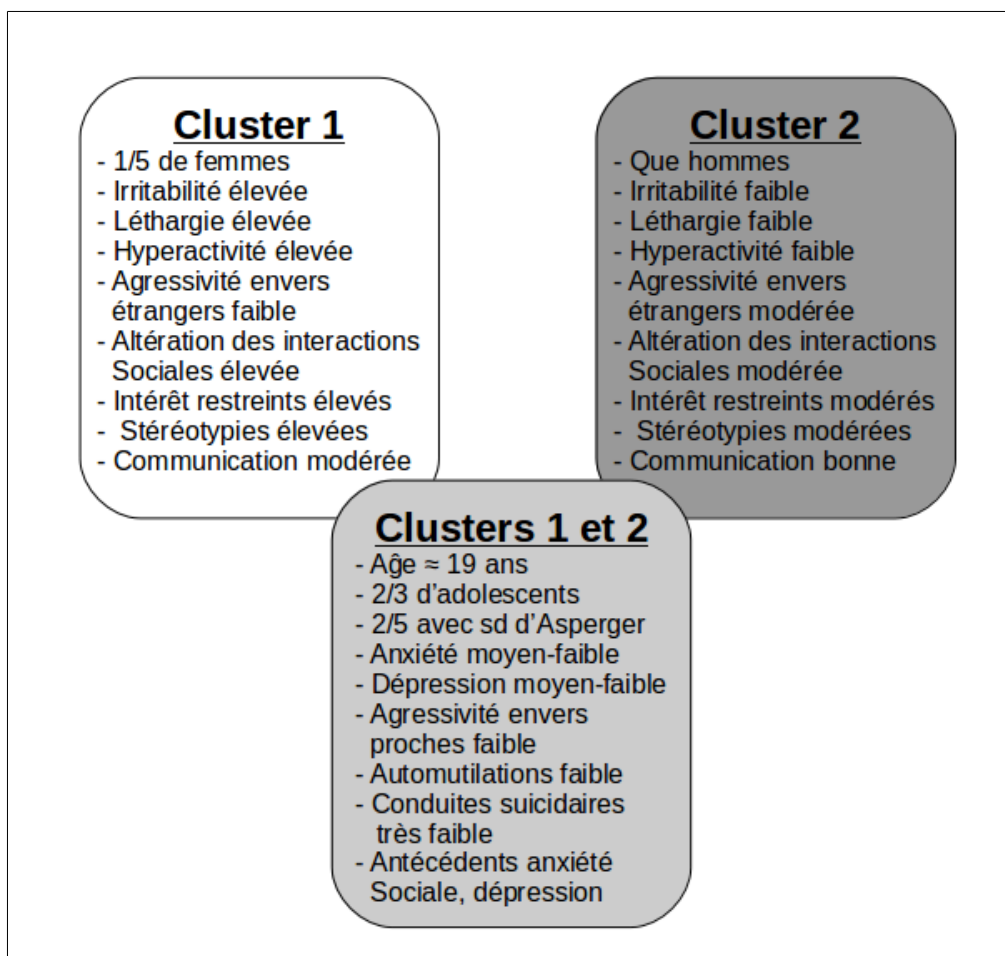
Cluster	Variable	Niveau / Sous Score	mu / %	IC 2,5%	IC 97,5%	sigma / n	N	Cluster	Variable	Niveau / Sous Score	mu / %	IC 2,5%	IC 97,5%	sigma / n	N		
-	Cluster 1		38.5			20	52	-	Cluster 2		61.5			32	52		
<b>Perturbations émotionnelles</b>								<b>Perturbations émotionnelles</b>									
1	HARS		4.8	2.2	6.95	5.7	20	2	HARS		5.94	3.53	7.97	6.3	32		
	HDRS		3.1	1.6	4.5	3.45	20		HDRS		4	2.22	5.44	4.52	32		
	ABC	Irritabilité		12.4	9.05	15.5	7.42		20	ABC	Irritabilité		3.03	1.81	4.25	3.57	32
		Léthargie		20.85	17.35	24.15	7.64		20		Léthargie		5.69	3.91	7.44	5.09	32
		Hyperactivité		20.1	16.25	23.6	8.67		20		Hyperactivité		3.91	2.16	5.22	4.47	32
	Agression des proches	absence		60	36.05	80.88	12		20	Agression des proches	absence		78.12	60.03	90.72	25	32
		présence		40	19.12	63.95	8		20		présence		21.88	9.28	39.97	7	32
	Agression des étrangers	absence		90	68.3	98.77	18		20	Agression des étrangers	absence		84.38	67.21	94.72	27	32
		présence		10	1.23	31.7	2		20		présence		15.62	5.28	32.79	5	32
	Automutilation	absence		70	45.72	88.11	14		20	Automutilation	absence		78.12	60.03	90.72	25	32
		présence		30	11.89	54.28	6		20		présence		21.88	9.28	39.97	7	32
	Conduites suicidaires	absence		90	68.3	98.77	18		20	Conduites suicidaires	absence		93.75	79.19	99.23	30	32
présence			10	1.23	31.7	2	20	présence			6.25	0.77	20.81	2	32		
<b>Caractéristiques démographiques</b>								<b>Caractéristiques démographiques</b>									
1	Age (année)		18.25	14.95	21.1	7.12	20	2	Age (année)		19.59	16.69	22.22	7.85	32		
	Sexe	Femme		20	5.73	43.66	4		20	Sexe	Femme		3.12	0.08	16.22	1	32
		Homme		80	56.34	94.27	16		20		Homme		96.88	83.78	99.92	31	32
	Catégorie d'âge	Adolescent		65	40.78	84.61	13		20	Catégorie d'âge	Adolescent		59.38	40.64	76.3	19	32
Adulte			35	15.39	59.22	7	20	Adulte			40.62	23.7	59.36	13	32		
<b>Caractéristiques autistiques</b>								<b>Caractéristiques autistiques</b>									
1	RBS-R		39.24	28.83	48.58	21.68	17	2	RBS-R		12.73	9.2	16.13	9.65	30		
	SRS	Total		118.4	108.15	128.3	22.13		20	SRS	Total		75.45	65.77	85.23	27.3	31
		SCI		96.45	88.65	104.25	18.2		20		SCI		61.81	53.3	69.77	22.5	31
		Maniérisme		21.95	19.25	24.55	5.92		20		Maniérisme		13.65	11.36	15.74	6.31	31
	CC2	Com. Gén.		23.69	17.46	30.15	12.02		13	CC2	Com. Gén.		34	24.72	41.92	17.04	14
		Inter. Soc.		-1	-4.08	2	5.46		12		Inter. Soc.		0.07	-3	2.93	6.07	14
	ADI-R	Inter. Soc.		11.9	9	15.1	5.3		10	ADI-R	Inter. Soc.		6.53	4.69	8.11	3.96	19
		Com. N. Verb.		6.7	4.6	8.7	3.47		10		Com. N. Verb.		3.32	2.16	4.42	2.69	19
		Com. Verb.		9.9	7.8	12.2	3.7		10		Com. Verb.		5.11	3.79	6.42	3.11	19
		Stér. Int. Res.		5.9	4.5	7.4	2.42		10		Stér. Int. Res.		4.21	3.26	5.11	2.02	19
An. Dev.			2.05	1.42	2.63	1.47	19	An. Dev.			3	2.57	3.43	1.2	30		
<b>Diagnosics psychiatriques</b>								<b>Diagnosics psychiatriques</b>									
1	Syndrome d'Asperger	absent		55	31.53	76.94	11	20	2	Syndrome d'Asperger	absent		59.38	40.64	76.3	19	32
		présent		45	23.06	68.47	9	20			présent		40.62	23.7	59.36	13	32
	Dépression isolée	absent		75	50.9	91.34	15	20		Dépression isolée	absent		81.25	63.56	92.79	26	32
		présent		25	8.66	49.1	5	20			présent		18.75	7.21	36.44	6	32
	Dépression récurrente	absent		85	62.11	96.79	17	20		Dépression récurrente	absent		90.62	74.98	98.02	29	32
		présent		15	3.21	37.89	3	20			présent		9.38	1.98	25.02	3	32
	Dysthymie	absent		90	68.3	98.77	18	20		Dysthymie	absent		84.38	67.21	94.72	27	32
		présent		10	1.23	31.7	2	20			présent		15.62	5.28	32.79	5	32
	Trouble bipolaire	absent		95	75.13	99.87	19	20		Trouble bipolaire	absent		93.75	79.19	99.23	30	32
		présent		5	0.13	24.87	1	20			présent		6.25	0.77	20.81	2	32
	Trouble panique avec Agoraphobie	absent		85.71	57.19	98.22	12	14		Trouble panique avec Agoraphobie	absent		92.59	75.71	99.09	25	27
		présent		14.29	1.78	42.81	2	14			présent		7.41	0.91	24.29	2	27
	Trouble panique isolé	absent		92.86	66.13	99.82	13	14		Trouble panique isolé	absent		92.31	74.87	99.05	24	26
		présent		7.14	0.18	33.87	1	14			présent		7.69	0.95	25.13	2	26
	Agoraphobie isolée	absent		78.57	49.2	95.34	11	14		Agoraphobie isolée	absent		85.19	66.27	95.81	23	27
		présent		21.43	4.66	50.8	3	14			présent		14.81	4.19	33.73	4	27
	Anxiété sociale	absent		57.14	28.86	82.34	8	14		Anxiété sociale	absent		55.56	35.33	74.52	15	27
		présent		42.86	17.66	71.14	6	14			présent		44.44	25.48	64.67	12	27

mu : moyenne ; % : pourcentage ; IC 2,5 % : borne à 2,5 % de l'intervalle de confiance ; IC 97,5 % : borne à 97,5 % de l'intervalle de confiance ; sigma : écart type ; n : nombre d'observations pour le niveau. N : nombre total d'observations ; SCI : socialisation, communication, interaction ; Com. Gén. : communication générale ; Inter. Soc. : interactions sociales ; Com. N. Verb. : communication non verbale ; Com. Verb. : communication verbale ; Stér. Int. Res. : stéréotypies et intérêts restreints ; An. Dev. : anomalies développementales ;

Au niveau des symptômes autistiques, nous observons de fortes différences pour les scores de la RBS-R, de la SRS, des sous-scores maniérisme et socialisation/communication/interactions de la SRS, des sous-scores interactions sociales, communication verbale, communication non verbale et intérêts restreints de l'ADI-R. Les antécédents de comorbidités psychiatriques ont des taux très similaires entre les clusters.

Nous avons représenté sur la Figure 22 les différences et les similitudes entre le cluster 1 et le cluster 2.

**Figure 22 : Schématisation des différences entre le cluster 1 et le cluster 2**



**Le cluster 1 et le cluster 2 ont en commun un âge moyen autour de 19 ans, d'avoir 2/3 d'adolescents, d'avoir 2/5 de sujets avec un syndrome d'Asperger, des niveaux moyens faibles d'anxiété et de dépression, d'avoir une présence faible de conduites agressive envers les proches et d'automutilations, une présence très faible de conduites suicidaires et une présence moyenne à faible d'antécédents d'anxiété sociale, de dépression isolée, de dépression récurrente, de dysthymie et d'agoraphobie isolée.**

**Le cluster 1 présente comme particularités d'avoir 1/5 de femme, d'avoir des niveaux moyens élevés d'irritabilité, d'hyperactivité et de léthargie, d'avoir une présence faible**



**d'agressivité envers les étrangers et d'avoir des niveaux moyens élevés d'altération des interactions sociales, d'intérêts restreints, de comportements stéréotypés et d'altération de la communication.**

**Le cluster 2 présente comme particularités de n'avoir quasiment que des hommes, d'avoir des niveaux moyens faibles d'irritabilité, d'hyperactivité et de léthargie, d'avoir une présence modérée d'agressivité envers les étrangers et d'avoir des niveaux moyens modérés d'altération des interactions sociales, d'intérêts restreints, de comportements stéréotypés et d'altération de la communication.**

La recherche de différences statistiquement significatives entre le cluster 1 et le cluster 2 confirme les constatations faites lors de l'analyse descriptive. Pour les variables quantitatives, les résultats sont présentés dans le Tableau 15 et font apparaître des différences significatives et importantes entre les sous-scores irritabilité ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,75$ ), léthargie ( $p < 0,001$ ,  $d = 2,45$ ) et hyperactivité ( $p < 0,001$ ,  $d = 2,53$ ) de l'ABC, la RBS-R ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,76$ ), la SRS ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,69$ ), les sous-scores communication/socialisation/interactions ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,65$ ) et maniérisme ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,35$ ) de la SRS et les sous-scores interactions sociales ( $p = 0,005$ ,  $d = 1,21$ ), communication non verbale ( $p = 0,01$ ,  $d = 1,14$ ), communication verbale ( $p = 0,001$ ,  $d = 1,45$ ) et anomalies développementales ( $p = 0,031$ ,  $d = -0,72$ ) de l'ADI-R.

**Tableau 15 : Comparaison des variables quantitatives entre les clusters**

<b>Variabes</b>	<b>N</b>	<b>Méthode</b>	<b>d de Cohen</b>	<b>p</b>
HARS	52	Wilcoxon	-0,19	0,535
HDRS	52	Wilcoxon	-0,22	0,599
ABC Irritabilité	52	Wilcoxon	1,75	<b>&lt; 0,001</b>
ABC Léthargie	52	Wilcoxon	2,45	<b>&lt; 0,001</b>
ABC Hyperactivité	52	Wilcoxon	2,53	<b>&lt; 0,001</b>
Age	52	Wilcoxon	-0,18	0,489
RBS-R	47	Wilcoxon	1,76	<b>&lt; 0,001</b>
SRS	51	Wilcoxon	1,69	<b>&lt; 0,001</b>
SRS SCI	51	Student	1,65	<b>&lt; 0,001</b>
SRS Maniérisme	51	Student	1,35	<b>&lt; 0,001</b>
CC2 Communication Générale	27	Student	-0,69	0,083
CC2 Interactions Sociales	26	Student	-0,18	0,643
ADI-R Interactions Sociales	29	Student	1,21	<b>0,005</b>
ADI-R Communication Non Verbale	29	Wilcoxon	1,14	<b>0,01</b>
ADI-R Communication Verbale	29	Student	1,45	<b>0,001</b>
ADI-R Intérêts Restreints	29	Student	0,78	0,055
ADI-R Anomalies Dévelop.	49	Wilcoxon	-0,72	<b>0,031</b>

N : nombre de sujets analysés ; p : degré de significativité ;

SCI : Socialisation, Communication, Interactions ; Anomalies Dévelop. : anomalies développementales ;

Pour les variables qualitatives, les résultats sont présentés dans le Tableau 16. Il n'y a aucun résultat significatif entre les deux groupes que cela soit pour les conduites agressives envers les proches, les conduites suicidaires ou les diagnostics de comorbidité psychiatriques. Cependant

pour le genre même si le degré de significativité représente juste une tendance à 0,066, il y a une association modérée (h de Cohen à -0,59) entre le genre et le fait d'appartenir à un cluster plutôt qu'à un autre. Elle s'exprime par le fait qu'il y a plus d'hommes en proportion dans le groupe 2.

**Tableau 16 : Comparaison des variables qualitatives entre les clusters**

Variables	N	Méthode	h de Cohen	p
<i>Agression Proches</i>	52	Chi <sup>2</sup>	0,05	0,16
<i>Agresssion Etrangers</i>	52	Fisher	-0,24	0,694
<i>Automutilation</i>	52	Chi <sup>2</sup>	-0,06	0,51
<i>Conduites Suicidaires</i>	52	Fisher	0	0,634
<i>Sexe</i>	52	Fisher	-0,59	<b>0,066</b>
<i>Catégorie d'âge</i>	52	Chi <sup>2</sup>	-0,3	0,685
<i>Asperger DSM-IV-TR</i>	52	Chi <sup>2</sup>	-0,19	0,756
<i>Dépression Isolée</i>	52	Fisher	-0,06	0,73
<i>Dépression Récurrente</i>	52	Fisher	0	0,664
<i>Dysthymie</i>	52	Fisher	-0,24	0,694
<i>Trouble Bipolaire</i>	52	Fisher	-0,12	1
<i>Trouble panique et Agoraphobie</i>	41	Fisher	0	0,596
<i>Trouble panique</i>	40	Fisher	-0,13	1
<i>Agoraphobie</i>	41	Fisher	-0,09	0,673
<i>Anxiété Sociale</i>	41	Chi <sup>2</sup>	-0,36	0,923

N : nombre de sujets analysés ; p : degré de significativité ;

SCI : Socialisation, Communication, Interactions ; NV : non verabale ; Anomalies

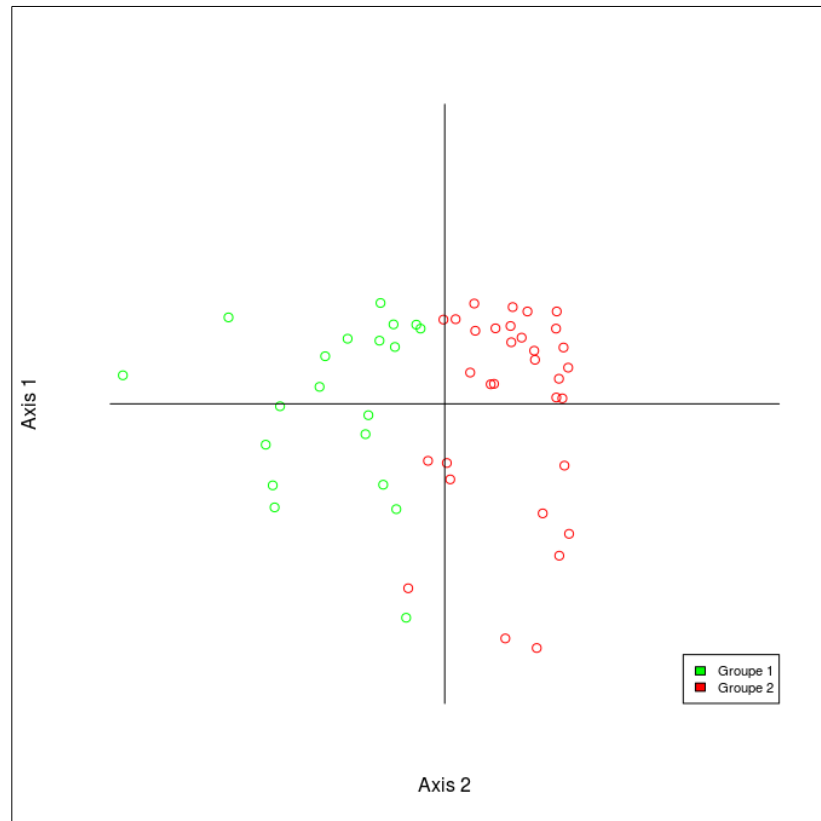
Dévelop. : anomalies développementales ;

**Nous retrouvons entre le cluster 1 et le cluster 2 une différence significative avec des tailles d'effet importantes pour les niveaux d'irritabilité, de léthargie, d'hyperactivité, de communication, d'altération des interactions sociales, de comportements stéréotypés et d'intérêts restreints.**

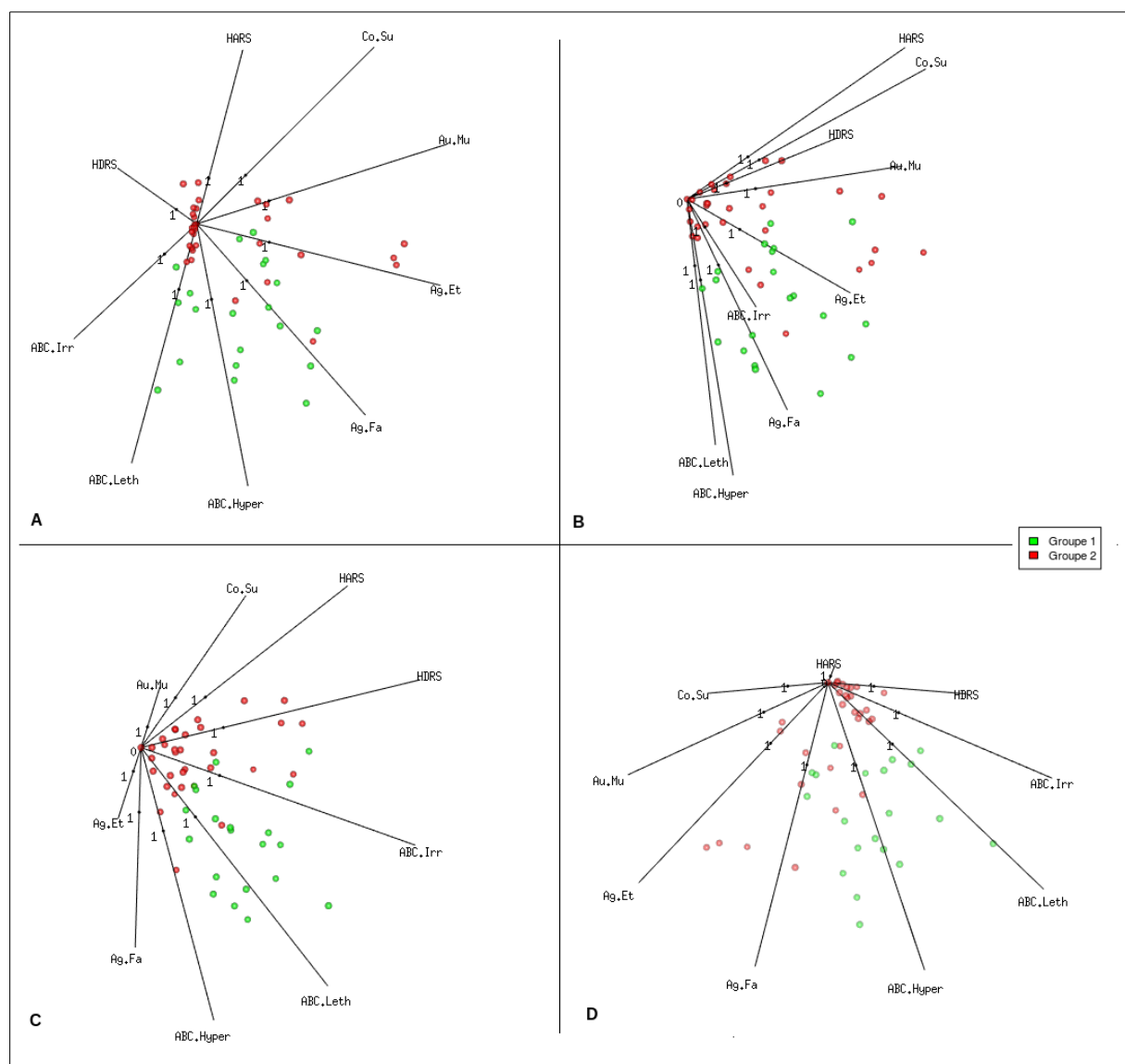
Pour finir, nous avons fait la représentation graphique des deux clusters dans un repère formé par les axes issus de l'analyse de Hill et Smith (Figure 23) et dans un repère aux coordonnées étoilées formées par les neuf variables représentant les perturbations émotionnelles (Figure 24). Dans ces deux figures, nous voyons en vert le cluster 1 et en rouge le cluster 2. Le cluster 1 est constitué de sujets très à gauche sur l'axe 1 de l'analyse de Hill et Smith et ses sujets ont donc des scores élevés pour les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC et ont des symptômes autistiques prononcés. Nous voyons que la grande majorité des sujets en rouge du cluster 2 se trouvent dans le cadre supérieur droit sur les axes de l'analyse de Hill et Smith et sont très proche de zéro dans le graphique aux coordonnées étoilées. Ces sujets sont ceux qui ont de faibles scores pour l'HARS, l'HDRS, les sous-scores irritabilité, léthargie et hyperactivité de l'ABC et qui n'ont ni conduites suicidaires, ni conduites agressives envers les proches et les étrangers. Il s'agit probablement des sujets n'ayant pas de perturbations émotionnelles. Nous voyons aussi qu'il y a environ 10 sujets rouges qui se trouvent très en bas sur l'axe 2 de l'analyse de Hill et Smith et

qui sont éloignées de zéro dans le graphique aux coordonnées étoilées. Ces sujets ont plutôt une faible expression de symptômes autistiques, peu de troubles du comportement représentés par l'ABC mais de haut niveau d'anxiété et de dépression.

**Figure 23 : Représentations des clusters sur les axes de l'analyse de Hill et Smith**



**Figure 24 : Représentation des clusters dans des coordonnées étoilées en fonction des perturbations émotionnelles et selon plusieurs points de vue**



Co.Su : Conduites suicidaires ; Au.Mu : Automutilation ; Ag.Et : Agression Etrangers ; Ag.Fa : Agression Proches ; ABC.Hyper : ABC hyperactivité ; ABC.Leth : ABC Léthargie ; ABC.Irr : ABC Irritabilité ;

Nous distinguons sur les représentations graphiques du cluster 1 et du cluster 2 que le cluster 2 pourrait être séparé en deux sous-groupes. Il y aurait un groupe de sujets avec des niveaux très faibles de dépression, d'anxiété, d'irritabilité, de léthargie, d'hyperactivité, de symptômes autistiques et une absence de comportements agressifs, d'automutilations et de conduites suicidaires. L'autre groupe aurait des niveaux d'anxiété et de dépression hauts et présenterait des comportements agressifs. Il aurait de plus de faibles niveaux de symptômes autistiques, d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité.

### 10.3. Discussion

Notre analyse par partitionnement des données retrouve un groupe d'individus avec un

TSA se distinguant des autres individus par des troubles du comportement avec un haut niveau d'hyperactivité, d'irritabilité et de léthargie. Ces sujets présentent des symptômes autistiques en plus grand nombre par rapport à aux autres sujets. Ils constituent un groupe consistant de participants ayant des perturbations émotionnelles.

Il y a quelques individus ayant un faible niveau d'expressivité des symptômes autistiques, peu de troubles du comportement, mais de hauts niveaux d'anxiété et de dépression. Il pourrait s'agir d'un deuxième groupe de sujets ayant une perturbation émotionnelle différente de celle du cluster 1 mais il n'a pu être détecté dans notre échantillon avec notre nombre de participants limité.

Un fait intéressant est que les antécédents de diagnostics psychiatriques des sujets au développement typique appliqués dans notre échantillon sont équivalents dans les deux clusters retrouvés alors que ces clusters sont très différents quant aux niveaux d'irritabilité, de léthargie, d'hyperactivité et aux symptômes autistiques.

Un autre fait intéressant est que le sous-score anomalies développementales de l'ADI-R est statistiquement différent entre les deux groupes. Ce sous-score ne concerne que la période précoce du développement avant 5 ans alors que tous nos sujets ont plus de 12 ans. Ceci constitue donc un argument pour dire qu'un niveau de trouble important à un stade très précoce peut prédire l'apparition de perturbation émotionnelle une à deux décades plus tard.

## **11. Discussion sur l'ensemble des analyses**

Le groupe sélectionné étant composé de sujets avec un TSA adultes et adolescents avec un plutôt bon niveau de communication, nos conclusions pourraient être extensibles à une large population de personnes avec un TSA.

Nous retrouvons une association positive entre les niveaux d'anxiété et de dépression. Cette association avait déjà été retrouvée chez des individus avec un TSA dans une étude de Quek et al. (Quek et al., 2012). Mais contrairement à cette étude, le niveau d'irritabilité n'est pas lié aux niveaux de dépression et d'anxiété. Notre hypothèse par rapport à la non-reproductibilité du résultat vient de la méthodologie employée dans notre étude qui fait qu'une partie des mesures est faite par l'examineur avec le sujet et une autre partie par son entourage et que leurs perceptions peuvent être différentes. L'étude de Quek et al. se basait pour toutes les dimensions sur de l'auto-évaluation contrairement à notre travail qui se base sur l'évaluation par les proches et par le clinicien.

L'étude de l'agrégation recoupe l'étude de l'association bivariée que cela soit pour les relations entre les variables représentant les perturbations émotionnelles ou pour les symptômes autistiques. Elle nous donne de plus une idée plus globale des relations ce qui nous permet de déterminer que certains sujets ont à la fois de hauts niveaux de dépression, d'irritabilité, d'anxiété,

des conduites agressives et des conduites suicidaires. Ce type d'approche n'a à notre connaissance jamais été effectué dans notre thématique et nous n'avons donc pas de points de comparaison.

Le partitionnement des données permet encore une fois de recouper nos résultats. Il laisse apparaître un groupe avec de forts troubles du comportement et des symptômes autistiques accentués. L'analyse graphique suggère que l'autre groupe pourrait être séparé entre des sujets sans perturbations émotionnelles et des sujets avec des hauts niveaux d'anxiété et de dépression et de l'agressivité. Dans la littérature il y a des exemples d'analyse par partitionnement de données pour différencier des sous-groupes en fonction des symptômes autistiques. Ces analyses ont été faites avec des techniques n'intégrant pas des variables qualitatives et quantitative comme celle que nous avons utilisé (Eaves, Ho, & Eaves, 1994; Roux et al., 1995; Verté et al., 2006). Mais l'analyse de cluster est à notre connaissance inédite pour notre sujet d'intérêt et nous ne pouvons comparer nos travaux à d'autres.

Nous pouvons rapprocher nos résultats de l'approche conceptuelle trans-diagnostique incluant l'anxiété, la dépression et la colère que Weiss a proposé dans une prise en charge en psychothérapie (Weiss, 2014). Il est intéressant de voir que l'approche en soins, confrontée à des réalités cliniques, a pris de l'avance sur l'étude scientifique pour envisager les perturbations émotionnelles dans le TSA.

Devant l'ensemble des éléments évoqués, nous faisons l'hypothèse de possibles profils symptomatiques pour les perturbations émotionnelles des sujets avec un TSA. Le premier profil serait le *trouble comportemental et émotionnel généralisé des sujets avec un TSA* et il se caractériserait par la présence de symptômes dépressifs, d'anxiété, d'irritabilité, d'hyperactivité, d'agressivité et de troubles du comportement. Le second profil serait le *trouble anxio-dépressif des sujets avec un TSA* et il se caractériserait par la présence de symptômes dépressifs, anxieux et de l'agressivité.

Les résultats de l'analyse de Hill et Smith et du partitionnement de données ont été présentés aux journées nationales des centres de ressources autisme les 26 et 27 mai 2016 à Arcachon sous forme d'affiche (voir Annexe G. page I:11).

## **Points Clés de la Partie 3**

- **L'échantillon sur lequel porte nos analyses comporte 52 sujets avec un TSA adolescents et adultes et qui sont en grande majorité du genre masculin.**
- **Les sujets sélectionnés présentent une expressivité importante des symptômes autistiques que cela soit sur les stéréotypies et intérêts restreints ou sur l'altération des interactions sociales mais avec un niveau de communication correct.**
- **Il existe des relations entre les niveaux de dépression, d'anxiété, les conduites suicidaires, les conduites agressives envers les proches et les antécédents de dysthymie et de trouble panique avec agoraphobie.**
- **L'âge est un facteur relié aux niveaux d'anxiété et de dépression.**
- **Les niveaux d'irritabilité, d'hyperactivité et de léthargie ne sont pas associés avec les niveaux de dépression et d'anxiété mais sont liés positivement à l'expressivité des symptômes autistiques.**
- **Les niveaux d'irritabilité, d'hyperactivité et de léthargie d'un côté et les niveaux de dépression, d'anxiété et les conduites agressives envers les proches et de manière faible le niveau d'irritabilité d'un autre côté s'agrègent.**
- **Le premier agrégat est significativement en relation avec l'importance de l'expressivité des symptômes autistiques.**
- **Certains sujets se trouvent à l'intersection des deux agrégats qui est une zone où les conduites suicidaires et les conduites agressives envers les proches se retrouve aussi.**
- **L'analyse par partitionnement de données retrouve un groupe de 20 participants et un groupe de 32 participants.**
- **Il y a des différences significatives entre les deux groupes avec des plus hauts niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité et une expressivité des symptômes autistiques plus élevés dans le premier groupe.**
- **Ces groupes ne se différencient pas quant à leurs caractéristiques démographiques et à leurs antécédents de comorbidités psychiatriques.**
- **Graphiquement, nous notons que quelques sujets du deuxième groupe ont tendance à être différents des autres avec des plus hauts niveaux d'anxiété, de dépression et plus d'agressivité.**

- Nous faisons l'hypothèse qu'il y a des profils symptomatiques de perturbations émotionnelles. L'ensemble des caractéristiques du groupe 1 serait le *trouble comportemental et émotionnel généralisé des sujets avec un TSA* et les quelques sujets du groupe 2 avec de hauts niveaux de dépression, d'anxiété et d'agressivité serait le *trouble anxio-dépressif des sujets avec un TSA*.



# **Partie 4 : Approche par Modélisation**

Après avoir exploré la littérature et la cohorte InFoR Autism, nous voulions intégrer tous les éléments dans un modèle le plus cohérent possible. Comment les possibles entités cliniques, que sont le trouble comportemental et émotionnel généralisé et le trouble anxio-dépressif des sujets ayant un TSA, s'intègrent-ils avec les facteurs de risque ? Sur quels éléments pourrions-nous baser les psychothérapies ?

## **12. Modélisations des Perturbations Émotionnelles dans le Trouble du Spectre de l'Autisme**

### **12.1. Motivations**

L'ensemble des concepts évoqués durant l'analyse de la littérature et notre travail de recherche est conséquent et leur articulation est complexe. L'approche par la modélisation présente de nombreux avantages pour répondre à cette problématique. Elle apporte un support visuel dans lequel il est possible de faire apparaître l'essentiel des concepts et des éléments importants ainsi que leur intrication. Elle permet de participer à la représentation de l'évolution des états émotionnels dans le temps. Elle participe à la réflexion sur l'absence de certains éléments déclencheurs ou l'absence d'explication pour la relation entre deux éléments. Elle mène à penser aux liens entre deux éléments. Le processus de construction de la modélisation amène à formuler des hypothèses complémentaires et à projeter de nouvelles recherches.

### **12.2. Objectif**

Notre objectif est de réaliser une modélisation englobant et articulant les différents concepts qui semblent être impliqués dans les perturbations émotionnelles du sujet avec un TSA selon notre travail dans les parties 1 et 3.

### **12.3. Méthodologie**

Pour réaliser notre modélisation, nous nous sommes basés sur les éléments retrouvés dans l'analyse de la littérature de la partie 1 (notamment de la section 3 page 40) et sur les résultats des analyses de la cohorte InFoR Autism décrits dans la partie 3 (confer page 55). Nous avons plus particulièrement ciblé les informations sur les relations entre les différentes variables influençant l'apparition de perturbations émotionnelles chez les individus avec un TSA.

Dans le but de réaliser une modélisation traitant de tous les aspects, nous avons utilisé deux techniques complémentaires entre elles.

Dans un premier temps, nous avons conçu une modélisation de type entités-associations

(Chen, 1976). Ce type de modélisation permet d'explorer comment un événement en entraîne un autre qui en entraîne lui-même un troisième. Dans cette modélisation, les concepts sont nommés selon l'usage « entités » et les relations entre les concepts sont nommées « associations ». Un concept peut avoir des caractéristiques qu'on nommera « attributs ». Ce type de modélisation a été inventé et est très utilisé dans le domaine des bases de données informatiques car il permet d'aborder des concepts en très grand nombre et de gérer leurs relations en utilisant le minimum d'espace de stockage. Ce type de modélisation répond à des usages très normés ce qui permet à un grand nombre de personnes de pouvoir les comprendre et les reprendre facilement. Les entités sont représentées par des rectangles, les attributs par des ovales et les associations par des losanges. Les éléments sont reliés par des traits qui sont associés à des indices de type « 1:1 » ou « 0:N » représentant quantitativement les associations. Le premier chiffre donne la quantité minimale et le deuxième la quantité maximale. Par exemple, une entité « virus A » peut avoir une association « contaminer » une entité « sujet ». Cette action « contaminer » peut avoir eu lieu aucune fois ou un nombre N de fois « 0:N ». L'entité « virus » peut avoir un attribut « taille » et un attribut « sous type ».

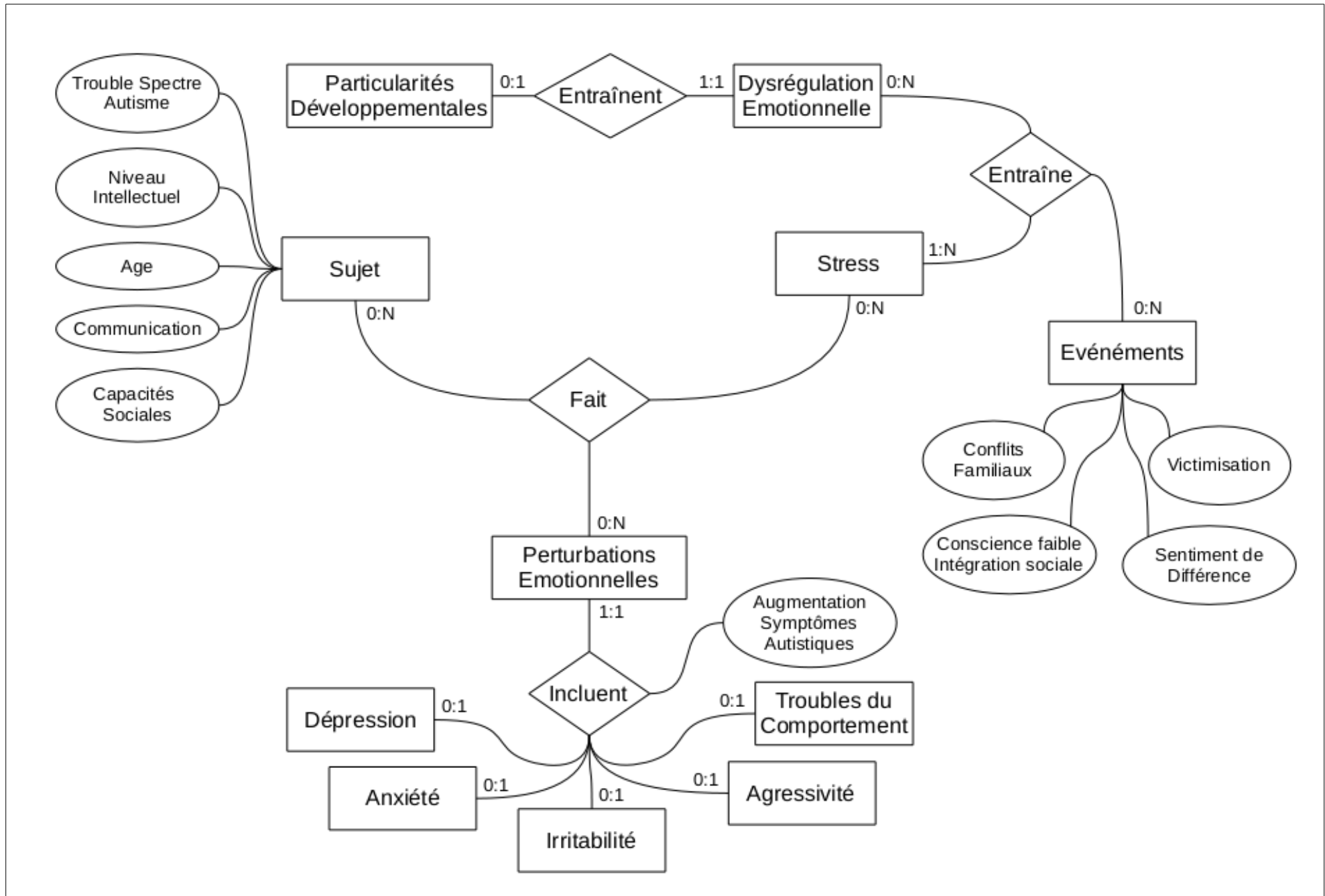
Dans un deuxième temps, nous avons utilisé un diagramme d'état tel qu'il a été défini par Harel (Harel, 1987). Ce type de modélisation permet de regrouper des états se métamorphosant à l'intérieur de systèmes qui co-évoluent. Par exemple, cette approche permet de définir un système « maladie » dans lequel il y a un état « pas malade » pouvant évoluer vers un état « malade ». En fonction de la maladie, le sous-état « maladie A » ou « maladie B » sera activé. Il y a juxtaposé à ce système, un autre système « activité professionnelle » où il y a un état « travaille » et un état « en arrêt maladie ». Les transitions entre états se font en fonction soit d'un événement, soit d'un paramètre, soit de la réception d'un message. Il y a une sortie de l'état « malade » vers l'état « pas malade » quand la maladie est guérie en fonction d'un paramètre « temps ». La rentrée dans l'état « malade » et dans le sous-état « maladie A » se fait suite à l'événement « j'ai rencontré le virus A ». Lorsqu'il y a une entrée dans l'état « malade », le message « je suis tombé malade » est envoyé. Quand il y a une entrée dans l'état « pas malade », le message « je suis guéri » est envoyé. Il y a transition entre les états « travaille » et « en arrêt maladie » en fonction de la réception des messages « je suis tombé malade » et « je suis guéri ». Les systèmes sont représentés par des rectangles, les états par des rectangles à coins arrondis, les messages par des bulles de BD (envoyés en blanc, reçus en gris), les paramètres par une étoile à 8 branches et les événements par des triangles. Les états sont reliés par des flèches et inclus à l'intérieur de systèmes. Des sous-systèmes n'ayant pas de rapports entre eux sont séparés par un double trait signifiant leur orthogonalité.

## **12.4. Modélisation de type Entités-Associations**

Nous pouvons observer la Figure 25 sur laquelle nous avons représenté notre modélisation de type entités-associations. Nous avons représenté une entité « particularités développementales » pouvant entraîner une entité « dysrégulation émotionnelle ». Cette entité « dysrégulation émotionnelle » et la survenue d'une entité « événements » de vie peuvent être liées à une entité « stress ». Ces deux premières entités peuvent être présentes 0 ou N fois. Ainsi les trois entités forment un triptyque non obligatoire. L'entité « dysrégulation émotionnelle » peut entraîner l'entité « stress » en l'absence de l'entité « événements ». De la même manière entité « événement » peut entraîner l'entité « stress » en l'absence de l'entité « dysrégulation émotionnelle ». L'effet combiné des entités « dysrégulation émotionnelle » et événements de vie est considéré comme cumulatif dans l'apparition de l'entité « stress ». Les attributs retenus pour l'entité « événements » sont les « conflits familiaux », la « conscience d'une faible intégration sociale », le « sentiment de différence » et la « victimisation ». Nous avons ensuite représenté l'entité « sujet » qui a pour attributs le fait d'être « TSA », le « niveau intellectuel », l'« âge », les capacités de « communication » et les « capacités sociales ». L'entité « sujet » peut être associé 0 ou N fois à l'entité « stress » et faire 0 ou N fois une entité « perturbations émotionnelles ». Nous pouvons observer dans le bas de la figure, que la « perturbations émotionnelles » inclut un ensemble d'entités qui sont ici des symptômes, qui sont de présence non obligatoire. Ces entités sont la « dépression », l'« anxiété », l'« irritabilité », les « troubles du comportement » et l'« agressivité ». Les « symptômes autistiques » sont un attribut de l'association entre les entités « perturbations émotionnelles » et les entités représentant les symptômes.

**Nous avons modélisé un sujet qui pourrait à certains moments souffrir d'une perturbation émotionnelle. La présence de niveaux élevés de stress chez ce sujet favoriserait l'apparition de cette perturbation émotionnelle. Le niveau de stress pourrait dépendre de la survenue d'événements de vie impactant négativement le sujet et de la capacité du sujet à réguler ses émotions (survenant notamment après l'événement de vie). Les perturbations émotionnelles incluraient un panel de symptômes parmi la dépression, l'anxiété, l'irritabilité, l'agressivité et des troubles du comportement et s'accompagneraient d'une augmentation des symptômes autistiques.**

Figure 25 : Modèle entités-associations des perturbations émotionnelles dans le TSA



## **12.5. Modélisation en Diagramme d'Etat**

Nous pouvons observer notre diagramme d'état dans la Figure 26. Il y a un système global constitué par le sujet. Il comporte un sous-système « trouble », un sous-système « symptômes » et un sous-système « contexte » pour contexte du sujet. Le sous-système « symptômes » est divisé en 2 sous-ensembles, l'un concentrant les symptômes émotionnels et comportementaux et l'autre les symptômes autistiques.

Dans le sous-système « trouble », l'état d'entrée est « pas de comorbidités ». Cet état change pour l'état « perturbations émotionnelles » à la réception du message « symptômes ». La rentrée dans cet état « perturbations émotionnelles » déclenche le message « perturbations émotionnelles ». Si une fois dans l'état « perturbations émotionnelles », il y a un ensemble complet de symptômes signifiés par les messages « dépression », « anxiété », « irritabilité », « agressivité » et « troubles du comportement », le sous-état « trouble comportemental et émotionnel généralisé » est activé. Si une fois dans l'état « perturbations émotionnelles », il y a un sous-ensemble de symptômes signifié par les messages « dépression », « anxiété » et « agressivité », le sous-état « trouble anxio-dépressif » est activé. Ces deux sous-états sont les propositions de troubles que nous avons faites pour décrire les profils de perturbations émotionnelles en fonction des symptômes chez les sujets avec un TSA (confer section 11 page 96). Le retour à l'état « pas de comorbidité » se fait à la réception du message « disparition des symptômes ».

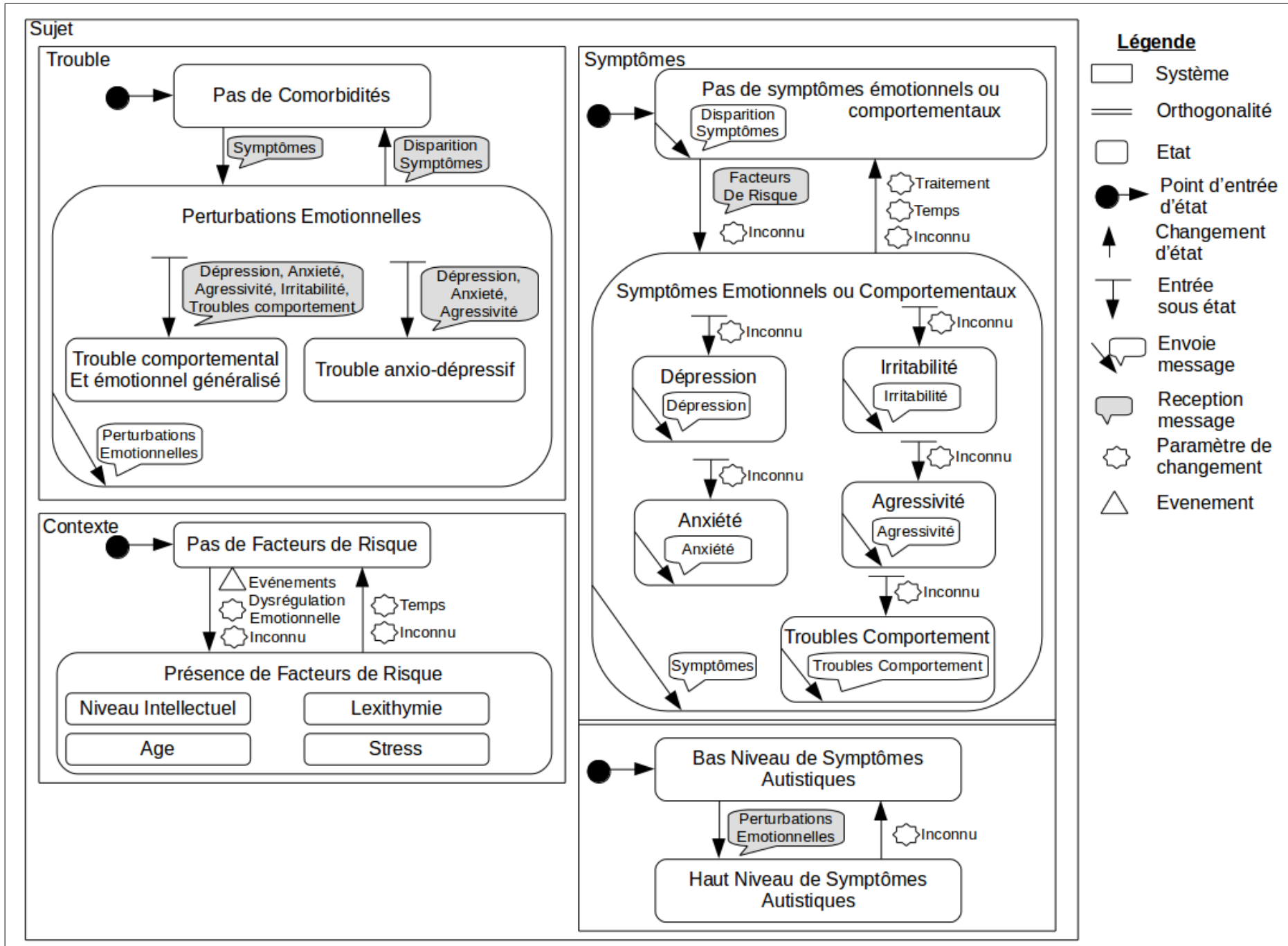
Dans le sous-système « symptômes », le point d'entrée dans le premier sous ensemble est « pas de symptômes émotionnels ou comportementaux ». La transition vers l'état « symptômes émotionnels ou comportementaux » se fait sur la réception du message « facteurs de risque » et un paramètre non connu. Le retour à l'état « pas de symptômes émotionnels ou comportementaux » se fait en fonction du « traitement », du « temps » et d'un paramètre inconnu. L'entrée dans l'état « symptômes émotionnels ou comportementaux » crée le message « symptômes » et l'entrée dans l'état « pas de symptômes émotionnels ou comportementaux » crée le message « disparition des symptômes ». Les entrées dans les sous-états « dépression », « anxiété », « irritabilité », « agressivité » et « troubles comportement » se fait en fonction de paramètres inconnus. Dans le deuxième sous ensemble, l'état initial est « bas niveau de symptômes autistiques » et le passage vers l'état « haut niveau de symptômes autistique » se fait à la réception du message « perturbations émotionnelles ». Le retour se fait selon un paramètre inconnu.

Le sous-système « facteur de risque » comporte un état initial « pas de facteur de risque » qui en fonction d'« événement », en fonction du paramètre « dysrégulation émotionnelle » et en fonction d'un paramètre inconnu, devient l'état « présence de facteurs de risque ». Les « événements » sont les événements de vie à impact négatif sur le sujet. Le retour à l'état initial se

fait en fonction d'un paramètre « temps » et d'un paramètre inconnu. Dans l'état « présence de facteurs de risque », il y a les sous-états « niveau intellectuel », « âge », « lexithymie » et « stress ».

**Un sujet pourrait avoir un contexte défavorable quand il présenterait une dysrégulation émotionnelle et lorsqu'il vivrait des événements à impact négatif sur lui. En présence de ces facteurs et d'autres facteurs inconnus, des facteurs de risque de perturbations émotionnelles apparaîtraient. Ces facteurs de risque et d'autres éléments inconnus entraîneraient des symptômes tels la dépression, l'anxiété, l'irritabilité, l'agressivité et des troubles du comportement. En présence des symptômes, il surviendrait une perturbation émotionnelle et en présence d'une perturbation émotionnelle, il y aurait plus de symptômes autistiques.**

Figure 26 : Diagramme d'état des perturbations émotionnelles dans le TSA



## **12.6. Discussion**

La modélisation de type entités-associations permet de fusionner tout un ensemble de résultats présentés dans la littérature. Elle permet de supposer des enchaînements de causes. Ces suppositions doivent être pondérées par les faiblesses méthodologiques abordés dans ce travail. Nous pouvons discuter que dans cet enchaînement, l'entité « dysrégulation émotionnelle » et l'entité « stress » semblent intuitivement les plus accessibles à la psychothérapie. Ceci confirme le besoin d'accompagnement thérapeutique dès l'émergence des symptômes émotionnels (dépression, anxiété, irritabilité, agressivité, troubles du comportement) et d'un travail spécifique de la gestion du stress. Les événements de vie sont quant à eux, a priori, difficilement contrôlables. Cependant, la connaissance de ces événements de vie permettrait de les rechercher systématiquement lors du suivi et d'aider le sujet à mieux gérer leur impact négatif.

Le diagramme d'état permet d'illustrer les concepts hypothétiques de trouble comportemental et émotionnel généralisé des sujets avec un TSA et de trouble anxio-dépressif des sujets avec un TSA que nous avons proposé. Il permet aussi de se rendre compte que la plupart des changements d'état se font en fonction de paramètres qui nous sont inconnus et demandent d'être éclaircis par de futures recherches.

Le principal écueil de ce travail de modélisation est que les éléments ont été initialement considérés dans des sous ensembles réduits. Le fait de tous les rassembler, comme nous l'avons fait, expose au risque de la perte de validité dans un contexte plus large des données intégrées dans le modèle. Un autre facteur que nous n'avons pas considéré est l'importance des effets. Ainsi un facteur de risque peut avoir un effet très important ou bien minime dans l'apparition d'une maladie. L'intégration de l'importance des effets est difficile dans une schématisation.

Les deux types de modèles utilisés s'accordent bien à l'utilisation qui en est faite dans cette section. Ils permettent de mieux représenter la nature des perturbations émotionnelles et les facteurs les ayant favorisés. Ils illustrent la question des liens intuitifs et des possibles axes de prise en charge. Ils suggèrent de plus de promouvoir des recherches plus focales sur les liens et les facteurs de risque. Ils sont de plus modifiables et peuvent être ajustés à de nouvelles données.

Par le fait de se baser sur les éléments précédemment recueillis, notre approche est contrainte à n'utiliser que les concepts étudiés. Elle dépend des choix faits lors des études en termes d'échelles, de questions posées et de résultats présentés. Cette dépendance présente tout de même l'avantage que des éléments tangibles supporte notre modélisation et qu'elle ne repose pas sur de pures spéculations. L'utilisation de concepts en nombre limités simplifie le phénomène étudié. Il y a pour avantage de rendre le phénomène plus compréhensible et appréhendable mais il y a l'inconvénient d'avoir des explications imparfaites et critiquables.



## **Points Clés de la Partie 4**

- **Le modèle entités-associations bien que conçu pour le domaine de l'informatique s'applique bien à la description de l'enchaînement des événements conduisant aux perturbations émotionnelles.**
- **La création d'une modélisation entités-associations met en perspective que parmi les facteurs de risque des perturbations émotionnelles, le stress et la dysrégulation émotionnelle sont les deux éléments les plus accessibles à la psychothérapie.**
- **La modélisation entités-associations suggère aussi de rechercher régulièrement les événements de vie stressants pour aider le sujet à les surpasser.**
- **Le diagramme d'état met en évidence que l'apparition de symptômes dépressifs, anxieux, d'irritabilité et d'agressivité n'est pas explicable par les données dont nous disposons. Pourquoi certains symptômes apparaissent-ils plutôt que d'autres. Y a-t-il des déterminants particuliers. Ceci suggère de mener une recherche pour déterminer pour quelles raisons un symptôme s'exprime.**
- **Des recherches complémentaires sont nécessaires pour préciser la temporalité des facteurs de risque des perturbations émotionnelles.**

# Conclusion

De nombreux éléments suggèrent, que chez les sujets avec un TSA, les perturbations émotionnelles s'expriment de manières différentes que chez les sujets typiques. Les troubles de l'humeur et anxieux présentent de nombreuses atypicités dans les symptômes retrouvés (Magnuson & Constantino, 2011; Vannucchi et al., 2014). Ces atypicités dans les symptômes font que les diagnostics se recourent. Par exemple, les sujets avec un épisode dépressif présentent une agressivité et une irritabilité et les sujets avec un trouble bipolaire présentent plutôt des épisodes mixtes avec des caractéristiques dysphoriques, de l'irritabilité, de l'agitation et de l'agressivité. Dans les approches dimensionnelles, les symptômes d'anxiété, de dépression et d'irritabilité sont liés entre eux (Quek et al., 2012). Devant ce chevauchement possible des symptômes et des diagnostics, l'utilisation du concept de perturbations émotionnelles pourrait être étendu. Il pourrait désigner la présence de symptômes thymiques, anxieux et de troubles du comportement chez les sujets avec un TSA dans des situations où le profil diagnostique rend difficile le diagnostic. Ce concept pourrait jouer le rôle d'une catégorie diagnostique pouvant peut-être s'adapter mieux aux particularités d'expression des troubles anxieux et de l'humeur chez les sujets TSA. Nous pourrions parler de *perturbations émotionnelles des sujets avec un TSA*.

L'étude des profils d'expression des symptômes anxieux et thymiques chez les sujets TSA permet de tester l'utilité du concept de perturbations émotionnelles des sujets avec un TSA et de mieux préciser ses limites. Elle permet de voir si les profils symptomatiques sont congruents aux définitions des troubles anxieux ou de l'humeur. L'étude de ces profils d'expression symptomatiques rend possible la réflexion sur l'homogénéité des groupes de sujets et de définir des profils récurrents. Le résultat de nos analyses suggère qu'il y aurait probablement, à l'intérieur de la catégorie des *perturbations émotionnelles des sujets avec un TSA*, deux profils de sujets. Ces profils tiennent compte de la co-occurrence d'anxiété, de dépression, d'irritabilité, d'agressivité et de troubles du comportement. Le premier profil pourrait être qualifié de *trouble comportemental et émotionnel généralisé des sujets avec un TSA*. Il se caractériserait par la présence de symptômes de dépression, d'anxiété, d'agressivité, d'irritabilité et des troubles du comportement. Ce profil serait a priori repéré par l'entourage du sujet avec un TSA. Peut-être qu'il y aurait une réflexion à avoir sur le recouvrement entre ce profil et les comportements problématiques tels qu'ils sont décrits par les recommandations de la HAS et de la NICE (Haute Autorité de Santé & Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux, 2012; National Institute for Health and Care Excellence, 2013). Le deuxième profil pourrait être qualifié de *trouble anxio-dépressif des sujets avec un TSA*. Il se caractériserait par des symptômes dépressifs, anxieux et une agressivité. Ces symptômes seraient peu repérés par l'entourage.

Nous avons trouvé que le niveau d'anomalies développementales précoces étaient associées significativement au groupe issu de l'analyse de partitionnement de données avec de hauts niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivité. Est-ce que les anomalies développementales précoces prédisent l'apparition de perturbations émotionnelles ? Notre seul résultat ne peut permettre de le dire. Est-ce que les sujets qui auraient au long cours une forte expressivité de symptômes autistiques seraient prédisposés aux perturbations émotionnelles ? Nous ne pouvons pas non plus répondre à cette question. Enfin, se pourrait-il que les anomalies développementales précoces soient un marqueur d'un problème développemental au niveau émotionnel très précoce qui serait ensuite en cause dans la genèse de la dysrégulation émotionnelle et des perturbations émotionnelles ?

L'apparition de perturbations émotionnelles est liée a priori à la dysrégulation émotionnelle. Elle rendrait la gestion des événements de vie plus compliquée pour les sujets avec un TSA (Magnuson & Constantino, 2011). Les psychothérapies pourraient particulièrement insister sur la régulation émotionnelle dans la prise en charge des sujets avec un TSA dans un but prophylactique et dans un but thérapeutique. Tout en appliquant l'adaptation de la forme des interventions comme cela est recommandé par la HAS, les objectifs des traitements pourraient être complétés. Des programmes pourraient inclure l'ensemble des dimensions comme le propose Weiss dans une approche transdiagnostique en TCC (Weiss, 2014).

Au niveau pratique, notre travail suggère que, lors de l'apparition de troubles du comportement ou d'agressivité, il serait important de rechercher en plus de pathologies non psychiatriques ou de facteurs déclencheurs, des symptômes anxieux et dépressifs associés. La recherche de ces symptômes pourrait permettre de mettre en place l'approche thérapeutique la plus adaptée.

## Perspectives

Afin de progresser dans la compréhension des perturbations émotionnelles chez les personnes avec un TSA, il est nécessaire de poursuivre les travaux de recherche. Il serait en effet important de répliquer nos résultats sur les profils symptomatiques. Ces répliques pourraient se faire dans des études dédiées, avec des outils à la fois d'hétéro et d'auto évaluations adaptées aux sujets avec un TSA. Certains travaux pourraient aussi se faire en vie réelle sur des périodes de plusieurs semaines grâce à la technique de l'« Ecological Momentary Assessment » (Stone & Shiffman, 1994). Cette technique consiste à poser des questionnaires plusieurs fois par jour, de manière automatique, sur des téléphones portables tactiles. Une étude longitudinale d'individus avec un TSA pourrait permettre l'identification plus précise des facteurs de risque des perturbations émotionnelles et de proposer des interventions ciblées de prévention. Avec de nouvelles données, les deux profils possibles que nous avons décrits pourraient être plus précisément définis et cela pourrait permettre l'établissement de critères diagnostiques. En présence de critères définis, il y aurait la possibilité d'étudier les différents programmes de psychothérapie et les différents médicaments pour adapter au mieux la prise en charge. Les résultats des différentes approches pourraient être combinés dans des modélisations permettant de tester de nouvelles hypothèses non pas in vivo ou in vitro mais « in silico » par des simulations informatiques. Ainsi, le domaine des perturbations émotionnelles offre une multitude de possibilités de recherches avec de nombreux progrès probables pour la prise en charge des sujets avec un TSA.

# Références

- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé. (2000). Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Consulté à l'adresse [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations)
- Agency for Healthcare Research and Quality. (s. d.). National Guideline Clearinghouse. Consulté 1 janvier 2016, à l'adresse <http://www.guideline.gov/browse/index.aspx?alpha=A>
- Alder, D., & Murdoch, D. (s. d.). *rgl: 3D Visualization Using OpenGL*. Consulté à l'adresse <https://CRAN.R-project.org/package=rgl>
- Aman, M. G., Lam, K. S. L., & Collier-Crespin, A. (2003). Prevalence and Patterns of Use of Psychoactive Medicines Among Individuals with Autism in the Autism Society of Ohio. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(5), 527-534.  
<https://doi.org/10.1023/A:1025883612879>
- Aman, M. G., Singh, N. N., Stewart, A. W., & Field, C. J. (1985). The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency*, 89(5), 485-491.
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (second edition)* (2nd éd.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (Éd.). (1998). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV ; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96* (4. ed., 7. print). Washington, DC.
- American Psychiatric Association (Éd.). (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR* (4th ed., text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (Éd.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). Washington, D.C: American Psychiatric Association.

- American Psychiatric Association. (s. d.). American Psychiatric Association Practice Guidelines.  
 Consulté 1 janvier 2016, à l'adresse <http://psychiatryonline.org/guidelines>
- American Psychiatric Association, & Guelfi, J. D. (1996). *DSM-IV: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Paris: Masson.
- Anagnostou, E., Zwaigenbaum, L., Szatmari, P., Fombonne, E., Fernandez, B. A., Woodbury-Smith, M., ... Scherer, S. W. (2014). Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 186(7), 509-519. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121756>
- Badoud, D., Chanal, J., Van der Linden, M., Eliez, S., & Debbané, M. (2011). [Validation study of the French schizotypal personality questionnaire in a sample of adolescents: a confirmatory factor analysis]. *L'Encéphale*, 37(4), 299-307. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.08.017>
- Béhérec, L., Quilici, G., Rosier, A., Gerardin, P., Champion, D., & Guillin, O. (2014). [Pharmacological treatments in patients with pervasive developmental disorders: A review]. *L'Encéphale*, 40(2), 188-196. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.01.014>
- Bent, S., & Hendren, R. L. (2015). Complementary and Alternative Treatments for Autism Part 1: Evidence-Supported Treatments. *AMA Journal of Ethics*, 17(4), 369. <https://doi.org/10.1001/journalofethics.2015.17.4.sect1-1504>
- Billstedt, E., Gillberg, I. C., Gillberg, C., & Gillberg, C. (2005). Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(3), 351-360.
- Bishop, D. V. M. (1998). Development of the Children's Communication Checklist (CCC): A Method for Assessing Qualitative Aspects of Communicative Impairment in Children. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 39(06), 879-891. <https://doi.org/null>
- Bishop-Fitzpatrick, L., Mazefsky, C. A., Minshew, N. J., & Eack, S. M. (2015). The Relationship between Stress and Social Functioning in Adults with Autism Spectrum Disorder and without Intellectual Disability. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 8(2), 164-173. <https://doi.org/10.1002/aur.1433>
- Blais, F. C., Gendron, L., Mimeault, V., & Morin, C. M. (1997). [Evaluation of insomnia: validity of 3 questionnaires]. *L'Encéphale*, 23(6), 447-453.

- Brentani, H., Paula, C. S. de, Bordini, D., Rolim, D., Sato, F., Portolese, J., ... McCracken, J. T. (2013). Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Revista Brasileira De Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)*, 35 Suppl 1, S62-72.  
<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-S104>
- Briatte, F. (2016). ggnetwork: Geometries to Plot Networks with « ggplot2 » (Version 0.5.1). Consulté à l'adresse <https://CRAN.R-project.org/package=ggnetwork>
- Brunet, O., & Lézine, I. (2001). *BLR : échelle de développement psychomoteur de la première enfance de Brunet - Lézine*. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Butts, C. (2008). network: a Package for Managing Relational Data in R. *Journal of Statistical Software*, 24(2), 1-36.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.
- Canadian Medical Association. (s. d.). CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines Database (CPGs). Consulté 1 janvier 2016, à l'adresse <https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>
- Canty, A., & Ripley, B. (2015). boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions. (Version 1.3-17).
- Cassidy, S., Bradley, P., Robinson, J., Allison, C., McHugh, M., & Baron-Cohen, S. (2014). Suicidal ideation and suicide plans or attempts in adults with Asperger's syndrome attending a specialist diagnostic clinic: a clinical cohort study. *The Lancet. Psychiatry*, 1(2), 142-147.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70248-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70248-2)
- Center for History and New Media. (s. d.). Zotero (Version 4.0.29.16). Fairfax, USA. Consulté à l'adresse <http://zotero.org>
- Champely, S. (2015). pwr: Basic Functions for Power Analysis (Version 1.1-3). Consulté à l'adresse <http://CRAN.R-project.org/package=pwr>
- Charrad, M., Ghazzali, N., Boiteau, V., & Niknafs, A. (2014). NbClust: An R Package for Determining the Relevant Number of Clusters in a Data Set. *Journal of Statistical Software*, 61(6). <https://doi.org/10.18637/jss.v061.i06>
- Chen, P. P.-S. (1976). The Entity-relationship Model—Toward a Unified View of Data. *ACM Trans. Database Syst.*, 1(1), 9–36. <https://doi.org/10.1145/320434.320440>

- Clopper, C. J., & Pearson, E. S. (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*, 26(4), 404-413. <https://doi.org/10.1093/biomet/26.4.404>
- Cochrane. (s. d.). Cochrane Library. Consulté 8 décembre 2015, à l'adresse <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Collège des médecins du Québec, & Ordre des psychologues du Québec. (2012, janvier). Troubles du spectre de l'autisme, lignes directrices. Consulté 1 janvier 2016, à l'adresse [http://www.ordrepsy.qc.ca/sn\\_uploads/2012\\_02\\_Lignes\\_directrice\\_Troubles\\_du\\_spectre\\_de\\_lautisme.pdf](http://www.ordrepsy.qc.ca/sn_uploads/2012_02_Lignes_directrice_Troubles_du_spectre_de_lautisme.pdf)
- Constantino, J. N. (2012). *Social responsiveness scale* (2<sup>e</sup> éd.). Los Angeles, California, USA: Western Psychological Services.
- Constantino, J. N., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, M. K., Gross, M. M., Brophy, S. L., ... Reich, W. (2003). Validation of a Brief Quantitative Measure of Autistic Traits: Comparison of the Social Responsiveness Scale with the Autism Diagnostic Interview-Revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(4), 427-433. <https://doi.org/10.1023/A:1025014929212>
- Cramér, H. (1946). *Mathematical methods of statistics* (19. printing). Princeton: Princeton Univ. Press.
- Davison, A. C., & Hinkley, D. V. (1997). *Bootstrap methods and their application*. Cambridge ; New York, NY, USA: Cambridge University Press.
- Dinca, O., Paul, M., & Spencer, N. J. (2005). Systematic review of randomized controlled trials of atypical antipsychotics and selective serotonin reuptake inhibitors for behavioural problems associated with pervasive developmental disorders (Provisional abstract). *Journal of Psychopharmacology*, 19(5), 521-532.
- Dorai-Raj, S. (2014). binom: Binomial Confidence Intervals For Several Parameterizations (Version 1.1-1).
- Dove, D., Warren, Z., McPheeters, M. L., Taylor, J. L., Sathe, N. A., & Veenstra-VanderWeele, J. (2012). Medications for adolescents and young adults with autism spectrum disorders: a systematic review. *Pediatrics*, 130(4), 717-726. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0683>



- Dray, S., & Dufour, A.-B. (2007). The ade4 package: implementing the duality diagram for ecologists. *Journal of statistical software*, 22(4), 1-20.
- Dunn, W. (1999). *Short sensory profile*. San Antonio, USA: Psychological Corporation.
- Dunn, W. (2010). *Profil sensoriel : mesurer l'impact des troubles sensoriels de l'enfant sur sa vie quotidienne*. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- DuPaul, G. J. (1991). Parent and Teacher Ratings of ADHD Symptoms: Psychometric Properties in a Community-Based Sample. *Journal of Clinical Child Psychology*, 20(3), 245-253.  
[https://doi.org/10.1207/s15374424jccp2003\\_3](https://doi.org/10.1207/s15374424jccp2003_3)
- Eaves, L. C., Ho, H. H., & Eaves, D. M. (1994). Subtypes of autism by cluster analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(1), 3-22.
- European Psychiatric Association. (s. d.). Guidance Papers | EPA. Consulté 1 janvier 2016, à l'adresse <http://www.europsy.net/publications/guidance-papers/>
- Feinerer, I., Hornik, K., & Meyer, D. (2008). Text Mining Infrastructure in R. *Journal of Statistical Software*, 25(5), 1-54.
- Fellows, I. (2014). *wordcloud: Word Clouds*.
- Ghaziuddin, M., Ghaziuddin, N., & Greden, J. (2002). Depression in persons with autism: implications for research and clinical care. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(4), 299-306.
- Ghaziuddin, M., Tsai, L., & Ghaziuddin, N. (1992). Comorbidity of autistic disorder in children and adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1(4), 209-213.  
<https://doi.org/10.1007/BF02094180>
- Gillberg, C., Gillberg, C., Råstam, M., & Wentz, E. (2001). The Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI): a preliminary study of a new structured clinical interview. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 5(1), 57-66.
- Gioia, G. A., Andrus, K., & Isquith, P. K. (1996). *Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version (BRIEF-P)*. Psychological Assessment Resources, 1996. Lutz, USA: Psychological Assessment Resources.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., ... Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1006-1011.

- Gotham, K., Risi, S., Dawson, G., Tager-Flusberg, H., Joseph, R., Carter, A., ... Lord, C. (2008). A Replication of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) Revised Algorithms. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(6), 642-651. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31816bffb7>
- Guidance | NICE. (s. d.). Consulté 1 janvier 2016, à l'adresse <https://www.nice.org.uk/guidance?action=bytopic&o=7281>
- Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psycho pharmacology* (National Institute of Health, Psycho-pharmacology Research Branch). Rockville, USA.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *The British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50-55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23(1), 56-62.
- Harel, D. (1987). Statecharts: a visual formalism for complex systems. *Science of Computer Programming*, 8(3), 231-274. [https://doi.org/10.1016/0167-6423\(87\)90035-9](https://doi.org/10.1016/0167-6423(87)90035-9)
- Haslbeck, J. (2015). *mgm: Estimating Mixed Graphical Models* (Version 1.1-2).
- Haslbeck, J. (s. d.). Jonas Haslbeck – PhD Student Psych Methods. Consulté 4 août 2016, à l'adresse [http://jmbh.github.io/papers\\_software/](http://jmbh.github.io/papers_software/)
- Haute Autorité de Santé, & Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. (2012, mars). Recommandation de bonne pratique : Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Consulté à l'adresse [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/recommandations\\_autisme\\_ted\\_enfant\\_adolescent\\_interventions.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/recommandations_autisme_ted_enfant_adolescent_interventions.pdf)
- Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., ... Badia, X. (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research*, 20(10), 1727-1736. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x>
- Hill, E., Berthoz, S., & Frith, U. (2004). Brief report: cognitive processing of own emotions in individuals with autistic spectrum disorder and in their relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(2), 229-235.
- Hill, M. O., & Smith, A. J. E. (1976). Principal Component Analysis of Taxonomic Data with Multi-

- State Discrete Characters. *Taxon*, 25(2/3), 249-255. <https://doi.org/10.2307/1219449>
- Ho, B. P. V., Stephenson, J., & Carter, M. (2012). Anger in Children with Autism Spectrum Disorder: Parent's Perspective. *International Journal of Special Education*, 27(2), 14-32.
- Horner, R. H., Carr, E. G., Strain, P. S., Todd, A. W., & Reed, H. K. (2002). Problem behavior interventions for young children with autism: a research synthesis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(5), 423-446.
- Hurwitz, R., Blackmore, R., Hazell, P., Williams, K., & Woolfenden, S. (2012). Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD008372. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008372.pub2>
- Jewell, N. P. (2004). *Statistics for epidemiology*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Kassambara, A. (2015). Factoextra: Extract and visualize the results of multivariate data analyses. (Version 1.0.3). Consulté à l'adresse <http://www.sthda.com>
- Kaufman, A. S., & Kaufman, N. L. (2008). *KABC-II : Batterie pour l'examen psychologique de l'enfant - deuxième édition 2008*, KAUFMAN A.S et N.L KAUFMAN. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., ... Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>
- Kaufman, L., & Rousseeuw, P. (1987). *Clustering by means of medoids*. North-Holland. Consulté à l'adresse <https://lirias.kuleuven.be/handle/123456789/426382>
- Kaufman, L., & Rousseeuw, P. J. (1990). *Finding groups in data : An introduction to cluster analysis*. New York City, USA: John Willey & Sons.
- Lam, K. S. L., & Aman, M. G. (2007). The Repetitive Behavior Scale-Revised: independent validation in individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 855-866. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0213-z>
- Lang, R., Regester, A., Lauderdale, S., Ashbaugh, K., & Haring, A. (2010). Treatment of anxiety in autism spectrum disorders using cognitive behaviour therapy: A systematic review.

*Developmental Neurorehabilitation*, 13(1), 53-63.

<https://doi.org/10.3109/17518420903236288>

Lecavalier, L. (2006). Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(8), 1101-1114.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-006-0147-5>

Lecavalier, L., Wood, J. J., Halladay, A. K., Jones, N. E., Aman, M. G., Cook, E. H., ... Scahill, L. (2014). Measuring anxiety as a treatment endpoint in youth with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(5), 1128-1143.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-013-1974-9>

Lemanissier, A. F. (s. d.). BMLweb. Consulté 31 décembre 2015, à l'adresse  
<http://www.bmlweb.org/consensus.html>

Liebowitz, M. R. (1987). Social phobia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 22, 141-173.

Locret, C. (2014, avril 28). *Trouble du spectre de l'autisme, dépression et émotions : étude du ressenti émotionnel dans une population d'enfants avec trouble du spectre de l'autisme*. Université de Bordeaux, Bordeaux.

Lugnegård, T., Hallerbäck, M. U., & Gillberg, C. (2011). Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 32(5), 1910-1917. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.03.025>

Maechler, M., Rousseeuw, P., Struyf, A., Hubert, M., & Hornik, K. (2015). *Cluster: Cluster Analysis Basics and Extensions (Version 2.0.3)*.

Magnuson, K. M., & Constantino, J. N. (2011). Characterization of Depression in Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 32(4), 332-340. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318213f56c>

Mayes, S. D., Calhoun, S. L., Murray, M. J., Ahuja, M., & Smith, L. A. (2011). Anxiety, depression, and irritability in children with autism relative to other neuropsychiatric disorders and typical development. *ResearchGate*, 5(1), 474-485.  
<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.06.012>

Mazefsky, C. A. (2015). Emotion Regulation and Emotional Distress in Autism Spectrum Disorder: Foundations and Considerations for Future Research. *Journal of Autism and Developmental*

*Disorders*, 45(11), 3405-3408. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2602-7>

Mazefsky, C. A., Herrington, J., Siegel, M., Scarpa, A., Maddox, B. B., Scahill, L., & White, S. W. (2013). The Role of Emotion Regulation in Autism Spectrum Disorder RH: Emotion Regulation in ASD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(7), 679-688. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.05.006>

Microsoft. (2016, janvier). Microsoft R Open: The enhanced R distribution from Microsoft. Consulté 18 février 2016, à l'adresse <https://mran.microsoft.com/>

Microsoft Corporation. (2016). checkpoint: Install Packages from Snapshots on the Checkpoint Server for Reproducibility (Version 0.3.18). Microsoft Corporation. Consulté à l'adresse <https://CRAN.R-project.org/package=checkpoint>

Mollard, E., Cottraux, J., & Bouvard, M. (1989). [French version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale]. *L'Encéphale*, 15(3), 335-341.

Mouren, M. C. (2003). *Kiddie-Sads: version vie entière (K-SADS-P/L) 6-18 ans*. Paris: Inserm.

Munshi, K. R., Gonzalez-Heydrich, J., Augenstein, T., & D'Angelo, E. J. (2011). Evidence-based treatment approach to autism spectrum disorders. *Pediatric Annals*, 40(11), 569-574. <https://doi.org/10.3928/00904481-20111007-08>

Muris, P., Steerneman, P., Merckelbach, H., Holdrinet, I., & Meesters, C. (1998). Comorbid anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 12(4), 387-393.

National Center for Biotechnology Information, & United States National Library of Medicine. (s. d.). PubMed. Consulté 8 décembre 2015, à l'adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

National Institute for Health and Care Excellence. (2011, septembre). Autism in under 19s : recognition, referral and diagnosis, clinical guideline. Consulté 1 janvier 2016, à l'adresse <http://www.nice.org.uk/guidance/cg128/resources/autism-in-under-19s-recognition-referral-and-diagnosis-35109456621253>

National Institute for Health and Care Excellence. (2012, juin). Autism in adults : diagnosis and management, clinical guideline. Consulté 1 janvier 2016, à l'adresse <http://www.nice.org.uk/guidance/cg142/resources/autism-in-adults-diagnosis-and-management-35109567475909>

- National Institute for Health and Care Excellence. (2013, août). Autism in under 19s support and management, clinical guideline. Consulté 1 janvier 2016, à l'adresse <http://www.nice.org.uk/guidance/cg170/resources/autism-in-under-19s-support-and-management-35109745515205>
- Nurnberger, J. I., Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., ... Reich, T. (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 51(11), 849-859-864.
- Nuske, H. J., Vivanti, G., & Dissanayake, C. (2013). Are emotion impairments unique to, universal, or specific in autism spectrum disorder? A comprehensive review. *Cognition & Emotion*, 27(6), 1042-1061. <https://doi.org/10.1080/02699931.2012.762900>
- Owens, J. A., Spirito, A., & McGuinn, M. (2000). The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep*, 23(8), 1043-1051.
- Pearson, K. (1911). On a correction needful in the case of the correlation ratio. *Biometrika*, 8, 254-256.
- Perron-Borelli, M. (1996). *EDEI-R : échelles différentielles d'efficience intellectuelle - forme révisée*. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Preisig, M., Fenton, B. T., Matthey, M. L., Berney, A., & Ferrero, F. (1999). Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(4), 174-179.
- Présentation du 3ème plan autisme (2013-2017) - Année 2013 - Ministère des Affaires sociales et de la Santé. (s. d.). Consulté 29 décembre 2016, à l'adresse <http://social-sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/archives-courantes-des-brevs/annee-2013/article/presentation-du-3eme-plan-autisme-2013-2017>
- Quek, L.-H., Sofronoff, K., Sheffield, J., White, A., & Kelly, A. (2012). Co-occurring anger in young people with Asperger's syndrome. *Journal of Clinical Psychology*, 68(10), 1142-1148. <https://doi.org/10.1002/jclp.21888>
- R Core Team. (2015). R: A language and environment for statistical computing (Version 3.2.3). Consulté à l'adresse R Foundation for Statistical Computing

- R Core Team. (2016). R: A language and environment for statistical computing (Version 3.3.2). Consulté à l'adresse R Foundation for Statistical Computing
- Raine, A., & Benishay, D. (1995). The SPQ-B: A Brief Screening Instrument for Schizotypal Personality Disorder. *Journal of Personality Disorders*, 9(4), 346-355.  
<https://doi.org/10.1521/pedi.1995.9.4.346>
- Rakotomalala, R. (s. d.). Analyse de Correlation. Consulté 4 août 2016, à l'adresse [http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Analyse\\_de\\_Correlation.pdf](http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Analyse_de_Correlation.pdf)
- Raven, J. (1998). *PM : progressive matrices de Raven*. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Reaven, J. (2011). The treatment of anxiety symptoms in youth with high-functioning autism spectrum disorders: developmental considerations for parents. *Brain Research*, 1380, 255-263. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.075>
- Revolution Analytics. (2015). checkpoint: Install Packages from Snapshots on the Checkpoint Server for Reproducibility (Version 0.3.15). Revolution Analytics.
- Richey, J. A., Damiano, C. R., Sabatino, A., Rittenberg, A., Petty, C., Bizzell, J., ... Dichter, G. S. (2015). Neural Mechanisms of Emotion Regulation in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(11), 3409-3423.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-015-2359-z>
- Rogé, B., Fombonne, E., Fremolle-Kruck, J., & Arti, E. (2008). *Adaptation française de l'ADOS : Echelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme*. Paris, France: Editions Hogrefe France.
- Rogé, B., Fombonne, E., Fremolle-Kruck, J., & Arti, E. (2011). *Adaptation française de l'ADI-R : Entretien pour le Diagnostic de l'Autisme - Version Révisée*. Paris, France: Editions Hogrefe France.
- Roth, R. M., & Gioia, G. A. (2005). *Behavior rating inventory of executive function-adult version*. Lutz, USA: Psychological Assessment Resources.
- Rousseeuw, P. J. (1987). Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 20, 53-65.  
[https://doi.org/10.1016/0377-0427\(87\)90125-7](https://doi.org/10.1016/0377-0427(87)90125-7)
- Roux, S., Malvy, J., Bruneau, N., Garreau, B., Guérin, P., Sauvage, D., & Barthélémy, C. (1995).

- Identification of behaviour profiles with a population of autistic children using multivariate statistical methods. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 4(4), 249-258.
- RStudio Team. (2016). RStudio: Integrated Development for R (Version 0.99.893). Boston, MA, USA: RStudio, Inc. Consulté à l'adresse <http://www.rstudio.com/>
- Rutter, M. (Éd.). (2008). *Rutter's child and adolescent psychiatry* (5th ed). Malden, Mass: Blackwell Pub.
- Rutter, M. (2011, Cop). ADI-R : entretien pour le diagnostic de l'autisme : version révisée [entry]. Consulté 19 janvier 2016, à l'adresse <http://babordplus.univ-bordeaux.fr/notice.php?q=id:2016904>
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., & Kaplan, H. I. (Éd.). (2009). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (9th ed). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Samson, A. C., Hardan, A. Y., Lee, I. A., Phillips, J. M., & Gross, J. J. (2015). Maladaptive Behavior in Autism Spectrum Disorder: The Role of Emotion Experience and Emotion Regulation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(11), 3424-3432. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2388-7>
- Schloerke, B., Crowley, J., Cook, D., Briatte, F., Marbach, M., Thoen, E., & Elberg, A. (2015). GGally: Extension to ggplot2. R package (Version 1.0.0).
- Segers, M., & Rawana, J. (2014). What do we know about suicidality in autism spectrum disorders? A systematic review. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 7(4), 507-521. <https://doi.org/10.1002/aur.1375>
- Siegel, M., & Beaulieu, A. A. (2012). Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(8), 1592-1605. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1399-2>
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921-929. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318179964f>



- Singer, A. (2015). Complementary and Alternative Treatments for Autism Part 2: Identifying and Avoiding Non-Evidence-Based Treatments. *AMA Journal of Ethics*, 17(4), 375.  
<https://doi.org/10.1001/journalofethics.2015.17.4.sect2-1504>
- Singh, S. S., & Chaunan, N. C. (2011). K-means v/s K-medoids: A Comparative Study. *National Conference on Recent Trends in Engineering & Technology*, 13.
- Soussana, M., Sunyer, B., Pry, R., & Baghdadli, A. (2012). [Anxiety in children and adolescents with pervasive developmental disorder without mental retardation: review of literature]. *L'Encéphale*, 38(1), 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.05.007>
- Spratt, E. G., Nicholas, J. S., Brady, K. T., Carpenter, L. A., Hatcher, C. R., Meekins, K. A., ... Charles, J. M. (2012). Enhanced Cortisol Response to Stress in Children in Autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(1), 75-81. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1214-0>
- Stone, A. A., & Shiffman, S. (1994). Ecological momentary assessment (EMA) in behavioral medicine. *Annals of Behavioral Medicine*, 16(3), 199-202.
- Sukhodolsky, D. G., Bloch, M. H., Panza, K. E., & Reichow, B. (2013). Cognitive-behavioral therapy for anxiety in children with high-functioning autism: a meta-analysis. *Pediatrics*, 132(5), e1341-1350. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1193>
- Thorndike, R. L. (1953). Who belongs in the family? *Psychometrika*, 18(4), 267-276.  
<https://doi.org/10.1007/BF02289263>
- Tibshirani, R., Walther, G., & Hastie, T. (2001). Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 63(2), 411-423. <https://doi.org/10.1111/1467-9868.00293>
- Torchiano, M. (2015). *effsize: Efficient Effect Size Computation*. Consulté à l'adresse <https://CRAN.R-project.org/package=effsize>
- van Steensel, F. J. A., Bögels, S. M., & Perrin, S. (2011). Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 14(3), 302-317. <https://doi.org/10.1007/s10567-011-0097-0>
- Vannucchi, G., Masi, G., Toni, C., Dell'Osso, L., Erfurth, A., & Perugi, G. (2014). Bipolar disorder in adults with Asperger's Syndrome: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 168, 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.042>

- Vasa, R. A., Carroll, L. M., Nozzolillo, A. A., Mahajan, R., Mazurek, M. O., Bennett, A. E., ... Bernal, M. P. (2014). A systematic review of treatments for anxiety in youth with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(12), 3215-3229. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2184-9>
- Verté, S., Geurts, H. M., Roeyers, H., Rosseel, Y., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2006). Can the Children's Communication Checklist differentiate autism spectrum subtypes? *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 10(3), 266-287. <https://doi.org/10.1177/1362361306063299>
- Wechsler, D. (1996). *WISC-III : Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents - quatrième version*.
- Wechsler, D. (2000). *WAIS-III : échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes - troisième version*. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wechsler, D. (2004). *WPPSI-III : échelles d'intelligence de Wechsler pour la période pré-scolaire et primaire - troisième édition*. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wechsler, D. (2005). *WISC-IV : Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents - quatrième version*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wechsler, D. (2011). *WAIS-IV : Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes - quatrième version*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wei, T. (2013). corrplot: Visualization of a correlation matrix (Version 0.73). Consulté à l'adresse <https://CRAN.R-project.org/package=corrplot>
- Weiss, J. A. (2014). Transdiagnostic Case Conceptualization of Emotional Problems in Youth with ASD: An Emotion Regulation Approach. *Clinical Psychology: A Publication of the Division of Clinical Psychology of the American Psychological Association*, 21(4), 331-350. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12084>
- Weiss, J. A., Thomson, K., & Chan, L. (2014). A systematic literature review of emotion regulation measurement in individuals with autism spectrum disorder. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 7(6), 629-648. <https://doi.org/10.1002/aur.1426>
- Whitehouse, A. J. O., Coon, H., Miller, J., Salisbury, B., & Bishop, D. V. M. (2010). Narrowing the broader autism phenotype A study using the Communication Checklist - Adult Version (CC-

A). *Autism*, 14(6), 559-574. <https://doi.org/10.1177/1362361310382107>

Wickham, H. (2009). *Ggplot2: elegant graphics for data analysis*. New York: Springer.

World Health Organization. (s. d.). *The Icd-10 Classification Of Mental & Behavioural Disorders: Clinical Descriptions And Diagnostic Guidelines*. Geneva: World Health Organization. Geneva. 1992

Yao, S. N., Note I, Fanget F, Albuissou E, Bouvard M, Jalenques I, & Cottraux J. (1998). [Social anxiety in patients with social phobia: validation of the Liebowitz social anxiety scale: the French version]. *L'Encephale*, 25(5), 429-435.

Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K. (2013). Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 384-388. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.028>

# Annexes

## **Annexe A. Réglages sur la base bibliographique Pubmed**

### **Common Preferences**

Username  
confidentiel  
Links Display  
Popup Menu  
Highlighting  
Yellow  
Auto Suggest  
On  
Shared Settings  
None

### **PubMed Preferences**

Abstract Supplemental Data  
Open  
Document Delivery  
None Selected  
Filters & Icons  
None Selected  
Outside Tool  
None Selected  
Author information  
Off  
Result Display Settings  
Abstract; 200; Pub Date

## **Annexe B. Titres des articles analysés pour la revue des textes de référence**

- Anagnostou, E. *et al.* Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 186, 509–519 (2014).
- Béhérec, L. *et al.* [Pharmacological treatments in patients with pervasive developmental disorders: A review]. *L'Encéphale* 40, 188–196 (2014).
- Bent, S. & Hendren, R. L. Complementary and Alternative Treatments for Autism Part 1: Evidence-Supported Treatments. *AMA J. Ethics* 17, 369 (2015).
- Brentani, H. *et al.* Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Rev. Bras. Psiquiatr. São Paulo Braz.* 1999 35 Suppl 1, S62-72 (2013).
- Dinca, O., Paul, M. & Spencer, N. J. Systematic review of randomized controlled trials of atypical antipsychotics and selective serotonin reuptake inhibitors for behavioural problems associated with pervasive developmental disorders (Provisional abstract). *J.*

- Psychopharmacol. (Oxf.)* 19, 521–532 (2005).
- Dove, D. *et al.* Medications for adolescents and young adults with autism spectrum disorders: a systematic review. *Pediatrics* 130, 717–726 (2012).
  - Freitag, C. M. [Autistic disorders - the state of the art and recent findings: epidemiology, aetiology, diagnostic criteria, and therapeutic interventions]. *Z. Für Kinder-Jugendpsychiatrie Psychother.* 40, 139-148-149 (2012).
  - Hannon, G. & Taylor, E. P. Suicidal behaviour in adolescents and young adults with ASD: findings from a systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 33, 1197–1204 (2013).
  - Hurwitz, R., Blackmore, R., Hazell, P., Williams, K. & Woolfenden, S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD008372 (2012).
  - Lang, R., Regester, A., Lauderdale, S., Ashbaugh, K. & Haring, A. Treatment of anxiety in autism spectrum disorders using cognitive behaviour therapy: A systematic review. *Dev. Neurorehabilitation* 13, 53–63 (2010).
  - Lecavalier, L. *et al.* Measuring anxiety as a treatment endpoint in youth with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 44, 1128–1143 (2014).
  - Matson, J. L., Dixon, D. R. & Matson, M. L. Assessing and treating aggression in children and adolescents with developmental disabilities: a 20-year overview (Structured abstract). *Educ. Psychol.* 25, 151–181 (2005).
  - Munshi, K. R., Gonzalez-Heydrich, J., Augenstein, T. & D'Angelo, E. J. Evidence-based treatment approach to autism spectrum disorders. *Pediatr. Ann.* 40, 569–574 (2011).
  - Nuske, H. J., Vivanti, G. & Dissanayake, C. Are emotion impairments unique to, universal, or specific in autism spectrum disorder? A comprehensive review. *Cogn. Emot.* 27, 1042–1061 (2013).
  - Reaven, J. The treatment of anxiety symptoms in youth with high-functioning autism spectrum disorders: developmental considerations for parents. *Brain Res.* 1380, 255–263 (2011).
  - Segers, M. & Rawana, J. What do we know about suicidality in autism spectrum disorders? A systematic review. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 7, 507–521 (2014).
  - Siegel, M. & Beaulieu, A. A. Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. *J. Autism Dev.*

- Disord.* 42, 1592–1605 (2012).
- Singer, A. Complementary and Alternative Treatments for Autism Part 2: Identifying and Avoiding Non-Evidence-Based Treatments. *AMA J. Ethics* 17, 375 (2015).
  - Sochocky, N. & Milin, R. Second generation antipsychotics in Asperger's Disorder and high functioning autism: a systematic review of the literature and effectiveness of meta-analysis. *Curr. Clin. Pharmacol.* 8, 370–379 (2013).
  - Soussana, M., Sunyer, B., Pry, R. & Baghdadli, A. [Anxiety in children and adolescents with pervasive developmental disorder without mental retardation: review of literature]. *L'Encéphale* 38, 16–24 (2012).
  - van Steensel, F. J. A., Bögels, S. M. & Perrin, S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin. Child Fam. Psychol. Rev.* 14, 302–317 (2011).
  - Sukhodolsky, D. G., Bloch, M. H., Panza, K. E. & Reichow, B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety in children with high-functioning autism: a meta-analysis. *Pediatrics* 132, e1341-1350 (2013).
  - Vannucchi, G. *et al.* Bipolar disorder in adults with Asperger's Syndrome: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 168, 151–160 (2014).
  - Vasa, R. A. *et al.* A systematic review of treatments for anxiety in youth with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 44, 3215–3229 (2014).
  - Weiss, J. A., Thomson, K. & Chan, L. A systematic literature review of emotion regulation measurement in individuals with autism spectrum disorder. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 7, 629–648 (2014).

## Annexe C. Grille d'analyse des articles scientifiques et des textes de référence

### Grille d'analyse des articles scientifiques et des textes de référence

**Titre :**

**Journal/Livre/Site :**

**Auteur :**

**Année :**

**Thème :**

**Type :**

Recommandations	Consensus	Revue systématique	Méta-analyse	Epidémiologie	Causalité	Physiopathologie	Diagnostic	Outils diagnostiques
Outils d'évaluation	Thérapies médicamenteuses	Interventions	Psychothérapies	Autres thérapies	Economique	Synthèse	Opinion	Autre

**Commentaires :**

**Texte disponible :**

Texte intégral	Résumé	Titre

**Nombre de sujets :**

**Chiffres clefs :**

**Niveau de preuve et grade selon ANAES :**

Niveau de preuve scientifique	Grade des recommandations	Article
<b>Niveau 1</b> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	<b>Grade A</b> Preuve scientifique établie	
<b>Niveau 2</b> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisés bien menées - Etudes de cohorte	<b>Grade B</b> Présomption scientifique	
<b>Niveau 3</b> - Etudes cas-témoins	<b>Grade C</b> Faible niveau de preuve scientifique	
<b>Niveau 4</b> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)		
<b>Absence d'études</b>	<b>Accord d'expert</b>	
	<b>Pas d'accord d'expert</b>	

**Détails :**

Question	Oui	Non	En partie	Non précisé	Non approprié
<b>General</b>					
Objectifs clairement exposés ?					
Méthodes décrites précisément ?					
Protocole décrit précisément ?					
Protocole adapté à l'objectif ?					
Méthodologie structurée ?					
Analyse des données adaptée ?					
Résultats décrits précisément ?					
Biais décrits ?					

Biais pris en compte ?					
Conclusions s'appuyant sur les résultats ?					
Conclusions pertinentes ?					
Conclusions répondant à l'objectif ?					
Conclusions informatives pour la revue ?					
<b>Revue systématique, Méta-analyses, Recommandations, Consensus, Synthèses, Opinions</b>					
Contexte de rédaction précisé ?					
Sources de données décrites ?					
Critères de sélection des études décrits et pertinents ?					
Critères d'inclusion et d'exclusion des études appropriés ?					
Etudes non publiées prises en compte ?					
Modalités de la lecture critique décrites ?					
Validité des études commentée ?					
Processus de validation ?					
Accord professionnel ?					
Conclusions applicables ?					
<b>Etudes expérimentales</b>					
Ethique respectée ?					
Série de cas					
Etude cas témoins					
Etude de cohorte					
Etude comparative ?					
Etude prospective ?					
Etude randomisée ?					
Etude en double aveugle ?					
Analyse en aveugle ?					
Calcul du nombre de sujets à priori ?					
Forte puissance statistique ?					

Comparaison à une référence établie ?					
Critères d'inclusion et d'exclusion décrits ?					
Suivi décrit ?					
Variables cliniquement pertinentes prises en compte ?					
Population de l'étude, population habituellement prise en charge ?					
Fréquence de la maladie correspond aux données épidémiologiques ?					
Signification clinique donnée ?					
Processus applicable en routine ?					
Processus utile en routine ?					
Analyse en intention de traiter ?					
Normalité définie ?					



## **Annexe D. Logiciels utilisés pour les analyses de la section 2**

L'ensemble des analyses a été effectué avec le langage de programmation R version 3.3.2 (R Core Team, 2016) sur l'environnement de développement intégré Rstudio version 1.0.44 (RStudio Team, 2016). Le maintien de la reproductibilité a été assurée avec le module checkpoint version 0.3.18 (Microsoft Corporation, 2016) en fixant à la date du 31 octobre 2016 la version des différents modules. La frise chronologique a été effectuée à l'aide du logiciel Zotero (Center for History and New Media, s. d.). La méthode de Clopper et Pearson a été effectuée avec le module binom version 1.1-1 (Dorai-Raj, 2014). Nous avons utilisé pour la création et la représentation des graphes les modules network version 1.13.0 (Butts, 2008), ggplot2 version 2.1.0 (Wickham, 2009) et ggnetwork version 0.5.1 (Briatte, 2016). L'analyse numérique de textes s'est faite avec le module tm version 0.6-2 (Feinerer, Hornik, & Meyer, 2008), le nuage de mots avec le module wordcloud version 2.5 (Fellows, 2014). Le corrélogramme s'est fait avec le module corrplot version 0.77 (Wei, 2013).

# Annexe E. Tableaux supplémentaires

## Tableau en annexe 1 : Corrélations entre les mots des titres et des résumés, partie 1

	across	adolescents	age	anxiety	asd	assessment	available	based	behavior	can	children	cognitive	common	controlled	criteria	data	developmental	disorder	evidence	high	however	identified	included	inclusion	individuals
across	1	-0,07	-0,05	0,04	0,4	-0,16	-0,22	-0,27	0,08	0,38	0,21	0,11	0,11	0,22	0,01	0,06	0,23	0,03	-0,22	0,06	-0,14	-0,03	0,37	0,19	0,13
adolescents	-0,07	1	0,42	0,63	0,05	0,64	0,25	-0,01	0,54	-0,1	0,69	0,59	-0,11	0,35	0,28	0,18	0,12	0,28	0,11	0,52	0,57	0,05	-0,02	-0,01	-0,17
age	-0,05	0,42	1	0,19	0,14	0,56	0,14	0,08	0,11	-0,1	0,31	0,06	-0,18	0,17	0,73	0,29	0,5	0,27	0,25	0,15	0,23	0,05	-0,12	0,14	-0,25
anxiety	0,04	0,63	0,19	1	0,1	0,53	0,04	-0,1	0,52	-0,21	0,57	0,71	0	0,34	0,14	-0,07	0,1	0,35	-0,22	0,71	0,2	0,01	0,06	0,06	-0,2
asd	0,4	0,05	0,14	0,1	1	-0,04	0,2	-0,39	-0,07	0,32	0,37	0	0,03	-0,45	0,14	-0,09	-0,32	-0,19	0,24	0,06	0,23	0,26	0,19	0,08	0,36
assessment	-0,16	0,64	0,56	0,53	-0,04	1	-0,07	0,3	0,5	-0,29	0,4	0,52	-0,18	0,39	0,45	0,04	0,25	0,39	-0,1	0,27	0,3	0,04	-0,13	-0,17	-0,09
available	-0,22	0,25	0,14	0,04	0,2	-0,07	1	-0,39	-0,08	0,16	0,14	-0,22	-0,15	-0,21	-0,05	0,24	-0,12	-0,09	0,12	0,22	0,47	0,05	-0,08	-0,13	0,08
based	-0,27	-0,01	0,08	-0,1	-0,39	0,3	-0,39	1	0,21	-0,24	-0,08	0,13	0,15	0,07	0,04	-0,32	0,08	-0,04	-0,03	-0,19	-0,23	-0,25	0,06	-0,18	-0,18
behavior	0,08	0,54	0,11	0,52	-0,07	0,5	-0,08	0,21	1	-0,09	0,43	0,75	0,18	0,45	0,26	0,08	0,05	0,16	-0,17	0,59	0,21	-0,08	0,62	0,1	0,14
can	0,38	-0,1	-0,1	-0,21	0,32	-0,29	0,16	-0,24	-0,09	1	0,27	-0,09	0,08	0,02	-0,26	0,17	0,23	0	-0,25	-0,11	0,1	-0,25	0,01	-0,19	0,11
children	0,21	0,69	0,31	0,57	0,37	0,4	0,14	-0,08	0,43	0,27	1	0,49	0,05	0,33	0,25	0,22	0,19	0,14	0,13	0,63	0,4	-0,03	0,11	0,14	-0,23
cognitive	0,11	0,59	0,06	0,71	0	0,52	-0,22	0,13	0,75	-0,09	0,49	1	0,03	0,47	0,3	0,03	0,12	0,14	-0,17	0,58	0,33	-0,01	0,23	0,19	0,07
common	0,11	-0,11	-0,18	0	0,03	-0,18	-0,15	0,15	0,18	0,08	0,05	0,03	1	-0,12	-0,22	-0,02	-0,06	0,04	-0,19	0,23	-0,02	0,1	0,36	-0,15	0,09
controlled	0,22	0,35	0,17	0,34	-0,45	0,39	-0,21	0,07	0,45	0,02	0,33	0,47	-0,12	1	0,29	0,43	0,71	0,5	-0,15	0,37	-0,04	-0,01	0,35	-0,33	
criteria	0,01	0,28	0,73	0,14	0,14	0,45	-0,05	0,04	0,26	-0,26	0,25	0,3	-0,22	0,29	1	0,39	0,34	0,03	0,33	0,27	0,19	0,01	0,11	0,56	-0,09
data	0,06	0,18	0,29	-0,07	-0,09	0,04	0,24	-0,32	0,08	0,17	0,22	0,03	-0,02	0,43	0,39	1	0,27	0,38	0,37	0,31	0,17	-0,06	0,06	0,34	-0,03
developmental	0,23	0,12	0,5	0,1	-0,32	0,25	-0,12	0,08	0,05	0,23	0,19	0,12	-0,06	0,71	0,34	0,27	1	0,33	-0,23	0,1	0	-0,13	-0,23	0,22	-0,34
disorder	0,03	0,28	0,27	0,35	-0,19	0,39	-0,09	-0,04	0,16	0	0,14	0,14	0,04	0,5	0,03	0,38	0,33	1	-0,11	0,12	-0,08	-0,05	-0,17	-0,09	-0,23
evidence	-0,22	0,11	0,25	-0,22	0,24	-0,1	0,12	-0,03	-0,17	-0,25	0,13	-0,17	-0,19	-0,15	0,33	0,37	-0,23	-0,11	1	0,01	0,03	0,15	0,02	0,46	-0,01
high	0,06	0,52	0,15	0,71	0,06	0,27	0,22	-0,19	0,59	-0,11	0,63	0,58	0,23	0,37	0,27	0,31	0,1	0,12	0,01	1	0,15	-0,15	0,32	0,22	-0,28
however	-0,14	0,57	0,23	0,2	0,23	0,3	0,47	-0,23	0,21	0,1	0,4	0,33	-0,02	-0,04	0,19	0,17	0	-0,08	0,03	0,15	1	0,61	-0,13	0,04	0,39
identified	-0,03	0,05	0,05	0,01	0,26	0,04	0,05	-0,25	-0,08	-0,25	-0,03	-0,01	0,1	-0,24	0,01	-0,06	-0,13	-0,05	0,15	-0,15	0,61	1	-0,04	0,18	0,57
included	0,37	-0,02	-0,12	0,06	0,19	-0,13	-0,08	0,06	0,62	0,01	0,11	0,23	0,36	-0,01	0,11	0,06	-0,23	-0,17	0,02	0,32	-0,13	-0,04	1	0,21	0,4
inclusion	0,19	-0,01	0,14	0,06	0,08	-0,17	-0,13	-0,18	0,1	-0,19	0,14	0,19	-0,15	0,35	0,56	0,34	0,22	-0,09	0,46	0,22	0,04	0,18	0,21	1	-0,02
individuals	0,13	-0,17	-0,25	-0,2	0,36	-0,09	0,08	-0,18	0,14	0,11	-0,23	0,07	0,09	-0,33	-0,09	-0,03	-0,34	-0,23	-0,01	-0,28	0,39	0,57	0,4	-0,02	1
intervention	-0,28	0,14	0,28	0,09	0,17	0,14	0,09	-0,07	-0,04	-0,01	0,11	0,33	0,03	-0,09	0,46	0,37	0,01	0,02	0,27	0,04	0,55	0,35	-0,17	0,31	0,31
literature	0,31	-0,02	-0,12	-0,1	0,1	0,11	0,05	-0,18	0,25	0,15	-0,04	-0,03	0,27	0,04	-0,28	0,03	0,01	0,19	-0,34	-0,09	0,33	0,54	0,26	-0,31	0,56
methods	0,24	0,28	0,02	0,29	0,14	0,11	-0,01	0,08	0,68	-0,1	0,31	0,55	0,2	0,17	0,31	0,29	-0,15	-0,03	0,2	0,48	0,08	-0,04	0,82	0,3	0,37
population	-0,07	0,47	0,4	0,29	0,2	0,28	0,43	-0,05	0,44	0,02	0,19	0,14	0,18	-0,16	0,07	0,02	-0,01	0,03	0,03	0,24	0,48	0,33	0,34	-0,12	0,33
prevalence	-0,14	0,42	-0,08	0,15	-0,2	0,41	0,3	0,08	0,37	-0,1	0,2	0,27	0,07	0,33	-0,12	0,15	-0,03	0,36	-0,18	0,15	0,38	0,05	-0,06	-0,33	0,1
reported	0,38	-0,26	-0,22	-0,09	-0,06	-0,21	-0,02	-0,41	0,13	0,03	-0,12	-0,01	0,08	0,37	-0,02	0,41	0,1	0,27	-0,09	0,27	-0,24	-0,05	0,24	0,16	0,03
research	-0,08	0,41	-0,12	0,15	-0,1	0,43	-0,13	0,18	0,43	-0,19	0,13	0,43	0,03	0,2	-0,05	-0,17	0	0,06	-0,09	-0,06	0,54	0,56	0,11	-0,05	0,51
results	-0,18	0,42	0,09	0,39	-0,11	0,37	-0,05	0,04	0,38	-0,26	0,35	0,65	-0,09	0,44	0,37	0,53	0,05	0,3	0,38	0,43	0,33	0,18	0,05	0,41	0,12
review	0,39	0,3	0,04	0,14	0,07	0,3	0,02	-0,04	0,57	0,17	0,11	0,44	0,03	0,4	0,1	0,21	0,23	0,22	-0,12	0,15	0,26	0,18	0,48	0,1	0,53
risk	0,27	0,05	0,03	-0,03	0,13	-0,04	0,34	-0,41	-0,09	0,17	0,07	-0,25	0,08	0,02	-0,26	0,01	0,16	0,21	-0,31	-0,11	0,43	0,56	-0,06	-0,19	0,27
social	0,2	0,22	0,13	0,19	0,17	0,38	-0,07	0	0,17	0,05	0,07	0,31	-0,29	0,19	0,01	0	0,02	0,37	-0,01	0,05	-0,12	-0,23	-0,14	-0,31	-0,05
specific	0,37	0,1	0,29	0,17	0,42	0,24	-0,13	0	-0,13	0,18	0,11	0,09	-0,22	-0,1	-0,01	-0,25	0,06	0,29	-0,08	-0,14	-0,09	-0,03	-0,25	-0,22	-0,17
spectrum	-0,11	-0,17	-0,04	-0,14	0,52	-0,19	0,17	0	-0,19	0,04	-0,14	-0,23	0,43	-0,55	-0,08	-0,29	-0,37	-0,02	0,14	-0,22	0,11	0,27	0,04	-0,04	0,28
studies	0,11	0,19	0,01	0,21	0,19	0,03	-0,16	-0,19	0,53	0,05	0,17	0,31	0,37	0,04	0,23	0,34	-0,22	0,16	0,13	0,4	0,04	0,06	0,63	0,26	0,27
study	0,13	0,39	0,14	0,4	0,19	0,53	-0,21	-0,13	0,49	-0,35	0,31	0,45	0,1	0,21	0,27	0,05	-0,08	0,17	-0,05	0,26	0,49	0,63	0,18	0,18	0,34
symptoms	-0,13	0,02	0,07	0,17	-0,09	-0,23	0,33	-0,26	0,02	0,3	0,23	-0,01	0,29	0,12	-0,2	0,26	0,31	0,19	-0,03	0,47	0,07	0	-0,05	-0,08	-0,22
systematic	0,05	-0,12	-0,08	-0,04	-0,07	0,04	-0,04	-0,03	0,16	-0,24	-0,21	0,09	-0,1	0,23	0,05	0,09	0,11	0,16	0,13	-0,2	0,23	0,63	0,2	0,42	0,59
therapy	0,05	0,23	-0,08	0,56	0,06	0,04	-0,17	-0,21	0,37	-0,1	0,38	0,69	0,2	0,25	0,31	0,22	0,03	0,03	-0,04	0,65	0,23	0,14	0,21	0,46	0,03
treatment	-0,21	0,42	0,25	0,51	-0,29	0,41	-0,05	-0,11	0,43	-0,02	0,42	0,53	0,03	0,57	0,34	0,54	0,36	0,42	-0,03	0,7	0,08	-0,23	-0,04	0,1	-0,34
trials	0,39	-0,16	0,08	-0,02	-0,12	-0,13	-0,1	-0,21	-0,14	0,21	0	-0,13	-0,18	0,56	0,15	0,17	0,67	0,09	-0,09	-0,03	-0,28	-0,2	-0,07	0,42	-0,17
two	0,22	0,36	0,16	0,22	0,46	0,11	0,24	-0,32	0,22	0,28	0,65	0,16	-0,17	0,21	0,38	0,33	0,01	-0,12	0,29	0,39	0,16	-0,23	0,18	0,37	-0,08
use	-0,01	-0,11	0,09	-0,3	0,06	-0,11	0,04	-0,25	-0,1	0,28	0,02	-0,32	-0,02	0,19	0,04	0,49	0,22	0,15	0,41	-0,08	-0,14	-0,01	0,06	0,15	0,16
using	0,16	0,06	-0,16	0,27	0,08	0,12	-0,25	0,14	0,46	-0,18	0,06	0,47	0,12	0,09	0,01	-0,01	-0,15	0,18	0,04	0,06	0,14	0,41	0,54	0,21	0,61
well	0,09	0,17	-0,01	0,15	-0,1	0,01	-0,05	-0,23	0,06	0,54	0,45	0,15	0,25	0,4	-0,05	0,54	0,36	0,35	-0,13	0,39	0,03	-0,23	-0,08	-0,05	-0,26

**Tableau en annexe 2 : Corrélations entre les mots des titres et des résumés, partie 2**

	intervention	literature	methods	population	prevalence	reported	research	results	review	risk	social	specific	spectrum	studies	study	symptoms	systematic	therapy	treatment	trials	two	use	using	well
across	-0,28	0,31	0,24	-0,07	-0,14	0,38	-0,08	-0,18	0,39	0,27	0,2	0,37	-0,11	0,11	0,13	-0,13	0,05	0,05	-0,21	0,39	0,22	-0,01	0,16	0,09
adolescents	0,14	-0,02	0,28	0,47	0,42	-0,26	0,41	0,42	0,3	0,05	0,22	0,1	-0,17	0,19	0,39	0,02	-0,12	0,23	0,42	-0,16	0,36	-0,11	0,06	0,17
age	0,28	-0,12	0,02	0,4	-0,08	-0,22	-0,12	0,09	0,04	0,03	0,13	0,29	-0,04	0,01	0,14	0,07	-0,08	-0,08	0,25	0,08	0,16	0,09	-0,16	-0,01
anxiety	0,09	-0,1	0,29	0,29	0,15	-0,09	0,15	0,39	0,14	-0,03	0,19	0,17	-0,14	0,21	0,4	0,17	-0,04	0,56	0,51	-0,02	0,22	-0,3	0,27	0,15
asd	0,17	0,1	0,14	0,2	-0,2	-0,06	-0,1	-0,11	0,07	0,13	0,17	0,42	0,52	0,19	0,19	-0,09	-0,07	0,06	-0,29	-0,12	0,46	0,06	0,08	-0,1
assessment	0,14	0,11	0,11	0,28	0,41	-0,21	0,43	0,37	0,3	-0,04	0,38	0,24	-0,19	0,03	0,53	-0,23	0,04	0,04	0,41	-0,13	0,11	-0,11	0,12	0,01
available	0,09	0,05	-0,01	0,43	0,3	-0,02	-0,13	-0,05	0,02	0,34	-0,07	-0,13	0,17	-0,16	-0,21	0,33	-0,04	-0,17	-0,05	-0,1	0,24	0,04	-0,25	-0,05
based	-0,07	-0,18	0,08	-0,05	0,08	-0,41	0,18	0,04	-0,04	-0,41	0	0	0	-0,19	-0,13	-0,26	-0,03	-0,21	-0,11	-0,21	-0,32	-0,25	0,14	-0,23
behavior	-0,04	0,25	0,68	0,44	0,37	0,13	0,43	0,38	0,57	-0,09	0,17	-0,13	-0,19	0,53	0,49	0,02	0,16	0,37	0,43	-0,14	0,22	-0,1	0,46	0,06
can	-0,01	0,15	-0,1	0,02	-0,1	0,03	-0,19	-0,26	0,17	0,17	0,05	0,18	0,04	0,05	-0,35	0,3	-0,24	-0,1	-0,02	0,21	0,28	0,28	-0,18	0,54
children	0,11	-0,04	0,31	0,19	0,2	-0,12	0,13	0,35	0,11	0,07	0,07	0,11	-0,14	0,17	0,31	0,23	-0,21	0,38	0,42	0	0,65	0,02	0,06	0,45
cognitive	0,33	-0,03	0,55	0,14	0,27	-0,01	0,43	0,65	0,44	-0,25	0,31	0,09	-0,23	0,31	0,45	-0,01	0,09	0,69	0,53	-0,13	0,16	-0,32	0,47	0,15
common	0,03	0,27	0,2	0,18	0,07	0,08	0,03	-0,09	0,03	0,08	-0,29	-0,22	0,43	0,37	0,1	0,29	-0,1	0,2	0,03	-0,18	-0,17	-0,02	0,12	0,25
controlled	-0,09	0,04	0,17	-0,16	0,33	0,37	0,2	0,44	0,4	0,02	0,19	-0,1	-0,55	0,04	0,21	0,12	0,23	0,25	0,57	0,56	0,21	0,19	0,09	0,4
criteria	0,46	-0,28	0,31	0,07	-0,12	-0,02	-0,05	0,37	0,1	-0,26	0,01	-0,01	-0,08	0,23	0,27	-0,2	0,05	0,31	0,34	0,15	0,38	0,04	0,01	-0,05
data	0,37	0,03	0,29	0,02	0,15	0,41	-0,17	0,53	0,21	0,01	0	-0,25	-0,29	0,34	0,05	0,26	0,09	0,22	0,54	0,17	0,33	0,49	-0,01	0,54
developmental	0,01	0,01	-0,15	-0,01	-0,03	0,1	0	0,05	0,23	0,16	0,02	0,06	-0,37	-0,22	-0,08	0,31	0,11	0,03	0,36	0,67	0,01	0,22	-0,15	0,36
disorder	0,02	0,19	-0,03	0,03	0,36	0,27	0,06	0,3	0,22	0,21	0,37	0,29	-0,02	0,16	0,17	0,19	0,16	0,03	0,42	0,09	-0,12	0,15	0,18	0,35
evidence	0,27	-0,34	0,2	0,03	-0,18	-0,09	-0,09	0,38	-0,12	-0,31	-0,01	-0,08	0,14	0,13	-0,05	-0,03	0,13	-0,04	-0,03	-0,09	0,29	0,41	0,04	-0,13
high	0,04	-0,09	0,48	0,24	0,15	0,27	-0,06	0,43	0,15	-0,11	0,05	-0,14	-0,22	0,4	0,26	0,47	-0,2	0,65	0,7	-0,03	0,39	-0,08	0,06	0,39
however	0,55	0,33	0,08	0,48	0,38	-0,24	0,54	0,33	0,26	0,43	-0,12	-0,09	0,11	0,04	0,49	0,07	0,23	0,23	0,08	-0,28	0,16	-0,14	0,14	0,03
identified	0,35	0,54	-0,04	0,33	0,05	-0,05	0,56	0,18	0,18	0,56	-0,23	-0,03	0,27	0,06	0,63	0	0,63	0,14	-0,23	-0,2	-0,23	-0,01	0,41	-0,23
included	-0,17	0,26	0,82	0,34	-0,06	0,24	0,11	0,05	0,48	-0,06	-0,14	-0,25	0,04	0,63	0,18	-0,05	0,2	0,21	-0,04	-0,07	0,18	0,06	0,54	-0,08
inclusion	0,31	-0,31	0,3	-0,12	-0,33	0,16	-0,05	0,41	0,1	-0,19	-0,31	-0,22	-0,04	0,26	0,18	-0,08	0,42	0,46	0,1	0,42	0,37	0,15	0,21	-0,05
individuals	0,31	0,56	0,37	0,33	0,1	0,03	0,51	0,12	0,53	0,27	-0,05	-0,17	0,28	0,27	0,34	-0,22	0,59	0,03	-0,34	-0,17	-0,08	0,16	0,61	-0,26
intervention	1	-0,21	0,21	0,08	-0,01	-0,27	0,09	0,61	-0,01	-0,18	-0,13	-0,08	0,21	0,16	0,17	0,02	0,18	0,51	0,24	-0,24	0,04	-0,07	0,27	0,09
literature	-0,21	1	0,07	0,32	0,44	0,42	0,53	-0,1	0,51	0,77	0,12	0,01	0,02	0,11	0,54	0,11	0,46	-0,18	-0,13	-0,11	-0,25	0,12	0,34	0,02
methods	0,21	0,07	1	0,31	0,13	0,15	0,19	0,52	0,52	-0,22	0,04	-0,23	-0,11	0,54	0,22	-0,03	0,24	0,46	0,23	-0,13	0,25	0,01	0,69	-0,01
population	0,08	0,32	0,31	1	0,02	-0,31	0,3	-0,03	0,45	0,24	-0,13	-0,01	0,18	0,38	0,25	0,19	0,17	-0,08	-0,01	-0,2	0,02	0,09	0,21	-0,11
prevalence	-0,01	0,44	0,13	0,02	1	0,27	0,46	0,31	0,25	0,39	0,38	-0,1	-0,04	-0,2	0,31	0,02	0,17	-0,08	0,15	-0,24	-0,02	-0,15	0,16	-0,01
reported	-0,27	0,42	0,15	-0,31	0,27	1	-0,13	0,11	0,23	0,31	0,33	-0,04	-0,21	0,15	0,15	0,3	0,2	0,15	0,26	0,21	-0,02	0,19	0,06	0,21
research	0,09	0,53	0,19	0,3	0,46	-0,13	1	0,36	0,61	0,28	0,05	-0,13	-0,01	0,12	0,61	-0,22	0,58	0,09	-0,02	-0,16	-0,14	0	0,52	-0,1
results	0,61	-0,1	0,52	-0,03	0,31	0,11	0,36	1	0,31	-0,26	0,17	-0,13	-0,23	0,27	0,36	0,08	0,37	0,63	0,58	-0,16	0,11	0,04	0,53	0,24
review	-0,01	0,51	0,52	0,45	0,25	0,23	0,61	0,31	1	0,17	0,25	0,06	-0,08	0,41	0,32	-0,06	0,53	0,09	0,1	0,15	0,03	0,23	0,53	0,09
risk	-0,18	0,77	-0,22	0,24	0,39	0,31	0,28	-0,26	0,17	1	-0,04	0,04	0,04	-0,23	0,35	0,24	0,34	-0,22	-0,23	0,09	-0,12	0,01	0,06	-0,01
social	-0,13	0,12	0,04	-0,13	0,38	0,33	0,05	0,17	0,25	-0,04	1	0,67	-0,09	-0,16	0,04	0	-0,11	-0,12	0,15	-0,15	-0,08	-0,07	0,05	-0,07
specific	-0,08	0,01	-0,23	-0,01	-0,1	-0,04	-0,13	-0,13	0,06	0,04	0,67	1	0,16	-0,2	-0,03	-0,06	-0,19	-0,16	-0,17	-0,2	-0,2	-0,33	-0,04	-0,12
spectrum	0,21	0,02	-0,11	0,18	-0,04	-0,21	-0,01	-0,23	-0,08	0,04	-0,09	0,16	1	0,14	-0,04	-0,07	0,05	-0,11	-0,46	-0,26	-0,05	-0,05	0,03	-0,27
studies	0,16	0,11	0,54	0,38	-0,2	0,15	0,12	0,27	0,41	-0,23	-0,16	-0,2	0,14	1	0,34	0,02	0,05	0,46	0,38	-0,14	0,26	0,28	0,32	0,35
study	0,17	0,54	0,22	0,25	0,31	0,15	0,61	0,36	0,32	0,35	0,04	-0,03	-0,04	0,34	1	-0,24	0,42	0,31	0,18	-0,16	0,13	-0,07	0,41	-0,07
symptoms	0,02	0,11	-0,03	0,19	0,02	0,3	-0,22	0,08	-0,06	0,24	0	-0,06	-0,07	0,02	-0,24	1	-0,1	0,26	0,46	0,02	-0,13	0,18	-0,09	0,51
systematic	0,18	0,46	0,24	0,17	0,17	0,2	0,58	0,37	0,53	0,34	-0,11	-0,19	0,05	0,05	0,42	-0,1	1	0,05	-0,19	0,19	-0,21	0,2	0,69	-0,3
therapy	0,51	-0,18	0,46	-0,08	-0,08	0,15	0,09	0,63	0,09	-0,22	-0,12	-0,16	-0,11	0,46	0,31	0,26	0,05	1	0,6	-0,08	0,16	-0,23	0,37	0,38
treatment	0,24	-0,13	0,23	-0,01	0,15	0,26	-0,02	0,58	0,1	-0,23	0,15	-0,17	-0,46	0,38	0,18	0,46	-0,19	0,6	1	0,05	0,2	0,18	-0,02	0,69
trials	-0,24	-0,11	-0,13	-0,2	-0,24	0,21	-0,16	-0,16	0,15	0,09	-0,15	-0,2	-0,26	-0,14	-0,16	0,02	0,19	-0,08	0,05	1	0,35	0,5	-0,19	0,18
two	0,04	-0,25	0,25	0,02	-0,02	-0,02	-0,14	0,11	0,03	-0,12	-0,08	-0,2	-0,05	0,26	0,13	-0,13	-0,21	0,16	0,2	0,35	1	0,37	-0,19	0,26
use	-0,07	0,12	0,01	0,09	-0,15	0,19	0	0,04	0,23	0,01	-0,07	-0,33	-0,05	0,28	-0,07	0,18	0,2	-0,23	0,18	0,5	0,37	1	-0,08	0,39
using	0,27	0,34	0,69	0,21	0,16	0,06	0,52	0,53	0,53	0,06	0,05	-0,04	0,03	0,32	0,41	-0,09	0,69	0,37	-0,02	-0,19	-0,19	-0,08	1	-0,18
well	0,09	0,02	-0,01	-0,11	-0,01	0,21	-0,1	0,24	0,09	-0,01	-0,07	-0,12	-0,27	0,35	-0,07	0,51	-0,3	0,38	0,69	0,18	0,26	0,39	-0,18	1

**Tableau en annexe 3 : Matrice de liaison entre les perturbations  
émotionnelles et les caractéristiques cliniques**

	HARS	HDRS	ABC Irritabilité	ABC Léthargie	ABC Hyperactivité	Agression Proches	Agression Etrangers	Automutilation
HARS	1	0,63	0	0	0,05	0,05	0,01	0
HDRS	0,63	1	0	0,03	0,02	0,18	0,06	0,01
ABC Irritabilité	0	0	1	0,5	0,56	0,11	0	0
ABC Léthargie	0	0,03	0,5	1	0,36	0	0,03	0
ABC Hyperactivité	0,05	0,02	0,56	0,36	1	0,04	0	0,01
Agression Proches	0,05	0,18	0,11	0	0,04	1	0,43	0
Agression Etrangers	0,01	0,06	0	0,03	0	0,43	1	0,1
Automutilation	0	0,01	0	0	0,01	0	0,1	1
Conduites Suicidaires	0,01	0,05	0,01	0	0	0,21	0	0

	Conduites Suicidaires	Age	Sexe	Catégorie Age	RBS-R	SRS	SRS SCI	SRS Maniérisme
HARS	0,01	0,14	0,01	0,15	0,04	0,04	0,03	0,04
HDRS	0,05	0,03	0,01	0,09	0,02	0,04	0,04	0,04
ABC Irritabilité	0,01	0,01	0,01	0	0,49	0,45	0,43	0,36
ABC Léthargie	0	0	0,03	0	0,57	0,45	0,44	0,34
ABC Hyperactivité	0	0,06	0	0,04	0,47	0,43	0,41	0,38
Agression Proches	0,21	0	0,3	0	0,02	0,01	0,01	0
Agression Etrangers	0	0	0	0,02	0	0	0,01	0,01
Automutilation	0	0,07	0	0,23	0	0	0	0,02
Conduites Suicidaires	0	0	0,03	0	0	0	0	0,01

	CC2 Communication Générale	CC2 Interactions Sociales	ADI-R Interactions Sociales	ADI-R Communication Non Verbale	ADI-R Communication Verbale	ADI-R Intérêts Restreints	ADI-R Anomalies Dévelop.	Asperger DSM-IV-TR
HARS	0,13	0,12	0,2	0	0	0,03	0	0
HDRS	0,06	0,03	0,11	0	0	0,08	0	0
ABC Irritabilité	0,14	0	0,12	0,08	0,16	0,04	0,04	0,01
ABC Léthargie	0,13	0,01	0,44	0,45	0,48	0,19	0,14	0,03
ABC Hyperactivité	0,14	0,01	0,03	0,1	0,18	0,12	0,02	0,01
Agression Proches	0,01	0,02	0,03	0	0,02	0,01	0	0,07
Agression Etrangers	0,04	0,01	0	0,05	0	0,14	0	0,17
Automutilation	0,01	0,04	0	0,06	0,02	0,07	0,01	0
Conduites Suicidaires	0,02	0	0,15	0,33	0,24	0,02	0,01	0

	Dépression Isolée	Dépression Récurrente	Dysthymie	Trouble Bipolaire	Trouble Panique et Agoraphobie	Trouble Panique	Agoraphobie	Anxiété Sociale
HARS	0,01	0,05	0,24	0,01	0,14	0,03	0,03	0
HDRS	0	0	0,29	0,07	0,01	0,1	0,03	0
ABC Irritabilité	0	0	0	0,02	0	0	0,04	0,01
ABC Léthargie	0	0,02	0	0,03	0,04	0,01	0,03	0
ABC Hyperactivité	0,02	0	0,02	0,02	0	0,01	0,02	0,05
Agression Proches	0,07	0,1	0	0	0	0	0	0
Agression Etrangers	0	0	0	0,26	0	0,28	0	0,02
Automutilation	0	0	0	0	0	0	0,03	0,13
Conduites Suicidaires	0	0,01	0	0,08	0	0	0	0,03

SCI : Socialisation, Communication, Interactions ; Anomalies Dévelop. : anomalies développementales ;

Selon types des variables : V de Cramer, coefficient de détermination R<sup>2</sup>, rapport de corrélation eta<sup>2</sup> et si calcul impossible valeur 0 attribuée ;

**Tableau en annexe 4 : Matrice de proximité de l'analyse graphique mixte**

	HARS	HDRS	ABC Irritabilité	ABC Léthargie	ABC Hyperactivité	Agression Proches	Agression Etrangers	Automutilation	Conduites suicidaires
HARS	0	0,612	0	0	0	0	0	0	0
HDRS	0,612	0	0	0	0	0	0	0	0
ABC Irritabilité	0	0	0	0,32	0,49	0	0	0	0
ABC Léthargie	0	0	0,32	0	0	0	0	0	0
ABC Hyperactivité	0	0	0,49	0	0	0	0	0	0
Agression Proches	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Agression Etrangers	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Automutilation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Conduites suicidaires	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## **Annexe F. Logiciels utilisés et choix statistiques pour la partie 3**

Au niveau statistique, l'ensemble des analyses a été effectué avec le langage de programmation R version 3.2.3 (R Core Team, 2015) via l'implémentation Microsoft R Open (Microsoft, 2016) sur l'environnement de développement intégrée Rstudio version 0.99.893 (RStudio Team, 2016). Le maintien de la reproductibilité a été assurée avec le module checkpoint version 0.3.15 (Revolution Analytics, 2015) en fixant à la date du 1<sup>er</sup> janvier 2016 la version des différents modules. Le risque de première espèce a été fixé au seuil de 5 % et les intervalles de confiance ont été calculés à 95 %. Le degré de significativité, noté  $p$ , est donc considéré comme significatif lorsqu'il est inférieur à 0,05. Le pseudo-aléatoire était fixé à 123 avant de lancer des processus se basant sur lui. Les résultats ont été arrondis à 2 décimales hormis les degrés de significativité qui ont été arrondis à 3 décimales. Nous avons retenu qu'une distribution pouvait être considérée comme normale si à la fois le test de Shapiro-Wilk, le test d'Anderson-Darling et le test de Jarque-Bera concluaient à une normalité. L'association d'un test basé sur la répartition des quantiles par rapport à ceux d'une loi normale, d'un test basé sur la fonction de distribution cumulée empirique et d'un test basé sur les moments permet d'être conservateur lors de la définition de la normalité. L'homosédasticité était recherchée avec le test de Bartlett.

# Annexe G. Affiche présentée lors des journées nationales des centres ressources autisme 2016

Journées Nationales des Centres de Ressources Autismes 2016  
26 et 27 mai à Arcachon

## Perturbations Émotionnelles dans le Trouble du Spectre de l'Autisme : Approche unique incluant la Dépression, l'Anxiété et l'Irritabilité

université  
de BORDEAUX

F.A.M. JEAN<sup>1,2,3</sup>, A. Jouni<sup>1,2</sup>, C. Gallot<sup>1,2</sup>, M.P. Bouvard<sup>1,2,3,4</sup>, A. Amestoy<sup>1,2,4</sup>

1 : Centre de Ressources Autismes Aquitaine, 2 : Centre Hospitalier Charles Perrens,  
3 : Université de Bordeaux, 4 : Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine

CRA  
AQUITAINE

### Introduction

➤ Les individus avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ont une **régulation émotionnelle différente** des individus avec un développement typique (DT)<sup>1,2</sup>. Cette différence est importante considérant la très **forte prévalence** de **troubles émotionnels** dans le TSA avec jusqu'à 84 % de trouble anxieux<sup>3</sup>, 70 % de dépression<sup>4</sup> et une forte présence de crises colériques et d'irritabilité<sup>5</sup>.

➤ Nous faisons **l'hypothèse** que de part les particularités développementales du TSA, les troubles émotionnels s'expriment avec une certaine différence dans les dimensions symptomatiques.

➤ Notre **objectif** est d'explorer l'expression clinique des perturbations émotionnelles dans le TSA.

### Matériel et Méthodes

➤ **52 sujets** issus de la cohorte d'InfoR Autism menée par la fondation Fondamental avec le soutien du laboratoire Roche.

➤ **Inclusion** : **Autisme** ou syndrome d'**Asperger** selon DSM IV, 47 sujets masculins (90,4 %), âge moyen de 19,1 ans (écart type : 7,54)

➤ **> 12 ans**, langage fonctionnel, **quotient intellectuel > 50**

➤ **Explorations** :

- Autisme : **ADI-R période actuelle**, items dichotomisés en présence/absence du comportement : agressivité sur famille (Ag.Fa), agressivité sur étrangers (Ag.Et), automutilation (Au.Mu)
- Emotions : **HARS, HDRS, ABC** et ABC sous scores
- Question sur présence de conduites suicidaires (Co.Su)

➤ **Statistiques** :

- Analyse de **Hill et Smith** (mise en commun analyse en composante principale et analyse des correspondances)
- Analyse de **cluster** par approche K-medoids, nombre de groupes par synthèse des résultats de Silhouette, Gap et Elbow

### Résultats

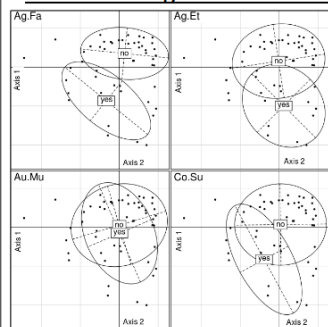
#### Descriptif :

Variable	m	e.t	Variable	n	%
HARS	5,5	6,04	Ag.Fa	15	28,9
HDRS	3,65	4,12	Ag.Et	7	13,5
ABC.Irritabilité	6,63	7,03	Au.Mu	13	25,0
ABC.Léthargie	11,52	9,64	Co.Su	4	7,7
ABC.Hyperactivité	10,13	10,17			

➤ Analyse de Hill et Smith : **2 axes** retenus

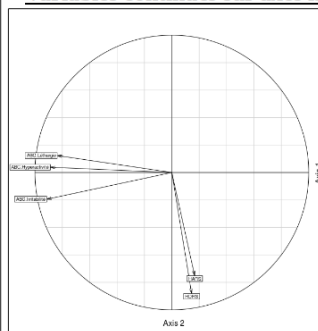
➤ Analyse de Cluster : **2 groupes** retenus

#### Variables catégorielles sur axes issus de Hill et Smith :



Nous notons que pour **l'agressivité envers la famille** et les **conduites suicidaires**, les individus se placent à **gauche de l'axe 1** et en **bas sur l'axe 2** à l'opposé des individus ne présentant pas ce type de comportements. Les sujets avec une **agressivité pour les étrangers** sont en **bas sur l'axe 2** tandis que les sujets avec ou sans automutilation sont positionnés pareillement.

#### Variables continues sur axes issus de Hill et Smith :



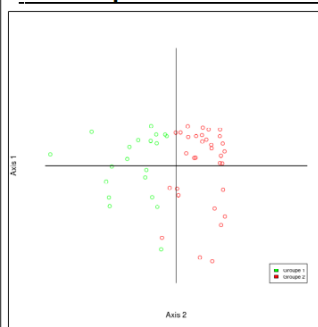
Nous observons l'agrégation des sous scores de l'**ABC** à **gauche de l'axe 1** et que l'**HARS** et l'**HDRS** sont retrouvées **en bas de l'axe 2**. Les différentes variables sont fortement corrélées avec les deux axes comme le montre la longueur des vecteurs. Ces variables se situent aux **mêmes positions** que les conduites suicidaires et les comportements agressifs.

#### Coefficients de détermination et rapports de corrélation entre les variables analysées et les axes issus de Hill et Smith :

Variable	Axes 1	Axe 2	Variable	Axes 1	Axe 2
HARS	2,7 %	56,5 %	Ag.Fa	7,4 %	52,8 %
HDRS	2,1 %	77,6 %	Ag.Et	0,3 %	26,7 %
ABC.Irritabilité	83,5 %	3,8 %	Au.Mu	0 %	1,4 %
ABC.Léthargie	70,1 %	1,5 %	Co.Su	2,0 %	9,9 %
ABC.Hyperactivité	78,8 %	0,1 %			

Les variables sont globalement bien **liées** aux axes et bien **agrégées** entre elles même si on observe une certaine dichotomie entre les échelles de Hamilton et les sous scores de l'ABC.

#### Clusters placés sur les axes issus de Hill et Smith



Nous observons que l'analyse des clusters a séparé l'échantillon en 2 groupes et que le **groupe 1** est plutôt à **gauche de l'axe 1** et en **bas de l'axe 2**. Ce groupe correspond à l'agrégation des variables émotionnelles retrouvées dans l'analyse de Hill et Smith et l'analyse de cluster menée de manière indépendante de l'analyse de Hill et Smith vient abonder dans le même sens.

### Discussion

➤ Ces résultats suggèrent que dans le TSA, **l'anxiété**, la **dépression**, **l'irritabilité** et les comportements **agressifs** sont les dimensions présentes lors d'une perturbation émotionnelle.

➤ Ces résultats s'ajoutent à ceux d'une étude précédente<sup>6</sup> chez les sujets TSA montrant des corrélations entre l'anxiété, la colère et la dépression.

➤ Les particularités développementales du TSA sur l'expression des troubles émotionnels devraient être considérées et mener à une **nouvelle approche unique** considérant **l'ensemble des dimensions** présentes dans cette population.

#### Références :

- Samson AC, Hardan AY, Lee IA, Phillips JM, Gross JJ. Maladaptive Behavior in Autism Spectrum Disorder: The Role of Emotion Experience and Emotion Regulation. *J Autism Dev Disord*. 2015 Nov;45(11):3424-32.
- Richey JA, Damiano CR, Sabatino A, Rittenberg A, Petty C, Bizzell J, et al. Neural Mechanisms of Emotion Regulation in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015 Nov;45(11):3409-23.
- Muris P, Steerneman P, Merckelbach H, Holdrinet I, Meesters C. Comorbid anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders. *J Anxiety Disord*. 1998 Aug;12(4):387-93.
- Lugnégård T, Hallerback MU, Gillberg C. Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Res Dev Disabil*. 2011 Oct;32(5):1910-7.
- Lecavalier L. Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification. *J Autism Dev Disord*. 2006 Nov;36(8):1101-14.
- Quek L-H, Sofronoff K, Sheffield J, White A, Kelly A. Co-occurring anger in young people with Asperger's syndrome. *J Clin Psychol*. 2012 Oct;68(10):1142-8.

# **Index des Méthodes Statistiques**

## **Analyse graphique mixte :**

L'analyse graphique mixte permet d'établir un ou plusieurs réseaux entre les différentes variables analysées et donc permet d'observer des agrégations de variables. Les arêtes ou liens dans le réseau sont déterminés par une régression corrigée sur les autres variables. Cette analyse requière l'absence de cycles (réseau fermé). Si un cycle est présent, le lien le moins fort du cycle est retiré.

## **Analyse de Hill et Smith :**

L'analyse de Hill et Smith est une analyse multivariée descriptive. Elle est aussi appelée analyse factorielle des données mixtes. Elle fait le mixage entre une analyse en composante principale et une analyse factorielle des correspondances multiples. Par sa mixité elle permet d'étudier en un seul temps des variables quantitatives et qualitatives. Elle consiste à déterminer dans un espace à  $n$  dimensions,  $n$  étant le nombre de variables analysées, des axes construits qui sont premièrement non corrélés entre eux et deuxièmement qui représentent aux mieux les variables analysées. Seul les axes apportant le plus d'information sont retenus. Il est alors possible d'observer si les variables se regroupent autour de ces axes d'une façon particulière. Les coordonnées des sujets analysés sur les axes construits retenus peuvent être considérés comme une variable résumant les variables qui lui sont fortement associées.

## **Analyse numérique de textes :**

L'analyse numérique de textes ou « text mining » a pour but d'étudier avec des méthodes statistiques les mots d'un ensemble de textes (dit corpus). Après une étape préalable facultative de formatage du texte pour le rendre accessible aux outils statistiques et une éviction des mots non informatifs (verbe être, pronoms, etc), sont étudiées la fréquence, l'association et la distribution des mots restants.

## **Coordonnées étoilées :**

Un graphique en coordonnées étoilées (ou coordonnées polaires) représente des données d'un espace de  $n$  dimensions avec  $n$  supérieur à 3 sur des espaces en 2 ou 3 dimensions. Les données sont tout d'abord normalisées. L'espace est divisé aux  $n$  dimensions pour définir les unités dans le nouveau repère. Il y a ensuite un produit matriciel encore les unités du nouveau repère et les données initiales pour obtenir les coordonnées dans l'espace voulu.

### **Corrélogramme :**

Le corrélogramme représente un ensemble de corrélations. Les variables analysées sont disposées en ligne et en colonne. L'intersection entre une ligne et une colonne représente la corrélation entre la variable sur cette ligne et la variable sur cette colonne. Plus le cercle est grand, plus la corrélation est forte. Si la case est blanche, la corrélation est de 0 et il n'y a pas d'association. Plus la coloration va du blanc au bleu foncé, plus la corrélation est proche de 1 et plus les termes apparaissent ensemble. Plus la coloration va du blanc au rouge, plus la corrélation est proche de -1 et plus la présence d'un terme prédit l'absence de l'autre.

### **Dendrogramme :**

Le dendrogramme est un diagramme en arbre utilisé pour illustrer la fusion successive de groupe lors d'un partitionnement de données hiérarchique. À la base du dendrogramme, il y a tous les groupes possibles formés chacun d'un seul élément de base. Au sommet, il n'y a qu'un seul groupe. Nous pouvons observer quels sont les éléments de base qui sont les plus proches entre eux par leur proximité et par le fait que la fusion dans un ensemble est à la fois basse dans le diagramme et est dissociée des autres fusions de groupes.

### **Graphique du rapport :**

Nous allons expliquer le principe du graphique du rapport à partir de l'exemple dans la matrice des distributions page 65. Le graphique du rapport est fait de 4 carrés représentant les 4 situations possibles (agressivité proches + agressivité étrangers, agressivité proches + pas d'agressivité étrangers, pas d'agressivité proches + agressivité étrangers, pas d'agressivité proches + pas d'agressivité étrangers). Le graphique du rapport est une représentation du tableau de contingence. La coloration du carré se fait par rapport à l'effectif le plus important du tableau de contingence. Le carré représentant cet effectif est plein et les autres sont remplis proportionnellement. Premièrement, nous observons dans le graphique du rapport entre l'agressivité envers les étrangers et l'agressivité envers les proches que le carré est plein pour la possibilité absence de tout comportement agressif. Cette situation est la plus courante. Nous voyons deuxièmement une nette disproportion entre le rapport de l'absence totale d'agressivité et l'absence de d'agressivité envers les proches mais pas les étrangers d'une part ( (agressivité proches + pas d'agressivité étrangers) / (pas d'agressivité proches + pas d'agressivité étrangers) ) et le rapport de l'agressivité envers les étrangers mais pas les proches et l'agressivité envers les étrangers et les proches d'autre part (agressivité proches + agressivité étrangers) / (pas d'agressivité proches + agressivité étrangers) ) qui est en faveur du second rapport (valeur du rapport plus élevée). Ceci suggèrent que l'absence d'agressivité envers les étrangers marque un



plus faible risque d'agressivité envers les proches. Deuxièmement, nous voyons une inversion entre le rapport de l'absence totale d'agressivité et l'absence de d'agressivité envers les proches mais pas les étrangers d'une part ( (pas d'agressivité proches + agressivité étrangers) / (pas d'agressivité proches + pas d'agressivité étrangers) ) et le rapport de l'agressivité envers les proches mais pas les étrangers et l'agressivité envers les étrangers et les proches d'autre part ( (agressivité proches + agressivité étrangers) / (agressivité proches + pas d'agressivité étrangers) ) qui est en faveur du second rapport (supérieur à 1).

### **Matrice des distributions :**

La matrice des distributions représente graphiquement des distributions mono et bi variées d'un groupe de variables. Ces variables sont distribuées en ligne et en colonne. Le graphique à l'intersection d'une ligne et d'une colonne représente soit la distribution de la variable en ligne par rapport à la variable en colonne soit la distribution de la variable si l'intersection est sur la diagonale. Il y a sur la diagonale les histogrammes (variables quantitatives) et les diagrammes en tuyaux de plomb (variables qualitatives). Nous pouvons noter au-dessus de la diagonale les graphiques de densité bivariée (2 variables quantitatives), les boîtes à moustaches (1 variable quantitative + 1 variable qualitative) et les graphiques des rapports (2 variables quantitatives). Nous pouvons examiner au-dessous de la diagonale les nuages de points avec la droite de régression et son intervalle de confiance (2 variables quantitatives), les histogrammes pour chaque sous-groupe formés par l'intersection des deux variables (1 variable quantitative et 1 variable qualitative) et les diagrammes en tuyaux de plomb pour chaque sous-groupe formés par l'intersection des deux variables (2 variables quantitatives).

### **Matrice de mots :**

La matrice de mots a pour colonnes les textes et pour lignes les documents. La case à l'intersection d'une colonne et d'une ligne représente la fréquence du mot dans le document. Dans cette matrice de mots, en cas d'une absence du mot dans un document, la couleur de la case à l'intersection du mot et du document est grise. Si le terme est présent, nous avons coloré la case en échelle de bleu du clair au foncé avec le foncé représentant un nombre important d'apparitions et le clair un nombre faible.

### **Médoïde :**

Un médoïde est la valeur la plus centrale d'un groupe de valeurs dans un système de coordonnées à n dimensions ou l'équivalent de ce qu'est la médiane pour un vecteur de nombre.

### **Mesures des forces d'association :**

Les mesures des forces d'association sont le V de Cramer (noté  $V$ , entre 2 variables qualitatives), le coefficient de détermination (noté  $R^2$ , entre 2 variables quantitatives) et le rapport de corrélation de Pearson (noté  $\eta^2$ , entre 1 variable quantitative et une variable qualitative). Ces indicateurs varient de 0 à 1 et représentent le taux de variabilité commun des variables. Il donne une idée de la force d'association entre elles avec à 0, aucune variation commune donc aucun lien, à 0,5, 50 % de variation commune donc un lien moyen et à 1, 100 % de variation commune donc des variables liées parfaitement.

#### **Méthode de Bootstrapping :**

La méthode de Bootstrapping est une technique de ré-échantillonnage multiple avec remplacement. Elle consiste à tirer au sort un sujet dans un échantillon puis le replace dans l'échantillon avant de tirer un autre sujet et ceci jusqu'à qu'un échantillon soit reconstitué. Sur l'échantillon reconstitué, il est calculé un paramètre. La manœuvre de ré-échantillonnage est effectuée de multiples fois pour obtenir une distribution de probabilité du paramètre. Cette distribution permet de fixer l'intervalle de confiance au degré de confiance voulu pour le paramètre.

#### **Méthode du coude :**

La méthode « du coude » est une méthode de détermination du nombre de groupes dans un échantillon. Elle consiste à évaluer le pourcentage de variabilité expliquée par l'appartenance à un groupe via la somme des carrés des écarts pour chaque nombre possible de groupes. Nous pouvons ainsi juger si l'adjonction d'un groupe supplémentaire apporte peu ou prou d'informations supplémentaires par le fait que la somme des carrés des écarts diminue peu ou prou. En gardant en tête que le pourcentage de variabilité expliquée augmente de manière continue lorsque le nombre de groupes est augmenté, l'intérêt est de sélectionner le nombre de groupes qui explique un pourcentage suffisant de la variabilité sans être excessif.

#### **Méthode de la silhouette :**

La méthode de la silhouette est une méthode de détermination du nombre de groupes dans un échantillon. Elle calcule pour chaque nombre possible de groupes la moyenne de la similarité des sujets à leur groupe par rapport aux autres groupes. Moins cette moyenne est élevée et moins les sujets sont similaires à leur groupe par rapport aux autres groupes. L'intérêt est de choisir le nombre de groupes ou cette moyenne est la plus élevée.

#### **Méthode de Ward :**

La méthode de Ward consiste à regrouper les groupes dont les éléments sont les plus semblables. Elle permet de déterminer quelle fusion de deux groupes parmi les groupes présents donnera un

groupe contenant le moins de variabilité intragroupe possible.

### **Méthode GAP :**

La méthode GAP est une méthode de détermination du nombre de groupes dans un échantillon. Elle recherche, pour chaque nombre de groupes possible, la différence entre le logarithme népérien de la somme des sommes des carrés des écarts par groupe des données de l'échantillon analysé et le logarithme népérien de la somme des sommes des carrés des écarts par groupe des données d'une distribution de référence. Il s'agit en quelque sorte d'estimer si le nombre de groupes fixé explique mieux la variabilité dans l'échantillon que dans une distribution quelconque. Plus la différence est grande et plus le nombre de groupes est adapté à l'échantillon.

### **Partitionnement de données :**

Le partitionnement de données (« clustering » ou « cluster analysis ») a pour but de classer les sujets en groupes pour qu'ils soient, au niveau de leurs caractéristiques, le plus proche possible des autres membres de leur groupe et le plus éloigné possible des membres des autres groupes. En termes mathématiques, la proximité entre deux sujets se définit comme la distance entre ces deux sujets dans un repère à  $n$  dimensions où chaque dimension représente une des caractéristiques considérées.

### **Partitionnement de données à groupes fixés de type K-médoïdes :**

Le partitionnement de données à groupes fixés permet de trouver  $k$  groupes pour un nombre  $k$  de groupes voulus. Dans le type K-médoïdes, la démarche est de trouver les  $k$  groupes dont la somme des distances de chaque sujet au médoïde de son groupe est la plus faible. La solution est trouvée en testant de multiples possibilités de groupes parmi les sujets analysés. Ce type de méthode de partitionnement de données a l'avantage de prendre en compte simultanément de variables quantitatives et qualitatives, d'être robuste aux biais de mesure et d'être moins sensible que d'autres méthodes aux valeurs extrêmes.

### **Partitionnement de données hiérarchique :**

Le partitionnement de données hiérarchique consiste, à partir de  $k$  groupes constitués chacun d'un seul élément de base, à fusionner ces groupes deux à deux. La manœuvre est répétée ensuite avec les groupes nouvellement créés et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il n'y ait qu'un seul groupe.

### **Taille d'effet :**

La taille d'effet permet d'étudier l'importance d'une différence entre groupes et de comparer cette différence entre groupes avec d'autres différences entre groupes. L'étude de la taille d'effet se fait via des critères standardisés qui ne varient pas en fonction du type d'évaluation. Entre

deux groupes, les critères sont le h de Cohen pour les variables qualitatives et le d de Cohen pour les variables quantitatives. Considérant les valeurs absolues de ces indicateurs, les effets sont considérés comme faibles autour de 0,2, modérés autour de 0,5 et importants autour de 0,8.

#### **Vérification de la normalité :**

La normalité d'une variable désigne le fait que la distribution de cette variable suit une loi normale de paramètres  $m$  (moyenne de la variable) et  $s$  (écart type de la variable). Nous avons retenu qu'une distribution pouvait être considérée comme normale si à la fois le test de Shapiro-Wilk, le test d'Anderson-Darling et le test de Jarque-Bera concluaient à une normalité. L'association d'un test basé sur la répartition des quantiles par rapport à ceux d'une loi normale, d'un test basé sur la fonction de distribution cumulée empirique et d'un test basé sur les moments (coefficient d'aplatissement et coefficient d'asymétrie) permet d'être conservateur lors de la définition de la normalité. L'homosédasticité était recherchée avec le test de Bartlett

#### **Vérification de l'homosédasticité :**

L'homosédasticité désigne l'égalité des variances de plusieurs groupes. L'homosédasticité était recherchée dans notre travail avec le test de Bartlett.

# Index des Tableaux

Tableau 1 : Description statistique de la grille de lecture.....	31
Tableau 2 : Associations entre les mots clés.....	33
Tableau 3 : Compte des principaux mots présents dans les titres et les résumés.....	36
Tableau 4 : Répartition des sujets et des témoins en fonction des classes d'âge.....	53
Tableau 5 : Analyse descriptive de l'échantillon sélectionné.....	61
Tableau 6 : Corrélations entre les perturbations émotionnelles et les caractéristiques cliniques.....	69
Tableau 7 : Risques relatifs entre les perturbations émotionnelles et les caractéristiques cliniques..	71
Tableau 8 : Rapports de corrélation entre les perturbations émotionnelles et les caractéristiques cliniques.....	73
Tableau 9 : Inerties des axes synthétisés lors de l'analyse de Hill et Smith.....	77
Tableau 10 : Pourcentages de contribution des perturbations émotionnelles.....	78
aux axes de l'analyse de Hill et Smith.....	78
Tableau 11 : Pourcentages de représentativité des perturbations émotionnelles.....	79
par les axes de l'analyse de Hill et Smith.....	79
Tableau 12 : Corrélations entre les axes de l'analyse de Hill et Smith et les caractéristiques cliniques.....	83
Tableau 13 : Rapports de corrélation entre les axes de l'analyse de Hill et Smith et les caractéristiques cliniques.....	83
Tableau 14 : Analyse descriptive des caractéristiques cliniques dans les clusters retrouvés.....	90
Tableau 15 : Comparaison des variables quantitatives entre les clusters.....	92
Tableau 16 : Comparaison des variables qualitatives entre les clusters.....	93
Tableau en annexe 1 : Corrélations entre les mots des titres et des résumés, partie 1.....	A:7
Tableau en annexe 2 : Corrélations entre les mots des titres et des résumés, partie 2.....	A:8
Tableau en annexe 3 : Matrice de liaison entre les perturbations.....	A:9
émotionnelles et les caractéristiques cliniques.....	A:9
Tableau en annexe 4 : Matrice de proximité de l'analyse graphique mixte.....	A:9

# Index des Figures

Figure 1 : Répartition des documents analysés en fonction de leur type.....	28
Figure 2 : Représentation des documents dans le temps.....	29
Figure 3 : Répartition des thèmes abordés par les documents.....	29
Figure 4 : Comptes des principaux mots clés.....	32
Figure 5 : Réseau des mots clés.....	34
Figure 6 : Nuage de mots illustrant la fréquence des mots dans les titres et les résumés.....	35
Figure 7 : Matrice de mots des titres et des résumés par article.....	37
Figure 8 : Corréléogramme des associations entre les mots des titres.....	38
Figure 9 : Dendrogramme du partitionnement de données hiérarchique.....	39
des mots des titres et des résumés.....	39
Figure 10 : Représentation de l'inclusion de InFoR Autism dans Gènes et Autisme et des groupes et sous groupes d'InFoR Autism.....	47
Figure 11 : Frise temporelle des évaluations dans la cohorte InFoR Autism.....	52
Figure 12 : Diagramme de flux de la sélection des sujets pour l'analyse.....	59
Figure 13 : Représentation de la matrice des distributions mono et bi variées.....	65
des perturbations émotionnelles.....	65
Figure 14 : Représentation de la matrice de liaison entre les perturbations.....	68
émotionnelles et les caractéristiques cliniques.....	68
Figure 15 : Diagramme en tuyaux de plomb des inerties des axes synthétisés.....	76
lors de l'analyse de Hill et Smith.....	76
Figure 16 : Représentation des variables quantitatives.....	80
sur les axes de l'analyse de Hill et Smith.....	80
Figure 17 : Représentation des individus et des variables qualitatives.....	81
sur les axes de l'analyse de Hill et Smith.....	81
Figure 18 : Analyse graphique mixte.....	84
Figure 19 : Evolution de la variabilité en fonction du nombre de groupes et.....	87
détermination du coude.....	87
Figure 20 : Evolution de la largeur moyenne des silhouettes des groupes.....	88
en fonction du nombre de groupes.....	88
Figure 21 : Evolution de la statistique GAP en fonction du nombre de groupes.....	89
Figure 22 : Schématisation des différences entre le cluster 1 et le cluster 2.....	91
Figure 23 : Représentations des clusters sur les axes de l'analyse de Hill et Smith.....	94
Figure 24 : Représentation des clusters dans des coordonnées étoilées en fonction des perturbations émotionnelles et selon plusieurs points de vue.....	95
Figure 25 : Modèle entités-associations des perturbations émotionnelles dans le TSA.....	103
Figure 26 : Diagramme d'état des perturbations émotionnelles dans le TSA.....	106

# Index des Termes

Analyse des mots clés.....	27, 32	Matrice de mots.....	I:3, 27, 36 sv
Analyse graphique mixte.....	I:1, 75, 84	Matrice des distributions.....	I:3, 62 sv
Analyse numérique de textes.....	I:1, I:6, 27, 35	Médoïde.....	I:3
Antidépresseur.....	22, 43	Méta-analyse.....	15 sv, 24 sv
Antipsychotique.....	21 sv	Méthode « du coude ».....	I:4, 86 sv
Arêtes.....	27	Méthode de la silhouette.....	I:4, 86
Aripiprazole.....	21 sv, 43	Méthode de Ward.....	I:4, 28
Associations.....	101	Méthode GAP.....	I:5, 86, 88
Attributs.....	101	Méthylphénidate.....	23
Boîtes à moustaches.....	I:3	Naltrexone,.....	22
Bootstrapping.....	I:4, 59	NICE.....	16, 19, 24 sv, 109
Buspirone.....	22 sv, 26	Nuage de mots.....	I:6, 27, 35
Cercle des corrélations.....	79	Nuages de points.....	I:3
Clopper et Pearson.....	I:6, 27, 59	Particularités développementales.....	13
Cochrane Library.....	17	Partitionnement de données.....	I:5, 28, 38, 85 sv
Coefficient de corrélation de Pearson....	63, 68, 75	Perturbations émotionnelles.....	13 sv
Coefficient de détermination.....	I:4, 63, 67	Perturbations émotionnelles des sujets avec un TSA.....	109
Comorbidités psychiatriques.....	12	Prévalence.....	12
Comportements problèmes.....	19, 23	Propranolol.....	23
Comportements suicidaires.....	12	Psychothérapeutique.....	21, 25
Coordonnées étoilées.....	I:1, 86, 95	Psychothérapie..	17, 22 sv, 25, 43, 97, 107 sv, 110 sv
Correction de Welch.....	86	Psychotrope.....	21 sv
Corrélogramme.....	I:2, 28, 37 sv	Pubmed.....	16, 18
D de Cohen.....	I:5, 86	Rapport de corrélation de Pearson. .	I:4, 63, 67 sv, 75
Degré de significativité.....	A:10	Régulation émotionnelle	13, 41, 55, 102, 104, 107 sv, 110
Dendrogramme.....	I:2, 28, 38 sv	Réseau de mots.....	33
Diagramme d'état.....	101, 104	Rho de Spearman.....	63, 68, 75
Diagramme de flux.....	59	Rispéridone.....	21 sv, 43
Entités.....	101	Risque de première espèce.....	A:10
Entités-associations.....	100, 102	Risque relatif.....	63, 68
État.....	101	Sommets.....	27
Fluoxétine.....	22 sv	Système.....	101
Force d'association.....	63	Taille d'effet.....	86
Graphe.....	I:6, 27, 33	TCC.....	24 sv, 38, 40, 43
Graphiques de densité bivariée.....	I:3	Test de Mann-Withney-Wilcoxon.....	86
Graphiques des rapports.....	I:3	Test de Student.....	86
Guide d'analyse de la littérature.....	15 sv	Test du Chi <sup>2</sup> de Pearson.....	86
H de Cohen.....	I:5, 86	Test exact de Fisher.....	86
Halopéridol.....	21 sv	Text mining.....	I:1, 27
HAS.....	15, 19, 21 sv, 109	Textes de référence.....	15
Hill et Smith.....	I:1, 75 sv	Tricyclique.....	22
Histogrammes.....	I:3	Trouble anxio-dépressif des sujets avec un TSA .....	97, 107, 109
Intervalle de confiance.....	A:10		
ISRS.....	22		
K-médoïdes.....	I:5, 85		
Langage de programmation R.....	A:6, A:10		
Matrice de liaison.....	63, 67 sv		

Trouble comportemental et émotionnel généralisé des sujets avec un TSA.....	V de Cramer.....I:3, 63, 67 97, 107, 109
--	---





## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Du haut, des plus hauts des sommets,  
On contemple l'immensité.  
Enivré par cette beauté,  
On ne s'y sent pas isolé,  
Au contraire de la vallée.

## **Résumé :**

**Introduction :** Les troubles anxieux et de l'humeur ont des prévalences élevées chez les sujets ayant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et sont la principale raison de l'introduction des traitements pharmacologiques. Notre objectif est d'explorer le recouvrement symptomatique entre la dépression, l'anxiété, l'irritabilité et l'agressivité chez les individus avec un TSA. **Méthodes :** 52 participants ont été sélectionnés dans la cohorte multicentrique InFoR Autism. Nous avons effectué une analyse d'agrégation avec la méthode de Hill et Smith et une analyse de partitionnement de données avec la méthode des K-médoides. **Résultats :** Nous avons retrouvé une agrégation de l'anxiété, de la dépression, de l'agressivité et d'une faible part d'irritabilité. Le partitionnement était optimal pour 2 groupes qui comportaient 20 et 32 sujets. Le premier groupe présentait de hauts niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivités ainsi qu'une forte expressivité des symptômes autistiques. La représentation des groupes dans l'espace formé par les axes de l'analyse de Hill et Smith suggèrent que le deuxième groupe pourrait se scinder en un groupe sans perturbations émotionnelles et en un groupe avec de hauts niveaux d'anxiété et de dépression. **Conclusion :** Chez les individus avec un TSA, nous avons identifié un groupe exprimant simultanément l'irritabilité, l'hyperactivité et la léthargie et un groupe probable présentant de l'anxiété et de la dépression. Ces éléments devraient encourager la réflexion sur les troubles anxieux et de l'humeur chez les sujets ayant un trouble neuro-développemental et ouvrir de nouvelles voies aux approches thérapeutiques.

## **Mots clefs :**

Trouble du spectre de l'autisme, dépression, anxiété, irritabilité, agressivité, recouvrement

---

## **Abstract:**

**Introduction:** Mood and anxious disorders have high rates in individuals with autism spectrum disorder (ASD) and are the principal reason for introduction of pharmacological treatment. The aim of our study is to explore the overlap between depression, anxiety, irritability and aggressiveness symptoms in subjects with ASD. **Method:** 52 participants were selected from the InFoR Autism study, a French multi-centric cohort. Data were explored with an analysis of aggregation, the analysis of Hill and Smith, and a cluster analysis of K-medoid type. **Results:** We found an aggregation of anxiety, depression and aggressive behaviors with a weak part of irritability. Cluster analysis was maximized for two groups which included 20 and 32 subjects respectively. First group present high levels of irritability, lethargy and hyperactivity and high expression of autism core symptoms. Projection of groups on Hill and Smith analysis axis suggest splitting the second group to a subgroup with no emotional disruption and a subgroup with high levels of anxiety and depression. **Conclusion:** In subjects with ASD, we identified a group expressing simultaneous irritability, hyperactivity and lethargy and a possible group showing anxiety and depression. It should encourage reflexions about how thinking mood and anxious disorders in subjects with a disrupted neurodevelopment and open new ways to therapeutics.

## **Key words:**

Autism spectrum disorder, depression, anxiety, irritability, aggressiveness, overlap

---

## **Travail effectué au Centre Ressources Autisme Aquitaine**

Pôle universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Chef de pôle : Pr Manuel Bouvard  
Responsable : Dr Anouck Amestoy, Centre Hospitalier Charles Perrens  
121 rue de la Béchade - CS 81285, 33076 Bordeaux Cedex



## **Résumé :**

**Introduction :** Les troubles anxieux et de l'humeur ont des prévalences élevées chez les sujets ayant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et sont la principale raison de l'introduction des traitements pharmacologiques. Notre objectif est d'explorer le recouvrement symptomatique entre la dépression, l'anxiété, l'irritabilité et l'agressivité chez les individus avec un TSA. **Méthodes :** 52 participants ont été sélectionnés dans la cohorte multicentrique InFoR Autism. Nous avons effectué une analyse d'agrégation avec la méthode de Hill et Smith et une analyse de partitionnement de données avec la méthode des K-médoides. **Résultats :** Nous avons retrouvé une agrégation de l'anxiété, de la dépression, de l'agressivité et d'une faible part d'irritabilité. Le partitionnement était optimal pour 2 groupes qui comportaient 20 et 32 sujets. Le premier groupe présentait de hauts niveaux d'irritabilité, de léthargie et d'hyperactivités ainsi qu'une forte expressivité des symptômes autistiques. La représentation des groupes dans l'espace formé par les axes de l'analyse de Hill et Smith suggèrent que le deuxième groupe pourrait se scinder en un groupe sans perturbations émotionnelles et en un groupe avec de hauts niveaux d'anxiété et de dépression. **Conclusion :** Chez les individus avec un TSA, nous avons identifié un groupe exprimant simultanément l'irritabilité, l'hyperactivité et la léthargie et un groupe probable présentant de l'anxiété et de la dépression. Ces éléments devraient encourager la réflexion sur les troubles anxieux et de l'humeur chez les sujets ayant un trouble neuro-développemental et ouvrir de nouvelles voies aux approches thérapeutiques.

## **Mots clefs :**

Trouble du spectre de l'autisme, dépression, anxiété, irritabilité, agressivité, recouvrement

---

## **Abstract:**

**Introduction:** Mood and anxious disorders have high rates in individuals with autism spectrum disorder (ASD) and are the principal reason for introduction of pharmacological treatment. The aim of our study is to explore the overlap between depression, anxiety, irritability and aggressiveness symptoms in subjects with ASD. **Method:** 52 participants were selected from the InFoR Autism study, a French multi-centric cohort. Data were explored with an analysis of aggregation, the analysis of Hill and Smith, and a cluster analysis of K-medoid type. **Results:** We found an aggregation of anxiety, depression and aggressive behaviors with a weak part of irritability. Cluster analysis was maximized for two groups which included 20 and 32 subjects respectively. First group present high levels of irritability, lethargy and hyperactivity and high expression of autism core symptoms. Projection of groups on Hill and Smith analysis axis suggest splitting the second group to a subgroup with no emotional disruption and a subgroup with high levels of anxiety and depression. **Conclusion:** In subjects with ASD, we identified a group expressing simultaneous irritability, hyperactivity and lethargy and a possible group showing anxiety and depression. It should encourage reflexions about how thinking mood and anxious disorders in subjects with a disrupted neurodevelopment and open new ways to therapeutics.

## **Key words:**

Autism spectrum disorder, depression, anxiety, irritability, aggressiveness, overlap

---

## **Travail effectué au Centre Ressources Autisme Aquitaine**

Pôle universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Chef de pôle : Pr Manuel Bouvard  
Responsable : Dr Anouck Amestoy, Centre Hospitalier Charles Perrens  
121 rue de la Béchade - CS 81285, 33076 Bordeaux Cedex

François A.M. Jean

Perturbations Émotionnelles et Trouble du Spectre de l'Autisme

Année 2017 – Thèse N° 3010