Université Pierre et Marie Curie

Ecole Doctorale : Cerveau, Cognition, Comportement

Autisme, sillon temporal supérieur (STS) et perception sociale : Études en imagerie cérébrale et en TMS

Par Ana Riva BAGGIO SAITOVITCH

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par le Dr. Monica ZILBOVICIUS

Présentée et soutenue publiquement le 15/12/2014

Devant un jury composé de :

Pr. Frédérique Bonnet-Brilhault (PU-PH - Rapporteur)

Pr. Isabelle Desguerre (PU-PH - Rapporteur)

Pr. David Cohen (PU-PH - Examinateur)

Dr. Nathalie George (DR - Examinateur)

Pr. Lionel Naccache (PU-PH - Examinateur)



« Moça, olha so o que eu te escrevi

E preciso força, pra sonhar

E perceber que a estrada vai além do que se vê »

Remerciements

Je commence par remercier ma directrice de thèse Monica Zilbovicius. J'ai le plaisir et l'honneur de travailler avec Monica depuis 5 ans. En regardant d'où nous sommes parties, c'est avec une grande fierté et une note d'incrédulité que je réalise où nous sommes aujourd'hui. Nous nous sommes lancées vers l'inconnu, avec très peu de moyens et tout le chemin a dû être construit au fur et à mesure. C'est grâce à sa force incroyable, à sa ténacité et à sa compétence que nous sommes où nous en sommes aujourd'hui. Je la remercie d'avoir partagé avec moi son enthousiasme, ses connaissances et sa façon de vivre le travail de recherche scientifique. Il est impossible de travailler avec Monica et de ne pas se donner à 100%... et elle offre le double en retour. Au cours de ces 5 dernières années Monica m'a guidé dans cette aventure, faisant preuve d'une grande confiance en moi, tout en étant toujours présente. J'ai l'impression qu'ensemble nous sommes allées au bout du monde… ou en tout cas au bout du Brésil ! Je ne pourrai jamais la remercier suffisamment pour la place qu'elle m'a accordée dans sa vie et dans son travail et l'affection avec laquelle elle m'a accueillie. Ma vie a pris une nouvelle voie le jour où j'ai rencontré Monica et je lui en serai toujours très reconnaissante.

Je tiens à remercier chaleureusement le Pr. Nathalie Boddaert de m'avoir reçue à bras ouverts sur ce projet TMS si innovant, pour lequel elle est investigateur principal. L'énergie de Nathalie nous motive tous et fonctionne comme un moteur inarrêtable qui ne fait qu'avancer. Je la remercie également, ainsi que le Pr. Francis Brunelle, de nous avoir ouvert les portes du Service de Radiologique Pédiatrique de l'Hôpital Necker. Ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans cet accueil et sans leur soutien.

Je remercie le Pr. Yves Samson pour ses conseils, sa rigueur scientifique et son orientation dans la mise en place de ce projet de thèse, ainsi que pour son implication tout au long du processus.

Je remercie le Pr. David Cohen, le Dr. Nathalie George et le Pr. Lionel Naccache d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je remercie particulièrement le Pr. Frédérique Bonnet-Brilhault et le Pr. Isabelle Desguerre d'avoir accepté, par ailleurs, d'être rapporteurs de cette thèse. Je suis extrêmement honorée de la qualité scientifique de ce jury.

La réalisation de la recherche chez des patients repose obligatoirement sur le recrutement des cliniciens impliqués. Je tiens à remercier le Dr. Nadia Chabane et son équipe au Service de Pédopsychiatrie de l'hôpital Robert-Debré, ainsi que le Dr. Anne Philippe au Service de génétique à l'hôpital Necker, de nous avoir adressé les patients qui ont intégré ces études. Je

remercie également l'équipe du Pr. Marie-Odile Krebs, au Centre Hospitalier Sainte-Anne, en particulier le Dr. Gilles Martinez et le Dr. Isabelle Amado, ainsi que l'équipe du Pr. Frédérique Bonnet-Brilhault au CHU de Tours.

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'unité INSERM 1000. Je remercie le Dr. Jean-Luc Martinot, de m'avoir reçue au sein de l'unité. Je dois également un grand merci à Hervé Lemaitre, ingénieur de recherche dans l'unité, pour tout ce qu'il m'a appris et pour son aide précieuse dans le traitement des données issues de ces études, avec une gentillesse et une patience sans égales. Toujours au sein de l'unité, je tiens à remercier notre chère secrétaire, Chantal Gourlan, pour tout le soutien logistique qu'elle nous a apporté au cours de ces années, toujours avec une grande amabilité.

Je remercie ma collègue Elza Rechtman pour l'aide et le soutien qu'elle m'a apporté, notamment au cours de la phase de rédaction de ce travail. J'ai pu retrouver chez Elza un grand esprit d'équipe et une énergie qui ont été essentiels pour les dernières étapes de la réalisation de cette thèse. Je manifeste ici ma gratitude et mon souhait de pouvoir faire autant pour elle qu'elle a fait pour moi au cours de ces derniers mois.

Les études en TMS ont été réalisées au sein de la plateforme TMS, à l'ICM. Depuis la conception du projet, nous avons pu compter sur le soutien du Dr. Sabine Meunier et du Dr. Traian Popa et je les en remercie. Par ailleurs, je tiens à remercier particulièrement Traian Popa pour son aide et son grand engagement dans la mise en place de ce projet. Enfin, je remercie également le Dr. Jean Charles Lamy et Sophien Medhi pour l'enthousiasme avec lequel ils se sont lancés sur ce projet.

Les examens d'IRMs ont été effectués au sein du Service de Radiologie Pédiatrique de l'hôpital Necker. Je remercie le Dr. David Grévent et le Dr. Raphael Calmon pour leur soin dans la réalisation de chaque examen. Par ailleurs, la réalisation de tous ces examens, pas toujours évidente, n'a été possible que grâce à une équipe formidable, avec qui ça a été un grand plaisir de travailler. Un grand merci aux très chères manips IRM, Stéphanie, Céline, Martine, Julie, Catherine, ainsi qu'à Laurent, Nelly, Hayet, Nicole, Isabelle, Chantal, Charles pour le soutien logistique apporté.

Pour toutes les études en eye-tracking, nous avons pu compter sur l'aide constante de l'équipe de Tobii. Je remercie Antoine, Léopoldine et Jerôme pour leur assistance permanente, toujours avec enthousiasme, gentillesse et une grande bonne volonté.

Je tiens à remercier l'équipe du Service de Pédopsychiatrie de l'Université de Sao Paulo au Brésil, en particulier à Helena, Mirian et Caia, pour tous les échanges et pour les nouvelles possibilités de riches collaborations qui s'annoncent.

Je remercie Marie Danigo pour la révision et correction de ce texte en un temps record.

Je remercie la Fondation Orange pour le financement de cette thèse. Je suis consciente et très honorée de la confiance qui m'a été accordée.

Je remercie chaleureusement les parents et les enfants et jeunes avec autisme qui ont intégré ces études. Au cours des années, ces familles font preuve d'une grande confiance dans notre travail et elles sont et seront toujours au cœur de nos motivations. Nous en sommes extrêmement reconnaissants.

Enfin, et ce n'est pas le moins important, je tiens à remercier mes parents, Henrique et Elisa Saitovitch, pour la porte qu'ils ont toujours laissé ouverte pour que je trouve mon chemin, ainsi que pour leurs encouragements permanents et leur confiance dans mes capacités de faire toujours plus que je pensais possible.

Je remercie également tous mes amis et mes proches, qui m'ont encouragé et soutenu dans un contexte qui n'a pas forcément été le plus simple et qui, prés ou loin, ont toujours su être présents : Marianna, Carla, Ado, Flora, Simone, Claudio, Silvana, Raphael, Camila, Thiago, Adriana, Mathieu, Mathilde, Céline, Gaëtan.

Je remercie Elyas pour avoir été là et pour les nouvelles aventures dans lesquels nous nous lançons ensemble.

Résumé

Les troubles du spectre autistique sont vraisemblablement liés à des altérations des circuits neuronaux au cours du développement. Des études en imagerie cérébrale ont mis en évidence des anomalies anatomo-fonctionnelles localisées notamment au niveau du sillon temporal supérieur (STS) dans l'autisme. Chez le sujet sain, le STS est impliqué dans la perception et la cognition sociale, dont les dysfonctionnements sont au cœur des symptômes autistiques. En effet, des anomalies de la perception sociale, notamment un manque de préférence par les yeux, ont été mises en évidence dans l'autisme. Dans cette thèse nous avons montré qu'il est possible de moduler l'activité neuronale du STS droit à l'aide de la stimulation magnétique transcranienne (TMS) avec un impact significatif sur la perception sociale, mesurée par l'eye-tracking. En effet, suite à une inhibition du STS, des jeunes volontaires sains regardent moins les yeux des personnages dans les scènes sociales. Par ailleurs, cette perception sociale a été corrélée au débit sanguin cérébral (DSC) au repos, mesuré en IRM avec la séquence arterial spin labelling. Ainsi, les volontaires sains qui regardaient le plus les yeux des personnages étaient ceux chez qui le DSC au repos était plus élevé au niveau des régions temporales droites. De plus, cette corrélation a été également observée chez des enfants avec autisme: les enfants qui regardaient le plus les yeux des personnages étaient ceux chez qui le DSC au repos était plus important au niveau des régions temporales droites. Enfin, les résultats préliminaires concernant l'application de la TMS chez des adultes avec autisme ouvrent des nouvelles perspectives thérapeutiques.

Mots clés : autisme, STS, perception sociale, TMS, IRM-ASL, eye-tracking

---

Autism, superior temporal sulcus (STS) and social perception: brain imaging and TMS studies

Abstract

Autism is a pervasive developmental disorder associated with alterations of neural circuits. Neuroimaging studies in autism have revealed anatomo-fonctional abnormalities, particularly located within the superior temporal sulcus (STS). In normal subjects, STS is largely implicated in social perception and social cognition. Deficits in social cognition and particularly in social perception are the core symptoms of autism. Indeed, abnormalities of social perception have been described in adults and children with autism. These abnormalities are characterized by a lack of preference for the eyes. In this thesis, we have shown that it is possible to modulate neural activity within the right STS using a transcranial magnetic stimulation (TMS) protocol, with significant effects on social perception parameters, measured by eye-tracking during passive visualization of social scenes. Furthermore, social perception parameters were correlated with rest cerebral blood flow (CBF), measured with arterial spin labelling (ASL) MRI. We have shown that the healthy young volunteers who looked more to the eyes during passive visualization of social scenes were those who had higher rest CBF values within right temporal regions. In addition, this correlation was also observed in children with autism: children who looked more to the eyes during passive visualization of social scenes were those who had higher rest CBF values within right temporal regions. Finally, preliminary results concerning application of the TMS protocol in adults with autism open up new perspectives on innovate therapeutically strategies.

Key words: autism, STS, social perception, TMS, ASL-MRI, eye-tracking

Liste des abréviations

ABC : Autism Behavior Checklist
ADC : Coefficient de Diffusivité Apparente
ADI-R: Autism Diagnostic Interview - Revised
ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule
AMT: Active Motor Threshold
ANOVA : Analysis of Variance
AOIs: Areas of Interest
AQ: Autism Spectrum Quotient
ARNm: Acide Ribonucléique Messager
ASD: Autism Spectrum Disorders
ASL: Arterial Spin Labelling
BECS : Batterie d'Evaluation Cognitive et Socio-Emotionnelle
BLR : Le Brunet-Lezine Révisé
BOLD: Blood Oxygen Level Dependent
CARS: Childhood Autism Rating Scale
CGH: Comparative Genomic Hybridization
CHAT: Checklist for Autism in Toddlers
CNTNAP2: Contactin-Associated Protein-like 2
CNV : Copy-Number Variants
cTBS : Continuous Theta-Burst Stimulation
DSC: Débit Sanguin Cérébral
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI : Diffusion Tensor Imaging
ECA : Échelle d'Evaluation du Comportement Autistique
ERP : Event-Related Potential
FA : Anisotropie Fractionnaire
FEF: Frontal Eye-Field
FFA : Fusiform Face Area
FMRP : Fragile X Mental Retardation Protein
FXS: Fragile X Syndrome
GTS : Gyrus Temporal Supérieur
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
IRMd: Imagerie par Résonance Magnétique de Diffusion
IRMf: Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
IRMfc: Imagerie par Résonance Magnétique de Connectivité Fonctionnelle
iTBS: Intermittent Theta-Burst Stimulation
K-ABC: Kaufman Assessment Battery for Children
LTD : Long Term Depression
LTP : Long Term Potentiation

MECP2: Methyl CpG Binding Protein 2
MEG: Magnétoencephalographie
MPFC : Cortex Préfrontal médian
NLGNs : Neuroligines
NMDA: N-methyl-D-Aspartate Receptor
NRXNs : Neurexines
OFC : Cortex Orbitofrontal
PDD-NOS : Troubles Envahissants du Développement Non Spécifiés
PEM : Potentiels-Evoqués Moteurs
PEP: Psycho-Educational Profile
pSTS: Sillon Temporal Supérieur Postérieur
QI: Quotient Intellectuel
ROI : Région d'Intérêt
rTMS : Stimulation Magnétique Transcranienne Répétitive
SHANKs: SH3 and Multiple Ankyrin Repeat Domains
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography
SPM : Statistical Parametric Mapping
SRS: Social Responsiveness Scale
STS: Sillon Temporal Supérieur
TBS: Theta-Burst Stimulation
TDA/H : Troubles de Déficit de l'Attention et/ou Hyperactivité
TED : Trouble Envahissant du Développement
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TMS: Stimulation Magnétique Transcranienne
TOM : Theory of Mind
TPJ : Jonction Temporo-Pariétale
TSA : Troubles du Spectre Autistique
VBM : Voxel-Based Morphometry
WISC : Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants
WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

SOMMAIRE

I. Introduction générale 12
II. L'autisme 16
1. L'évolution des critères diagnostiques 17
2. La description clinique de l'autisme 22
3. La recherche de marqueurs/les signes d'alerte dans l'autisme 26
4. Les outils d'évaluation dans l'autisme 27
4.1. Les outils de diagnostic et de dépistage 27
4.2. Les outils d'évaluation du fonctionnement cognitif et socio-adaptatif 31
III. L'épidémiologie de l'autisme 36
IV. La recherche en génétique dans l'autisme 39
1. Les formes monogéniques de l'autisme 41
2. Les gènes impliqués dans l'autisme 44
2.1. Les neuroligines (NLGNs) 44
2.2. Les neurexines (NRXNs) 45
2.3. Les protéines " SH3 and multiple ankyrin repeat domains " (SHANKs) 45
2.4. Contactin-associated protein-like 2 (CNTNAP2) 47
3. Les études de séquençage à grande échelle (Whole genome sequencing) 48
V. La recherche en imagerie cérébrale dans l'autisme 51
1. Les méthodes de traitement d'image 52
2. Les études en imagerie cérébrale anatomique dans l'autisme 53
2.1. Le volume cérébral total 54
2.2. Le cervelet 57
2.3. L'amygdale 58
2.4. L'hippocampe 61
2.5. Le corps calleux 61
2.6. L'étude du cortex 62
3. Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle dans l'autisme 71
3.1. Les mesures du DSC en TEP 71
3.2. Les études d'activation – IRMf 78

4. Le système des neurones miroirs et l'autisme 101
5. Les études sur la connectivité cérébrale dans l'autisme 102
5.1. La connectivité anatomique 103
5.2. La connectivité fonctionnelle en activation 107
5.3. La connectivité fonctionnelle au repos 111
6. Conclusion / Considérations sur les études en IRM dans l'autisme 114
VI. La cognition sociale et le cerveau social 118
1. La cognition sociale 118
2. Le cerveau social 119
2.1. Le lobe frontal 121
2.2. L'amygdale 122
3. Le sillon temporal supérieur – STS 123
3.1. Le STS et la perception des yeux et des visages 124
3.2. Le STS, la voix et l'intégration audiovisuelle 127
3.3. Le STS et la théorie de l'esprit 128
3.4. Vers une topographie du STS 131
4. La cognition sociale normale et son spectre 135
VII. Le regard et l'eye-tracking 137
1. Les études en eye-tracking dans l'autisme 139
VIII. La stimulation magnétique transcranienne – TMS 147
IX. Les objectifs 153
X. Etudes réalisées dans le cadre de cette thèse 158
Revue de la Littérature 158
Présentation de l'étude 159
Social cognition and the superior temporal sulcus: implications in autism 161
Discussion 170
Etude 1 172
Présentation de l'étude 173
Studying gaze abnormalities in autism: Which type of stimulus to use? 174
Discussion 181
Etude 2 185

Présentation de l'étude 186
Tuning eye-gaze perception by transitory STS inhibition 188
Discussion 204
Etude 3 207
Présentation de l'étude 208
Social functioning in typical developing young adults correlates with rest cerebral blood flow within the STS: an MRI-ASL study 213
Discussion 226
Etude 4 228
Présentation de l'étude 229
Brain and behavioral signatures for social perception deficits in children with autism: implication of the STS 232
Discussion 249
XI. Discussion générale 253
1. Rappel des résultats 253
2. Développements et implémentation méthodologiques associés à ce travail de thèse . 256
2.1. Eye-tracking 257
2.2. TMS 258
2.3. *Arterial Spin Labelling* - ASL 259
3. Limites 261
4. Perspectives 263
XII. Références bibliographiques 266
XIII. Table des illustrations 296
XIV. Table des tableaux 298

I. INTRODUCTION GENERALE

L'autisme est un trouble envahissant du développement de l'enfant vraisemblablement lié à des altérations des circuits neuronaux. Classiquement, il est caractérisé par trois groupes de symptômes, qui doivent survenir avant l'âge de 3 ans : des anomalies des interactions sociales, des troubles de la communication verbale et non verbale et la présence d'intérêts et de comportements répétitifs et stéréotypés. Le degré des manifestations des symptômes autistiques est extrêmement variable. Les difficultés dans l'interaction sociale sont au cœur du trouble autistique. Ainsi, très récemment, avec la publication du DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - V*) le diagnostic d'autisme est basé davantage sur la présence d'anomalies du comportement social, qui est le noyau dur de ce trouble (APA, 2013).

L'embasement théorique et expérimental de ce travail de thèse s'est appuyé sur les acquis dans différents domaines de recherche établis à partir du début des années 2000. Comme nous verrons dans le chapitre IV, le développement de nouvelles méthodes d'acquisition et de traitement de données dans la recherche en imagerie cérébrale a permis de mieux comprendre les bases cérébrales de l'autisme. Ainsi, il a été possible d'identifier des régions clés du cerveau qui seraient impliquées dans ce trouble, notamment au sein du cerveau social, avec une implication particulière du sillon temporal supérieur (STS). Les études en imagerie cérébrale portant sur la cognition normale ont permis également, au cours de ces dernières années, de comprendre davantage le rôle de ces régions dans les processus de la cognition sociale. En effet, le concept de cerveau social et l'implication de régions telles que le STS dans différents aspects de la cognition sociale sont également très récentes et ont émergé presque simultanément à la mise en évidence d'anomalies au niveau de ces régions dans l'autisme.

Parallèlement, au cours des dernières années, des méthodes telles que l'eye-tracking ont permis de mieux objectiver les anomalies de la cognition et de la perception sociale, notamment de la perception du regard, dans l'autisme. Ces anomalies se caractérisent par une moindre attirance par les visages et plus particulièrement par les yeux des personnes au cours de la visualisation de scènes sociales. Ceci corrobore des données issues de l'observation clinique, connues depuis les descriptions de Kanner, qui placent les anomalies du regard au cœur des déficits sociaux dans l'autisme.

Ces différents résultats issus des études en neuroimagerie, des études portant sur la cognition sociale et des études en eye-tracking permettent actuellement d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques dans l'autisme, ciblées davantage sur des mécanismes clés qui seraient à la base du dysfonctionnement de la cascade développementale dans ce trouble. Ainsi, une partie importante de notre travail de thèse a porté sur l'implémentation d'une nouvelle méthodologie en neuroscience, dont l'application est déjà en cours dans certaines pathologies psychiatriques, mais qui reste encore quasiment pas utilisée dans l'autisme : la stimulation magnétique transcranienne (TMS). Nous avons utilisé la TMS dans le but de mieux caractériser les mécanismes cérébraux qui sous-tendent la perception sociale normale et pathologique. En vue des résultats obtenus, à la fois chez les volontaires sains et chez les sujets avec autisme, l'élaboration d'un protocole thérapeutique basé sur TMS dans l'autisme est actuellement en cours d'élaboration au sein de notre équipe.

De plus, au cours de ce travail de thèse nous avons également développé des études utilisant une nouvelle méthode d'imagerie, jusqu'à présent jamais utilisée dans l'autisme : la séquence d'IRM arterial spin labelling (IRM-ASL), qui permet de mesurer le débit sanguin cérébral

(DSC) au repos. Des études préalablement réalisées dans notre laboratoire avaient déjà montré l'intérêt de la mesure du DSC au repos dans l'autisme. En effet, des études en tomographie par émission de positons (TEP) ont mis en évidence des anomalies fonctionnelles au repos au niveau du STS dans l'autisme (Zilbovicius et al., 2000 ; Gendry-Meresse et al., 2005). Dans cette thèse, nous avons pu montrer, par des études de corrélation entre les données issues des mesures d'IRM-ASL et les données issues de l'eye-tracking, l'existence d'une sorte de signature neurale liée au processus de la perception sociale, qui est observée à la fois chez des jeunes adultes volontaires sains ainsi que chez des très jeunes enfants avec autisme. En effet, la perception du regard d'autrui est très variable d'un sujet à l'autre, à la fois dans la norme et dans la pathologie, ce qui corrobore la notion d'un continuum dans le fonctionnement social. Nous avons montré que ces différences individuelles étaient corrélées à l'activité neurale au repos au niveau du STS droit.

Les résultats présentés au cours de cette thèse ainsi que le développement des différentes méthodes utilisées ouvrent d'importantes perspectives dans le domaine de l'autisme. En effet, la confirmation des données obtenues en TEP sur les anomalies fonctionnelles au repos au niveau des régions temporales par la méthode d'IRM-ASL pourrait constituer un biomarqueur en imagerie dans l'autisme. Par ailleurs, la confirmation de l'impact de la modulation du STS sur la perception sociale chez les personnes avec autisme par la TMS ouvre la perspective du développement d'une nouvelle stratégie thérapeutique.

Dans cette thèse, il nous a semblé important de réviser l'évolution du concept de l'autisme et les outils disponibles pour l'évaluation et le diagnostic, ainsi que l'évolution des données épidémiologiques et génétiques concernant ce trouble (chapitres III et IV). Plus en rapport avec

les études développées au cours de cette thèse, nous avons revu les principaux résultats des recherches avec les différentes méthodes de neuroimagerie dans l'autisme (chapitre V). En vue des résultats mettant en évidence de façon systématique des anomalies dans les régions du cerveau social, les données en neuroimagerie concernant ce réseau particulier ont été revues (chapitre VI). Enfin, nous avons fait une revue sur les données actuelles issues des études en eye-tracking, notamment portant sur la perception sociale dans l'autisme (chapitre VII), ainsi qu'une synthèse rapide sur la méthode et l'utilisation de la TMS (chapitre VIII).

II. L'AUTISME

L'autisme a été décrit pour la première fois par le pédopsychiatre Leo Kanner en 1943 (Kanner, 1943) sur la base de l'observation clinique de 11 cas d'enfants ayant « une incapacité à établir une relation ordinaire avec les gens et les situations, depuis le début de leur vie ». Lors de ses premières descriptions de l'autisme, Kanner a insisté sur le caractère inné de ce tableau clinique, appelé désormais *autisme infantile précoce.* Ce terme a été emprunté à Bleuler, qui l'avait utilisé pour décrire les symptômes de « repli sur soi », observés dans la schizophrénie. Kanner a caractérisé l'autisme notamment par un isolement extrême (*aloneness*) et par un besoin d'immutabilité (*sameness)* (Kanner, 1943).

Parallèlement, en 1944, le psychiatre autrichien Hans Asperger a décrit des troubles du comportement chez des enfants qui, malgré un développement typique de l'intelligence et du langage, présentaient une déficience marquée dans les interactions sociales (Asperger, 1944). Asperger a appelé ce trouble *psychopathie autistique*. L'Autriche étant alors au cœur de la Seconde Guerre mondiale, les travaux de Hans Asperger sont restés méconnus jusqu'en 1981, date à laquelle Lorna Wing, une pédopsychiatre anglaise, les a réactualisés en proposant la définition du syndrome d'Asperger. Les principales différences cliniques entre le syndrome d'Asperger et l'autisme classique, sont une absence de retard dans le développement du langage, ainsi qu'un niveau cognitif normal, voir supérieur à la norme (Wing, 1981). Le diagnostic de syndrome d'Asperger a été reconnu dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV) en 1994 (APA, 1994).

1. L'EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES

Dans les deux premières versions du DSM (APA, 1952 ; 1968), l'autisme n'était pas considéré comme une pathologie en soi, mais plutôt comme une forme sévère de schizophrénie infantile, conformément aux définitions de l'époque. Ce n'est qu'en 1980, avec la publication du DSM-III, qu'on trouve pour la première fois le concept de trouble envahissant du développement (TED), qui englobait l'autisme infantile, le « trouble envahissant du développement débutant dans l'enfance » (lorsque les symptômes apparaissent entre l'âge de 30 mois et 12 ans) et le trouble envahissant du développement atypique (Waterhouse et al., 1992). Le diagnostic de l'autisme reposait donc sur une série de critères cliniques, qui devaient être présents avant l'âge de 3 ans (voir tableau 1).

En 1987, avec la publication de la version du DSM-III révisé (DSM-III-R) (APA, 1987) deux diagnostics composaient les troubles envahissants du développement : le trouble autistique et les troubles envahissants du développement non spécifiés (PDD-NOS). L'autisme était caractérisé par trois groupes de symptômes, qui devaient survenir avant l'âge de 3 ans : l'altération qualitative des interactions sociales, les troubles de la communication verbale et non verbale et un comportement répétitif et stéréotypé.

Suite à la publication en 1994 du DSM-IV, les TED ont changé d'axe et n'étaient plus considérés comme un trouble de personnalité ou une déficience intellectuelle (axe II), mais plutôt comme un trouble clinique (axe III), regroupant cinq pathologies : le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, les TED non spécifiques (y compris l'autisme atypique), le syndrome de Rett et le désordre désintégratif de l'enfance. Dans les versions IV et IV-R du DSM les

critères diagnostics de l'autisme restent les mêmes, caractérisés par la même triade de symptômes décrite dans le DSM-III (tableau 1).

L'intensité, la fréquence et la sévérité des manifestations symptomatologiques qui caractérisent l'autisme peuvent être extrêmement variées, ce qui a amené à la notion d'un continuum autistique (Wing, 1988). La notion de troubles du spectre autistique a été introduite en 1988 ; alors que Lorna Wing a soulevé la discussion sur l'existence d'un continuum autistique, Doris Allen propose pour la première fois le concept de spectre dans *Autistic spectrum disorders: clinical presentation in preschool children* (Allen, 1988). Le DSM dans sa cinquième version (DSM-V), publié en 2013, prend en compte cette notion et remplace la définition d'autisme par celle de *troubles du spectre de l'autisme* (TSA). Les TSA regroupent dans un même diagnostic les catégories précédemment distinctes de trouble autistique, syndrome d'Asperger et les TED non spécifiques (y compris l'autisme atypique).

Contrairement aux versions précédentes, dans le DSM-V (APA, 2013) nous ne retrouvons plus la triade de symptômes qui a constitué la base du diagnostic de l'autisme. Les critères diagnostiques des TSA comprennent deux grands groupes de symptômes : 1) des déficits persistants de la communication sociale et des interactions sociales dans plusieurs contextes et 2) l'existence de patterns de comportements, d'intérêts et d'activités restreints et répétitifs (tableau 1). Les symptômes doivent être présents dans la petite enfance et doivent entraîner des limitations cliniquement significatives dans le domaine social, celui des occupations ou d'autres sphères du fonctionnement dans la vie quotidienne. Ces difficultés ne peuvent pas être expliquées par la déficience intellectuelle ou un grave retard de développement. On note que les symptômes liés aux anomalies du langage ne font plus partie des critères diagnostiques pour

les TSA et font désormais l'objet d'un diagnostic distinct de *trouble de la communication sociale.* Ce diagnostic s'applique aux personnes qui ont des troubles de communication sociale verbale et non verbale, entraînant des limitations dans la participation sociale et la réussite scolaire ou la performance au travail, mais qui ne présentent pas les comportements stéréotypés ou répétitifs et les intérêts restreints caractéristiques de l'autisme.

Tableau 1. Evolution des critères diagnostiques de l'autisme

DSM-III	DSM-III-R
A. Début avant l'âge de 30 mois B. Absence de réaction vis à vis de l'autre C. Déficit important du développement du langage D. Si l'enfant parle, ils existent des formes particulières du langage, telles que l'écholalie, le langage métaphorique et l'inversion de pronoms E. Réponses bizarres à des aspects varies de l'environnement, telles que l'intolérance au changement, les manifestations inhabituelles d'attachement et l'intérêt particulier pour les objets animés ou inanimés F. Absence d'idées délirantes, d'hallucination, de relâchement, des associations et d'incohérence comme on les observe dans la schizophrénie	Présence d'au moins huit des seize critères suivants, comportant au moins deux items de A, un de B et un de C A. Altération qualitative des interactions sociales dont témoignent les éléments suivants: 1) Manque d'empathie marquée pour l'existence ou les sentiments des autres 2) Ne cherche pas ou cherche de façon anormale a être réconforté quand il souffre 3) N'imite pas, ou le fait de façon déformée 4) Jeux de groupes anormaux ou absents 5) Altération massive de l'aptitude à se faire des camarades B. Altération qualitative de la communication verbale et non-verbale et de l'activité d'imagination, dont témoignent les éléments suivants: 1) Absence de toute modalité de communication: babillage expressif, mimique, gestes, imitation ou langage verbal 2) Communication non-verbale très anormale: pas de regard, l'expression faciale, la position du corps ou les gestes destinées à entamer ou à moduler une interaction sociale 3) Absence d'activité d'imagination, comme jouer des rôles d'adulte, de personnages inventés ou d'animaux; manque d'intérêt pour les histoires évoquant des événements imaginaires 4) Anomalies marquées dans la production d langage, y compris le volume, la modulation, la hauteur, la fréquence, le rythme et l'intonation 5) Anomalies marquées dans la forme ou le contenu du langage, y compris un usage stéréotypé et répétitif du langage 6) Altérations marquées de l'aptitude à engager ou à poursuivre une conversation adaptée C. Restriction marquée du champ des activités et des intérêts dont témoignent les éléments suivants: 1) Mouvements du corps stéréotypés 2) Préoccupation persistante pour certaines parties d'un objet 3) Souffrance marquée à l'occasion de modifications mineures de l'environnement 4) Insistance déraisonnable à toujours effectuer certaines activités routinières de façon strictement identique 5) Restriction marquée à la gamme d'intérêts et intérêt exclusif pour une activité particulière D. Débutant durant la première et a deuxième enfance Spécifier si le début à eu lieu au-delà de 36 mois

DSM-IV et DSM-IV-R	DSM-V
Un total de six (ou plus) parmi les éléments décrits en (1), (2) et (3), dont au moins deux de (1), un de (2) et un de (3) (1) Altération qualitative des interactions sociales, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants : (a) altération marquée dans l'utilisation, pour réguler les interactions sociales, de comportements non verbaux multiples, tels que le contact oculaire, la mimique faciale, les postures corporelles, les gestes (b) incapacité à établir des relations avec les pairs, correspondant au niveau du développement (c) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs, ses intérêts ou ses réussites avec d'autres personnes (p. ex. : il ne cherche pas à montrer, à désigner du doigt ou à apporter les objets qui l'intéressent) (d) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle (2) Altération qualitative de la communication, comme en témoigne au moins un des éléments suivants : (a) retard ou absence totale de développement du langage parlé (sans tentative de compensation par d'autres modes de communication, comme le geste ou la mimique) (b) chez les sujets maîtrisant suffisamment le langage, incapacité marquée à engager ou à soutenir une conversation avec autrui (c) usage stéréotypé et répétitif du langage ou langage idiosyncrasique (d) absence d'un jeu de faire semblant varié et spontané, ou d'un jeu d'imitation sociale correspondant au niveau de développement (3) Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités, comme en témoigne au moins un des éléments suivants : (a) préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêts stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation (b) adhésion apparemment inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels (c) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs (p. ex. : battements ou torsions des mains ou des doigts, mouvements complexes de tout le corps) (d) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets B. Retard ou caractère anormal du fonctionnement, débutant avant l'âge de trois ans, dans au moins un des domaines suivants : (1) Interactions sociales (2) Langage nécessaire à la communication sociale (3) Jeu symbolique ou d'imagination C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par le diagnostic du Syndrome de Rett	Doit présenter les critères 1 et 2 1- Déficit persistant dans la communication sociale et les interactions sociales (tous les symptômes) • déficit marqué de la communication non verbale et verbale utilisée dans les interactions sociales • manque de réciprocité sociale • incapacité à développer et maintenir des relations appropriées au niveau de développement avec autrui 2- Caractère restreint, répétitifs des comportements, intérêts et activités (au moins 2 des symptômes) • stéréotypies motrices ou verbales, ou comportements sensoriels inhabituels • attachement excessif aux routines et patterns ritualisés de comportement • intérêts restreints, fixés C. Les symptômes doivent être présents dans la petite enfance (mais peuvent ne pas être complètement manifestes tant que la demande sociale n'excède pas les capacités limitées). D. Les symptômes entraînent des limitations cliniquement significatives dans le domaine social, celui des occupations ou d'autres sphères du fonctionnement dans la vie quotidienne. E. Ces difficultés ne peuvent pas être expliquées par la déficience intellectuelle ou un grave retard de développement.

2. LA DESCRIPTION CLINIQUE DE L'AUTISME

Classiquement, l'autisme se manifeste par une difficulté de rentrer en relation avec autrui. Cette difficulté peut se manifester très tôt dans le développement de l'enfant, au cours des premiers mois de sa vie. En effet, les parents décrivent souvent des bébés très calmes, absents dans le contact visuel et ne réagissant pas en situation d'interaction. Fréquemment l'enfant avec autisme ne répond pas à l'appel de son prénom, ce qui peut faire penser à une surdité.

Ces déficits dans le contact social persistent tout au long du développement et sont caractérisées par des anomalies du regard avec une difficulté d'établir un contact visuel, une réduction des expressions faciales, une absence de jeux imaginatifs, une tendance à l'isolement et un manque d'intérêt à l'égard les autres enfants (Volkmar et al., 2005; Tager-Flusberg, 2010). Un retard de l'acquisition du langage est très fréquent et 50 % des enfants avec autisme ne développent pas des capacités verbales (Tager-Flusberg and Caronna, 2007). De plus, les enfants qui développent un langage ne l'utilisent pas souvent dans le but d'interagir socialement. En effet, le langage, quand il est présent, peut être répétitif et ritualisé : le sujet répète toujours les mêmes phrases ou demande à son entourage de le faire. Le langage peut également se manifester sous forme d'écholalie, c'est-à-dire la répétition excessive, immédiate ou différée, des mots d'autrui. Même les enfants qui présentent une maîtrise exceptionnelle du langage au niveau formel, comme certains enfants diagnostiqués avec le syndrome d'Asperger, présentent néanmoins de grandes difficultés dans l'utilisation sociale du langage. Chez tous les sujets, indépendamment du degré de sévérité de l'autisme, la communication non verbale (c'est-à-dire l'utilisation de gestes instrumentaux, l'utilisation ou l'interprétation des gestes sociaux, des expressions faciales, du regard, etc.) est très compromise, voir absente (Stone et al., 1997; Chiang et al., 2008).

Outre les anomalies dans les interactions sociales et les anomalies de la communication, les enfants avec autisme présentent des intérêts bizarres et obsessionnels, ainsi que des activités et préoccupations stéréotypées. Les jeux imaginatifs et d'imitation sont souvent absents et sont remplacés par des comportements ritualisés. Les enfants avec autisme peuvent aussi présenter des comportements moteurs répétitifs comme des maniérismes des mains et des doigts ou des stéréotypies motrices plus complexes (balancements, sautillements…) apparaissant dans diverses circonstances. Enfin, ils peuvent adhérer de façon compulsive à certaines routines et sont souvent intolérants au changement, ce qui peut engendrer de violentes colères.

Classiquement, ces trois grands groupes de symptômes (les difficultés dans les interactions sociales, les déficits de la communication verbale et non verbale et la présence de comportements répétitifs et stéréotypés) composaient ce qui a été appelé la « triade de l'autisme ». En effet, depuis 1987 avec la publication de la DSM-III-R, et jusqu'en 2013, avec la publication de la DSM-V, cette triade autistique était la base du diagnostic d'autisme et caractérisait cliniquement ce trouble.

Les symptômes de l'autisme doivent être présents avant l'âge de 3 ans. Dans la majorité des cas, le comportement anormal de l'enfant est observé depuis la naissance. Dans d'autres cas, l'enfant semble se développer normalement jusqu'à l'âge d'environ 18 mois et ensuite une rupture se fait dans son développement, avec une perte des acquisitions, y compris celle du langage, et l'installation du tableau autistique. Cette forme dite régressive est observée dans 20 % à 40 % des cas d'autisme (Bryson et al., 2008).

En plus des trois grands groupes de symptômes décrits, des anomalies sensorielles peuvent également être présentes chez les enfants avec autisme, en particulier des réactions anormales

aux sons. Ainsi, alors qu'ils peuvent ne pas réagir à l'appel de leur nom ou à un bruit très fort, ils peuvent présenter des réactions intenses à un son beaucoup plus faible (en se bouchant les oreilles, par exemple). Il peut également y avoir une tendance à toucher les objets, les sentir ou les mettre dans la bouche.

Entre 40 % et 80 % des enfants avec autisme présentent des troubles du sommeil, qui peuvent se manifester sous la forme d'insomnie, de réveils nocturnes, de difficulté d'endormissement ou de réveil (Jeste, 2011). Il a été suggéré que les troubles du sommeil seraient dus à un dysfonctionnement circadien, et des anomalies dans les taux de cortisol et mélatonine ont été observés chez des enfants avec autisme (Glickman, 2010). Ainsi, la mélatonine est utilisée en clinique pour essayer de minimiser les troubles du sommeil, même si les résultats des études réalisées ne sont pas conclusifs (Tordjman et al., 2013).

Des troubles moteurs sont également présents chez les enfants avec autisme. Une dyspraxie peut être observée, ainsi qu'un retard du développement moteur au niveau de la motricité fine et de la motricité globale, de la coordination et du contrôle postural, et dans la planification du mouvement (Jeste, 2011; Maski et al., 2011)

Le tableau d'autisme est souvent associé à une déficience intellectuelle. Les études estiment entre 45% et 70% le taux de prévalence de déficience intellectuelle dans l'autisme (Baird et al., 2000; Fombonne, 2009b; Matson and Shoemaker, 2009; Matson et al., 2013b; Lai et al., 2014). La difficulté d'évaluer l'intelligence chez des personnes avec autisme, notamment par le manque d'outils adaptés, contribue à la grande variabilité dans ces chiffres.

La présence de troubles du comportement est également caractéristique de l'autisme. Ces troubles du comportement peuvent se manifester sous la forme d'auto et/ou hétéro-agressivité. En effet, entre 25 % et 50 % des personnes avec autisme présentent, au moins à un moment du développement, des comportements d'automutilation assez importants et parasitaires, comme se cogner la tête, se mordre ou se frapper, pouvant entraîner des blessures graves (Minshawi et al., 2014).

Un tableau clinique de troubles de déficit de l'attention et/ou hyperactivité (TDA/H) est souvent associé à l'autisme (Matson et al., 2013a). En effet, des études sur la prévalence de ces troubles chez la population avec autisme ont mis en évidence que 40 % des enfants entre 3 et 5 ans, ainsi que 50 % des enfants entre 6 et 12 ans, auraient un diagnostic de TDA/H (Gadow et al., 2004; 2005). Par ailleurs, les troubles anxieux ainsi que de la dépression ont également été associés à l'autisme, avec une incidence de 42 % à 56 % et de 12 % à 70 % respectivement (Lai et al., 2014). Ces troubles sont observés davantage chez les patients autistes de haut niveau, qui semblent être plus susceptibles ou chez qui les symptômes sont plus facilement détectés.

Le tableau clinique de l'autisme est très variable en ce qui concerne la sévérité des symptômes. Par ailleurs, l'évolution du trouble se fait souvent de manière hétérogène au cours du développement, et la symptomatologie peut évoluer avec l'âge (Pellicano, 2013). Ainsi, la communication et le langage peuvent s'améliorer au cours du développement, même si les troubles des interactions sociales persistent au cours de la vie. Même si une aggravation des troubles du comportement peut être observée au cours de l'adolescence, tels que l'agressivité ou la présence de comportements sexuels inadaptés (Shattuck et al., 2007), une amélioration globale des symptômes de l'autisme est souvent décrite au cours du développement (Piven et

al., 1996; Fecteau et al., 2003; Seltzer et al., 2003; Taylor and Seltzer, 2010). Des études suggèrent qu'une intervention précoce dans le cadre de l'autisme est extrêmement bénéfique pour le développement de l'enfant, entraînant souvent une amélioration du fonctionnement global et une diminution des comportements inadaptés et de la sévérité des symptômes (Rogers and Vismara, 2008).

Dans certains cas, les personnes avec autisme peuvent présenter des performances exceptionnelles dans des domaines particuliers. En effet, on peut observer chez des personnes avec autisme une grande aptitude pour le dessin à main libre, ainsi que des capacités très au-dessus de la norme concernant la manipulation mentale des chiffres dans des opérations mathématiques (multiplication, identification de nombres premiers) ou les calculs de calendriers (Boddaert et al., 2005; Happe and Vital, 2009). De plus, des grandes capacités de mémoire, ainsi que l'oreille absolue peuvent également être observées chez ces patients.

3. LA RECHERCHE DE MARQUEURS / LES SIGNES D'ALERTE DANS L'AUTISME

Actuellement, des efforts importants sont faits dans le sens d'identifier des marqueurs précoces dans l'autisme dans le but de repérer de plus en plus tôt les signes d'alerte qui peuvent indiquer la présence de l'autisme. En effet, avant l'âge de 2 ans, les anomalies de l'attention conjointe et du regard, ainsi qu'une absence de réponse au prénom, ou une absence ou une rareté du sourire social et un retard de l'acquisition du langage sont des indices assez robustes d'un subséquent diagnostic d'autisme (Woolfenden et al., 2012). La recherche de marqueurs précoces se poursuit avec des études d'enfants à risque, par exemple les enfants ayant déjà un frère ou une sœur avec autisme. La stratégie méthodologique de ces études repose sur une approche de mesures longitudinales des différentes acquisitions cognitives et sociales de

l'enfant qui cherchent à mettre en évidence, avant l'installation du tableau clinique de l'autisme, des éventuels signes d'alerte sous-cliniques. Par exemple, des études en eye-tracking mettent de plus en plus en évidence des patterns d'exploration visuelle de stimuli sociaux atypiques chez des enfants qui auront plus tard le diagnostic d'autisme (Pierce et al., 2011; Jones and Klin, 2013). Le but de ces études est d'identifier des marqueurs fiables pour le diagnostic précoce de l'autisme, ce qui permettrait la mise en place précoce de stratégies d'interventions (Gliga et al., 2014).

4. LES OUTILS D'EVALUATION DANS L'AUTISME

Le diagnostic de l'autisme est basé sur une évaluation clinique, qui doit reposer sur des outils standardisés. Ces outils permettent d'évaluer non seulement la présence des critères requis pour le diagnostic d'autisme, mais également leur sévérité, ainsi que l'évolution du tableau clinique.

4.1. LES OUTILS DE DIAGNOSTIC ET DE DEPISTAGE

Autism Diagnostic Interview - Revised (ADI-R)

Publié en 1994 (Lord et al., 1994), l'ADI-R est un entretien semi-structuré réalisé avec les parents. Cet instrument permet de créer une situation standardisée pour l'évaluation qualitative et quantitative des symptômes ainsi que pour le suivi évolutif. Il peut être utilisé avec des enfants à partir de l'âge de 4 ans et permet de recueillir des informations dans les trois domaines symptomatiques de l'autisme : les interactions sociales réciproques, la communication non-verbale et le langage, les comportements stéréotypés et répétitifs. Chacun des trois scores qui composent l'ADI-R comporte quatre items et a son propre seuil diagnostique : interactions sociales réciproques (score B, seuil 10), communication verbale (CV, seuil 8) et non verbale

(CnV, seuil 7), comportements stéréotypés et répétitifs (D, seuil 3). Le score C de communication comporte deux items de communication non verbale cotés chez tous les enfants et deux items de communication verbale qui ne sont évalués que chez ceux ayant développé un langage. Les trois scores supérieurs ou égaux à leur seuil indiquent le diagnostic d'autisme. Plus le syndrome est sévère, plus le score global de l'ADI-R est élevé.

Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)

L'ADOS est une échelle d'observation de l'enfant semi-structurée qui le place dans une situation standardisée de jeux (Lord et al., 2000). Ainsi, le comportement social et les réponses de l'enfant sont évalués en situation réelle. La passation dure entre 30 et 45 minutes. L'ADOS offre au clinicien la possibilité d'observer chez l'enfant les capacités d'attention conjointe, de symbolisation (au travers des jeux de faire-semblant), de pointage référencé (l'enfant désigne à l'évaluateur un objet à distance en le pointant du doigt), d'utilisation du matériel disponible ainsi que le comportement de sollicitation (Lord et al., 2000).

L'ADOS est composé de quatre modules différents, chacun devant être administré selon le niveau de langage expressif de chaque individu. Le module 1 est destiné à des enfants non verbaux ou dont le niveau de langage ne dépasse pas celui de phrases rudimentaires. Le module 2 s'applique à des enfants accédant à un niveau de langage qui va de petites phrases de trois mots y compris des verbes, utilisées de manière régulière et spontanée, à des phrases dépassant le contexte immédiat et comportant des connexions logiques. Le module 3 est destiné aux enfants ou adolescents qui utilisent un langage fluide. Il comporte une partie d'observation durant un jeu interactif et des questions destinées à recueillir de l'information sur la communication

sociale. Le module 4 s'applique, quant à lui, à des adolescents et à des adultes dont le langage est plus élaboré et est surtout fait à partir de questions et de conversation.

Childhood Autism Rating Scale - CARS

La CARS est un des outils les plus utilisés dans le diagnostic de l'autisme (Schopler et al., 1980). La réalisation de la CARS est relativement rapide et elle peut s'appliquer aux enfants de plus de 2 ans. Cette échelle évalue le degré de sévérité du trouble autistique à partir de l'observation clinique, du comportement de l'enfant : la recherche de signes autistiques et la cotation de l'intensité des troubles sont réalisées à partir d'une évaluation filmée.

La CARS évalue quinze domaines spécifiques : les relations sociales, l'imitation, la communication verbale, la communication non verbale, les réponses auditives, l'utilisation des objets, les réponses émotionnelles, l'utilisation du corps, l'adaptation aux changements, les réponses visuelles, les réponses et les modes d'exploration (odorat, goût, touché), la peur/l'anxiété, le niveau d'activité, le niveau intellectuel/homogénéité du fonctionnement, une appréciation générale du degré d'autisme. Chaque catégorie est notée sur une échelle de 1 à 4 où 1 représente un fonctionnement normal et 4 un fonctionnement sévèrement perturbé. La catégorie diagnostique est déterminée sur la base du score total de l'enfant et du nombre de catégories dans lesquelles il obtient une note de 3 ou plus. Les résultats des catégories sont additionnés pour donner une cotation se situant entre 15 et 60, avec un seuil de 30 pour le diagnostic d'autisme, qui sera classé en plus ou moins sévère en fonction du score final (Schopler et al., 1980).

Échelle d'évaluation du comportement autistique - ECA

L'ECA a été créée par l'équipe du Pr. Lelord en 1989, au sein du centre du CHU Bretonneau de Tours (Barthelemy and Lelord, 1991). Elle a pour objectif d'évaluer la sévérité de la manifestation des symptômes d'autisme chez les enfants à partir de 2 ans et permet de suivre leur évolution. La dernière version révisée date de 2003 (Lelord and Barthélémy, 2003).

L'ECA-R comporte 29 items permettant d'explorer les différents domaines du comportement autistique : le retrait social, les troubles de la communication verbale et non verbale, les réactions bizarres à l'environnement, les perturbations de la motricité, les réactions affectives inadéquates, les troubles des grandes fonctions instinctives, les troubles de l'attention, des perceptions et des fonctions intellectuelles. La cotation des divers symptômes permet d'obtenir un profil symptomatologique de l'enfant à un temps T et le score obtenu permet d'évaluer la fréquence d'apparition des symptômes. L'outil a été conçu pour une utilisation répétée, ce qui rend cette échelle un instrument important dans l'évaluation de l'évolution de l'enfant.

Checklist for Autism in Toddlers - CHAT et M-CHAT

Le CHAT est un outil de dépistage pour identifier les enfants à risque d'autisme (Baron-Cohen et al., 2000b). Il est composé d'une partie à remplir par les parents et d'une autre confiée à un examinateur extérieur. Le questionnaire remis aux parents compte neuf items qui testent plusieurs domaines de développement. Celui destiné aux examinateurs extérieurs compte les cinq items spécifiques à l'autisme : l'absence de jeu de « faire semblant », l'absence de pointage protodéclaratif, l'absence d'intérêt social, l'absence de jeu social et l'absence d'attention conjointe. L'enfant qui échoue à ces cinq items présente un risque important d'autisme. Un des avantages du CHAT réside dans la simplicité et la rapidité de la passation et de la cotation, ce

qui le rend très accessible. Cependant, même si le CHAT a une bonne spécificité pour la détection de l'autisme, sa sensibilité est moins bonne (Sunita and Bilszta, 2013). Ainsi, l'instrument n'est pas en mesure de détecter un grand nombre de cas d'autisme. En fonction de cette limitation, une version révisée de ce questionnaire a été développée, le M-CHAT, qui présente une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité. Ce questionnaire est composé de 23 items, que les parents peuvent remplir seuls. Les items clés du M-CHAT concernent l'intérêt pour les autres enfants, le pointage proto-déclaratif (pointer du doigt pour indiquer l'intérêt par quelque chose), le fait d'amener des objets aux parents, l'imitation, la réponse de l'enfant à son prénom quand il est appelé, la capacité à suivre le pointage de l'adulte.

4.2. LES OUTILS D'EVALUATION DU FONCTIONNEMENT COGNITIF ET SOCIO-ADAPTATIF

WISC-IV

La WISC (échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants), dont la version IV a été publiée en français en 2005, s'adresse aux enfants de 6 ans à 16 ans et 11 mois (Weschsler, 1949). Elle est composée de tests verbaux et non verbaux (dits « de performance ») et fournit une mesure standardisée d'une variété de capacités intellectuelles. Le calcul du quotient intellectuel (QI) se fait à partir de quatre indices : indice de compréhension verbale (ICV) ; indice de raisonnement perceptif (IRP) ; indice de mémoire de travail (IMT) ; et indice de vitesse de traitement (IVT). Classiquement, les enfants avec autisme présentent un profil très hétérogène au WISC, avec de bonnes capacités de performances et de moins bonnes capacités verbales. Cependant, l'évaluation psychométrique à l'aide du WISC n'est pas toujours possible chez les enfants avec TSA du fait des difficultés de langage et des troubles du comportement.

WPPSI-R

La WPPSI-R (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) (Wechsler, 1967) a été publiée en français en 2004 et est destinée aux enfants de 2 ans 9 mois à 7 ans. Elle est composée de onze subtests, six épreuves verbales et cinq épreuves de performances. Cette division de l'échelle en deux parties permet de comparer la facilité qu'a un sujet à employer des mots et des signes, ainsi que son aptitude à se servir des objets et à percevoir des schèmes visuels. Suite à la réalisation de ces épreuves, un QI verbal et un QI performance peuvent être calculés.

Kaufman Assessment Battery for Children - K-ABC

Le K-ABC (Kaufman et al., 1987) mesure les capacités intellectuelles (pensée séquentielle et simultanée) des enfants âgés de 2 ans 6 mois à 12 ans 6 mois. Contrairement à la WISC, ce test ne présente pas d'opposition verbal/non-verbal. En effet, il fait davantage appel au traitement visuel des informations qu'aux compétences langagières, ce qui peut permettre aux enfants avec TED de mieux le réussir.

Psycho-Educational Profile - PEP

Le PEP a été mis au point par le Pr. Schopler en 1979 (Schopler and Reichler, 1979). Le PEP fournit des informations sur le niveau de développement dans différents domaines : l'imitation, la perception, la motricité fine, la motricité globale, la coordination oculo-manuelle, la performance cognitive et la cognition verbale. Il identifie également l'importance des troubles du comportement dans les domaines suivants : les relations et l'affect (coopération et intérêt pour les personnes), le jeu et l'intérêt pour le matériel, les réponses sensorielles et le langage.

La version révisée (PEP-R) a été établie dans une optique d'évaluation du processus apprentissage/enseignement chez des enfants de niveau préscolaire ou d'un âge chronologique compris entre 6 mois et 7 ans et facilite l'identification des compétences émergentes de l'enfant. À partir d'une analyse de ces émergences, l'évaluation permet de développer les objectifs éducatifs prioritaires du programme individualisé (Schopler et al., 1990).

L'utilisation du PEP-R est assez pertinente dans l'autisme car la plupart des items ne dépendent pas des compétences linguistiques de l'enfant, le langage étant évalué indépendamment des autres fonctions. De plus, la souplesse des procédures d'administration qui ne prévoit pas un temps limite pour la passation permet un ajustement aux troubles du comportement de l'enfant. Par ailleurs, le matériel de test est concret et intéressant, même pour l'enfant le plus sévèrement handicapé, et tous les enfants testés peuvent avoir des réussites car les niveaux de développement concernés sont très divers.

Vineland Adaptive Behavior Scale

L'échelle de Vineland (Sparrow et al., 1984) permet de mesurer les comportements socioadaptatifs et se présente sous la forme d'un entretien semi-structuré avec les parents ou avec la personne qui s'occupe principalement de l'enfant. Elle comporte 117 questions à partir desquelles sont évaluées les compétences de la vie quotidienne (les soins généraux, comme la toilette, se nourrir, s'habiller), la communication (écouter, parler, écrire), les compétences motrices, les relations interpersonnelles, le jeu et les loisirs, ainsi que les compétences occupationnelles et l'autonomie.

Le Brunet-Lezine Révisé (BLR)

L'échelle de développement psychomoteur de la première enfance (ou Brunet-Lézine révisé) a été établie pour les enfants de 0 à 30 mois (Brunet et al., 1997). Les épreuves sont réparties selon quatre domaines : moteur ou postural (étude des mouvements de l'enfant dans les différentes postures, de la locomotion) ; coordination oculomotrice (étude de la préhension et de la motricité fine, des praxies, du comportement de l'enfant avec les objets) ; langage (fonction de compréhension et d'expression) et relations sociales (prise en conscience de soi, relations avec autrui, mimiques, adaptations sociales).

Les données recueillies permettent de calculer deux types de quotient de développement : le quotient de développement global, qui situe les acquisitions d'un enfant par rapport au groupe d'enfants du même âge, et les quotients de développements partiels, correspondant à chaque domaine exploré. Les résultats ainsi obtenus, associés à l'observation de l'enfant durant l'examen, permettent d'établir un profil de ses possibilités à un moment donné. Un quotient de développement global inférieur à 80 indique généralement le besoin d'une prise en charge en psychomotricité.

Batterie d'évaluation cognitive et socio-émotionnelle - BECS

La BECS permet d'évaluer, au travers de plusieurs séquences de jeux et d'interactions avec l'enfant, les constituantes des domaines cognitif et socio-émotionnel qui se développent entre 4 et 24 mois (Adrien, 1996). Elle se destine aux enfants âgés de 4 mois à 10 ans, présentant un retard de développement les situant dans cette zone de développement. L'évaluation détermine le niveau de développement pour chacune des seize échelles, le niveau moyen global, le niveau

moyen du domaine cognitif, le niveau moyen du domaine socio-émotionnel et les indices d'hétérogénéité du développement global, cognitif et socio-émotionnel.

Au travers de passations successives, la BECS permet de déterminer la trajectoire développementale des enfants et de mettre en évidence les progrès et les gains, les pauses et les stagnations de son développement. À partir de ces résultats, il est possible d'élaborer un programme de développement personnel pour l'enfant.

Autism Behavior Checklist - ABC

Cette échelle permet de faire un inventaire des symptômes autistiques (Krug et al., 1980). L'ABC comprend 57 questions, séparées en cinq catégories : sensorielle, relationnelle, utilisation du corps et des objets, langage et social et aide personnelle. Cet instrument a l'avantage d'être relativement facile à administrer, objectif, constant et standardisé. Cependant, sa date de création et l'absence de versions révisées font qu'il ne reflète pas les nouvelles connaissances relatives au développement de l'enfant avec autisme. Par ailleurs, l'ABC échoue à détecter jusqu'à 40 à 60 % des enfants autistes et ne procure aucun indice quant aux forces et aux faiblesses de l'enfant (Rellini et al., 2004).

III. L'EPIDEMIOLOGIE DE L'AUTISME

Les chiffres concernant la prévalence de l'autisme ont considérablement augmenté au cours des années, à tel point qu'il a été soulevé la question d'une possible « épidémie d'autisme ». Cependant, une augmentation de la prévalence n'est pas synonyme d'épidémie et les études scientifiques récentes refusent ce terme et présentent d'autres explications pour cette augmentation. En effet, il a été montré qu'une proportion importante des enfants précédemment diagnostiqués avec déficience intellectuelle ont vu leur diagnostic changer vers un diagnostic d'autisme. De la même façon, un recul de l'âge moyen de diagnostic a pu contribuer à cette augmentation, ainsi que l'inclusion dans le diagnostic d'autisme de jeunes et d'adultes précédemment diagnostiqués avec des troubles du langage (Fombonne, 2001). Ainsi, l'évolution dans la prévalence de l'autisme semble refléter plutôt une évolution dans les définitions de la pathologie.

Dans les années 1970, la prévalence de l'autisme était estimée à 4 à 5 pour 10 000 (Lotter, 1966). Cependant, à cette période seulement les formes très prototypées de l'autisme étaient diagnostiquées. Avec l'élargissement des critères diagnostiques à partir du DSM-IV, le nombre de personnes concernées a augmenté, et, en 1999, l'estimative de la prévalence était de 7,2 pour 10 000 (Fombonne, 1999). En 2003, les chiffres indiquaient une prévalence estimée à 2,5 pour 10 000 pour le syndrome d'Asperger, et à 30 pour 10 000 pour tous les TED confondus. En plus de l'élargissement des critères diagnostiques, une augmentation de la connaissance du trouble ainsi qu'un grand effort de divulgation de l'autisme partout dans le monde auprès des professionnels de l'enfance et de la population générale ont certainement contribué à ce que les personnes qui se situaient dans les bordures du spectre puissent être diagnostiquées. Ainsi, en 2009, la prévalence de l'ensemble des TED a été estimée de 60 à 70 pour 10 000 (Fombonne,

2009a), soit un enfant pour 165. Actuellement, les études montrent une prévalence qui peut atteindre 90 à 120 pour 10 000, soit environ 1 enfant pour 120 (Elsabbagh et al., 2012).

L'autisme affecte davantage les garçons que les filles. En effet, la plupart des études épidémiologiques montrent de façon très consistante une proportion garçon/fille de 4/1 dans l'autisme (Newschaffer et al., 2007). Ce rapport est encore plus déséquilibré dans le syndrome d'Asperger, avec une proportion de 8/1 (Mattila et al., 2007). Des études très récentes basées sur des grands échantillons tendent à montrer une légère diminution de la proportion garçon/fille dans l'autisme, avec des chiffres indiquant une proportion de 2-3/1 (Lai et al., 2014). Ces nouveaux chiffres peuvent être liés à une moindre reconnaissance de l'autisme chez les filles jusqu'à présent. En effet, les filles avec autisme de haut niveau ont une tendance à être diagnostiquées plus tardivement que les garçons (Begeer et al., 2013) et le diagnostic d'autisme chez les filles dépend davantage de la présence de troubles associés ou d'un retard cognitif plus important (Giarelli et al., 2010).

Le tableau d'autisme peut également être associé à une déficience intellectuelle. Au début des années 2000, cette association était décrite comme étant de l'ordre de 70 %. Cependant, des études très récentes suggèrent qu'environ 45 % des enfants diagnostiqués autistes présentent une déficience intellectuelle associée (Lai et al., 2014). L'augmentation du diagnostic d'autisme chez des enfants présentant un profil « haut niveau » peut être à la base de cette évolution.

En ce qui concerne les facteurs de risque, le sexe (masculin) et l'existence d'une personne diagnostiquée avec un TED dans la fratrie augmentent le risque d'autisme (Fombonne, 2009a; Gronborg et al., 2013). Par ailleurs, des méta-analyses récentes ont identifié l'âge avancé des parents, notamment du père, également comme un facteur de risque (Hultman et al., 2011;

Sandin et al., 2012). Les études épidémiologiques ont cherché à identifier des éléments environnementaux qui pourraient constituer des facteurs de risque pour l'autisme. Cependant, aucun élément environnemental n'a été prouvé, seul, nécessaire ou suffisant pour le diagnostic (Rodier, 2011).

L'autisme peut être classifié en syndromique ou non syndromique, en fonction de son association à des signes comme une dysmorphie faciale ou des extrémités, une malformation viscérale, une anomalie de croissance, une épilepsie ou un syndrome neurologique ou génétique connu. Ainsi, dans 10 % à 25 % des cas, les patients présentent un syndrome autistique associé à un syndrome neurologique et/ou génétique, comme la sclérose tubéreuse de Bourneville (Bolton and Griffiths, 1997), la neurofibromatose de von Recklinhausen, le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman. Des syndromes autistiques associés à des anomalies bitemporales lors d'encéphalopathie herpétique et d'épilepsie ont aussi été rapportés (Deykin and MacMahon, 1979; Ghaziuddin et al., 1992; Bachevalier, 1994). Enfin, dans 30% des cas l'autisme est associé à l'épilepsie (Tuchman and Rapin, 2002).

IV. LA RECHERCHE EN GENETIQUE DANS L'AUTISME

La compréhension des bases génétiques de l'autisme, comme pour la plupart des pathologies psychiatriques, représente un vrai défi. La complexité clinique et l'hétérogénéité phénotypique de l'autisme compliquent davantage ce processus. En effet, malgré les efforts pour minimiser l'impact de ces facteurs sur les résultats des études génétiques, notamment par la recherche d'endophénotypes, l'identification de paramètres phénotypiques pertinents reste en cours (Georgiades et al., 2007; 2013).

La recherche génétique dans l'autisme a débuté dans les années 1970 par des études familiales. Des nombreuses études ont mis en évidence l'existence d'un fort composant génétique de prédisposition aux TSA, notamment en montrant le risque de récurrence dans la fratrie, notamment chez les jumeaux (Le Couteur et al., 1996; Abrahams and Geschwind, 2008; Devlin and Scherer, 2012). Ces études ont montré un risque accru pour l'autisme dans les familles ayant déjà un enfant autiste (18 %) par rapport à la population générale (1 %) (Ozonoff et al., 2011). Suite aux premières études de jumeaux, l'autisme a été décrit comme étant le plus génétique des troubles neuropsychiatriques, avec des taux de concordance de 82-92% chez les jumeaux monozygotes par rapport à 1-10 % chez les jumeaux dizygotes (Folstein and Rutter, 1977; Bailey et al., 1995). Des études plus récentes indiquent une concordance plus élevée chez les jumeaux dizygotes, qui peut atteindre 30 % (Hallmayer et al., 2011). Ces chiffres dépendent bien évidemment des critères diagnostiques utilisés dans chaque étude, mais ils soutiennent largement l'existence d'une base génétique de l'autisme. Néanmoins, il est important de remarquer que la concordance entre les jumeaux monozygotes n'est pas de 100 %, ce qui suggère que des facteurs environnementaux ont également un impact sur le développement du trouble. Malgré les estimations d'un très haut taux de l'héritabilité dans les TSA (variance

génétique/variance phénotypique) d'environ 90 %, mises en évidence par les études de jumeaux monozygotes, la cause génétique précise n'est pourtant connue que dans environ 20% des cas, suggérant qu'il existerait encore de nombreuses variantes causales à identifier.

Les premières identifications de facteurs génétiques ont été faites dans les formes syndromiques de l'autisme, comme l'X fragile et le syndrome de Rett (Pieretti et al., 1991; Amir et al., 1999), ainsi que chez des familles porteuses d'anomalies chromosomiques, plus fréquemment situées dans les régions chromosomiques 2q37, 7q11, 15q11-13, 16p11, 22q11.2 et 22q13.3 (Vorstman et al., 2006). Ensuite, l'étude de gènes candidats a permis l'identification de mutations délétères chez des personnes avec autisme, telles que celles associées aux neuroligines (NLGNs), les neurexines (NRXNs) et les SHANKs (SH3 and multiple ankyrin repeat domains). Compte tenu du rôle important de ces molécules dans les processus synaptiques (Boeckers et al., 2002; Dean and Dresbach, 2006; Sudhof, 2008), ces études suggèrent une implication des dysfonctions synaptiques dans l'autisme (Jamain et al., 2003; Durand et al., 2007). Par la suite, des études sur le génome entier ont révélé des délétions et des duplications sub-microscopiques (les CNV - *copy-number variants*) qui affectent de nombreux loci, dans 5 % à 15 % des personnes avec autisme (Christian et al., 2008; Glessner et al., 2009; Pinto et al., 2010). Ces mutations comprennent également les mutations *de novo*, c'est-à-dire des mutations apparaissant chez un individu alors qu'aucun des parents ne la possède dans son patrimoine génétique. Plus récemment, des études basées sur le séquençage d'exome ont pu détecter des mutations délétères *de novo* chez 3 % à 8 % de personnes avec autisme (O'Roak et al., 2011; Sanders et al., 2012).

1. LES FORMES MONOGENIQUES DE L'AUTISME

Différentes pathologies monogéniques, provoquées par la mutation d'un seul gène bien identifié, sont associées à l'autisme. La mutation plus couramment associée au tableau clinique de l'autisme est celle du gène FMR1, muté dans le syndrome de l'X fragile. Le syndrome de l'X fragile est caractérisé par une déficience intellectuelle, présente notamment chez les garçons, associée à un retard des acquisitions motrices et/ou du langage, des troubles du comportement et à des signes dysmorphiques. Les troubles du comportement observés sont de type autistique, avec des mouvements stéréotypés, un contact oculaire pauvre, un évitement du regard, une auto-agressivité et une désinhibition sociale (Budimirovic and Kaufmann, 2011; Tranfaglia, 2011). Les patients ayant le syndrome du X fragile présentent également une hypersensibilité aux stimuli sensoriels et de l'épilepsie, caractéristiques que l'on observe dans l'autisme (Miller et al., 1999; Hagerman and Hagerman, 2002). Le gène FMR1 code la protéine FMRP qui se fixe sur des ARNm spécifiques et inhibe leur traduction, cette protéine interagirait avec plus de 400 ARNm différents (Brown et al., 2001). L'amplification de triplets est associée à une hyperméthylation de la séquence CGG, conduisant à une réduction de la transcription du messager de la protéine FMRP ou à la transcription de messagers anormaux selon le nombre de répétitions CGG. Un déficit de protéine FMRP entraînerait une dérégulation de la traduction des gènes localisés à différents loci impliqués dans l'autisme et le syndrome de l'X fragile (FXS) (Hagerman, 2006).

Des déficits observés chez les patients FXS, tels que l'hypersensibilité aux stimuli sensoriels et l'épilepsie, ont été reproduits dans des modèles de souris *knock-out* pour le gène FMR1 (Spencer et al., 2005; Brennan et al., 2006). Ces modèles de souris présentent une augmentation de synthèse des protéines synaptiques due à l'absence de régulation de la traduction par la

protéine FMRP, ainsi que des perturbations de la balance des synapses excitatrices/inhibitrices au niveau néocortical et une synchronisation neurale anormale (Gibson et al., 2008). Des anomalies de la forme et de la taille des prolongements dendritiques ont été rapportées chez des patients FXS ainsi que chez les souris *knock-out* pour le gène FMR1 (Comery et al., 1997 ; Irwin et al., 2000). La prévalence de l'autisme dans la population FXS est de 30 % et l'X fragile est observé chez 2 à 5 % des patients avec autisme, ceci suggère que le gène FMR1 jouerait un rôle dans l'autisme (Kaufmann et al., 2004; Hagerman et al., 2005).

Le syndrome de Rett est également une maladie génétique monogénique avec des symptômes d'autisme associés. Ce syndrome se développe presque exclusivement chez les filles, et il est associé à une mutation dans le gène MEPC2 (methyl-CpG binding protein 2). Il s'agit d'un trouble grave du développement du système nerveux central, qui se caractérise par des mouvements répétitifs et stéréotypés, une fuite de contact, un retard psychomoteur, des troubles du sommeil, des convulsions et qui peut être accompagné d'automutilation et de troubles du langage. Sa prévalence est de l'ordre de 1/10 000 à 1/15 000. Dans le DSM-IV, le syndrome de Rett faisait partie de la catégorie des TED. Cependant, dans le DSM-V il a été retiré de cette catégorie en raison de son étiologie spécifique. Des mutations du gène MECP2 localisé en Xq28 (Amir et al., 2000) sont responsables de 90 % des cas. La protéine MECP2 peut à la fois fonctionner comme un activateur ou un inhibiteur de la transcription (Chahrour et al., 2008). Des études chez des souris ont montré que la perte de fonction de la protéine MECP2 pouvait entraîner une diminution de la transcription de gènes neuronaux alors que le gain de fonction de la protéine MECP2 entraînait une augmentation de transcription de ces mêmes gènes. Le nombre de synapses excitatrices au niveau de l'hippocampe est augmenté quand la protéine MECP2 augmente et est diminué quand elle diminue (Chao et al., 2007). Les recherches

réalisées chez des modèles de souris du syndrome de Rett ont suggéré que des anomalies d'expression de la protéine MECP2 pouvaient induire des anomalies cognitives ainsi qu'un comportement autistique (Samaco et al., 2008).

La sclérose tubéreuse de Bourneville et le syndrome d'Angelman sont également des maladies ayant une cause génétique connue et sont associées à un tableau clinique d'autisme. La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare caractérisée par une mutation dans les gènes TSC1 et TSC2, qui entraîne le développement de tumeurs bénignes qui peuvent apparaître dans différents organes, y compris le cerveau. Dans 25 % à 60 % des cas, la maladie s'accompagne d'un tableau d'autisme (Bolton and Griffiths, 1997). Le syndrome d'Angelman est associé à des mutations au niveau du chromosome 15 et se caractérise par un retard sévère du développement avec déficience intellectuelle, un déficit important dans l'acquisition du langage ou une absence de langage, des troubles moteurs et un comportement social inadapté (Williams et al., 2006a).

Les maladies monogéniques recensent 15 % des cas d'autisme (Freitag, 2007). Dans le but d'identifier des anomalies génétiques associées au 85 % des cas restants, des méthodes d'analyse génétique de plus en plus performantes sont utilisées, avec des résultats intéressants. Les mutations identifiées par ces analyses sont ensuite étudiées dans des modèles animaux. Du fait de la distance incommensurable entre ce qu'on peut appeler une souris « autiste » et les tableaux cliniques de l'autisme, l'utilisation de modèles animaux dans l'autisme reste en débat et doit être regardée avec précaution. Cependant, l'étude des mutations génétiques identifiées appliquées aux modèles animaux peut donner des « insights » sur l'impact de ces anomalies sur les mécanismes neuro-moléculaires.

2. LES GENES IMPLIQUES DANS L'AUTISME

Des mutations dans plus d'une centaine de gènes ont déjà été associées à l'autisme, mais il est difficile d'évaluer leurs rôles précis dans les fonctions neurales et de hiérarchiser leur importance relative. En effet, des anomalies génétiques présentes sur des gènes s'exprimant notamment au niveau du cerveau seraient de grand intérêt dans l'étude des bases génétiques de l'autisme. Des études combinant la génétique et la biologie moléculaire fonctionnelle ont pu effectivement mettre en évidence un grand nombre de mutations présentes dans plusieurs gènes impliqués dans les synapses (gènes synaptiques) chez les personnes avec autisme.

2.1. LES NEUROLIGINES (NLGNS)

En fonction de la prévalence plus importante de l'autisme chez les garçons, les premières recherches sur des gènes candidats dans l'autisme avaient comme cible le chromosome X. Les premiers résultats, issus d'une étude réalisée chez des frères avec TSA (l'un d'entre eux ayant le diagnostic d'autisme, et l'autre celui du syndrome d'Asperger), ont mis en évidence des mutations présentes au niveau de ce chromosome dans des gènes codant deux protéines, la NLGN3 et la NLGN4X (Jamain et al., 2003). Les NLGNs sont des protéines d'adhésion synaptiques localisées dans les membranes post-synaptiques des synapses glutamatergiques ou GABAergiques (Song et al., 1999; Varoqueaux et al., 2004). Par la suite, une délétion dans le gène NGLN4 a été mise en évidence chez deux membres d'une famille présentant une déficience intellectuelle liée à l'X, avec et sans autisme, ce qui suggère l'implication de ce gène également dans la déficience intellectuelle (Laumonnier et al., 2004).

Des études *in vitro* sur des formes mutées de NLGN3 et NLGN4 ont montré la rétention des molécules mutées dans le réticulum endoplasmique, ce qui résultait en une surface réduite de liaison aux neurexines (Chih et al., 2004; Boucard et al., 2005). Des souris mutantes pour les NLGNs présentent un manque de préférence sociale à la nouveauté ainsi qu'une réduction de vocalisation et des interactions sociales (Jamain et al., 2008; Radyushkin et al., 2009).

2.2. LES NEUREXINES (NRXNS)

Les NRXNs sont des protéines d'adhésion synaptiques, localisées dans les membranes pré-synaptiques, qui fonctionnent comme des molécules d'adhérence cellulaire et de récepteurs. Ces protéines ont un rôle de médiateur dans la formation des synapses par des interactions avec les neuroligines. Les NRXNs fonctionnent à la fois dans les synapses glutamatergiques et GABAergiques (Scheiffele et al., 2000; Uemura et al., 2010).

Des mutations de NRXN1 ont été mises en évidence chez des patients avec autisme (Kim et al., 2008; Marshall et al., 2008). Concernant les modèles animaux, les souris mutantes dépourvues d'un des gènes codants pour les NRXN ne parviennent pas à se développer après la naissance. Des enregistrements électro-physiologiques de coupes de cerveau de ces souris mutantes révèlent une fonction synaptique altérée, ainsi qu'une diminution de la libération de neurotransmetteurs (Kattenstroth et al., 2004).

2.3. LES PROTEINES " SH3 AND MULTIPLE ANKYRIN REPEAT DOMAINS " (SHANKS)

Les gènes SHANK codent pour des protéines d'échafaudage situées au niveau post-synaptique des synapses glutamatergiques (Grabrucker et al., 2011). Dans les neurones, les protéines SHANK1, SHANK2 et SHANK3 sont associées la maturation et à l'accroissement des épines

dendritiques. Des délétions, des duplications et des mutations dans les gènes SHANK ont été rapportées de façon récurrente chez des patients avec autisme (Durand et al., 2007; Cooper et al., 2011). Une étude très récente, faisant un screening pour la mutation SHANK, a montré que cette mutation est présente chez environ 1 % des patients atteints d'autisme (Leblond et al., 2014). La mutation SHANK peut être détectée dans l'ensemble du spectre de l'autisme, avec un gradient de sévérité en regard des troubles cognitifs (la mutation est d'avantage présente chez les patients ayant un QI plus bas). Par ailleurs, il a été également montré que les mutations SHANK1 seraient plus rares (0,04 %) et présentes plutôt chez les patients de sexe masculin ayant un QI normal, alors que les mutations SHANK2 seraient présentes chez 0,17 % des patients avec TSA ayant un déficit intellectuel léger, et les mutations SHANK3 seraient présentes chez 0,7 % des patients avec TSA ainsi que jusqu'à 2,1 % de ceux ayant un déficit cognitif profond (Leblond et al., 2014).

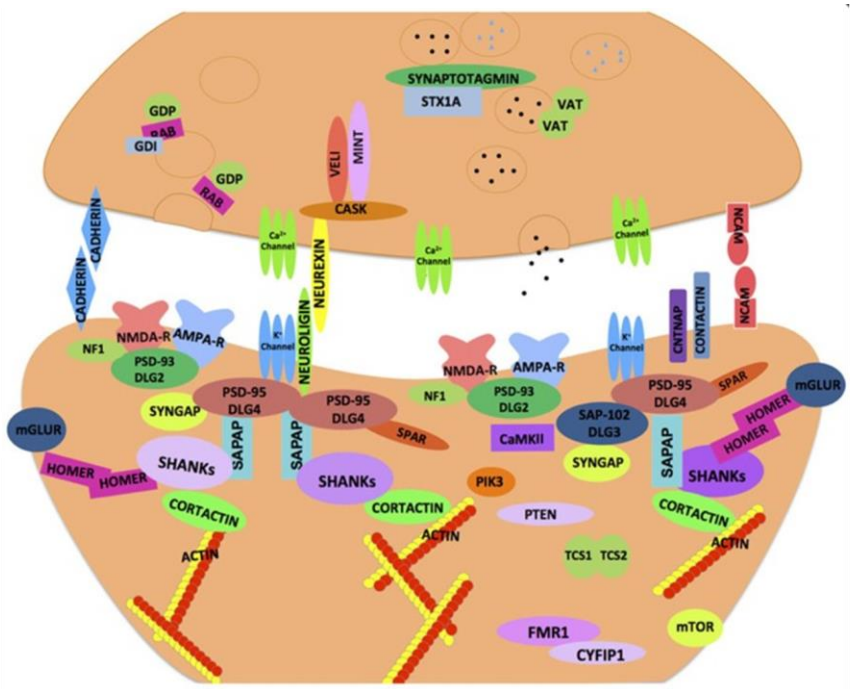
Concernant les modèles animaux, des souris mutantes pour SHANK3 présentent plusieurs déficits neurologiques, y compris des comportements compulsifs et répétitifs (par exemple, toilettage excessif), des comportements d'évitement des interactions sociales ainsi qu'une augmentation des comportements d'automutilation et de l'anxiété (Peca et al., 2011).

2.4. CONTACTIN-ASSOCIATED PROTEIN-LIKE 2 (CNTNAP2)

La protéine codée par le gène CNTNAP2 est un membre de la superfamille des neurexines qui est impliqué dans les interactions neurones-glie et le regroupement des canaux potassiques dans les axones (Poliak et al., 2003). Différentes études génétiques soutiennent le rôle des variantes de CNTNAP2 dans l'autisme (Alarcon et al., 2008; Arking et al., 2008; Vernes et al., 2008). Cette protéine joue un rôle important dans le développement du cerveau et dans la formation des circuits neuronaux, y compris la migration cellulaire, le guidage axonal et la vitesse de la transmission synaptique (Betancur et al., 2009). Des souris *knock-out* pour CNTNAP2 ont un nombre d'interneurones corticaux GABAergiques réduit ainsi qu'une réduction de la synchronisation de l'activité électrique des réseaux corticaux. Ces souris présentent une communication anormale, ainsi que de l'hyperactivité, des convulsions et des comportements répétitifs (Penagarikano et al., 2011).

Les altérations des gènes synaptiques identifiées jusqu'à présent – neuroligines, neuroxines et SHANK3, n'expliquent qu'un petit nombre des cas d'autisme (3 % environ) (**Figure 1**).

Figure 1



Protéines pré et post-synaptiques considérées comme étant impliquées dans l'autisme (Banerjee et al., 2014)

Cependant, dans ces cas, l'altération dans un seul gène est suffisante pour le développement du trouble. Cela suggère l'impact important des anomalies dans les voies synaptiques dans l'autisme, tout en indiquant que de nombreux autres facteurs génétiques restent à découvrir.

3. LES ETUDES DE SEQUENÇAGE A GRANDE ECHELLE (WHOLE GENOME SEQUENCING)

Des progrès importants dans les études génétiques ont également émergé dans la dernière décennie à partir des études de CNV (*copy-number variants*) utilisant des puces à ADN sur le génome entier (*whole-genome microarrays*) (Alkan et al., 2011). Une première étude utilisant l'hybridation génomique comparative (*CGH, comparative genomic hybridization*) réalisée sur un petit échantillon de 29 personnes avec un autisme syndromique a mis en évidence des CNV cliniquement pertinents, c'est-à-dire, qui ne sont retrouvés ni dans la population générale ni chez les membres de la famille non atteints, chez 27 % des patients (Jacquemont et al., 2006). Les résultats d'une deuxième étude, utilisant des puces CGH plus denses et réalisée exclusivement chez des patients présentant un autisme non syndromique, ont mis en évidence la présence de CNV *de novo* chez 10 % des patients avec un autisme sporadique (sans antécédents familiaux), ainsi que chez 3 % des patients ayant un parent ou un frère/sœur atteint et chez 1 % des sujets contrôles (Sebat et al., 2007). Une duplication dans la région 15q11-q13 du chromosome maternel et une délétion ou duplication dans la région 16p11.2 sont parmi les CNV plus fréquemment observés chez les personnes avec autisme (Sebat et al., 2007; Christian et al., 2008; Marshall et al., 2008; Glessner et al., 2009), ainsi qu'une duplication dans la région 17p11.2 (Weiss et al., 2008; Murdoch and State, 2013).

Au cours des dernières années, les technologies de séquençage de nouvelle génération, tels que le séquençage de l'exome entier et du génome entier, ont permis d'estimer la part des mutations et des CNV *de novo* dans l'autisme. Le séquençage de plus de 1 000 personnes avec autisme, ainsi que 790 frères et sœurs non atteints a déjà été réalisé (Neale et al., 2012; Sanders et al., 2012). Dans ces études, le taux moyen de variantes *de novo* des séquences codantes observées a été de 0,86 % chez les femmes avec autisme, 0,73 % chez les hommes avec autisme et 0,60 % chez les frères et sœurs non atteints. Lors de ces études, des différences significatives entre les trois groupes de participants (les individus avec autisme, les frères et sœurs non atteints, et les contrôles) n'ont pas été observées concernant le taux moyen de variantes *de novo*. Néanmoins, lorsque des analyses effectuées concernaient exclusivement des gènes exprimés dans le cerveau, un nombre significativement plus important de mutations a été observé chez les personnes avec autisme par rapport aux frères et sœurs non atteints ainsi que par rapport aux contrôles (Sanders et al., 2012). Actuellement, il est estimé que ces nouvelles méthodes de séquençage à grande échelle pourraient mettre en évidence l'association de 500 à 1 000 gènes au tableau clinique de l'autisme (Iossifov et al., 2012; Sanders et al., 2012).

Depuis les premières études, des puces CGH ou de polymorphisme nucléotidique (*SNP, Single Nucleotide Polymorphism*) ont été largement utilisées pour étudier le poids des CNV dans des grandes cohortes de personnes avec autisme (Christian et al., 2008; Itsara et al., 2010; Pinto et al., 2010; Cooper et al., 2011; Gilman et al., 2011; Sanders et al., 2012). À ce jour, les génotypes de plus de 3 800 personnes avec autisme, de 1 200 frères et sœurs non atteints, de parents d'enfants autistes et de 600 contrôles ont été analysés (Huguet et al., 2013). Les résultats suggèrent une augmentation significative du nombre de CNV de novo chez les personnes avec autisme par rapport aux frères et sœurs non atteints, ainsi que par rapport à la population témoin

afférente, par exemple, SHANK2, SHANK3, NRXN1, NLGN4, c'est-à-dire, des gènes synaptiques complexes (Durand et al., 2007; Sebat et al., 2007; Leblond et al., 2012).

V. LA RECHERCHE EN IMAGERIE CEREBRALE DANS L'AUTISME

Depuis la fin des années 1980, l'implémentation et le développement constant des méthodes de neuroimagerie ont permis d'inaugurer un champ de recherche majeur dans l'autisme : celui des études en imagerie cérébrale. Les principaux objectifs de cette recherche sont de mieux comprendre les mécanismes cérébraux caractéristiques de l'autisme et d'identifier les anomalies anatomiques et fonctionnelles qui sous-tendraient les troubles du spectre autistique. Les premières études en imagerie fonctionnelle ont été réalisées à l'aide de la tomographie par émission de positons (TEP), qui consiste à administrer par voie intraveineuse une molécule marquée avec un isotope radioactif afin de suivre, par détection externe, le fonctionnement normal ou pathologique du cerveau. Ainsi, il a été possible d'investiguer le fonctionnement du cerveau au repos et au cours de la réalisation de certaines tâches. L'arrivée de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique a permis d'étudier la structure et les propriétés des tissus cérébraux avec une précision submillimétrique. Avec les séquences d'IRM fonctionnel (IRMf) par la méthode « BOLD » (*Blood Oxygen Level Dependent*), les études ont pu mesurer de façon non invasive la réponse hémodynamique de différentes régions cérébrales dites « actives » pendant l'exécution de différentes tâches cognitives ou motrices. Par ailleurs, l'étude de la synchronisation de l'activation des différentes régions est à la base de la recherche sur la coordination interrégionale, appelée la « connectivité fonctionnelle » (IRMfc).

Plus récemment, le développement de techniques comme l'imagerie de diffusion (DTI) a permis sonder l'architecture microstructurelle des voies neuronale de matière blanche dans le cerveau, ce qui fournit des informations plus précises sur la connectivité anatomique entre les régions. Les études en neuroimagerie ont été largement utilisées dans l'investigation des bases

neurobiologiques de l'autisme, en se fixant notamment sur trois aspects : des anomalies de l'anatomie du cerveau, de son fonctionnement et de sa connectivité.

Avant de discuter des principaux résultats issus des études en imagerie cérébrale, nous allons faire un rappel sur les aspects méthodologiques associés à ces études, notamment concernant le traitement des images.

1. LES METHODES DE TRAITEMENT D'IMAGE

Pour chacune de ces méthodes d'acquisition des images, différentes méthodes d'analyse peuvent être utilisées, les deux principales étant l'analyse par « région d'intérêt » (ROI) et l'analyse sur l'ensemble du cerveau « voxel-par-voxel ».

La méthode de régions d'intérêt permet de mesurer les différents paramètres au sein de régions spécifiques du cerveau en les dessinant manuellement sur un jeu d'images. Des études utilisant la méthode des ROI ont obligatoirement un *a priori* concernant le volume et la localisation des anomalies. Il existe aujourd'hui des logiciels dédiés à automatiser la génération des ROI pour les rendre plus efficaces et moins opérateurs-dépendants.

La méthode voxel-par-voxel permet, à partir d'un jeu d'images donné, une analyse en tout point du cerveau (*whole-brain analysis*). Cette analyse voxel-par-voxel est réalisée à l'aide de logiciels tels que SPM (*statistical parametric mapping*), qui permettent la division des images du cerveau en un ensemble de voxels. Des étapes de prétraitement sont nécessaires et comprennent : 1) le réalignement de toutes les images, 2) la normalisation des images sur un même espace et 3) le lissage des images sous la base d'un filtre gaussien, moyennant la valeur d'un voxel avec celle de ces voisins. Ces démarches permettent que les images individuelles

soient comparables entre elles, c'est-à- dire qu'un voxel sur une image corresponde au même voxel sur les autres images.

En fonction de la caractéristique des images, différentes applications de la méthode voxel-par-voxel peuvent être envisagées. En effet, sur des images anatomiques, des comparaisons des concentrations de la substance grise et de la substance blanche peuvent être réalisées par la méthode VBM (*voxel-based morphometry*). Sur des images d'IRMf ou de TEP, une comparaison « signal » peut être réalisée entre deux populations ou au sein d'une même population en fonction de l'état de repos ou d'activation. Enfin, les différentes données d'imagerie peuvent être mises en corrélation avec d'autres paramètres, tels que l'âge ou des paramètres comportementaux. Il est possible également de réaliser des études de corrélation entre les paramètres mesurés au sein de différentes régions du cerveau afin d'obtenir des informations sur la connectivité fonctionnelle (Friston, 2001; Good et al., 2001). L'objectif de la méthode voxel-par-voxel est surtout d'étudier l'ensemble du cerveau sans hypothèse *a priori*, ainsi que de mettre en évidence des anomalies subtiles non détectables par des méthodes d'analyse visuelle des images ou des ROI.

2. LES ETUDES EN IMAGERIE CEREBRALE ANATOMIQUE DANS L'AUTISME

Les premières évidences d'anomalies cérébrales dans l'autisme sont issues d'études post-mortem, et incluent l'identification d'une augmentation du volume total du cerveau, ainsi qu'une diminution du nombre de cellules de Purkinje au niveau du cervelet (Bailey et al., 1998). Le développement des techniques de neuroimagerie a permis l'étude plus détaillée de ces anomalies cérébrales au niveau global, ainsi qu'au niveau des régions spécifiques. L'hypothèse principale aujourd'hui est celle de la présence d'anomalies très précoces dans certaines

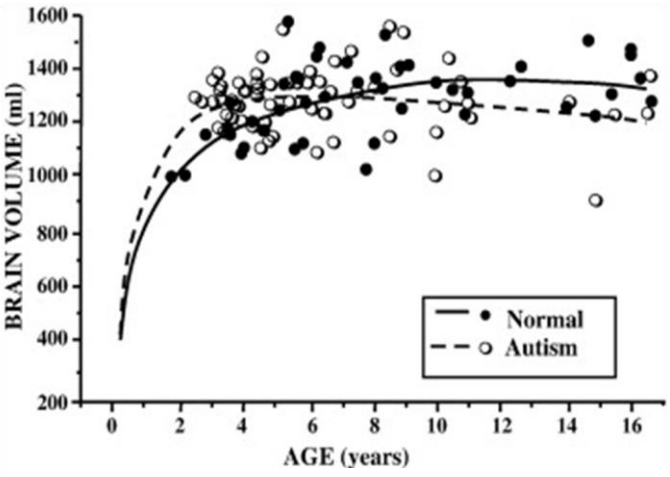
structures cérébrales, notamment celles liées aux processus de cognition sociale, qui sous-tendraient le tableau clinique de l'autisme (Brambilla et al., 2003; McAlonan et al., 2005; Mitchell et al., 2009).

2.1. LE VOLUME CEREBRAL TOTAL

Lors de son étude princeps, Kanner a décrit une macrocéphalie chez 5 des 11 enfants observés (Kanner, 1943). Cette notion d'élargissement cérébral a été appuyée ensuite par des études post-mortem, qui évoquent une augmentation du poids du cerveau (Bailey et al., 1993). Une augmentation du périmètre crânien d'environ 20 % a également été décrite chez des patients avec autisme (Lainhart et al., 1997; Stevenson et al., 1997).

En IRM, chez les très jeunes enfants, âgés de 1 à 5 ans, des résultats consistants suggèrent une augmentation du volume total du cerveau par rapport à des enfants contrôles du même âge (Courchesne et al., 2001; Hazlett et al., 2005; 2011). Des résultats concernant la présence de cette anomalie plus tard, au cours du développement, restent contradictoires. En effet, une augmentation du volume total du cerveau a été observée chez des adolescents et des adultes avec autisme par rapport à des contrôles dans certaines études (Hazlett et al., 2006; Freitag et al., 2009), mais pas dans d'autres (Courchesne et al., 2001; Aylward et al., 2002; Lotspeich et al., 2004; Schumann et al.,

Figure 2



Volume du cerveau chez des enfants avec autisme (points blancs) et des enfants ayant un développement typique (points noirs) entre 2 et 16 ans (Courchesne et al., 2001)

2004; Hardan et al., 2009). Les études longitudinales sur le volume cérébral total au cours du développement pointent vers une trajectoire de croissance atypique dans l'autisme. En effet, le volume cérébral des personnes avec autisme serait comparable à celui des contrôles à la naissance, une période de surcroissance aurait lieu dans la petite enfance, à l'âge de 1 à 5 ans, suivi d'un plateau au cours de l'adolescence, et d'une rentrée dans la norme à l'âge adulte (Courchesne et al., 2001; 2007; 2011) (**Figure 2**).

Actuellement, des études longitudinales cherchent à mieux comprendre ce processus en essayant de préciser à quel moment du développement cette augmentation de volume aurait lieu. Pour cela, l'étude d'enfants à risque de développer un autisme, tels que les frères et sœurs d'enfants avec autisme, est particulièrement riche. En effet, certaines études ont pu montrer une augmentation anormale du cerveau entre 2 et 5 ans chez des enfants qui plus tard seront diagnostiqués autistes (Schumann et al., 2010; Hazlett et al., 2011). La détection de ces anomalies dès l'âge de 2 ans suggère que la croissance atypique du cerveau des enfants avec autisme a commencé plus tôt dans le développement. Cette hypothèse est renforcée par des études qui ont montré une augmentation du périmètre crânien, une mesure approximative pour le volume du cerveau. Ces études montrent un périmètre crânien qui serait normal, ou plus petit, à la naissance chez les enfants qui auront plus tard le diagnostic d'autisme, et, par la suite, une augmentation du taux de croissance à partir de l'âge de 12 mois environ (Courchesne et al., 2003; Dementieva et al., 2005; Hazlett et al., 2005; Dawson et al., 2007). Par ailleurs, les résultats d'une étude récente chez des enfants à risque âgés de 6 mois n'ont pas mis en évidence des anomalies du volume cérébral par rapport au groupe contrôle (Hazlett et al., 2012).

Cette augmentation anormale du volume cérébral est observée à un âge d'intense synaptogenèse, d'expansion d'arborisations axonales et dendritiques, et de sélection des éléments neuronaux à conserver ou à éliminer (Hatten, 1999; Uylings, 2000; Johnson, 2001). Une des hypothèses serait que, suite à cette croissance anormale, il ne serait plus possible de mettre en place des connexions de façon optimale, ce qui conduirait à une désorganisation cortico-sous corticale (Dennis and Thompson, 2013).

La consistance des résultats montrant une augmentation du volume cérébral rejoint les résultats d'études post mortem, qui ont mis en évidence une macrocéphalie, ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur corticale, de la densité de neurones (Bailey et al., 1998) et de la densité synaptique, notamment au niveau des lobes temporaux (Tang et al., 2014). Des anomalies au niveau des microcolonnes corticales, qui sont des chaînes verticales de cellules qui traversent les couches corticales et semblent être des sous-unités fonctionnelles du cortex, ont également été mises en évidence dans l'autisme par des études post-mortem (Casanova et al., 2002). Une des hypothèses serait qu'un cerveau plus grand et moins organisé conduirait à une moindre connectivité et à une moindre intégration entre les différentes régions corticales (Herbert, 2005; Stanfield et al., 2008). Ce manque d'intégration et de régulation au niveau du cortex pourrait générer des déficits dans des processus complexes, qui font appel à plusieurs régions cérébrales, comme le langage et le comportement social (Herbert, 2005).

Cette augmentation précoce du volume du cerveau n'est pas observée de façon homogène chez tous les enfants avec autisme. En effet, des études ont mis en évidence une macrocéphalie chez les enfants avec autisme seulement dans 20 % des cas d'autisme. Cette hétérogénéité dans le volume total du cerveau pourrait être un marqueur non seulement pour différencier les enfants

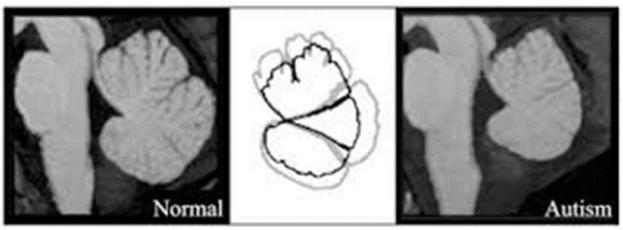
avec autisme de ceux ayant un développement typique, mais également pour constituer des sous-groupes phénotypiques d'enfants avec autisme (Ecker and Murphy, 2014).

2.2. LE CERVELET

Le cervelet a été une des premières structures cérébrales étudiées dans l'autisme. Nous savons aujourd'hui que le cervelet a un rôle important non seulement dans les fonctions motrices, mais également dans des fonctions cognitives et sociales (Hodge et al., 2010; Fatemi et al., 2012). En effet, la partie postérieure du vermis cérébelleux a été impliquée dans le processus du langage (Ackermann et al., 1998), et des lésions au niveau du cervelet ont été impliquées dans des tableaux de déficits cognitifs, ainsi que dans des anomalies du comportement social (Schmahmann and Sherman, 1998).

Les études post-mortem ont montré de façon systématique la présence d'anomalies du cervelet dans l'autisme (Bailey et al., 1998; Bauman and Kemper, 2005; Whitney et al., 2008), caractérisées notamment par une diminution des cellules de Purkinje. Les études en IRM utilisant la méthode de régions d'intérêt ont mis en évidence une hypoplasie du vermis cérébelleux au niveau des lobules VI et VII chez des enfants et des adultes avec autisme (Courchesne et al., 1988; Scott et al., 2009). Par ailleurs, des études utilisant la méthode VBM ont montré à la fois une diminution (Ecker et al., 2010) ou une augmentation (Abell et al., 1999) de la matière grise au niveau du cervelet. Cette hypoplasie n'est néanmoins pas retrouvée par toutes les études (Piven

Figure 3



Exemple d'anomalie du vermis cérébelleux dans l'autisme (Courchesne et al., 1988)

et al., 1997 ; Carper and Courchesne, 2000 ; Hardan et al., 2001 ; Sparks et al., 2002 ; Kaufmann et al., 2003) (**Figure 3**).

Même si les résultats sont hétérogènes, une méta-analyse portant sur 46 études menées chez 800 personnes diagnostiquées avec autisme ou syndrome d'Asperger, a mis en évidence une hypoplasie verminienne au niveau des lobules VI et VII, ainsi qu'une augmentation du volume global du cervelet chez les patients avec autisme (Stanfield et al., 2008). Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que les hétérogénéités des résultats concernant le cervelet pourraient être largement liées aux âges et au QI des participants : plus l'âge et le QI des participants augmentent, moins la diminution du vermis au niveau des lobules VI et VII serait évidente. Par ailleurs, la plupart des maladies génétiques associées à un tableau d'autisme présentent des anomalies au niveau du cervelet, comme par exemple l'X fragile (Oldfors et al., 1990; Mostofsky et al., 1998).

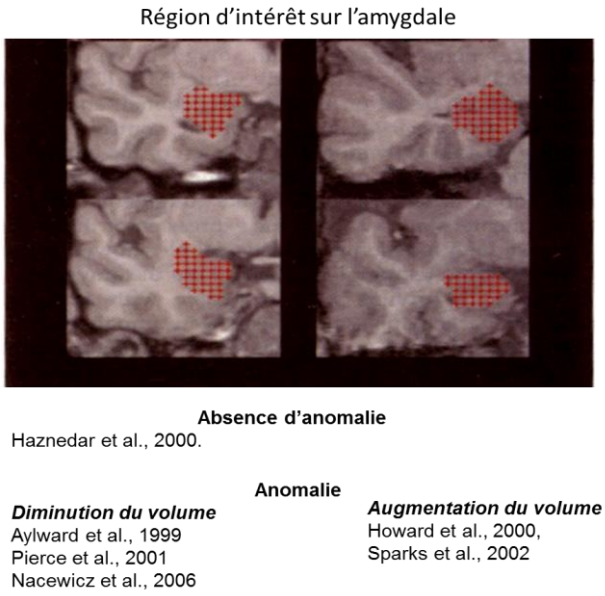
2.3. L'AMYGDALE

Le complexe amygdale-hippocampe, ainsi que les cortex adjacents, tel que le cortex parahippocampique, ont été depuis longtemps impliqués dans l'autisme (Bauman and Kemper, 1985; Baron-Cohen et al., 2000a). Chez les primates non humains, des lésions au niveau de l'amygdale entraînent des anomalies dans le traitement de l'information, notamment concernant le décodage de l'information émotionnelle des visages (Brothers et al., 1990; Emery et al., 2001). Chez l'homme, des lésions précoces de l'amygdale sont susceptibles d'avoir un impact sur la cognition sociale, notamment la théorie de l'esprit et les capacités de mentalisation (Lee et al., 2004). L'amygdale a été une des régions les plus étudiées dans l'autisme, notamment en fonction de son rôle dans des différents aspects de la cognition sociale (Adolphs et al., 2005;

2010). Ainsi, des études en neuroimagerie ont mis en évidence des anomalies de volume au niveau de l'amygdale dans l'autisme, mais les résultats restent contradictoires (Penn, 2006; Stanfield et al., 2008).

Des études réalisées chez des enfants et des adultes avec autisme ont montré une augmentation du volume de l'amygdale (Howard et al., 2000; Sparks et al., 2002; Schumann et al., 2009; Nordahl et al., 2012). Cependant, des études réalisées chez des adolescents ou des adultes ont montré plutôt une diminution du volume de l'amygdale chez les patients avec autisme (Aylward et al., 1999; Nacewicz et al., 2006) ou n'ont retrouvé aucune anomalie significative chez des adultes autistes, avec ou sans déficience intellectuelle associée (Haznedar et al., 2000) (**Figure 4**). Une méta-analyse récente pointe vers une diminution de la matière grise dans l'amygdale (Via et al., 2011). De plus, il a été suggéré l'existence d'un effet de l'âge sur le volume de l'amygdale dans l'autisme (Schumann et al., 2004; Stigler et al., 2011). En effet, des études réalisées chez des enfants mettent en évidence une augmentation du volume de l'amygdale dans l'autisme, alors que des études réalisées chez des adolescents ou des adultes ne montrent pas de différence entre les groupes (Haznedar et al., 2000) ou montrent une diminution du volume de l'amygdale chez les patients (Aylward et al., 1999; Pierce et al., 2001 ; Nacewicz et al., 2006). Ces résultats de différences de l'amygdale liées à l'âge dans l'autisme ont soulevé l'hypothèse d'une trajectoire atypique de croissance de l'amygdale qui pourrait être

Figure 4



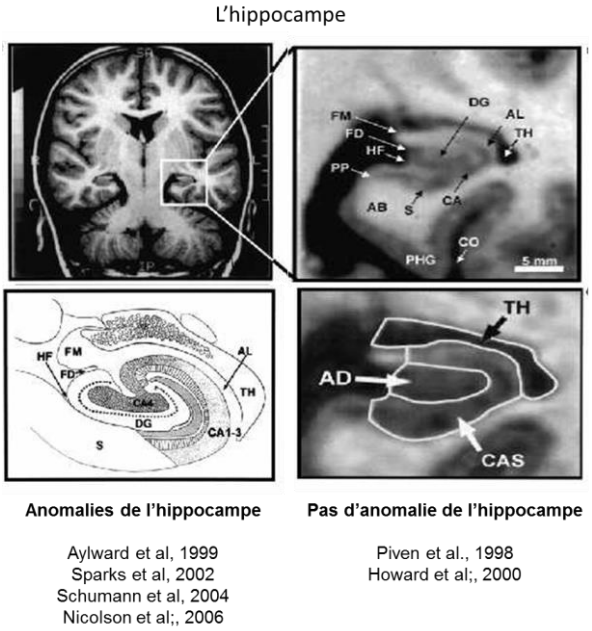
en lien avec la surcroissance du cerveau observée précocement chez les enfants avec autisme, et qui s'estompe au fur et à mesure du développement (Courchesne et al., 2007).

Par ailleurs, une corrélation positive entre le volume de l'amygdale et les anomalies de la communication et du fonctionnement social a été mise en évidence chez des enfants âgés de 1 à 5 ans plus tard diagnostiqués avec autisme : plus le volume de l'amygdale est important, plus les déficits mesurés par l'ADI-R et l'échelle Vineland sont importants (Schumann et al., 2009). Cependant, d'autres résultats pointent vers une corrélation inverse : l'augmentation du volume de l'amygdale serait associée à une meilleure performance dans l'attention conjointe (Mosconi et al., 2009) et la diminution du volume de l'amygdale serait associée à une diminution du regard vers les yeux et une moindre performance dans la reconnaissance des émotions chez des jeunes avec autisme (Nacewicz et al., 2006). Il faut remarquer que les mesures des caractéristiques cliniques et comportementales de l'autisme n'ont pas été les mêmes dans les différentes études. En effet, les études retrouvant une corrélation positive (Nacewicz et al., 2006; Mosconi et al., 2009) ont utilisé comme mesure de performances sociales l'eye-tracking ou des tâches de reconnaissance d'émotions, ainsi que des mesures d'attention conjointe par des enregistrements vidéos. Dans les études retrouvant une corrélation négative (Schumann et al., 2009) ou pas de corrélation (Juranek et al., 2006), les performances sociales ont été mesurées par les outils cliniques tels que l'ADI-R ou l'ADOS, ce qui fait preuve de la complexité dans la caractérisation de ce qu'on peut appeler « performance sociale », ainsi que du rapport entre des observations cliniques et des comportements lors de tests cognitifs (Lenroot and Yeung, 2013).

2.4. L'HIPPOCAMPE

Comme pour l'amygdale, les études concernant l'hippocampe aboutissent à des résultats divergents. Certaines études n'ont montré aucune anomalie chez des sujets enfants et adultes autistes avec ou sans déficience intellectuelle (Piven et al., 1998; Howard et al., 2000), tandis que d'autres ont montré une diminution ou une augmentation du volume de l'hippocampe dans l'autisme (Aylward et al., 1999; Sparks et al., 2002; Schumann et al., 2004; Nicolson et al., 2006). Encore une fois, les résultats contradictoires peuvent être attribués à l'hétérogénéité des participants, ainsi qu'aux différentes méthodes de neuroimagerie utilisées (Stigler et al., 2011) (**Figure 5**).

Figure 5



2.5. LE CORPS CALLEUX

Le corps calleux a été la structure de matière blanche la plus étudiée dans l'autisme, notamment par des méthodes classiques des ROI. Globalement, les études sur le corps calleux suggèrent une diminution du volume, de la surface et de la densité de la matière blanche chez les personnes avec autisme par rapport à des groupes contrôles (Egaas et al., 1995; Manes et al., 1999; Chung et al., 2004; Alexander et al., 2007; Freitag et al., 2009; Casanova et al., 2011). Par ailleurs, une diminution de l'espace pour le passage des fibres afférentes et efférentes a été observée chez des personnes avec autisme, suggérant une diminution dans les connexions cortico-corticales

de longue distance (Casanova and Trippe, 2009). Ces anomalies étant également fréquemment observées chez des enfants ayant une déficience intellectuelle (Bedeschi et al., 2006), elles pourraient être non-spécifiques à l'autisme et plutôt liées à la déficience intellectuelle associée.

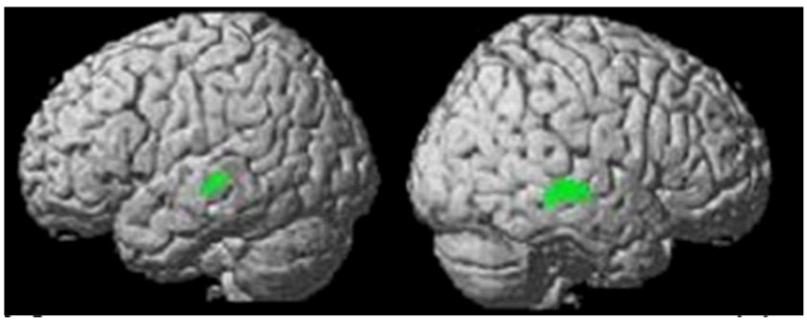
2.6. L'ETUDE DU CORTEX

Alors que la méthode des régions d'intérêt était adaptée pour l'étude de structures spécifiques et anatomiquement bien déterminées, l'arrivée de la méthode « voxel-based morphometry » (VBM) a permis l'étude de l'ensemble du cerveau sans régions *a priori*, ouvrant davantage la possibilité d'étudier les anomalies au niveau du cortex dans l'autisme. De plus, la possibilité de réaliser une reconstruction du cerveau en trois dimensions a rendu possible l'étude de régions et de structures que ne permettait pas de voir la visualisation par coupes. Des résultats importants concernant l'étude du cortex ont été obtenus grâce à ces évolutions méthodologiques.

Volume cortical

Des différences régionales concernant le volume de matière grise ont été mises en évidence chez les personnes avec autisme, avec des résultats parfois contradictoires. En effet, au niveau des régions frontales, une augmention du volume de matière grise a été montrée par certaines études (Carper et al., 2002; Palmen et al., 2005; Hazlett et al., 2006; Brun et al., 2009), alors que d'autres ont montré une

Figure 6



Diminution bilatérale du volume de matière grise chez des enfants avec autisme au niveau du STS (Boddaert et al., 2004)

diminution (McAlonan et al., 2005; Girgis et al., 2007). Une diminution de la matière grise a également été observée au niveau des régions temporales, notamment au niveau du sillon temporal supérieur (STS), ainsi qu'au niveau des régions pariétales inférieures, du cingulum et du gyrus fusiforme (Boddaert et al., 2004; McAlonan et al., 2005; Hadjikhani et al., 2006; Brun et al., 2009; Greimel et al., 2013) (**Figure 6**). Il est important de noter que les anomalies corticales décrites dans l'autisme se retrouvent notamment dans des régions que nous savons aujourd'hui être impliquées dans le traitement de l'information sociale et dans le processus plus complexe de la cognition sociale.

Les mesures du volume cortical sont un résultat de deux paramètres neuroanatomiques indépendants : l'épaisseur corticale et la surface corticale. Jusqu'à présent, les études n'ont investigué que le volume cortical et l'épaisseur corticale, les mesures de surface corticale restent encore relativement inexplorées. Il y a une grande hétérogénéité dans la littérature en ce qui concerne les anomalies morphologiques corticales dans l'autisme, vraisemblablement liées à l'âge, au QI et au degré d'autisme des participants (Baribeau and Anagnostou, 2013).

Epaisseur corticale

Chez des enfants en âge scolaire avec autisme, une augmentation de l'épaisseur corticale, notamment au niveau des lobes temporaux (Hardan et al., 2006), a été mise en évidence. Dans cette même cohorte d'enfants, une étude longitudinale a montré que cette période d'augmentation de l'épaisseur corticale est suivie d'une période marquée par un amincissement cortical important par rapport aux enfants contrôles du même âge (Hardan et al., 2009). De plus, le degré de l'amincissement cortical était corrélé au degré de sévérité de l'autisme. Cependant, lorsque les différences de QI ont été prises en compte et que les analyses ont été corrigées pour

les comparaisons multiples, les différences entre les groupes n'étaient pas significatives (Hardan et al., 2009).

Une augmentation de l'épaisseur corticale, en particulier au niveau des régions fronto-temporales, a également été mise en évidence chez des enfants avec autisme âgés de 6 à 10 ans par rapport à des groupes contrôles (Mak-Fan et al., 2012). Cependant, cela ne semble pas se confirmer avec l'âge, puisque les mêmes mesures chez des enfants âgés de 12 à 13 ans montrent le pattern inverse, c'est-à-dire, une diminution de l'épaisseur corticale, ainsi que de la surface corticale et du volume de matière grise chez les enfants avec autisme par rapport au groupe contrôle (Mak-Fan et al., 2012). De plus, il a été décrit chez des adolescents et chez des adultes avec autisme une diminution de l'épaisseur corticale au niveau des lobes temporaux (Wallace et al., 2010).

Les résultats concernant l'épaisseur corticale restent contradictoires. En effet, une étude longitudinale investiguant l'effet de l'âge sur l'épaisseur et la surface corticale a mis en évidence que les mesures de la surface corticale sont assez stables au cours du développement chez les patients avec autisme (notamment diagnostiqués Asperger) et comparables à celles du groupe contrôle (Raznahan et al., 2010). Néanmoins, une diminution de l'épaisseur corticale a été décrite chez des enfants avec autisme par rapport aux contrôles. De plus, alors que chez le groupe contrôle l'épaisseur corticale diminuait en fonction de l'âge, cette association n'a pas été observée chez le groupe avec autisme.

Forme et architecture des sillons

Des nouvelles méthodes de traitement d'images ont permis d'étudier la forme des différents sillons. Ces études ont mis en évidence des anomalies au niveau de la fissure sylvienne, ainsi

que du STS, du sillon intrapariétal, du lobe pariétal droit et du gyrus frontal inférieur chez des personnes avec autisme (Levitt et al., 2003; Nordahl et al., 2007; Kates et al., 2009). Une anomalie de localisation des sillons aux niveaux frontal et temporal, caractérisée par un déplacement antéro-supérieur évocateur d'un retard de maturation a été également décrite chez des patients avec autisme (Levitt et al., 2003). Récemment, des anomalies de la gyrification ont été montrées au niveau du lobe frontal chez des garçons avec autisme, mais non chez ceux diagnostiqués Asperger (Jou et al., 2010).

L'étude de la matière blanche

Des différences au niveau du volume de matière blanche ont également été mises en évidence entre les personnes avec autisme et les groupes contrôles, notamment au niveau du corps calleux (Herbert et al., 2004; Carper and Courchesne, 2005; Amaral et al., 2008). Par ailleurs, il a été suggéré que les anomalies de volume total du cerveau chez les jeunes enfants avec autisme seraient largement basées sur une augmentation de la matière blanche, notamment au niveau du lobe frontal (Carper et al., 2002; Herbert et al., 2004). Une augmentation du volume de matière blanche a été montrée particulièrement au niveau du lobe frontal chez des enfants avec autisme âgés de 7 à 11 ans (Herbert et al., 2004). Alors que chez le sujet sain on observe une augmentation linéaire du volume de matière blanche au cours du développement (entre 4 et 22 ans) (Giedd et al., 1999), cela n'est pas le cas dans l'autisme. En effet, il a été montré que des adolescents et des adultes avec autisme présentent une diminution de la matière blanche par rapport aux contrôles (Courchesne et al., 2001; 2004; Waiter et al., 2005; Bonilha et al., 2008). Enfin, une méta-analyse récente pointe vers une augmentation du volume de matière blanche au niveau du faisceau arqué droit ainsi qu'au niveau du faisceau unciné gauche et du faisceau

fronto-occipital inférieur chez les personnes avec autisme par rapport aux groupes contrôles (Radua et al., 2011).

Tableau 2. Principales études en IRM anatomique dans l'autisme

Méthode	**Etude**	**Nombre de sujets** (Autistes/ Témoins)	**Age**	**Diagnostic**	**Résultats**
ROI	Piven et al., 1996	35 patients/ 36 contrôles	Age moyen: 19,1	Autisme	↑ Volume total du cerveau ↑ Volume lobes pariétaux, temporaux et occipitaux
ROI	Courchesne et al., 2001	60 patients / 52 contrôles	Entre 2 et 16 ans	Autisme (déjà diagnostiqué ou diagnostic fait à l'âge de 4 ans	↑ Volume total du cerveau chez 90% des patients entre 2 et 4 ans ↑ Volume de matière blanche et de matière grise chez les patients entre 2 et 3 ans Pas de différence chez les sujets plus âgés
ROI	Aylward et al., 2002	67 patients / 83 contrôles	Entre 8 et 46 ans	Autisme	↑ Volume total du cerveau chez les patients < 12 ans Pas de différence chez les sujets plus âgés
ROI	Carper et al, 2002	38 patients / 39 contrôles	Entre 2 et 11 ans	Autisme	↑ Volume de matière blanche et de matière grise dans les lobes frontaux chez les patients entre 2 et 3 ans
VBM	Boddaert et al, 2004	21 patients / 21 contrôles	Entre 7 et 15 ans	Autisme infantile	↓ Volume de matière grise bilatérale dans le sillon temporal supérieur

VBM : voxel based morphometry
ROI : région d'intérêt
TBV : total brain volume
TBM : tensor-based morphometry

VBM	Herbert et al, 2004	13 patients / 14 contrôles / 14 patients ayant un trouble du langage	Age moyen: 8,7 ans	Autisme	↑ Volume de matière blanche, dans le corps calleux et de la capsule interne chez les 2 groupes de patients
ROI	Schumann et al, 2004	13 patients bas niveau / 18 patients haut niveau / 21 patients Asperger / 21 contrôles	Entre 7,8 et 17,9 ans	Autisme de haut et bas niveau et Asperger	Pas de différence de volume total du cerveau
ROI	Carper and Courchesne 2005	25 patients / 18 contrôles	Entre 2 et 9 ans	Autisme	↑ Volume de matière blanche dans les régions frontales
VBM	Hazlett et al., 2005	51 patients / 25 contrôles	Entre 18 et 35 mois		↑ Volume total du cerveau
VBM	McAlonan et al, 2005	17 patients / 17 contrôles	Entre 8 et 14 ans	Autisme	↑ Volume total de matière grise fronto-striatal, pariétale et temporale
VBM	Palmen et al, 2005	21 patients / 21 contrôles	Entre 7 et 15 ans	Autisme de haut niveau	↑ Volume total du cerveau ↑ Volume total de matière grise
VBM	Waiter et al, 2005	15 patients / 16 contrôles	Entre 12 et 20 ans	Autisme de haut niveau	↓ Volume de matière blanche, dans le corps calleux, cortex frontal et temporal gauche
ROI	Hadjikhani et al, 2006	14 patients / 14 contrôles	Age moyen: 31 ans	Autisme de haut niveau	↓ Volume de matière grise dans les régions frontales, pariétale et dans le STS
Epaisseur corticale	Hardan et al. 2006	17 patients / 14 contrôles	Entre 8 et 12 ans	Autisme	↑ Epaisseur corticale, dans les lobes temporaux

ROI	Hazlett et al., 2006	23 patients / 15 contrôles	Entre 13 et 29 ans	Autisme	↑ Volume total du cerveau ↑ Volume de matière grise dans les lobes frontaux et temporaux
ROI	Girgis et al, 2007	11 patients / 18 contrôles	Entre 8 et 13 ans	Autisme	↓ Volume de matière grise dans le cortex orbitofrontal
VBM	Bonhila et al, 2008	12 patients / 16 contrôles	Age moyen: 12,4 ans	TED	↑ Volume de matière grise dans les régions frontales, pariétales et temporales ↓ Volume de matière blanche dans les régions frontales, occipitales partiales et temporales
TBM	Brun et al, 2009	24 patients / 26 contrôles	Age moyen : 9,9 ans	TSA	↑ Volume des lobes frontaux ↓ Volume de matière grise dans les lobes pariétaux, temporal gauche et occipital gauche
VBM	Freitag et al., 2009	15 patients / 15 contrôles	Age moyen: 18,0	Autisme de haut niveau	↑ Volume total du cerveau, du volume de matière blanche et de matière grise
TBV	Hardan et al. 2009	18 patients / 16 contrôles	Entre 8 et 12 ans	Autisme	Pas de différence de volume total du cerveau
ROI	Raznahan et al, 2009	76 patients / 51 contrôles	Entre 10 et 60 ans	Asperger / Autisme / TED	↓ Epaisseur corticale chez les enfants

ROI	Schumann et al, 2010	41 patients / 44 contrôles	Entre 1,5 et 5 ans	Autisme	↑ Volume de matière grise et de matière blanche, dans les régions frontales, temporales et cingulaires
Epaissauer corticale	Wallace et al, 2010	41 patients / 40 contrôles	Entre 12 et 24 ans	Autisme de haut niveau	↓ Epaisseur corticale dans les régions temporale et pariétale gauches
TBV	Courchesne et al. 2011	259 patients / 327 contrôles	Entre 1 et 50 ans	TSA	↑ Volume total du cerveau au cours des premières années Pas de différence à l'adolescence ↓ A l'âge adulte
TBV	Hazlett et al., 2011	59 patients / 38 contrôles	Entre 2 et 5 ans	TSA	↑ Volume total du cerveau à 2 ans et à 4/5 ans ↑ Volume de matière blanche dans les régions temporales
ROI	Hazlett et al., 2012	98 enfants à risque / 36 contrôles	6 mois	enfants à risque (frères ou soers avec autisme)	Pas de différence de volume total du cerveau
Epaisseur corticale	Mak-Fan et al, 2012	25 patients / 63 contrôles	Entre 6 et 15 ans	TSA	↑ Epaisseur corticale dans le gyrus frontal inferieur gauche et precuneus gauche
VBM	Greimel et al, 2013	47 patients / 51 contrôles	Entre 8 et 50 ans	TSA	↓ Volume de matière grise dans les régions cingulaire, temporale et dans le STS

3. LES ETUDES EN IMAGERIE CEREBRALE FONCTIONNELLE DANS L'AUTISME

L'imagerie cérébrale fonctionnelle permet de mesurer l'activité cérébrale au repos ou au cours de la réalisation de certaines tâches. Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle ont apporté des informations importantes concernant les anomalies dans le traitement des différentes informations chez les personnes avec autisme. Ces résultats doivent, néanmoins, être examinés au regard des limites méthodologiques de ces études. En effet, en fonction des contraintes associées à leur réalisation (supporter le bruit de la machine, rester immobile, comprendre les consignes, effectuer les procédures demandées), les études en activation ont porté notamment sur une population très ciblée du spectre de l'autisme : les personnes avec un autisme de haut niveau ou avec le syndrome d'Asperger, à un âge permettant la réalisation de ces différentes tâches. De ce fait, la généralisation des résultats obtenus à l'ensemble du spectre, avec toutes ses particularités et son hétérogénéité phénotypique, ne doit pas se faire de façon systématique.

3.1. LES MESURES DU DSC EN TEP

En ce qui concerne les anomalies fonctionnelles dans l'autisme, les premiers résultats sont issus des études réalisées en tomographie par émission de positons (TEP). Cette méthode permet de mesurer, entre autres, le métabolisme et le débit sanguin cérébral (DSC) au repos, fournissant un index du fonctionnement global et régional du cerveau ainsi que de l'interaction entre ces régions en dehors d'une tâche donnée. Les premières études en TEP, basées sur des analyses de régions d'intérêt, n'ont pas mis en évidence des anomalies localisées des patients autistes enfants (De Volder et al., 1987) ou adultes (Rumsey et al., 1985; Herold et al., 1988), par rapport à des groupes contrôles. Il a été montré, néanmoins, pour la première fois, une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les régions chez des adultes avec autisme (Horwitz et al., 1988).

Par ailleurs, une étude réalisée en utilisant la méthode SPECT (tomographie par émission de simples photons) n'a montré aucune anomalie du fonctionnement cérébral au repos chez des enfants avec autisme par rapport au groupe contrôle (Zilbovicius et al., 1992).

Grâce aux développements méthodologiques qui ont suivi, avec une énorme amélioration de la résolution spatiale des caméras et la possibilité de reconstruire le cerveau en trois dimensions, des études subséquentes ont pu mettre en évidence des anomalies au niveau du fonctionnement du cerveau dans l'autisme. En effet, des anomalies fonctionnelles au repos ont été mises en évidence chez les personnes avec autisme au niveau des régions temporales et en particulier au niveau du STS.

Une étude en TEP a été réalisée au sein de notre laboratoire comparant un groupe d'enfants autistes à un groupe d'enfants contrôle, âgés de 5 à 13 ans. Les résultats de cette étude ont mis en évidence une diminution significative du DSC au repos, localisée de façon bilatérale au niveau du gyrus et du sillon temporal supérieur (GTS et STS), chez les enfants avec autisme

Figure 7



Zilbovicius et al., 2000

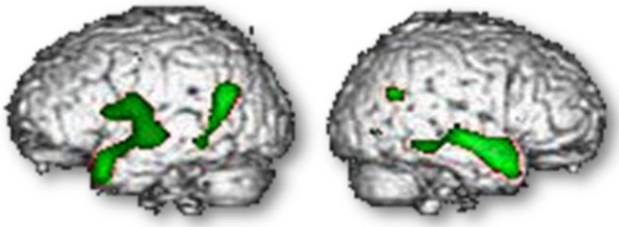


Ohnishi et al., 2000

Hypoperfusion temporale au repos identifiée chez des enfants avec autisme parallèlement par des études en TEP (Zilbovicius et al., 2000) et SPECT (Ohnishi et al., 2000)

(Zilbovicius et al., 2000). Ces résultats ont été confirmés par une autre étude chez des enfants avec autisme par rapport à un groupe contrôle, également apparié en âge et en déficience intellectuelle (Ohnishi et al., 2000) (**Figure 7**). Par ailleurs, chaque enfant avec autisme a été comparé au groupe contrôle et cette anomalie fonctionnelle au repos a pu être détectée de façon individuelle chez 75 % des enfants avec autisme (Zilbovicius et al., 2000) (**Figure 8**).

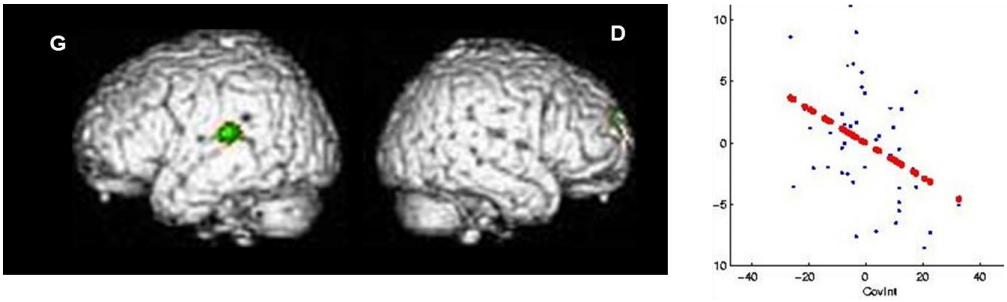
Figure 8



Hypoperfusion temporale identifiée chez un enfants avec autisme par rapport au groupe contrôle (Zilbovicius et al., 2000)

De plus, les données acquises en imagerie chez les enfants avec autisme ont été corrélées aux données cliniques (corrélation entre le DSC au repos et la sévérité du trouble autistique chez 45 enfants atteints d'autisme). Une corrélation négative significative a été observée dans les régions temporales supérieures à gauche entre les scores de sévérité du trouble autistique, mesurés par l'ADI et le DSC au repos : plus l'autisme est sévère, plus le DSC est diminué dans ces régions temporales (Gendry Meresse et al., 2005) (**Figure 9**).

Figure 9



Corrélation entre le DSC au repos mesuré en TEP et la sévérité des symptômes autistiques mesurée par le score global de l'ADI-R (Gendry-Meresse et al., 2005)

Classiquement les techniques de neuroimagerie ont été conçues pour étudier les différences entre groupes ou les corrélations avec un paramètre donné. De nouvelles méthodes d'analyse

statistique des données permettent de faire la différence entre deux groupes et de classifier les sujets comme appartenant aux différents groupes en se basant sur différents paramètre biologique et de façon automatique, ce qui peut permettre l'identification de certaines caractéristiques des pathologies (**Figure 10**). Cette méthode, appelée « analyse par

Figure 10

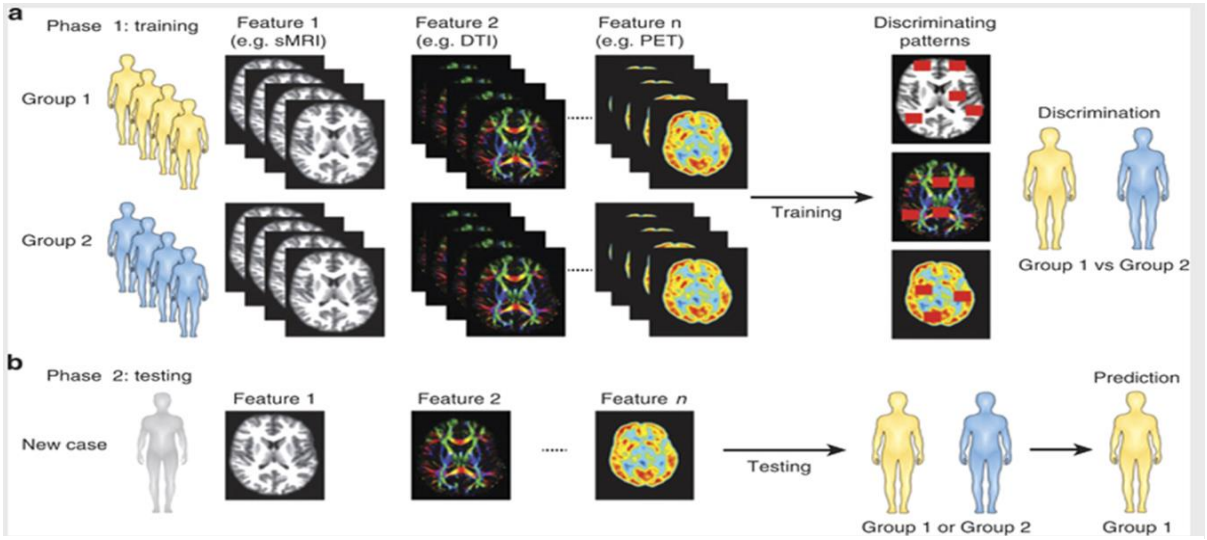
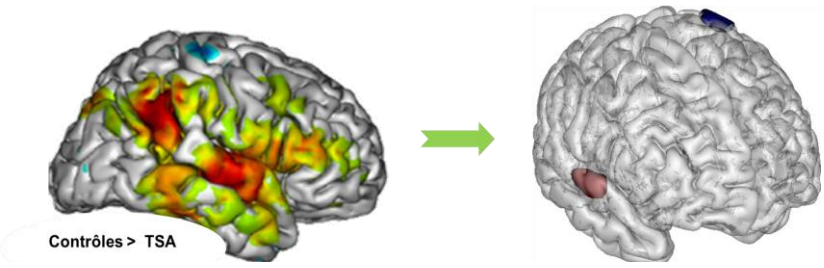


Illustration du modèle de classification multivariée

classification multivariée », a été appliquée sur la base d'images du DSC mesurées en TEP de 45 enfants avec autisme et d'enfants témoins. Cette analyse a montré qu'il est possible d'identifier le groupe d'appartenance d'une image individuelle, sur la base de l'hypoperfusion au niveau du STS, avec un taux de bonne classification de 88 % (sensibilité : 91 %, spécificité : 77 %). Cela veut dire que, à partir de l'image DSC-TEP d'un enfant, nous pouvons prédire avec 88 % de certitude si cet enfant appartient au groupe d'enfants avec autisme

Figure 11

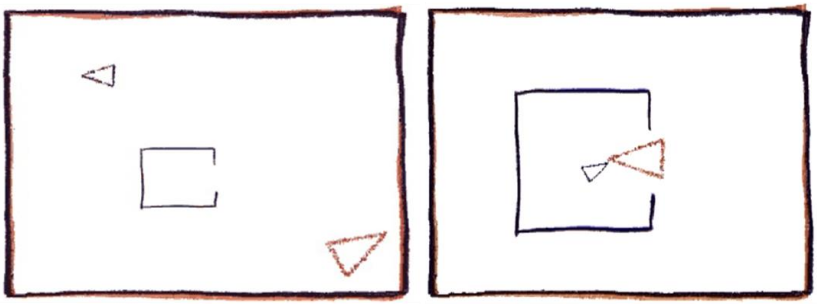


Identification d'une hypoperfusion temporale individuelle chez 88% des enfants avec autisme avec 91% de sensibilité et 77% de spécificité (Duschenay et al., 2011)

ou non (Duchesnay et al., 2011). Ceci suggère que la diminution du DSC au niveau du STS permet de prédire dans 86 % des cas le diagnostic d'autisme (**Figure 11**). De ce fait, la diminution du DSC au repos au niveau du STS pourrait devenir un biomarqueur dans l'autisme.

Des anomalies d'activation au cours de la réalisation de différentes tâches ont été également étudiées par la méthode TEP. Ainsi, une diminution de l'activation au niveau de la région préfrontale a été observée chez des patients avec autisme (à l'époque diagnostiqués Asperger) en comparaison au groupe contrôle lors de la réalisation d'une tâche de meta-répresentation, au cours de laquelle il était demandé aux participants de comprendre/interpréter certains comportements des personnages (Happe and Frith, 1996). Une autre étude a montré à des participants diagnostiqués avec le syndrome d'Asperger et à un groupe contrôle des images de triangles en mouvement dans trois conditions différentes : mouvement aléatoire, mouvement ayant un but précis (synchronisé) et mouvement faisant penser implicitement à des interactions humaines (**Figure 12**). Lors de cette dernière condition, faisant appel à des capacités de mentalisation (théorie de l'esprit), le groupe contrôle a montré une nette activation d'un réseau cérébral particulier : d'une part le cortex visuel, et en particulier la région V5, qui traite les mouvements dans le cortex visuel, mais également le cortex préfrontal, le sillon temporal supérieur et une région temporo-basale périamygdalienne. Chez les participants avec autisme, l'activation de la région V5 a été également retrouvée (le mouvement

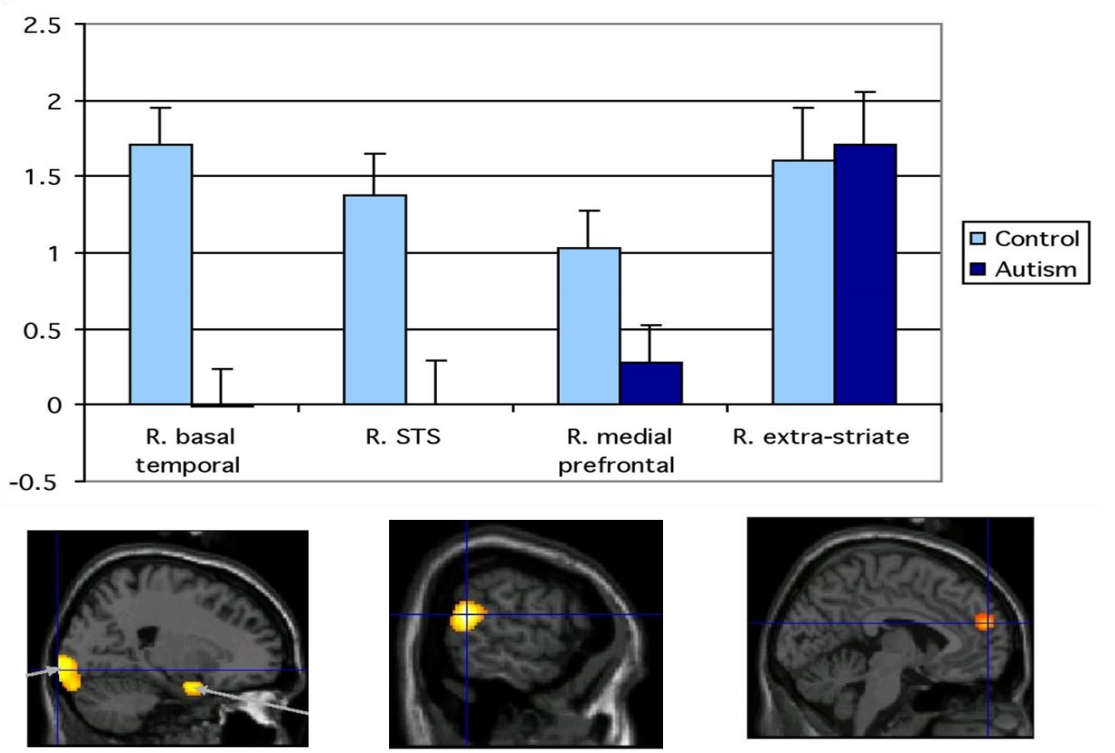
Figure 12



Série de stimuli de formes géométriques en mouvement, faisant appel ou non à des processus de mentalisation (Castelli et al., 2002)

est bien perçu) ainsi qu'une faible activation du cortex préfrontal, mais aucune activation temporale n'a été observée. Par ailleurs, la région du cortex extrastrié présentait une activité augmentée chez les deux groupes lors de la visualisation de ces stimuli. Le cortex extrastrié présente une moindre connectivité avec le STS chez les personnes avec autisme (Castelli et al., 2002) (**Figure 13**).

Figure 13



Activation chez le groupe contrôle vs groupe avec autisme lors de la visualisation des formes géométriques en mouvement faisant appel aux processus de mentalisation (Castelli et al., 2002)

L'implémentation de la méthodologie de l'IRM fonctionnelle a permis d'étudier de façon plus performante le fonctionnement du cerveau des personnes avec autisme au cours de certaines tâches. En effet, l'IRM fonctionnelle ne demandant pas l'utilisation de produit radioactif, son applicabilité est beaucoup plus simple, ce qui a contribué très significativement à augmenter les études du cerveau en fonctionnement.

Tableau 3. Principales études en IRM fonctionnelle au repos dans l'autisme

Méthode	**Etude**	**Nombre de sujets** (Autistes/ Témoins)	**Age**	**Diagnostic**	**Résultats**
TEP-FDG	Rumsey et al 1985	10 patients / 15 contrôles	Age moyen : 26 ans	Autisme infantile	↑ Globale du DSC
TEP-FDG	De Volder et al, 1987	18 patients / 15 contrôles (adultes)	Entre 2 et 18 ans	Autisme	Pas d'anomalie
TEP-FDG	Herold et al, 1988	6 patients / 8 contrôles	Entre 20 et 53 ans	Autisme	Pas d'anomalie
TEP-FDG	Horwitz et al, 1988	14 patients / 14 contrôles	Entre 18 et 39 ans	Autisme	↓ Connectivité fonctionnelle
SPECT - DSC	Zilbovicius et al, 1992	21 patients / 14 contrôles	Entre 5 et 11 ans	Autisme primaire	Pas d'anomalie
SPECT - DSC	Ohnishi et al, 2000	23 patients / 26 contrôles	Age moyen : 7,6 ans	Autisme infantile	↓ DSC bilatéral dans l'insula, les gyri temporaux et le cortex préfrontal gauche
TEP - DSC	Zilbovicius et al, 2000	21 patients / 10 contrôles (déficience intellectuelle)	Entre 5 et 13 ans	Autisme infantile	↓ DSC bilatéral dans les pôles temporaux

TEP : tomographie par émission de positons

SPECT: single photon emission computed tomography

DSC : débit sanguin cérébral

FDG : fluorodesoxyglucose

3.2. LES ETUDES D'ACTIVATION – IRMF

L'IRM fonctionnelle (IRMf) est une technique en imagerie par résonance magnétique qui permet de détecter les régions du cerveau activées lors de la réalisation d'une tâche. La détection des régions cérébrales impliquées dans un processus donné est basée sur l'effet BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). Lorsque des régions du cerveau sont activées, une petite augmentation de la consommation d'oxygène est surcompensée par une large augmentation de flux sanguin. Il en résulte une diminution du rapport déoxy/oxyhémoglobine. La déoxyhémoglobine étant paramagnétique, lorsque sa concentration diminue, le signal augmente sur l'image IRMf. Lors des études en IRMf, deux conditions sont présentées en alternance (la tâche et la baseline) et le signal dans les régions activées augmente et diminue en fonction du paradigme (Amaro and Barker, 2006).

Les tâches motrices

Des études sur les bases neurales de l'activité motrice dans l'autisme ont investigué notamment le processus d'apprentissage visuo-motrice, mettant en évidence une diminution de l'activation cérébrale au niveau des régions frontales, pariétales, temporales et au niveau du précuneus chez les personnes avec autisme (Allen et al., 2004; Travers et al., 2014). Il a été montré que chez les patients avec autisme ayant un tableau plus sévère concernant les mouvements stéréotypés, la région pariétale droite et le précuneus étaient particulièrement moins activées au cours de cette tâche d'apprentissage motrice (Travers et al., 2014).

Parallèlement, plusieurs études ont décrit une augmentation de l'activation au niveau du cervelet au cours de l'exécution de tâches motrices chez des patients avec autisme (Allen and Courchesne, 2003). De plus, une étude explorant l'activité et la connectivité cérébrale associée

à l'exécution de tâches motrices simples chez des enfants avec autisme de haut niveau a mis en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cervelet et des régions corticales (Mostofsky et al., 2009).

Une méta-analyse récente a mis en évidence à la fois une diminution et une augmentation de l'activation corticale au cours de la réalisation de tâches motrices au niveau du cervelet, du gyrus précentral et des ganglions de la base, ainsi qu'au niveau des régions pariétales (Philip et al., 2012). Globalement, les anomalies au niveau du cervelet sont observées en association avec des tâches motrices simples, alors que des tâches plus complexes, telles que celles liées à un apprentissage séquentiel, mettent en évidence des anomalies dans le réseau cortico-sous-cortical.

Le langage

Même si les troubles du langage ne font plus partie des critères diagnostiques de l'autisme dans la DSM-V, classiquement un retard du langage ou l'utilisation inhabituelle du langage sont typiques de l'autisme. La performance au niveau du langage varie énormément, de l'absence de langage chez environ 25 % des enfants avec autisme à des difficultés restreintes au domaine de la prosodie du langage. Les études en neuroimagerie fonctionnelle se sont concentrées plutôt sur des régions associées au langage, comme le cortex fronto-latéral inférieur, y compris la région de Broca, ainsi que le cortex temporo-pariétal, qui contient la région de Wernicke (Shapleske et al., 1999; Dronkers et al., 2007). Classiquement, les régions du langage sont anatomiquement et fonctionnellement asymétriques, avec une prédominance gauche, notamment chez les droitiers (Foundas et al., 1998). Plusieurs études suggèrent que cette

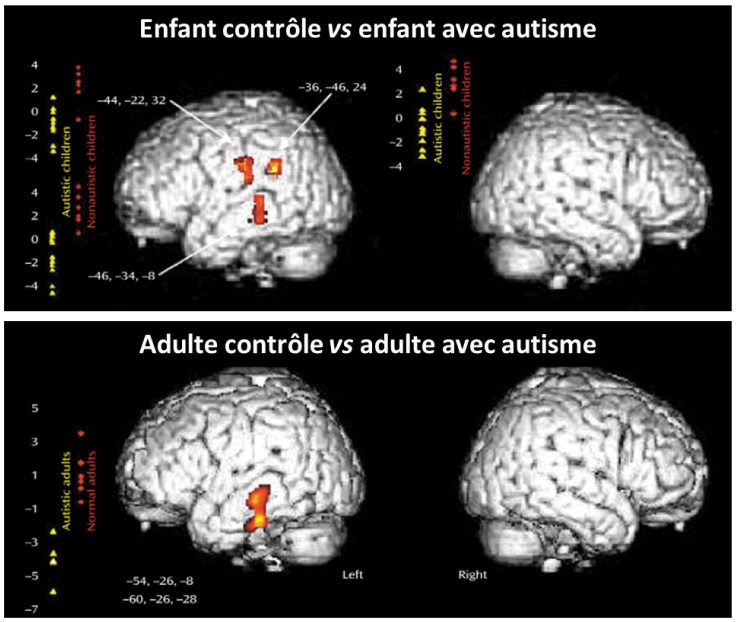
asymétrie est souvent inversée chez les personnes avec autisme (Herbert et al., 2002; Just et al., 2004; Herbert et al., 2005; Knaus et al., 2010; Anderson et al., 2010).

Des études ont utilisé des tâches de compréhension de phrases ou de mots isolés pour étudier les traitements sémantique, syntaxique et lexical chez des adultes avec autisme. Chez les personnes avec autisme de haut niveau, il a été observé une activation au niveau de l'aire de Wernicke supérieure à celle des contrôles, ainsi qu'une activation au niveau de l'aire de Broca diminuée par rapport au groupe contrôle (Just et al., 2004; Harris et al., 2006). Il a également été suggéré que les personnes avec autisme se serviraient de stratégies de traitement visuel lors de la réalisation de tâches de langage (Koshino et al., 2005). En effet, lors d'une étude réalisée en IRMf investiguant le traitement de phrases avec des contenus visuels plus ou moins importants, une activation au niveau des régions pariétales et occipitales équivalente dans les deux conditions a été observée chez les personnes avec autisme (Kana et al., 2006). De plus, lors de l'étude de l'activité cérébrale au cours d'une tâche de catégorisation sémantique de mots, le groupe contrôle a montré une activation plus importante au niveau du gyrus frontal inférieur gauche associée aux décisions sémantiques, alors que le groupe d'adultes avec autisme a montré une activation plus importante au niveau du cortex visuel extriaté bilatéral (Gaffrey et al., 2007). Ces résultats corroborent l'importance que semble avoir le traitement visuel dans le processus sémantique dans l'autisme (Stigler et al., 2011). Par ailleurs, une étude récente a montré une activation au niveau des régions occipito-pariétales et des régions temporales ventrales chez des enfants avec autisme lors d'une tâche de raisonnement visuo-sémantique, ce qui renforce la dépendance d'une médiation visuelle dans le raisonnement sémantique dans l'autisme (Sahyoun et al., 2010). Lors d'une tâche de compréhension de narratives complexes, il a été montré que, alors que les contrôles activent préférentiellement le réseau temporo-pariétal droit

pour traiter les narratives faisant appel à la théorie de l'esprit, les adultes avec autisme activent ce réseau de façon indiscriminée pour les différents types de narratives (Mason et al., 2008). Par ailleurs, une augmentation de l'activité au niveau du gyrus frontal inférieur a été montrée chez des enfants et des adolescents avec autisme par rapport au groupe contrôle au cours d'une tâche d'identification de l'ironie à l'écoute de différents scénarios (Wang et al., 2006).

Une étude en IRMf a été réalisée chez des enfants âgés de 1 à 4 ans ayant un diagnostic d'autisme, ou qui plus tard ont eu le diagnostic d'autisme. Lors de cette étude, il a été investigué l'activité cérébrale en réponse à la lecture d'histoires lorsque les enfants étaient endormis. Les résultats de cette étude ont mis en évidence des anomalies de la latéralisation de l'activité cérébrale en réponse à la lecture, avec une diminution de cette activité au niveau du cortex temporal gauche et une augmentation au niveau du cortex temporal droit (Eyler et al., 2012). En outre, plus l'enfant était âgé, plus cette latéralisation atypique avec une activité plus importante à droite en réponse à la lecture était marquée, ce qui suggère une trajectoire développementale déviante de la latéralisation du langage. Ces résultats rejoignent ceux des études sur le traitement des sons complexes dans l'autisme, réalisées avec la méthode TEP. En effet, lorsque

Figure 14



Diminution de l'activation au niveau des régions temporales à gauche chez des enfants et chez des adultes avec autisme par rapport aux groupes contrôles (Boddaert et al., 2003; 2004)

des sons complexes ont été présentés à des adultes et à des enfants avec autisme, une moindre activation a été observée au niveau des régions temporales gauches par rapport au groupe contrôle (Boddaert et al., 2003; 2004a) (**Figure 14**). Par ailleurs, un pattern anormal d'activation a également été mis en évidence dans le groupe avec autisme, caractérisé par une activation plus importante à droite en réponse aux stimuli. Ce traitement cortical atypique de l'information auditive relative à des sons vocaux complexes pourrait être impliqué dans les déficits de langage observés dans l'autisme (Kellerman et al., 2005).

La cognition sociale

Les anomalies des interactions sociales sont au cœur du syndrome autistique. Les systèmes neuronaux impliqués dans les processus cognitifs complexes qui sous-tendent le comportement social sont de mieux en mieux connus, et impliquent les cortex fronto-médians, les cortex temporaux, l'insula, le cingulum et les régions limbiques (Blakemore, 2008). En effet, il a été montré que les régions identifiées comme faisant partie du réseau du *cerveau social* sont impliquées dans la perception des mouvements biologiques, ainsi que dans les processus plus complexes de la cognition sociale, notamment la théorie de l'esprit et la mentalisation (Allison et al., 2000). Des études en neuroimagerie comparant des personnes avec autisme à des groupes contrôles ont mis en évidence des anomalies consistantes dans ces régions, suggérant fortement leur implication dans le phénomène clinique de l'autisme (Lenroot and Yeung, 2013).

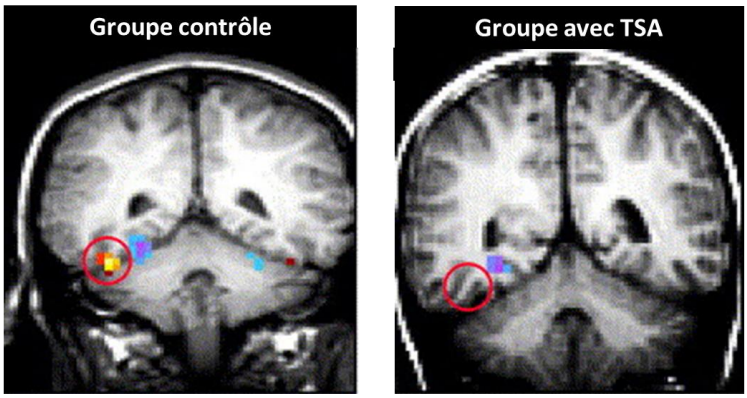
La perception des visages

Dans la recherche des déficits sociaux associés à l'autisme, l'étude de la perception des visages a suscité un intérêt particulier. Ces études ont mis en évidence des anomalies dans le traitement des visages ont été identifiées chez les personnes avec autisme. Ainsi, des études

comportementales ont montré des déficits dans la reconnaissance des visages (et non d'autres types de stimuli) chez des personnes avec autisme (Klin et al., 1999; Weigelt et al., 2012). Il a également été observé, lors d'études de reconnaissance de visages, que les personnes avec autisme avaient un pattern atypique de la perception des visages, basé plutôt dans l'analyse fragmentée des éléments du visage que sur le traitement holistique (Hobson et al., 1988; Joseph and Tanaka, 2003). En effet, des études comportementales, et plus récemment des études utilisant la méthode d'eye-tracking, ont pu montrer que, lors de l'exploration visuelle des visages passive ou associée à une tâche de reconnaissance, les personnes avec autisme sont moins perturbées par l'inversion de stimuli (Hobson et al., 1988; Teunisse and de Gelder, 2003) et présentent un pattern de regard qui ne semble pas utiliser les stratégies habituelles (Klin et al., 2002).

Les études en IRMf ont permis d'identifier dans le cerveau une région spécialisée dans le traitement des visages (Kanwisher et al., 1997), localisée au niveau du gyrus fusiforme dans le lobe temporal : la *fusiform face area* (FFA). Plusieurs études en IRMf ont montré des anomalies dans les processus cérébraux impliqués dans le traitement des visages chez les personnes avec autisme, caractérisées par une moindre activation de la FFA (Critchley et al., 2000; Schultz et al., 2000; Corbett et al., 2009). Une diminution voir une absence d'activation au niveau

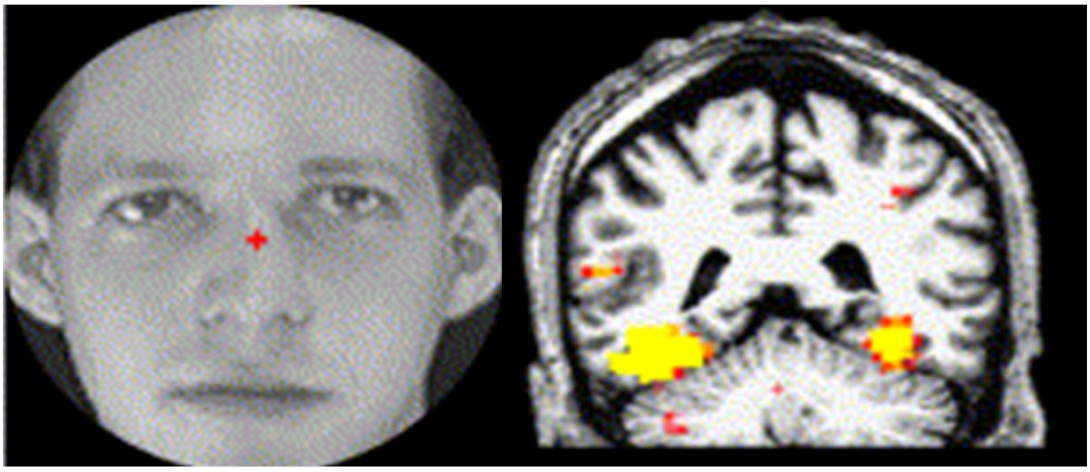
Figure 15



Exemple d'absence d'activation de la FFA chez des personnes avec autisme lors de la visualisation de visages (Schultz et al., 2000; Critchley et al., 2000; Pierce et al., 2001)

de la FFA, ainsi qu'au niveau du STS, a été observée chez des personnes avec autisme lors de la perception de visages neutres en comparaison aux groupes contrôles (Schultz et al., 2000; Pierce et al., 2001; Hubl et al., 2003 ; Humphreys et al., 2008) (**Figure 15**). Cependant, cette anomalie d'activation de la FFA n'a pas été répliquée lorsque l'attention des sujets autistes est attirée vers le visage par une croix (Hadjikhani et al., 2004) (**Figure 16**).

Figure 16



Activation de la FFA chez des personnes avec autisme lorsque l'attention est attirée vers le visage par le biais d'une croix rouge (Hadjikhani et al., 2004)

Par ailleurs, des études portant sur la perception de visages familiers montrent une activation normale de la FFA chez des adultes (Pierce et al., 2004) et des enfants (Pierce and Redcay, 2008) avec autisme. Ces résultats suggèrent la présence non pas d'un simple dysfonctionnement de la FFA dans l'autisme, mais des anomalies plus complexes au sein d'un réseau étendu d'aires cérébrales impliquées dans la perception et la cognition sociale.

Les études sur le traitement de l'information du visage chez des personnes avec autisme se sont également intéressées au traitement des visages émotionnels. Les résultats montrent de façon consistante une diminution de l'activation au niveau de la FFA chez des adultes avec autisme

(Critchley et al., 2000) et des enfants (Piggot et al., 2004; Wang et al., 2004) lors de l'exploration de photos de visages présentant un contenu émotionnel. Cependant, une étude a montré que des adolescents avec autisme activaient la FFA ainsi que l'amygdale et que cette activation était corrélée au temps de fixation sur les yeux au cours de la visualisation des visages (Dalton et al., 2005). Les auteurs ont suggéré qu'une augmentation de l'activité corticale en réponse à la perception des visages émotionnels chez les personnes avec autisme serait associée au temps passé à regarder les yeux. Lors de l'étude de la réponse cérébrale à des visages émotionnels présentés sous forme dynamique (des vidéos), une diminution de l'activation au niveau de l'amygdale, ainsi qu'au niveau du gyrus fusiforme, a été observée chez des adultes avec autisme (Pelphrey et al., 2007). Chez des enfants, une moindre activation a également été observée au niveau de l'amygdale, ainsi qu'au niveau de la FFA, lors d'une tâche de classification des émotions (Corbett et al., 2009).

La perception du regard

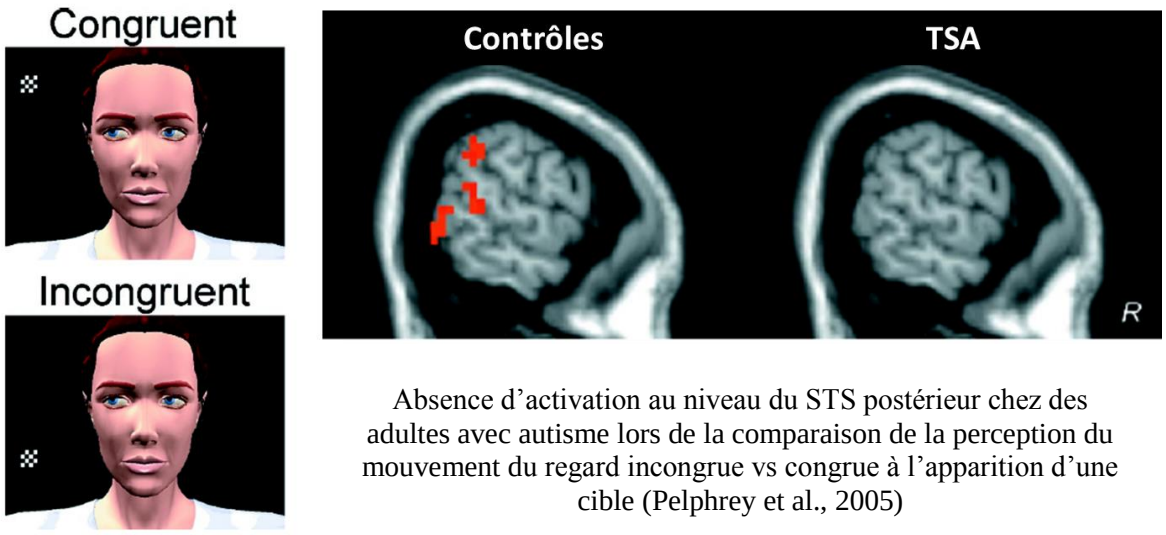
La perception du regard est particulièrement importante dans les interactions sociales, notamment la perception de la direction du regard. En effet, très tôt dans le développement les bébés peuvent faire la différence entre le regard direct et le regard dévié et manifestent leur attention privilégiée vers le premier (Farroni et al., 2002). La perception du regard active un réseau de régions cérébrales caractéristiques qui comprend notamment le sillon temporal supérieur (STS) et l'amygdale. Ces régions sont impliquées également dans la perception du mouvement biologique ainsi que dans les processus plus complexes de la cognition sociale (Baron-Cohen et al., 1994; Nummenmaa and Calder, 2009). Par ailleurs, en accord avec le rôle clé de la perception du regard dans des processus plus complexes tels que la théorie de l'esprit (Baron-Cohen, 1997), la perception du regard active également des régions impliquées dans la

mentalisation, y compris le cortex préfrontal médian et la jonction temporo-pariétale (Calder et al., 2002; Kampe et al., 2003; Williams et al., 2005).

Les anomalies dans le contact visuel sont un des symptômes clés de l'autisme. En effet, ces anomalies, caractérisées par une absence de contact visuel et un manque de préférence pour les yeux des autres en tant que cible privilégiée d'attention, sont présentes très tôt dans le développement des enfants avec autisme, ainsi que chez des très jeunes enfants qui auront plus tard un diagnostic d'autisme (Klin et al., 2002; Jones et al., 2008; Jones and Klin, 2013). Lorsqu'on s'intéresse au traitement cérébral de l'information du regard, des anomalies ont également été décrites chez les personnes avec autisme.

Dans une étude réalisée en 2005, Pelphrey et collègues ont montré à des personnes avec autisme ainsi qu'à des contrôles des stimuli présentant un personnage qui suivait avec son regard l'apparition d'une cible de façon congrue, c'est-à-dire, tournant les yeux en direction de la cible, ou incongrue, c'est-à-dire tournant les yeux dans une direction différente de la cible. Chez les

Figure 17



Absence d'activation au niveau du STS postérieur chez des adultes avec autisme lors de la comparaison de la perception du mouvement du regard incongrue vs congrue à l'apparition d'une cible (Pelphrey et al., 2005)

contrôles, les situations incongrues violaient l'expectative par rapport à l'action dans le contexte et entraînaient une activité augmentée au niveau du STS et d'autres régions impliquées dans la cognition sociale (**Figure 17**). Chez les personnes avec autisme, les situations congrues ou incongrues n'ont entraîné aucune différence dans les zones activées ou dans l'intensité de l'activation, suggérant que l'activité dans ces régions n'était pas modulée par le contexte dans lequel le regard était perçu (Pelphrey et al., 2005b).

Plus récemment, lorsqu'on s'est intéressé aux réponses cérébrales au regard direct et au regard dévié, des anomalies ont également été mises en évidence chez les personnes avec autisme, avec des résultats parfois contradictoires. En effet, une étude a montré que la perception du regard dévié par rapport au regard direct a entraîné chez le groupe contrôle une augmentation de l'activité au niveau de plusieurs régions, y compris le sillon intrapariétal, le lobe pariétal supérieur, le champ frontal oculomoteur (*frontal eye field – FEF*), le STS, le gyrus temporal supérieur, la jonction temporo-pariétale et le gyrus supramarginal (Zurcher et al., 2013). Dans cette étude, cette augmentation de l'activité n'a pas été observée chez les personnes avec autisme, tandis que dans une étude similaire le groupe de personnes avec autisme ainsi que le groupe contrôle ont montré une augmentation de l'activité au niveau du STS lors de la perception du regard direct par rapport au regard dévié (Georgescu et al., 2013). Par ailleurs, une étude récente a observé chez le groupe contrôle une augmentation de l'activité corticale en réponse au regard direct par rapport au regard dévié au niveau des régions temporales et de l'amygdale (von dem Hagen et al., 2014). Chez les patients avec autisme, ce pattern était inversé, avec une augmentation de l'activité au niveau de ces régions lors de la condition de regard dévié par rapport au regard direct. Même si la raison pour laquelle le pattern d'activation a été inversé chez les personnes avec autisme reste en discussion, ces résultats confirment

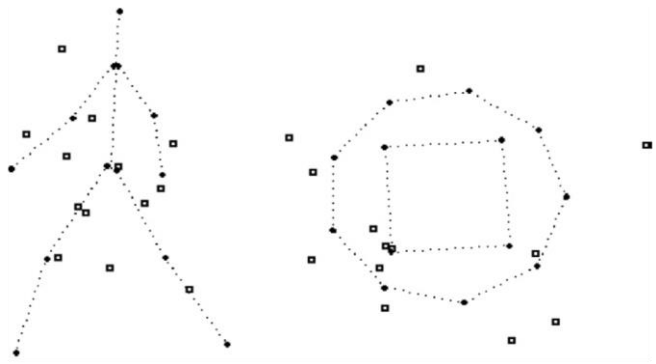
l'existence d'un traitement atypique au niveau cérébral, notamment au niveau du STS, du regard direct par rapport au regard dévié chez les personnes avec autisme.

La perception du mouvement biologique

Le traitement des informations issues de la perception du mouvement biologique – c'est-à-dire les mouvements du corps, des mains, de la bouche, des yeux – sont à la base de la compréhension des actions d'autrui et de leur interprétation dans un contexte social. Des études comportementales et, plus récemment, des études utilisant la méthode d'eye-tracking, ont mis en évidence chez les personnes avec autisme, des anomalies de la perception du mouvement biologique qui sont présentes très tôt dans le développement des enfants avec autisme (Blake et al., 2003; Klin et al., 2009; Pierce et al., 2011).

Dans le cadre des études en neuroimagerie dans l'autisme concernant la perception des mouvements biologiques, l'activité du cerveau lors de la visualisation du mouvement biologique a été comparée à celle lors de la visualisation des mouvements non biologiques. Ces études ont mis en évidence de façon systématique des anomalies du traitement du mouvement biologique dans l'autisme. Des adultes avec autisme de haut niveau et des contrôles ont été présentés à des stimuli sous forme de points lumineux représentant mouvement biologique (figure de Johnson) ou mouvement aléatoire (**Figure 18**). Une moindre activation au niveau des régions

Figure 18



Série de stimuli sous forme de points lumineux représentant le mouvement biologique et non-biologique (Herrington et al., 2011)

temporales a été observée chez les personnes avec autisme par rapport au groupe contrôle lors de la visualisation du mouvement biologique (Herrington et al., 2007; Freitag et al., 2008; Herrington et al., 2011). Par ailleurs, l'étude des régions actives au cours de ces tâches a mis en évidence chez les contrôles un réseau prédominant à droite, composé par les cortex pariétal, frontal et temporal, notamment le STS, ainsi que les ganglions de la base et l'insula. Contrairement aux résultats observés chez les contrôles, chez les personnes avec autisme l'activation au sein de ce réseau était moins importante à droite et plus importante à gauche (Freitag et al., 2008). Par ailleurs, une activation dans l'hémisphère droit a été observée au niveau du système limbique et du thalamus. Suite à ces résultats, Freitag et collègues ont suggéré que le traitement du mouvement biologique dans un réseau différent chez les personnes avec autisme pourrait avoir un impact sur l'utilisation de cette information en tant qu'information sociale.

Par ailleurs, une étude réalisée chez des enfants avec autisme et leurs frères et sœurs non atteints a montré que l'activation au niveau du STS lors de la perception du mouvement biologique pouvait discriminer les enfants avec autisme des frères et sœurs non atteints, ainsi que des enfants du groupe contrôle (Kaiser et al., 2010). Ces résultats suggèrent que l'activité du STS en réponse au mouvement biologique peut être associée à l'expression phénotypique des déficits sociaux de l'autisme (Dichter, 2012).

La perception de la voix

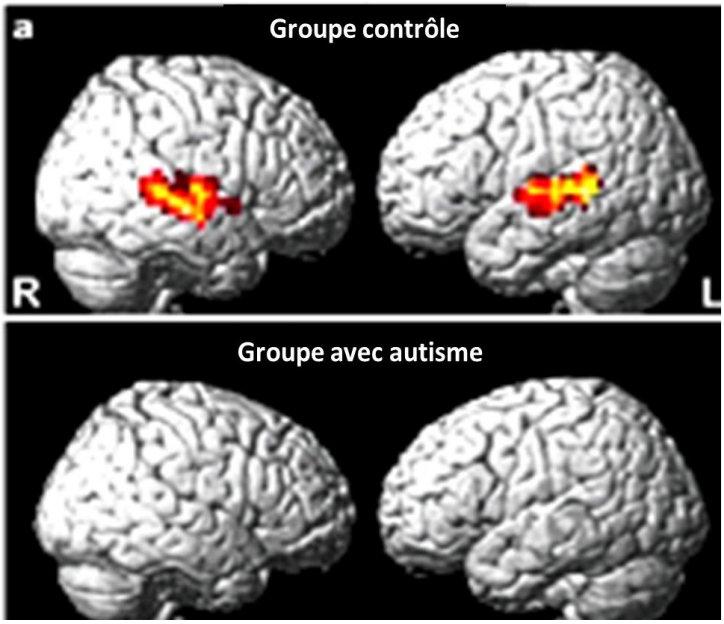
La voix humaine est probablement un des stimuli sociaux les plus importants, indépendamment de la parole, et peut être considérée comme l'homologue auditif des visages. En effet, la voix peut donner non seulement des indices sur l'identité d'autrui, mais également sur son état

d'esprit et même sur ses pensées ou ses intentions. Des anomalies dans la perception de la voix font partie du « noyau dur » des symptômes de l'autisme. En effet, cliniquement, l'absence de réponse au prénom, alors qu'il semble y avoir une sensibilité à d'autres types de bruit écartant une surdité, est un des premiers signes d'alerte pour l'autisme (Nadig et al., 2007). Par ailleurs, une préférence pour la voix de la mère, observée très tôt chez les enfants ayant un développement typique, n'est pas observée chez les enfants avec autisme (Klin, 1991, 1992), ce qui suggère des anomalies dans le traitement de cette information dans l'autisme.

Des études portant sur le traitement cortical de la voix humaine suggèrent qu'il existe dans le cerveau une aire spécialisée dans le traitement de l'information de la voix et de sons vocaux humains, homologue de la FFA pour la perception sociale auditive, localisée au niveau du sillon temporal supérieur (STS) (Belin et al., 2000). En effet, lors du traitement de la voix ou de sons vocaux, cette région s'active chez les sujets contrôles.

Une étude en IRMf réalisée au sein de notre laboratoire portant sur la perception de la voix et de sons vocaux a mis en évidence des anomalies dans le traitement cortical de ces informations chez des personnes avec autisme. Lors de cette étude, les participants (5 adultes avec autisme et 8 contrôles) ont écouté des sons vocaux et non

Figure 19



Absence d'activation de l'aire de la voix chez des adultes avec autisme lors de l'écoute de sons vocaux (Gervais et al., 2004)

vocaux. Alors que les contrôles présentaient une activation de l'aire de la voix, localisée au niveau du STS, lors de l'écoute des sons vocaux par rapport aux sons non vocaux, une absence d'activation de cette aire chez les patients avec autisme a été mise en évidence (Gervais et al., 2004) (**Figure 19**). En effet, les stimuli vocaux n'entraînaient chez les patients avec autisme aucune activation spécifique et le pattern d'activation observé était le même que celui observé pour les stimuli non vocaux. Ces résultats suggèrent une absence de traitement cortical préférentiel de l'information de la voix dans l'autisme.

Les tâches sociales complexes et les tâches de théorie de l'esprit

La théorie de l'esprit concerne la capacité d'attribuer des états mentaux à soi-même ou aux autres, ainsi que d'utiliser ces attributions pour comprendre, interpréter et prédire le comportement et les actions d'autrui. Des déficits de la théorie de l'esprit ont été mis en évidence chez les personnes avec autisme (Frith and Happe, 1994).

L'étude des bases neurales de la théorie de l'esprit dans le cerveau typique a mis en évidence de façon très consistante un réseau composé par le sillon temporal supérieur, les pôles temporaux, l'amygdale et le cortex préfrontal médial et ventro-latéral (Sebastian et al., 2012). Les résultats des études menées dans l'autisme montrent des anomalies dans le pattern d'activation au sein de ce réseau (Frith, 2003). En effet, comme nous avons présenté dans le chapitre V, une des premières études à explorer les bases neurales de la théorie de l'esprit dans l'autisme a été réalisée avec la méthode TEP. Lors de cette étude, une absence d'activation au niveau des régions temporales, fortement impliquées dans le traitement de l'information sociale, a été observé chez les personnes avec autisme lors de la visualisation de formes

géométriques en mouvement faisant appel à des processus de mentalisation (Castelli et al., 2002).

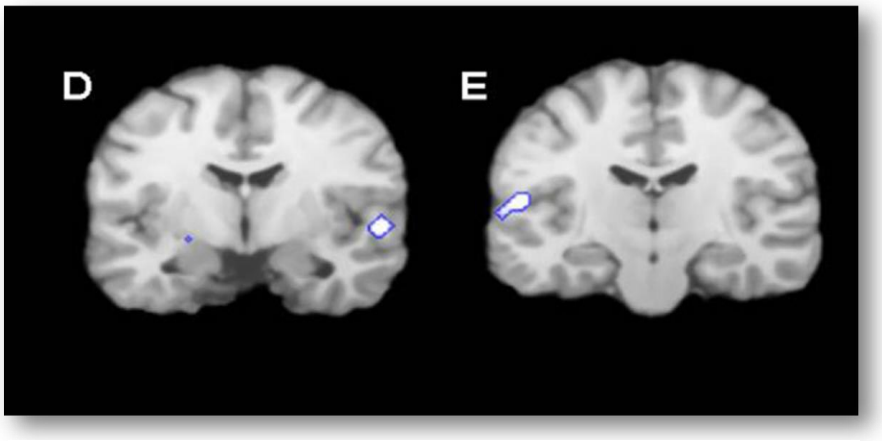
Le rôle de l'amygdale a été largement décrit dans le processus de mentalisation et dans le traitement des visages émotionnels (Davis and Whalen, 2001). Des anomalies d'activation au niveau de l'amygdale ont été mises en évidence chez des personnes avec autisme lors de tâches d'attribution d'état mental à partir d'images des yeux (Baron-Cohen et al., 1999; 2000a), ainsi que lors du jugement d'expressions faciales (Critchley et al., 2000). D'autres études ont mis en évidence une hyperactivation de l'amygdale lors de la perception de visages (Dapretto et al., 2006) ainsi que lors de l'anticipation d'une récompense (Dichter et al., 2012b), ce qui suggère que l'implication de l'amygdale dans les déficits de cognition sociale dans l'autisme serait sous la forme d'une anomalie de modulation, plutôt qu'une simple hypoactivation dans des situations sociales (Dichter et al., 2012a).

Dans l'autisme, une moindre activation du STS a été largement mise en évidence lors de tâches faisant appel à la cognition sociale. En effet, il a été montré une hypoactivation du STS chez des personnes avec autisme lors de la perception des mouvements des yeux suivant l'apparition d'une cible (Pelphrey et al., 2005a). Lors d'une tâche de reconnaissance des émotions présentées par un visage, les personnes avec autisme ont montré une hypo activation au niveau du cortex préfrontal, du cortex cingulaire antérieur, du precuneus, du cervelet et des régions temporales gauches (Silani et al., 2008). Par ailleurs, une tâche de reconnaissance des émotions (l'ironie) au niveau auditif, lorsque des scénarios étaient décrits aux participants, a mis en évidence également chez des enfants avec autisme une diminution de l'activité au niveau du cortex préfrontal et du gyrus temporal supérieur droit (Wang et al., 2006). De plus, dans une

étude investiguant l'activité du cerveau lors de la visualisation d'actions décelant peur ou d'actions neutres, une diminution ou une absence d'activation au niveau de l'amygdale, du gyrus frontal inférieur, du cortex pré-moteur et du STS ont été observées chez les personnes avec autisme lors de la visualisation des gestes manifestant la peur (Grezes et al., 2009).

Globalement, les études en imagerie fonctionnelle dans l'autisme ont mis en évidence une hypoactivation d'un réseau fronto-temporal d'aires impliquées dans la perception sociale (perception de la voix et des visages) et dans la cognition sociale (théorie de l'esprit), en particulier les régions temporales. En effet, dans une méta-analyse récente sur des études en IRMf dans l'autisme, seulement les régions temporales sont mises en évidence de façon consistante comme présentant des activations anormales lors des tâches sociales complexes, et seulement le gyrus temporal supérieur droit est mis en évidence comme présentant une hypoactivation chez les personnes avec autisme par rapport à des groupes contrôles (Philip et al., 2012) (**Figure 20**).

Figure 20



Résultat d'une méta-analyse récente concernant les anomalies observées dans l'autisme lors d'études en IRMf portant sur la réalisation de tâches sociales (Philip et at., 2012)

Tableau 4. Principales études en IRM fonctionnelle d'activation dans l'autisme

Méthode	**Etude**	**Nombre de sujets** (Autistes/ Témoins)	**Age**	**Diagnostic**	**Tâche**	**Résultats**
IRMf	Critchley et al, 2000	9 patients / 9 contrôles	Age moyen: 32 ans	Autisme de haut niveau	Traitement implicite et explicite des expressions émotionnelles du visage	↓ Activation de la FFA, de l'amygdale gauche et du cervelet gauche
IRMf	Schultz et al, 2000	14 patients / 14 contrôles	Age moyen: 22 ans	Autisme de haut niveau	Identification d'images en tant que visage ou objet	↑ Activation du gyrus temporal inferieur droit ↓ Activation du gyrus fusiforme droit
IRMf (ROI au niveau du gyrus fusiforme, gyri temporaux inférieur et médian et amygdale)	Pierce et al, 2001	7 patients / 8 contrôles	Entre 20 et 42 ans	Autisme	Perception de visage	↓ Activation du gyrus fusiforme, du gyrus occipital inférieur et de l'amygdale ↓ Activation au niveau du gyrus fusiforme
TEP	Castelli et al, 2002	10 patients / 10 contrôles	Age moyen: 29 ans	Autisme haut niveau / Asperger	Attribution d'états mentaux à des formes géométriques en mouvement	↓ Activation du cortex préfrontal médian, STS, TPJ et lobes temporaux
IRMf (ROI cervelet)	Allen et Courchesne 2003	8 patients / 8 contrôles	Entre 14 et 38 ans	Autisme	Motrice et attentionnelle	↑ Activation du cervelet lors des tâches motrices ↓ Activation du cervelet lors des tâches attentionnelles

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

TEP : tomographie par émission de positon

ROI : région d'intérêt

TEP	Boddaert et al, 2003	5 patients / 8 contrôles	Age moyen: 20 ans	Autisme	Ecoute passive de sons de parole	↑ Activation de l'hémisphère droit par rapport à l'hémisphère gauche ↑ Activation au niveau du gyrus frontal médian droit
IRMf	Hubl et al, 2003	7 patients / 7 contrôles	Age moyen: 26 ans	Autisme	Traitement de visages et de patterns complexes	↓ Activation du gyrus fusiforme
IRMf (ROI cervelet)	Allen et al, 2004	8 patients / 8 contrôles	Entre 14 et 39 ans	Autisme	Répétition motrice	↑ Activation du cervelet antérieur ipsilatéral
IRMf (ROI cervelet)	Allen et al, 2004	8 patients / 8 contrôles	Entre 14 et 39 ans	Autisme	Répétition motrice	↑ Activation au niveau du cervelet antérieur ipsilatéral
IRMf	Gervais et al, 2004	5 patients / 8 contrôles	Age moyen: 26,4 ans	Autisme	Ecoute passive de sons vocaux et non vocaux	Manque d'activation de l'aire de la voix en réponse à des sons vocaux
IRMf	Hadjikhani et al, 2004	11 patients / 10 contrôles	Entre 18 et 52 ans	Autisme de haut niveau ou Asperger	Perception de visage et d'objets avec une croix attirant l'attention vers le centre de l'image	Pas d'anomalie d'activation de la FFA
IRMf	Just et al, 2004	17 patients / 17 contrôles	non informé	Autisme haut niveau	Compréhension de phrases	↑ Activation de l'aire de Wernicke ↓ Activation de l'aire de Broca

IRMf	Muller et al, 2004	8 patients / 8 contrôles	Entre 15 et 43 ans	Autisme	Apprentissage visuo-motrice	↓ Activation du cortex préfrontal ↑ Activation du cortex pré-moteur et péricentral droit
IRMf	Pierce et al, 2004	7 patients / 9 contrôles	Entre 16 et 42 ans	Autisme	Perception de visages familiers et étrangers	↑ Activation du gyrus fusiforme lors de la visualisation des visages familiers
IRMf (ROI)	Piggot et al, 2004	14 patients / 10 contrôles	Adolescents	Autisme	Catégorisation de visages en fonction de l'expression émotionnelle et attribution d'émotions	↓ Activation du gyrus fusiforme lors de la catégorisation des visages en fonction des émotions
IRMf (ROI)	Wang et al, 2004	12 patients / 12 contrôles	Enfants et adolescents	Autisme	Catégorisation de visages en fonction de l'expression émotionnelle et attribution d'émotions	↓ Activation du gyrus fusiforme ↑ Activation au niveau du précuneus
IRMf	Dalton et al, 2005	16 patients / 16 contrôles	Age moyen: 15,5 ans	Autisme	Reconnaissance des émotions et des visages	↑ Activité du gyrus fusiforme et de l'amygdale corrélée avec le temps de fixation dans les yeux
IRMf	Koshino et al, 2005	14 patients / 14 contrôles	Age moyen: 27,7 ans	Autisme de haut niveau	Mémoire de travail	↑ Activation latéralisé à droite des régions préfrontales et pariétales ↑ Activation des régions temporales intérieures et occipitales

IRMf	Pelphrey et al, 2005	10 patients / 9 contrôles	Entre 15 et 50 ans	Autisme de haut niveau	Perception des mouvements du regard congruent ou non avec l'apparition d'une cible	Pas d'activation supplémentaire du STS dans la condition de regard non congruent
IRMf	Harris et al, 2006	14 patients / 22 contrôles	Entre 18 et 52 ans	Autisme, Asperger et TED	Traitement sémantique	↑ Activation de l'aire de Wernicke à gauche ↓ Activation de l'aire de Broca
IRMf	Kana et al, 2006	12 patients / 13 contrôles	Age moyen: 21,4 ans	Autisme	Compréhension de phrases	Activation équivalente des régions pariétales et occipitales pour la compréhension des phrases avec des contenus visuels plus ou moins important
IRMf	Wang et al, 2006	18 patients / 18 contrôles	Entre 7 et 16ans	Autisme de haut niveau et Asperger	Identification de l'ironie lors de l'écoute de différents scénarios	↑ Activation du gyrus frontal inferieure droit et des régions temporales
IRMf	Gaffrey et al, 2007	10 patients / 10 contrôles	Age moyen: 25,7 ans	Autisme de haut niveau	Décision sémantique pour la catégorisation de mots présentés visuellement	↓ Activation du gyrus frontal inferieur gauche ↑ Activation du cortex visuel striaté
IRMf	Pelphrey et al, 2007	8 patients / 6 contrôles	Entre 18 et 50 ans	Autisme de haut niveau	Visualisation des expressions émotionnelle de visages statiques ou dynamiques	↓ Activation du gyrus fusiforme et de l'amygdale lors de la visualisation des expressions dynamiques

IRMf	Wang et al, 2007	18 patients / 18 contrôles	Entre 7 et 16 ans	TSA	Identification de l'ironie	↓ Activation cortex préfrontal médian et STG droit
IRMf	Freitag et al, 2008	15 patients / 15 contrôles	Age moyen: 18 ans	TSA	Perception de mouvement biologique	↓ Activation du gyrus temporal médian et des régions pariétales
IRMf	Humphrey et al, 2008	13 patients / 15 contrôles	Entre 18 et 53 ans	Autisme	Perception de visage, de lieux et d'objets	↓ Activation de la FFA, du STS et de l'aire occipitale du visage lors de la perception des visages
IRMf	Mason et al, 2008	18 patients / 18 contrôles	Age moyen: 26,9 ans	Autisme de haut niveau	Compréhension de narratifs complexes	↑ Activation de l'hémisphère droit Activation équivalente des régions temporo-pariétales droite pour compréhension des situations faisant appel ou non à la théorie de l'esprit
IRMf (ROI au niveau du gyrus fusiforme, amygdale, cortex cingulaire antérieur et postérieur)	Pierce et al, 2008	11 patients / 11 contrôles	Entre 6 et 12 ans	Autisme	Perception de visages familiers et étrangers d'adultes et d'enfants	Pas d'anomalie d'activation cortex fusiforme lors de la visualisation de visages d'enfants ou de la mère ↓ Activation au niveau du gyrus fusiforme lors de la visualisation d'adultes étrangers

IRMf	Barnea et al, 2009	12 patients / 12 contrôles	Entre 18 et 56 ans	TSA	Perception d'action neutre ou représentant la peur	Manque d'activation de l'amygdale, du gyrus frontal inférieur et du cortex pré-moteur lors de la visualisation d'actions représentants la peur
IRMf	Corbett et al, 2009	12 patients / 15 contrôles	Entre 8 et 12 ans	Autisme de haut niveau	Appariement d'expression faciales et personnes	↓ Activation du gyrus fusiforme et de l'amygdale
IRMf	Grèzes et al, 2009	12 patients / 12 contrôles	Entre 18 et 56 ans	TSA	Perception d'action neutre ou représentant la peur	Manque d'activation de l'amygdale, du gyrus frontal inférieur et du cortex pré-moteur lors de la visualisation d'actions représentant la peur
IRMf	Mostofsky et al, 2009	13 patients / 13 contrôles	Entre 8 et 12 ans	Autisme haut niveau	Taper du doigt	↓ Activation du cervelet antérieur ipsilatéral ↑ Activation de l'aire motrice Supplémentaire ↓ Connectivité au sein du réseau moteur
IRMf	Sahyoun et al, 2010	12 patients / 12 contrôles	Entre 10 et 18 ans	Autisme de haut niveau	Raisonnement visuo-sémantique	↑ Activation des régions temporales ventrales et occipito-pariétales

IRMf	Eyler et al, 2012	40 patients / 40 contrôles	Entre 1 et 4 ans	Autisme ou enfants à risque d'autisme	Ecoute d'histoires pour enfants au cours du sommeil	↓ Activation de la région temporale gauche ↑ Activation de la région temporale droite
IRMf	Georgescu et al, 2013	13 patients / 13 contrôles	Entre 24 et 39 ans	Autisme de haut niveau	Visualisation de visages virtuels présentant un regard direct ou dévié	Manque d'activation de l'insula, du precuneus et de la TPJ lors de la visualisation du regard direct Activation de ces régions lors de la visualisation du regard dévié
IRMf	Zürcher et al, 2013	22 patients / 22 contrôles	Age moyen: 25,6 ans	Autisme de haut niveau	Visualisation des visages exprimant la peur, avec un regard dévié	Manque de modulation du pSTS et de la FFA en réponse au regard direct ou dévié
IRMf	Travers et al, 2014	15 patients / 15 contrôles	Adolescents et adultes	Autisme	Apprentissage motrice séquentiel	↓ Activation de la région pariétale supérieure droite et du precuneus droit
IRMf	Von dem Hagen et al, 2014	18 patients / 23 contrôles	Age moyen: 27,5 ans	Autisme de haut niveau et Asperger	Visualisation de visages virtuels présentant un regard direct ou dévié	Manque d'activation du cortex préfrontal médian, TPJ, pSTS et amygdale lors de la visualisation du regard direct Activation de ces régions lors de la visualisation du regard dévié

4. LE SYSTEME DES NEURONES MIROIRS ET L'AUTISME

Les neurones miroirs sont une catégorie de neurones qui présentent une activité aussi bien lorsqu'un individu exécute une action que lorsqu'il observe un autre individu en train d'exécuter la même action (Rizzolatti and Craighero, 2004). Cette catégorie de neurones a été identifiée chez le singe au niveau du cortex pré-moteur central et du cortex pariétal. Des résultats issus d'études neuropsychologiques et d'études en neuroimagerie ont contribué à l'identification d'un système homologue chez l'homme. En effet, des neurones miroirs ont été identifiés dans la pars opercularis du gyrus frontal inférieur et au niveau du lobe pariétal inférieur (Hamilton, 2013b) et des études en IRMf suggèrent également l'existence d'un réseau étendu de neurones miroirs qui comprendrait en plus le cortex somatossensoriel ainsi que le cortex pré-moteur et l'insula antérieure (Wicker et al., 2003; Caspers et al., 2010; Keysers et al., 2010).

Des études en IRMf se sont intéressées à étudier le fonctionnement du système de neurones miroirs dans l'autisme. Une étude a été réalisée chez des enfants avec autisme âgés d'environ 12 ans. Les enfants avec autisme présentaient un niveau de performance similaire aux enfants contrôles dans des tâches d'imitation et d'observation de visages émotionnelles. Cependant, une absence d'activation au niveau du gyrus frontal inférieur a été observée par rapport au groupe contrôle (Dapretto et al., 2006). Par ailleurs, il a été également montré une corrélation négative entre l'activation du système de neurones miroirs et les déficits sociaux observés dans l'autisme, ce qui a contribué à l'hypothèse que des dysfonctionnements du système de neurones miroirs seraient à la base des déficits sociaux dans l'autisme. Ces résultats ont été également retrouvés chez des adolescents avec autisme, qui ont présenté, lors d'une tâche d'imitation, une moindre activation dans le système de neurones miroirs au niveau du cortex somatosensoriel,

ainsi qu'une augmentation de l'activation au niveau du cortex prémoteur dorsal et du cortex préfrontal dorsal par rapport au groupe contrôle (Williams et al., 2006b). En fonction de ces résultats, il a été suggéré que le pattern atypique de connectivité observé lors de l'imitation chez les patients avec autisme pourrait être dû à un dysfonctionnement de l'intégration des régions impliquées dans les fonctions visuelles, motrices, proprioceptives et émotionnelles, ce qui pourrait avoir un impact sur le rôle clé de l'imitation dans le développement de la théorie de l'esprit dans l'autisme (Stigler et al., 2011).

La présence d'anomalies au niveau du système de neurones miroirs dans l'autisme reste en discussion. En effet, dans une revue récente de la littérature à propos de ce sujet, il a été montré que des anomalies au niveau de l'activité cérébrale dans les régions du système de neurones miroir dans l'autisme ont été observées lors des études en IRMf, notamment lors de l'utilisation de stimuli émotionnels (Hamilton, 2013a). Des études présentant aux participants avec autisme et aux groupes contrôles des stimuli non émotionnels, tels que des mouvements de la main, n'ont pas mis en évidence des anomalies de l'activité des régions du système de neurones miroirs. Par ailleurs, des méta-analyses portant sur des études en IRMf qui ont investigué la réalisation de tâches sociales dans l'autisme ne mettent pas en évidence des anomalies dans le système des neurones miroirs chez ces patients (Di Martino et al., 2009; Philip et al., 2012).

5. LES ETUDES SUR LA CONNECTIVITE CEREBRALE DANS L'AUTISME

La connectivité cérébrale peut être étudiée au niveau anatomique, au niveau fonctionnel en activation ou au niveau fonctionnel au repos.

5.1. LA CONNECTIVITE ANATOMIQUE

L'étude de la connectivité anatomique se fait notamment par la méthode du tenseur de diffusion (DTI). La méthode DTI permet d'inférer la structure d'un tissu à partir de l'étude du mouvement microscopique des molécules d'eau dans ce tissu (Basser 1995; Basser and Pierpaoli 1996). Cette technique permet d'étudier la microstructure et la connectivité de la substance blanche *in vivo*.

Plusieurs paramètres, obtenus à partir des images en IRMd, permettent de caractériser la diffusion : l'anisotropie fractionnaire (FA), le coefficient de diffusivité apparente (ADC), la diffusivité parallèle (ou longitudinale) et la diffusivité transverse (ou radiale). La FA renseigne sur le degré d'anisotropie locale d'un milieu ; la présence et la cohérence spatiale de fibres de matière blanche augmentent localement la FA (Basser and Pierpaoli 1996). L'ADC caractérise la diffusion locale des molécules d'eau. Il est dit « apparent » car il résulte des mouvements browniens des molécules d'eau mais également de mouvements incohérents, comme la microcirculation capillaire (Basser and Pierpaoli 1996).

Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies dans la connectivité anatomique dans l'autisme. Effectuant une analyse sur l'ensemble du cerveau, Barnea-Goraly et collègues ont pu montrer chez des personnes avec autisme une diminution de la FA au niveau du gyrus fusiforme et du STS, ainsi qu'au niveau du cortex préfrontal ventromedial, du cortex cingulaire antérieur, de la jonction temporopariétale et de l'amygdale (Barnea-Goraly et al., 2004). Ces régions sont impliquées dans la cognition sociale et dans la théorie de l'esprit. Une autre étude a montré une réduction de la FA dans le corps calleux (genou et partie postérieure), la corona radiata et la partie rétrolenticulaire de la capsule externe droite (Keller et al., 2007). Au niveau

du corps calleux, une réduction de la FA a été montrée, ainsi qu'une augmentation de la diffusion radiale chez les patients autistes (Alexander et al., 2007). Il a également été montré une diminution de la FA et une augmentation de l'ADC au niveau des régions temporales (Lee et al., 2007) ainsi qu'une diminution de la FA frontale et temporale droite, associée à une diminution de l'épaisseur de substance blanche frontale droite, pariétale gauche et cingulaire antérieure (Ke et al., 2009). Enfin, plusieurs études récentes ont retrouvé une diminution de la FA au niveau du fascicule unciné, qui relie les régions frontales et temporales (Cheon et al., 2011 ; Jeong et al., 2011 ; Poutska et al., 2012).

D'un point de vue développemental, les résultats des études en DTI pointent vers un profil de développement particulier dans l'autisme. En effet, chez des enfants avec autisme âgés de 2 à 3 ans, une augmentation de la FA au niveau du lobe frontal a été mise en évidence par rapport à des enfants contrôles (Ben Bashat et al., 2007). Cependant, à l'âge de 5 ans, la FA a été diminuée par rapport aux enfants contrôles au niveau des faisceaux courts du lobe frontal et aucune différence n'a été retrouvée au niveau des faisceaux reliant les régions frontales et postérieures (Sundaram et al., 2008). Chez des enfants âgés de 10 à 18 ans, une diminution de la FA a été mise en évidence au niveau des faisceaux fronto-postérieurs et au niveau du faisceau arqué (Fletcher et al., 2010 ; Knaus et al., 2010), tandis qu'une diminution de la FA a été observée chez des adolescents avec autisme au niveau du cortex préfrontal et de la partie postérieure du STS (Barnea-Goraly et al., 2004). Enfin, une étude prospective utilisant la méthode de la DTI chez des enfants de 6 à 24 mois à risque d'autisme a montré que les enfants qui ont reçu plus tard le diagnostic d'autisme présentaient une augmentation de la FA à l'âge de 6 mois, des changements lents entre 6 et 24 mois et une diminution de la FA à 24 mois en comparaison à ceux qui n'ont pas reçu le diagnostic (Wolff et al., 2012).

Tableau 5. Principales études en IRM sur la connectivité anatomique dans l'autisme

Méthode	**Etude**	**Nombre de sujets** (Autistes/ Témoins)	**Age**	**Diagnostic**	**Résultats**
DTI	Barnea-Goraly et al, 2004	7 patients / 9 contrôles	Age moyen: 14 ans	Autisme haut niveau	↓ FA dans le frontal, le gyrus cingulaire antérieur, TPJ, STS, faisceau occipito temporale, amygdale et corps calleux
DTI	Alexander et al, 2007	43 patients / 34 contrôles	Entre 7 et 33 ans	Autisme haut niveau	↓ FA dans le corps calleux ↑ Diffusivité radiale
DTI	Ben Bashat et al, 2007	7 patients / 41 contrôles	Entre 4 mois et 23 ans	TSA	↑ FA au dans le lobe frontal
DTI	Keller et Kana, 2007	34 patients / 31 contrôles	Entre 10 et 35 ans	Autisme haut niveau	↓ FA dans le corps calleux et la capsule externe
DTI	Lee et al, 2007	43 patients / 34 contrôles	Entre 7 et 33 ans	Autisme haut niveau	↓ FA et ↑ ADC dans les régions temporales
DTI	Sundaram et al, 2008	7 patients / 41 contrôles	Age moyen: 5 ans	TSA	↑ ADC au dans les lobes frontaux ↓ FA dans les régions frontales (faisceau courts)
DTI	Barnea-Goraly et al, 2009	7 patients / 9 contrôles	Age moyen: 14 ans	Autisme haut niveau	↓ FA dans le cortex préfrontal ventro-médian, gyrus cingulaire antérieur, TPJ et STS

DTI : imagerie de tenseur de diffusion

DTI	Ke et al, 2009	12 patients / 10 contrôles	Age moyen: 9 ans	Autisme haut niveau	↓ FA dans les régions frontales et temporales
DTI	Fletcher et al, 2010	10 patients / 10 contrôles	Entre 11 et 17 ans	Autisme haut niveau	↑ Diffusivité moyenne dans le faisceau arqué gauche
DTI	Knaus et al, 2010	14 patients / 20 contrôles	Entre 7 et 19 ans	TSA	↓ FA dans le faisceau arqué
DTI	Cheon et al, 2011	17 patients / 17 contrôles	Entre 8 et 14 ans	TSA	↓ FA dans le corps calleux, faisceau unciné et faisceau longitudinal inferieur
DTI	Jeong et al, 2011	32 patients / 14 contrôles	Age moyen: 5 ans	TSA	↓ FA dans le faisceau unciné, corps calleux et faisceau arqué
DTI	Poustka et al, 2012	18 patients / 18 contrôles	Entre 6 et 12 ans	TSA	↓ FA dans le faisceau longitudinal supérieur, corps calleux et faisceau unciné
DTI	Wolff et al, 2012	92 patients	6 mois, 12 mois et 24 mois (étude longitudinal)	Enfants à risque	↑ FA à 6 mois et ↓ FA à 24 mois chez les enfants plus tard diagnostiqués avec autisme

5.2. LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE EN ACTIVATION

L'étude de la connectivité fonctionnelle s'est développée avec la méthode de l'IRM fonctionnelle de connectivité (IRMfc), une méthode qui cherche des corrélations entre les signaux BOLD issus de différentes régions du cerveau, c'est-à-dire, le niveau de « coopération » entre les régions. Si des régions cérébrales s'activent ou se désactivent de manière constante avec une synchronisation temporale, cela peut indiquer que ces régions sont reliées par un réseau structuré de connexions de matière blanche.

Dans l'autisme, les résultats issus des études portant sur la connectivité fonctionnelle en activation montrent de façon consistante une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les régions frontales et des régions postérieures (Schipul et al., 2011). En effet, cette hypoconnectivité fronto-postérieure a été observée dans des études portant sur des tâches de traitement du langage (Koshino et al., 2005 ; Kana et al., 2006), ainsi que dans des études portant sur le traitement des visages (Koshino et al., 2008). Elle a été également observée au cours de tâches cognitives (Just et al., 2007 ; Kana et al., 2007 ; Solomon et al., 2009) ou de tâches de théorie de l'esprit (Mason et al., 2008 ; Kana et al., 2009). De plus, lors de tâches cognitives faisant appel à la mémoire de travail portant sur des stimuli visage, une diminution de la connectivité fonctionnelle a été également observée entre le gyrus fusiforme et l'amygdale, ainsi qu'entre le gyrus fusiforme et le cortex cingulaire postérieur (Kleinhans et al., 2008). Par ailleurs, des anomalies de la connectivité fonctionnelle au cours d'une tâche de catégorisation d'émotions ont également été décrites entre l'amygdale et les régions frontales et temporales chez des personnes avec autisme (Monk et al., 2010). Enfin, il a été montré que chez des enfants ayant un développement typique les corrélations du signal BOLD diminuent

et deviennent plus localisées au cours de tâches de maintien d'attention, ce qui n'est pas observé chez des enfants avec autisme (You et al., 2013).

Tableau 6. Principales études en IRM sur la connectivité fonctionnelle en activation dans l'autisme

Méthode	**Etude**	**Nombre de sujets** (Autistes/ Témoins)	**Age**	**Diagnostic**	**Tâche**	**Résultats**
IRMf	Koshino et al, 2005	14 patients / 14 contrôles	Age moyen: 27,8 ans	Autisme haut niveau	Mémoire de travail	↑ Connectivité fonctionnelle entre des régions frontales et pariétales droites ↓ Connectivité fonctionnelle entre des régions frontales et pariétales gauches
IRMf	Kana et al, 2006	12 patients / 13 contrôles	Age moyen: 21,4 ans	Autisme	Traitement du langage	↓ Connectivité fonctionnelle entre des régions du langage et du traitement spatial
IRMf	Just et al, 2007	18 patients / 18 contrôles	Age moyen: 25,8 ans	Autisme haut niveau	Mémoire de travail	↓ Connectivité fonctionnelle entre des régions frontales et pariétales
IRMf	Kana et al, 2007	12 patients / 12 contrôles	Age moyen: 24,7 ans	Autisme haut niveau	Inhibition de mémoire de travail	↓ Connectivité fonctionnelle entre le réseau d'inhibition (gyrus cingulaire intérieure et médian et l'insula) et les régions pariétales
IRMf	Kleinhans et al, 2008	19 patients / 21 contrôles	?	Autisme de haut niveau	Traitement du visage	↓ Connectivité fonctionnelle entre le gyrus fusiforme et l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur

IRMf : imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

IRMf	Koshino et al, 2008	11 patients / 11 contrôles	Age moyen: 26,6 ans	Autisme haut niveau	Traitement du visage	↓ Connectivité fonctionnelle entre des régions frontales et le fusiforme
IRMf	Mason et al, 2008	18 patients / 18 contrôles	Age moyen: 26,9 ans	Autisme de haut niveau	Compréhension de narratifs complexes	↓ Connectivité fonctionnelle entre des régions frontales et temporales
IRMf	Kana et al, 2009	12 patients / 12 contrôles	Age moyen: 24,5 ans	Autisme de haut niveau	Attribution d'état mental à des formes géométriques animées	↓ Connectivité fonctionnelle entre des régions frontales et postérieures
IRMf	Solomon et al, 2009	22 patients / 23 contrôles	Entre 12 et 18 ans	Autisme haut niveau	Contrôle cognitif	↓ Connectivité fonctionnelle entre des régions frontales, occipitales et pariétales
IRMf	Monk et al, 2010	12 patients / 12 contrôles	Entre 18 et 40 ans	TSA	Catégorisation des émotions	↓ Connectivité entre l'amygdale et les lobes temporaux
IRMf	You et al, 2013	31 patients / 16 contrôles	Age moyen: 11,2 ans	Autisme de haut niveau	Traitement du visage	↓ Connectivité fonctionnelle entre le gyrus fusiforme et l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur

5.3. LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE AU REPOS

Des anomalies de la connectivité cérébrale en dehors d'une tâche donnée, c'est-à-dire en état de repos, ont également été observées dans l'autisme, ce qui suggère que l'hypoconnectivité fonctionnelle dans l'autisme n'est pas nécessairement liée aux performances dans des tâches complexes (Schipul et al., 2011). Chez le sujet sain, un *default-mode network* a été identifié sur la base d'une augmentation du signal BOLD lors du repos en comparaison à la réalisation d'une tâche (Raichle et al., 2001 ; Greicius et al., 2003). Les études en *resting state* présentent l'avantage de mesurer la connectivité fonctionnelle locale entre les différentes régions du cerveau, ou des patterns d'activité cérébrale qui ont lieu de façon spontanée (Schipul et al., 2011). Des études en *resting state* dans l'autisme ont mis en évidence un *default-mode network* similaire à celui retrouvé chez les personnes contrôles, qui comprend le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire antérieur et postérieur, le précuneus et le cortex pariétal inférieur (Cherkassky et al., 2006). Néanmoins, le *default-mode network* chez les personnes avec autisme présenterait une connectivité moindre par rapport aux contrôles.

La plupart des études en *resting state* dans l'autisme ont montré une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les régions frontales et postérieures, mais également entre le cingulum antérieur et postérieur et le precuneus (Cherkassky et al., 2006), entre le gyrus frontal supérieur et le cingulum postérieur (Monk et al., 2009) et entre le cingulum postérieur et des régions frontales (Weng et al., 2010). Certaines études ont suggéré une diminution de la connectivité dite de « longue-distance » (*long range*) chez des personnes avec autisme (Just et al., 2004 ; 2012). Cependant, il a été montré que des patterns à la fois d'hypo et hyperconnectivité peuvent être observés dans le cerveau des personnes avec autisme (Muller et al., 2011). En effet, dans une étude en *resting state* utilisant la théorie des graphes, Redcay et

collègues ont mis en évidence que, chez des jeunes avec autisme âgés de 14 à 20 ans, la région pariétale droite était plus intégrée au sein du réseau du repos grâce à une meilleure connectivité fonctionnelle avec les régions préfrontales en comparaison au groupe contrôle (Redcay et al., 2013). Par ailleurs, Monk et collègues ont également montré que, entre les régions postérieures (le cortex cingulaire postérieur, les lobes temporaux et le gyrus parahipocampique), la connectivité fonctionnelle était augmentée chez les patients avec autisme par rapport au groupe contrôle, suggérant que la connectivité au niveau de régions postérieures peut être préservée dans l'autisme et qu'il pourrait y avoir également une « surconnectivité » compensatoire (Monk et al., 2009). Les anomalies de connectivité fonctionnelle dans l'autisme pourraient être caractérisées par une combinaison d'une diminution de la connectivité à longue distance mais une augmentation de la connectivité locale (Belmonte et al., 2004 ; Just et al., 2012). Cette connectivité de longue distance perturbée serait suivie de « bruit » dans le traitement de l'information au niveau local (Rippon et al., 2007).

Tableau 7. Principales études en IRM sur la connectivité fonctionnelle au repos dans l'autisme

Méthode	**Etude**	**Nombre de sujets** (Autistes/ Témoins)	**Age**	**Diagnostic**	**Résultats**
IRMf resting-state	Cherkassky et al, 2006	57 patients / 57 contrôles	Age moyen: 24 ans	Autisme de haut niveau	↓ Connectivité antéro-postérieure à l'intérieur du default mode network
IRMf resting-state	Monk et al, 2009	12 patients / 12 contrôles	Age moyen: 26,5 ans	TSA	↓ Connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et le gyrus frontal supérieur ↑ Connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et les giri para-hippocampiques ↓ Fonctionnement social corrélé ↓ connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et le gyrus frontal supérieur
IRMf resting-state	Weng et al, 2010	16 patients / 15 contrôles	Adolescents	TSA	↓ Connectivité à l'intérieur du default mode network ↓ Communication verbale et non verbale corrélé ↑ connectivité à l'intérieur du default mode network
IRMf resting-state	Redcay et al, 2013	22 patients / 23 contrôles	Age moyen: 17,8 ans	Autisme de haut niveau ou Asperger	↑ Connectivité entre les régions pariétales droite et le cortex préfrontal médian ↑ Connectivité corrélée à ↓ score ADOS

IRMf : imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

6. CONCLUSION / CONSIDERATIONS SUR LES ETUDES EN IRM DANS L'AUTISME

Les principaux résultats des recherches en neuroimagerie dans l'autisme pointent vers des anomalies structurelles et fonctionnelles localisées au niveau des régions du cerveau social. Le cerveau social est un réseau cérébral qui comprend le cortex orbitofrontal, le sillon temporal supérieur (STS), l'amygdale, et le gyrus fusiforme (Adolphs, 2003). Ces régions sont recrutées chez le sujet sain lors de tâches impliquant une perception d'indices sociaux ou un « raisonnement social » plus complexe, appelé la « cognition sociale ». Ce sujet sera abordé de façon plus étendue au cours du chapitre 5.

Au niveau des régions du cerveau social qui semblent affectées dans l'autisme, les anomalies au niveau du STS ont été particulièrement répliquées. En effet, des études à la fois en imagerie anatomique et fonctionnelle (Zilbovicius et al., 2006) mettent en évidence de façon consistante des anomalies du STS chez les patients avec autisme. Le STS est une région clé du cerveau social (Allison et al., 2000) et il est fortement impliqué dans le traitement des informations à fort contenu social, allant de la perception des mouvements biologiques jusqu'aux processus plus complexes de la cognition sociale, y compris la théorie de l'esprit et les capacités de mentalisation (Gallagher and Frith, 2003). Par ailleurs, le STS semble être un carrefour privilégié dans le cerveau et présente de nombreuses connexions avec d'autres régions cérébrales.

Les dysfonctionnements observés au niveau du STS, à la fois sur le plan anatomique et sur le plan fonctionnel, pourraient expliquer en partie le tableau clinique de l'autisme, notamment les difficultés sociales. En effet, malgré l'hétérogénéité dans les manifestations cliniques de l'autisme, les anomalies dans les processus de la perception sociale et de la cognition sociale

sont le facteur commun qui définit ce trouble : l'autisme est, par définition, un trouble des interactions sociales. De ce fait, des anomalies ayant lieu très tôt dans le développement au niveau du STS, pourraient être à la base de la cascade de dysfonctionnements neuronaux qui sous-tendent l'autisme.

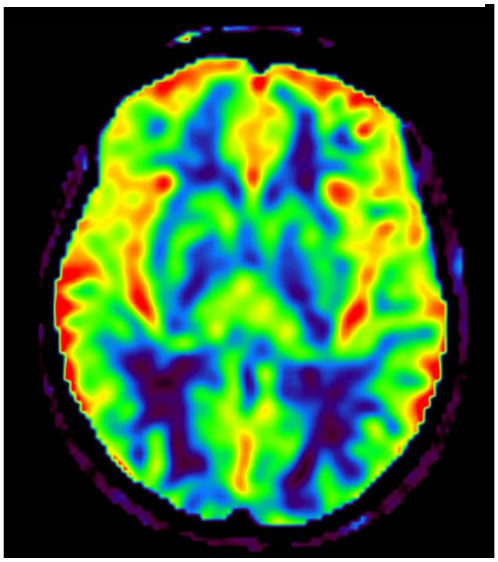
Des inconsistances dans les résultats des études en neuroimagerie dans l'autisme sont néanmoins encore présentes. Cela serait dû notamment à la grande hétérogénéité clinique de cette pathologie, qui se reflète dans les populations des études et qui a un impact sur les résultats. En effet, les études réalisées en IRMf, par exemple, en fonction des demandes cognitives des tâches à réaliser, peuvent faire preuve d'un important biais dans la sélection de la population, puisque la plupart des études sont réalisées chez des patients autistes de haut niveau ou Asperger, qui représentent 15 % à 20 % des personnes avec autisme.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que les résultats issus des études en IRMf et en DTI concernant la connectivité fonctionnelle doivent être regardés avec prudence. En effet, les conséquences des mouvements des sujets lorsqu'ils sont dans la machine semblent avoir été sous-estimées, notamment en ce qui concerne les études de comparaison de groupes dans des pathologies comme l'autisme (Spisák et al., 2014). De plus, les mouvements de la tête lors de la réalisation d'IRMf chez des personnes contrôles engendrent un pattern de connectivité qui ressemble à celui observé chez les personnes avec autisme, ce qui ouvre la question sur l'impact de ces artefacts dus au mouvement dans les résultats des études en IRMf dans l'autisme (Deen and Pelphrey, 2012). En ce qui concerne les études en DTI, il a été montré que ces mesures, issues du mouvement aléatoire des molécules d'eau dans le tissu cérébral, sont particulièrement

sensibles au mouvement, et que cela n'est pas pris en compte dans les analyses réalisées (Yendiki et al., 2013).

Le développement et l'utilisation de méthodes d'imagerie mieux adaptées à la population avec autisme pourraient avoir un grand intérêt. Ces méthodes existent déjà et leur application dans l'étude des bases cérébrales de l'autisme est en cours. Par exemple, la méthode ASL (*arterial spin labelling*) permet de mesurer le débit sanguin cérébral au repos (DSC), en IRM, sans injection de produit radioactif (**Figure 21**). Puisqu'il s'agit d'une mesure du fonctionnement cérébral au repos, la réalisation d'études utilisant cette méthode ne dépend ni du niveau cognitif, ni du niveau de collaboration ni de l'âge des patients. En effet, le DSC est mesuré au repos et les études peuvent être réalisées, par exemple, chez des enfants endormis. De plus, puisqu'elle ne requiert l'injection d'aucun produit, la méthode d'IRM-ASL peut être utilisée chez l'enfant, et notamment chez l'enfant sain, ce qui permettrait la constitution de groupes contrôle. Par ailleurs, la possibilité de répéter les examens sans aucun impact sur la santé des patients fait de la méthode IRM-ASL un outil important dans la recherche de biomarqueurs en neuroimagerie dans l'autisme. Plus de précisions sur la méthode ASL et ses applications sont décrites dans le chapitre 9, notamment dans l'étude numéro 4 réalisée au cours de cette thèse.

Figure 21



Exemple d'image du DSC au repos obtenue par l'IRM-ASL (coupe axiale)

Les méthodes de neuroimagerie restent en cours d'évolution. Ainsi, d'un outil de visualisation sur la structure et le fonctionnement du cerveau, ils deviennent partie d'un ensemble complexe de stratégies pour la recherche translationnelle. En effet, l'identification de biomarqueurs en neuroimagerie dans l'autisme et son association, par exemple, avec des études génétiques, constituent la prochaine étape.

VI. LA COGNITION SOCIALE ET LE CERVEAU SOCIAL

1. LA COGNITION SOCIALE

Vivre en société implique pouvoir mettre en place des stratégies de relation avec autrui. Pour cela, une compréhension de l'autre, de ses actions, de ses intentions, et même de ses pensées, est primordiale. C'est ce qui est appelé, au sens large, la *cognition sociale,* c'est-à-dire, l'ensemble des processus cognitifs (perception, mémorisation, raisonnement, émotions...) qui sous-tendent les interactions sociales chez l'homme, mais aussi chez les animaux sociaux, en particulier les primates (Frith and Frith, 2007).

La première étape des processus plus complexes de la cognition sociale est la perception sociale. En effet, l'interaction avec autrui requiert la perception et la reconnaissance de ses mouvements et de ses actions. Chez les mammifères non primates, cette reconnaissance se fait fondamentalement par l'odorat. Chez le primate, elle se base surtout sur la reconnaissance des visages et de la voix.

Plusieurs études, à la fois comportementales et utilisant la méthode d'eye-tracking, ont mis en évidence que, très tôt dans le développement, le système visuel humain est particulièrement sensible aux mouvements biologiques (Klin et al., 2009; Bardi et al., 2011; Pierce et al., 2011). En effet, dès les premières heures de vie, les bébés focalisent leur attention préférentiellement sur les mouvements biologiques (Simion et al., 2008) et ce comportement persiste au cours du développement. À 4 jours de vie, les nouveau-nés sont capables de faire la différence entre un visage qui les regarde et un visage qui regarde ailleurs ; à 3 mois, les nourrissons montrent une préférence envers les yeux (Faroni et al., 2002) ; à 4 mois, ils montrent une préférence pour regarder des figures humaines à l'endroit plutôt qu'à l'envers (Klin et al., 2003 ; Senjou and

Csibra, 2008). Ces données indiquent que, très tôt dans le développement, il existe chez l'homme un traitement préférentiel et prioritaire de l'information sociale, présentée sous la forme d'expressions du corps et du visage, de la voix et notamment des yeux (Frith and Frith 2007; 2008).

Le traitement prioritaire de ces indices sociaux est à la base du développement de ce qu'on peut appeler une « expertise sociale », qui sous-tendra le développement de processus plus complexes, tels que la théorie de l'esprit. La théorie de l'esprit (Theory of Mind - TOM) désigne la capacité d'un individu à attribuer des états mentaux (pensée, croyances, sentiments et désirs) aux autres et à soi-même et constitue une étape fondamentale et nécessaire pour un développement normal des capacités sociales, qui nous permettront de prédire, d'anticiper et d'interpréter le comportement ou l'action de nos pairs dans une situation donnée (Baron-Cohen et al, 1985; 1990). Chez les enfants ayant un développement typique, elle se fait vers l'âge de 5 ans (Frith, 2003).

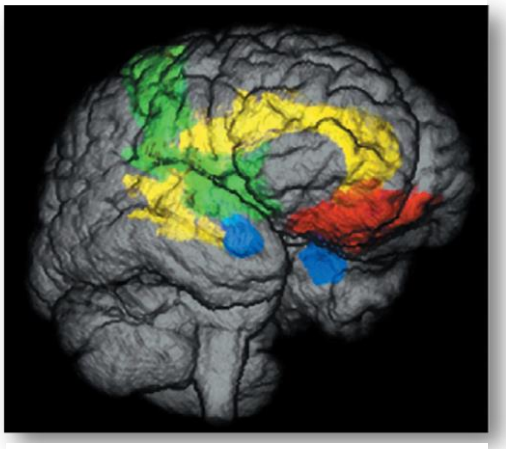
Au cours de l'évolution, les mécanismes de la cognition sociale sont devenus de plus en plus complexes, au fur et à mesure que deviennent plus complexes les relations entre les individus. Il est pertinent alors de penser que, au niveau du cerveau, des mécanismes se soient développés afin de sous-tendre cette complexité sociale.

2. LE CERVEAU SOCIAL

Les premiers résultats qui pointent vers un réseau cérébral spécialisé dans le traitement de l'information sociale sont issus d'études réalisées chez les primates. Déjà dans les années 1930, des lésions bilatérales effectuées dans le cerveau des singes comprenant les amygdales et le

cortex temporal ont entraîné chez ces animaux des comportements bizarres d'exploration, ainsi qu'une absence de réponse émotionnelle à des stimuli censés induire ce genre de réponse (par exemple, un seau de serpents) (Kluver and Bucy, 1930). Toujours chez les singes, des études portant sur des enregistrements de neurones ont également montré la spécialité de certaines régions à traiter l'information sociale. En effet, il a été montré que des neurones au niveau du cortex temporal inférieur répondaient de façon sélective à la présentation de visages (Perret et al., 1982), et plus particulièrement à des caractéristiques des visages, telles que l'identité ou l'expression émotionnelle (Hasselmo et al., 1989 ; Nakamura et al., 1994). Il a été montré également que des populations de neurones répondaient de façon sélective à la visualisation de scènes sociales complexes (Brothers et al., 1990 ; Brothers and Ring, 1993) ainsi qu'à des informations sociales très subtiles comme la direction du regard (Perret et al., 1985). Fort de ces résultats, Brothers propose, en 1990, le concept de *cerveau social*, un réseau qui comprend le cortex orbitofrontal (OFC), la région temporale inférieure (connue aujourd'hui comme *fusiforme face area*), l'amygdale et le sillon temporal supérieur (STS) (**Figure 22**).

Figure 22



Le cerveau social (Brothers et al., 1990)

Chez l'homme, des données issues des études neuropsychologiques de patients ayant des lésions du cerveau avaient déjà montré que des fonctions sociales pouvaient être affectées sans que d'autres fonctions soient touchées chez le patient (cognition, mémoire, etc.). C'est le cas du célèbre patient Phineas Gage, chez qui une

lésion bilatérale au niveau du cortex frontal a entraîné un changement majeur du comportement social sans impact sur les fonctions cognitives (Damasio et al., 1994).

Par la suite, de nombreuses études en imagerie cérébrale ont confirmé le modèle du cerveau social de Brothers chez l'homme, mettant en évidence des régions cérébrales impliquées dans différents aspects de la perception et de la cognition sociale (Allison et al., 2000 ; Adolphs, 2003 ; Thompson and Parasuraman, 2012). En effet, au cours des vingt dernières années, l'intérêt scientifique a été fortement porté sur des bases neurales de la cognition sociale et une dizaine d'articles de revue ont été publiés concernant le « cerveau social » (Adolphs, 1999, 2001, 2009; Ochsner & Lieberman, 2001; Blakemore and Frith, 2004; Saxe, 2006 ; Frith, 2007; 2008 ; Frith & Frith, 2007; Lieberman et al., 2007). Le cerveau social chez l'homme comprendrait donc : les régions préfrontales, l'amygdale, les régions temporales inférieures et le STS.

2.1. LE LOBE FRONTAL

Classiquement, à l'issue des données neuropsychologiques, le cortex préfrontal a été associé à des fonctions de contrôle de comportement et des impulses, à l'attention, à la formulation et planification des actions (Fuster, 2001). Les études en neuroimagerie fonctionnelle ont permis d'affiner ces notions, en montrant l'implication du cortex préfrontal dans différentes tâches de cognition sociale. En effet, cette région a été largement impliquée dans des fonctions de mentalisation et de théorie de l'esprit. Ainsi, des études en IRMf ont montré l'implication du cortex préfrontal médian (MPFC) dans des tâches de mentalisation, au cours desquelles les participants devaient comprendre le comportement des personnages présentés dans les stimuli en fonction de leurs états mentaux et de leurs croyances. Pour ces tâches sont utilisés notamment

des scenarios de fausse croyance sous forme d'histoire ou de dessins animés (Gallagher et al., 2000). Une activation du MPFC a également été montrée au cours de tâches d'interaction sociale (e.g. McCabe et al,. 2001), ainsi qu'au cours de tâches de simple observation des interactions sociales (Iacoboni et al,. 2004). Par ailleurs, le MPFC est également impliqué dans des tâches de perception des autres, et de perception de soi (Frith, 2007).

2.2. L'AMYGDALE

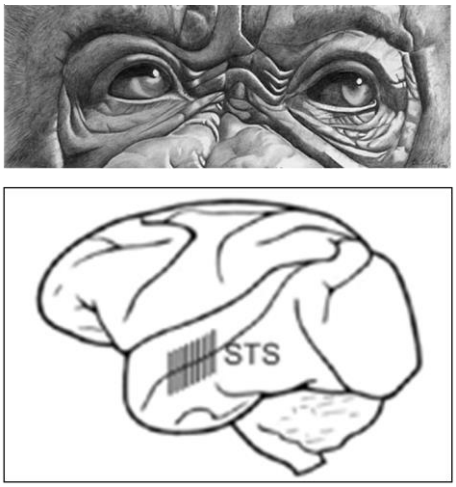
L'amygdale joue un rôle important dans la reconnaissance des émotions, en particulier dans la reconnaissance de la peur et du danger (Adolphs et al., 1995). Il a notamment été démontré qu'une lésion bilatérale des noyaux amygdaliens peut être reliée à un déficit de la reconnaissance de la peur évoquée par le visage (Adolphs et al., 1994). En effet, la description plus classique de l'implication de l'amygdale dans la reconnaissance de la peur est issue du cas de la patiente SM. Suite à des lésions bilatérales de l'amygdale, la patiente a présenté des déficits dans la reconnaissance d'expressions faciales négatives, particulièrement la peur, sans présenter de difficultés dans la reconnaissance d'autres paramètres du visage, tels que l'âge, le genre ou l'identité (Adolphs et al., 1994).

Par la suite, l'amygdale a été également impliquée dans le processus de jugement de l'autre. En effet, des études ont montré une activation de l'amygdale lors du jugement de visages comme étant fiables ou non fiables (Winston et al., 2002), ainsi que dans la visualisation de visages de personnes noires par des blancs, reflétant la peur inconsciente de l'autre race (Phelps et al., 2000). Enfin, une étude récente en IRM anatomique décrit une corrélation positive entre le volume de l'amygdale et la complexité du réseau social de l'individu : plus le volume de l'amygdale est important, plus les réseaux sociaux sont complexes (Bickart et al., 2011).

3. LE SILLON TEMPORAL SUPERIEUR – STS

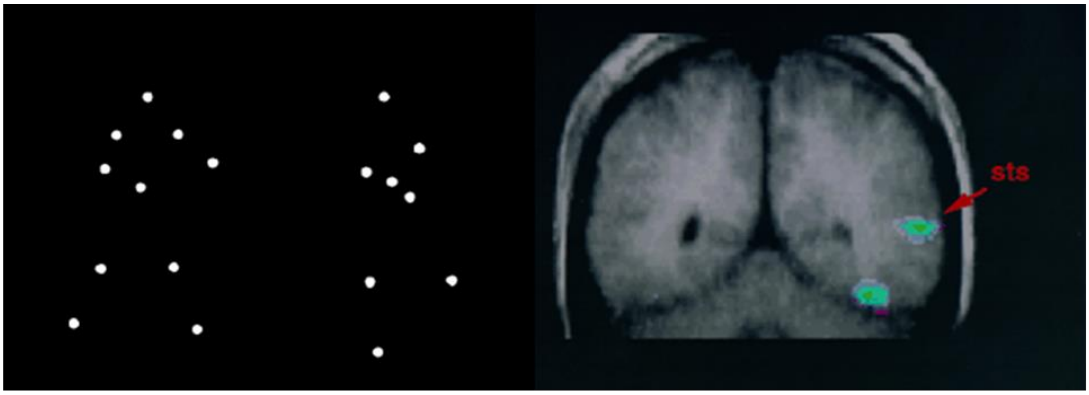
Suite aux études réalisées chez le singe, l'existence dans le STS de neurones répondant de façon sélective à la visualisation de stimuli tels que les yeux ou les visages a été établie (Perret et al., 1992) (**Figure 23**). Cependant, chez l'homme, le rôle du STS n'était pas bien connu jusqu'à la publication en 1996 d'une étude en IRM fonctionnelle qui a montré une activation inattendue du STS associée à une tâche de visualisation de mouvement. Dans cette étude, Howard et collègues étudiaient le traitement du mouvement au niveau du cortex visuel. Lorsqu'ils ont montré aux participants un stimulus présentant un mouvement biologique (des points lumineux imitant la figure humaine – figure de Johnson) par rapport à d'autres stimuli présentant des mouvements non humains, une activation au niveau de V5 a été observée, telle qu'elle était attendue, mais une activation au niveau du STS a également été observée (Howard et al., 1996). Cela était regardé comme un résultat étrange, puisqu'à l'époque le STS était considéré comme une région impliquée dans le traitement du langage. La même année, une autre étude réalisée en tomographie par émission de positons (TEP) a montré l'implication du STS dans le traitement de stimuli présentant des mouvements biologiques (Bonda et al., 1996) (**Figure 24**). Ces résultats ont été confirmés par un grand nombre d'études subséquentes en IRM fonctionnelle, qui ont montré que, en effet, la présentation de mouvements biologiques sous la forme de points lumineux en comparaison à des mouvements non biologiques également sous la forme de points lumineux provoque une

Figure 23



Neurones au niveau du STS chez le singe répondant à la perception du regard (Perrett et al., 1992)

Figure 24



Activation inattendue au niveau du STS en réponse au mouvement biologique présenté sous la forme de points lumineux (Bonda et al., 1996)

activation du STS (Vaina et al., 2001, Grossman and Blake, 2002 ; Peuskens et al., 2005 ; Herrington et al., 2011).

Des activations du STS ont été également décrites en réponse au mouvement humain possible versus impossible (Stevens et al., 2000), ainsi qu'aux mouvements des mains ayant une intentionnalité (Decety et al., 1997), comme par exemple le mouvement d'aller vers un objet pour l'appréhender (Pelphrey et al., 2004a). Ces résultats pointent vers une implication du STS dans des fonctions qui dépassent l'aspect simplement perceptuel du mouvement humain ou du mouvement des parties du corps, mais qui traitent l'information en vue d'une intention, de la fonction sociale de ces mouvements. Par la suite, l'implication du STS dans le traitement d'une grande variété de stimuli à contenu social a été largement établie.

3.1. LE STS ET LA PERCEPTION DES YEUX ET DES VISAGES

Le traitement des informations des visages fournit des indications essentielles lors d'une interaction avec autrui. En effet, beaucoup plus que l'identité de l'autre est véhiculé par le

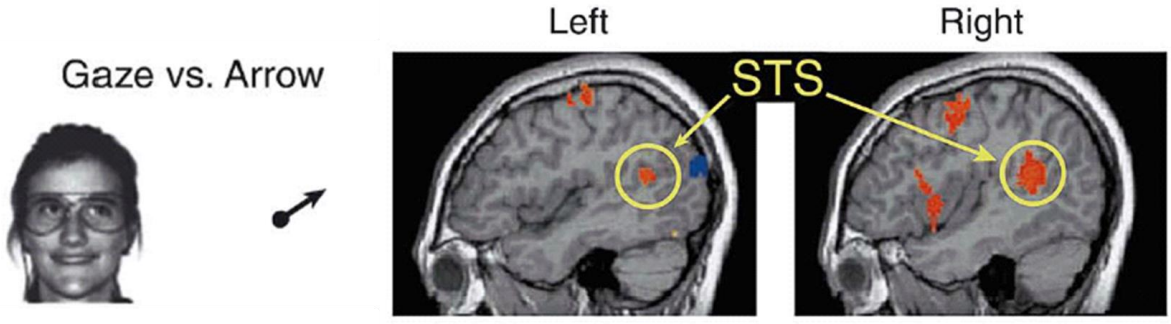
visage. L'interprétation des informations du visage, comme les expressions faciales ou le mouvement des yeux, peut nous permettre d'inférer sur l'état d'esprit de l'autre, ses pensées, ses intérêts lors de l'interaction.

L'implication du STS dans le traitement des visages a été montrée à plusieurs niveaux. Des activations du STS ont été décrites lors de la visualisation du stimulus « visage » par rapport à d'autres stimuli, comme des visages ou des objets brouillés (Hoffman e Haxby, 2000 ; Ishai et al., 2005) des parties isolées du visage (Benuzzia et al., 2007) ou des objets (Kanwisher et al., 1997 ; Haxby et al., 1999). Le STS a été également impliqué dans la perception des expressions émotionnelles du visage, avec, par exemple, une activation plus marquée lors de la visualisation de visages émotionnels par rapport à des visages neutres (Engell and Hawby, 2007).

Parmi les informations présentes dans le visage, le regard a une place particulière. La richesse des informations présentes dans le regard et l'importance biologique de leur compréhension font du regard une cible privilégiée de l'attention, et cela très tôt dans le développement. Les bébés préfèrent regarder des visages aux yeux ouverts plutôt qu'aux yeux fermés (Batki, 2000), font la différence entre des visages qui le regardent par rapport à des visages qui regardent ailleurs et, à 3 mois, les enfants regardent plus vers les yeux des gens qu'ailleurs (Farroni et al., 2002). Ce comportement persiste tout au long de la vie, lors du dévéloppemet typique.

Comme pour les visages, il a été montré que le traitement du regard se fait préférentiellement au niveau du STS (Nummenmaa and Calder, 2009 ; Pelphrey et al., 2011). En 2000, Hoffman et Haxby montraient déjà que la perception du regard sur des stimuli statiques provoquait l'activation du STS (Hoffman and Haxby, 2000). Il a été montré également une activation du STS lors de la visualisation du regard direct par rapport au regard évité (Puce et al., 1998 ; 2003). Une activation au niveau du STS a également été observée dans une étude en TEP, lors de l'attribution d'émotions par la perception des yeux (Wicker et al., 2003a). La spécificité du traitement de l'information du regard au niveau du STS a été soutenue par une étude de Hooker et collègues en 2003. Dans cette étude, deux stimuli ont été présentés : le premier montrait des yeux dans un visage qui suivaient l'apparition d'une cible, et le second montrait une flèche qui suivait l'apparition de la même cible. L'activation du STS a été montrée pour la perception de direction indiquée par le regard, et non par la même direction indiquée par la flèche (Hooker et al., 2003) (**Figure 25**).

Figure 25



Activation du STS en réponse à la perception de la direction indiquée par le regard par rapport à la direction indiquée par une flèche (Hooker et al., 2003)

Pephrey et collègues ont investigué la modulation de l'activité du STS par le contexte de la perception du regard. Ils ont étudié l'acitvité du STS lors de la visulisation de stimuli présentant

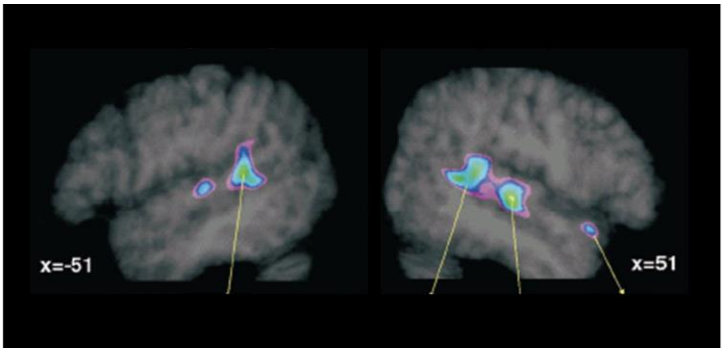
un regard qui suivait l'apparition d'une cible de façon correcte, c'est-à-dire, tournant les yeux dans la direction de la cible, ou incorrecte, c'est-à-dire tournant les yeux dans une direction différente de la cible (Pelphrey et al., 2003). Ils ont pu montrer une activité plus importante du STS lorsque le mouvement des yeux était incorrect par rapport à l'apparition de la cible, c'est-à-dire, lorsqu'une interpellation se faisait concernant l'intention sociale de ce comportement de regard. Par ailleurs, une étude subséquente a montré que le regard direct évoque une activité plus importante au niveau du STS que le regard détourné (Pelphrey et al., 2004b). Ces résultats suggèrent que l'activité au niveau du STS est sensible au contexte social du mouvement des yeux, et pas seulement au mouvement lui-même.

3.2. LE STS, LA VOIX ET L'INTEGRATION AUDIOVISUELLE

Comme nous l'avons déjà signalé, la voix humaine est un des stimuli les plus importants dans le domaine auditif. En effet, le traitement des informations comprises dans la voix peut nous donner des indices sur l'identité de l'autre, ainsi que sur son état d'esprit et même sur ses pensées ou ses intentions. Le traitement préférentiel de la voix dans le cerveau nous permet, par exemple, de reconnaître quelqu'un uniquement par sa voix lorsqu'on nous appelle au téléphone.

Des études portant sur le traitement de la voix suggèrent l'existence d'une « région de la voix » localisée au niveau du le STS, analogue à la *fusiforme face area* (FFA) pour le traitement des visages (Belin et al., 2000 ; Belin and Zatorre, 2003) (**Figure 26**). En effet,

Figure 26



Région spécifique pour le traitement de la voix humaine, localisée au niveau du STS, de façon bilatérale, avec une activation préférentielle à droite (Belin et al., 2000)

une activation au niveau du STS est observée au cours de l'écoute de sons vocaux par rapport à de sons non vocaux. Cette réponse est bilatérale, avec une prédominance droite (Belin et al., 2002 ; Belin et Zatorre, 2003).

Par ailleurs, une réponse du STS lors des tâches d'intégration audiovisuelle, au cours de laquelle des stimuli visuels (objets ou animaux) étaient présentés avec des stimuli auditifs cohérents ou non cohérents (Beauchamps et al., 2004) a été mise en évidence. Une activation du STS a également été montrée lors des paradigmes présentant des lettres et des sons cohérents *versus* non cohérents (van Atteveldt et al., 2004). De plus, une activation du STS a également été observée lors de la présentation de stimuli émotionnels visuels associés à des stimuli auditifs par rapport à l'un ou l'autre individuellement (Hagan et al., 2009 ; 2013), renforçant la notion du STS en tant que région privilégiée pour l'intégration sensorielle audiovisuelle.

3.3. LE STS ET LA THEORIE DE L'ESPRIT

La théorie de l'esprit est définie comme la capacité à comprendre, interpréter et attribuer des états mentaux à l'autre (Frith and Frith, 2005). La théorie de l'esprit fait appel à l'ensemble des fonctions plus complexes de la cognition sociale, en passant par le processus de perception sociale. En effet, la perception des indices sociaux, tels que la voix, le visage, le regard et l'ensemble des mouvements biologiques nous permet de faire des inférences et des hypothèses sur les actions, les intentions et l'état mental de l'autre et d'agir en fonction de ces informations. Nous avons montré que ces indices perceptifs sociaux sont traités préférentiellement au niveau du STS. Par ailleurs, des études ont également montré que le STS est impliqué dans les tâches et les situations plus complexes de mentalisation et théorie de l'esprit.

En 2000, dans une étude réalisée avec la méthode TEP, Castelli et collègues ont montré aux participants des stimuli présentant des formes géométriques en mouvement. Dans certains cas, le mouvement et l'interaction entre ces formes se faisaient de telle façon que cela évoquait des états mentaux. Une activation du STS a été observée lors de la visualisation des stimuli qui évoquaient des états mentaux par rapport à ceux qui étaient perçus comme de simples mouvements (Castelli et al., 2000). Une étude en IRM fonctionnelle portant également sur la perception du mouvement des objets inanimés a montré aux participants deux situations qui évoquaient une poursuite : dans la première un objet suivait le déplacement de l'autre, une simple poursuite ; dans la seconde, un objet semblait calculer le but final de l'autre et partait directement dans cette direction pour l'attraper. Une activation au niveau du STS a été observée dans la seconde situation, où la compréhension d'un objectif et l'élaboration d'une stratégie pour l'atteindre ont été attribuées à des formes inanimées (Schultz et al., 2004).

Les processus cérébraux associés aux fonctions complexes de la théorie de l'esprit peuvent également être étudiés à partir de l'écoute d'histoires mettant en place des situations qui mènent à des processus de mentalisation. Des études utilisant ce type de paradigme ont mis en évidence une activation au niveau du STS de façon bilatérale, ainsi que de la jonction temporo-pariétale (TPJ) lors des histoires donnant lieu au processus de mentalisation par rapport à des histoires qui ne donnaient pas lieu à des inférences sur des états mentaux ou à des histoires sans personnages (Saxe and Kanwisher, 2003). Cette activation au niveau des régions temporales a également été observée lorsque les histoires étaient présentées seulement sous forme de bandes dessinées (Völlm et al., 2006). En effet, une méta-analyse portant sur des études utilisant des paradigmes d'histoires mettant en place des situations qui mènent à des processus de mentalisation a montré que les régions cérébrales impliquées dans ce processus sont notamment

le cortex préfrontal médian, la TPJ de façon bilatérale, le cortex cingulaire postérieur, le STS de façon bilatérale, le pole temporal gauche, l'amygdale gauche et le gyrus frontal supérieur (Mar, 2011).

Dans le cadre des fonctions sociales complexes, la reconnaissance des émotions joue un rôle majeur. Cette fonction est majoritairement attribuée à l'amygdale (Pessoa and Adolphs, 2010), mais il a été montré que le STS est également impliqué. En effet, lors d'une étude en IRMf, Peelen et collègues ont cherché à mettre en évidence des représentations neurales d'états émotionnels qui seraient indépendantes de la modalité de perception de l'émotion (par la posture du corps, par l'expression du visage ou par l'intonation de la voix) (Peelen et al., 2010). Les résultats de cette étude ont montré des activations au niveau du cortex préfrontal médian, ainsi qu'au niveau du STS gauche. Par ailleurs, une activation de la partie postérieure du STS (pSTS) a également été montrée lors d'une tâche de prédiction de la réponse émotionnelle d'un personnage se trouvant en situation de fausse croyance (Hooker et al., 2008).

L'étude de la perception et de la reconnaissance de gestes expressifs, tels que des gestes exprimant la gêne, l'excitation ou l'énervement (par exemple, des gestes indiquant à l'autre de partir, de faire silence ou pour attirer son attention à un endroit donné), a également mis en évidence l'implication du pSTS droit dans ce processus (Gallagher and Frith, 2004). Par ailleurs, cette région s'activait davantage pour la reconnaissance des gestes par rapport à la simple perception.

Le STS est impliqué également dans des processus très complexes et subtils de mentalisation. Lors d'une étude en IRMf mettant en place un paradigme d'une situation de jeu social de stratégie, l'implication du cortex préfrontal médian a été mise en évidence dans l'expectative

individuelle par rapport au comportement des autres. Cependant, la partie postérieure du STS était impliquée dans le processus plus subtil de mise à jour dans l'analyse des comportements des autres, c'est-à-dire, l'analyse de l'influence que sa propre action avait sur la stratégie de l'autre (Hampton et al., 2008). Par ailleurs, dans un paradigme de perception de l'embarras de l'autre, une activation du STS a été observée lorsque l'embarras était partagé par le participant, ce qui suggère, encore une fois, le rôle du STS dans la modulation des processus de cognition sociale. (Paulus et al., 2014).

3.4. VERS UNE TOPOGRAPHIE DU STS

L'implication du STS à différents niveaux du traitement des informations ayant un contenu social a été largement établie. En effet, il a été montré que le STS est impliqué dans un large éventail de tâches et de fonctions, allant de la perception de simples mouvements biologiques, comme le mouvement du corps ou des yeux, jusqu'au processus plus complexe de mentalisation et de cognition sociale. Suite à ces résultats, des études ont été réalisées pour adresser la question de cette multifonctionnalité du STS, et des régions corticales adjacentes. Une des hypothèses est celle d'une spécialisation régionale du STS pour les différentes fonctions.

En effet, cette notion de spécialisation de certaines régions au niveau du STS a déjà été mise en évidence dans plusieurs études de patients ayant une lésion au niveau des régions temporales du cerveau. Le STS gauche est associé au traitement du langage, avec une implication plus précise du gyrus temporal médian dans la compréhension des mots, et de la partie antérieure du gyrus temporal supérieur et du STS dans le traitement des phrases (Dronkers et al., 2004). D'autre part, la région de la partie postérieure ascendante du STS gauche, que nous appelons aujourd'hui la jonction temporo-pariétale (TPJ), a été fortement impliquée dans la théorie de

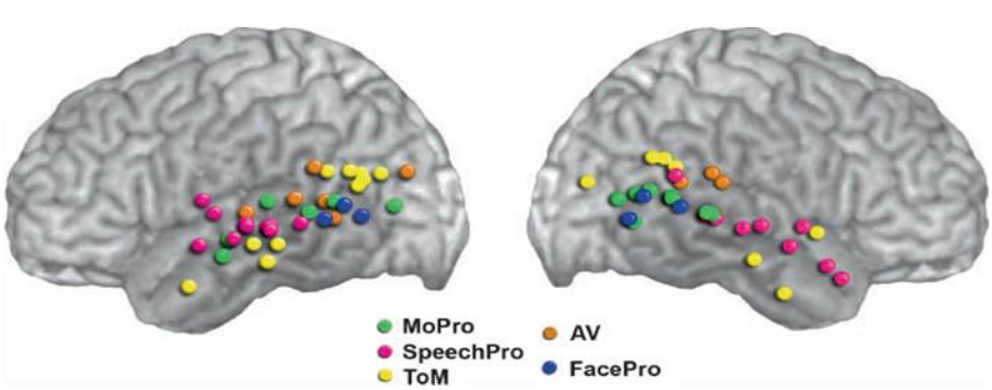
l'esprit (Samson et al., 2004), et la région du gyrus temporal supérieure a été impliquée dans la perception du mouvement biologique (Akiyama et al. 2006a; 2006b). Malgré la richesse des informations que nous apporte l'étude de patients cérébro-lesés, les lésions spécifiques du STS sont très rares et la plupart des patients présentent des déficits dans différents domaines de fonctionnement (Hein and Knight, 2008).

Lors d'une des premières études en IRMf à poser cette question, Pelphrey et collègues ont comparé l'activité engendrée par la perception du mouvement des yeux, de la bouche ou des mains (Pelphrey et al., 2005b). La perception de ces trois types de mouvement biologique a entrainé une activation au niveau du cortex temporo-occipital latéral postérieur, avec une activation privilégiée dans l'hémisphère droit, au niveau de la bifurcation du STS vers la partie postérieure de sa branche principale et sa partie ascendante. Des analyses supplémentaires ont mis en évidence une topographie statistiquement significative au niveau des régions temporales droites en lien avec le type de mouvement observé. En effet, la perception du mouvement des yeux a généré une activation notamment au niveau de la partie plus supérieure et postérieure du STS droit, alors que la perception des mouvements de la bouche a généré une activation dans les régions plus antérieures du STS et la perception du mouvement des mains, au niveau des régions plus inférieures et postérieures du STS. Ces résultats suggèrent l'existence d'une topographie au niveau du STS par rapport au type de mouvement biologique observé, avec une distribution antéro-postérieure par rapport à la perception du mouvement des yeux, de la bouche et des mains (Pelphrey et al., 2005b).

Dans une étude subséquente, Bahnemann et collègues ont investigué l'activité cérébrale en IRMf lors de la réalisation de tâches impliquant le traitement du mouvement biologique, la

théorie de l'esprit et le jugement moral (Bahnemann et al., 2010). Les résultats de cette étude ont mis en évidence à la fois des régions de recouvrement et des régions spécifiquement impliquées dans les différentes tâches. Une activation au niveau du STS droit a été observée pour le traitement du mouvement biologique ainsi que pour les tâches de théorie de l'esprit, alors que les tâches de théorie de l'esprit et de jugement moral ont toutes les deux engendré une activation au niveau postérieur du STS et de la jonction temporo-pariétale gauche. L'analyse de chaque condition par rapport à sa condition contrôle a mis en évidence une activation au niveau du pSTS droit pour le traitement du mouvement biologique, ainsi qu'une activation au niveau du pSTS de façon bilatérale et au niveau de la TPJ gauche pour les tâches de théorie de l'esprit, et une activation bilatérale au niveau du pSTS et de la TPJ pour le jugement moral. Le recouvrement observé dans l'activité au niveau du pSTS droit pour les différentes tâches suggérerait un processus d'analyse initiale des indices sociaux, alors que par la suite un traitement plus spécialisé associé aux différentes conditions serait mis en place (Redcay et al., 2008).

Figure 27



Topographie du STS: traitement du langage (rose), traitement du mouvement biologique (vert), théorie de l'esprit (jaune), traitement des visages (bleu) et intégration audio-visuelle (orange) (Hein and Knight, 2008)

Une révision de la littérature a été réalisée sur l'activation des différentes portions du STS dans différentes études en IRMf portant sur les différentes fonctions du STS, tels que la théorie de l'esprit, l'intégration audiovisuelle, le traitement de mouvements biologiques et le traitement des visages (Hein and Knight, 2008) (**Figure 27**). Cette étude a mis en évidence différentes régions activées aux niveaux antérieur et postérieur du STS dans les deux hémisphères. En effet, le traitement du langage semble être localisé dans les portions antérieures du STS, alors que le traitement du mouvement biologique, l'intégration audiovisuelle et le traitement des visages seraient localisés dans les portions postérieures. Une superposition importante de différentes fonctions peut être néanmoins observée, ce qui pourrait suggérer une multifonctionnalité de certaines régions du STS plutôt qu'une simple subdivision topographique des fonctions. En effet, le grand nombre et la grande variété de connexions du STS avec d'autres régions cérébrales, à la fois au niveau anatomique et fonctionnel (**Figure 28**), fait du STS une structure clé dans différents réseaux (Hein and Knight, 2008), ce qui peut expliquer l'impact majeur d'un dysfonctionnement du STS dans le fonctionnement social global.

Figure 28

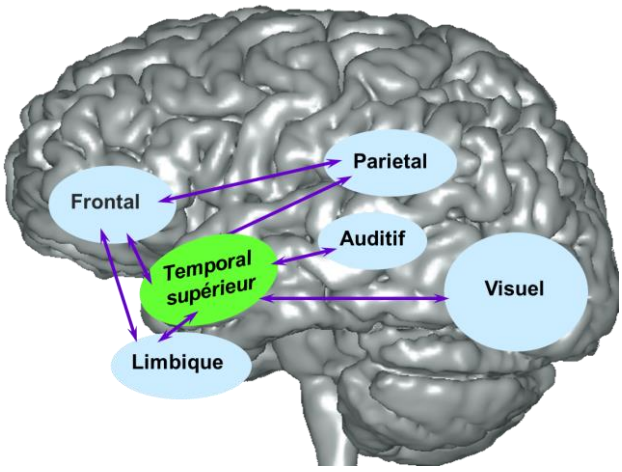


Schéma montrant la grande variété de connexions du STS avec d'autres régions cérébrales

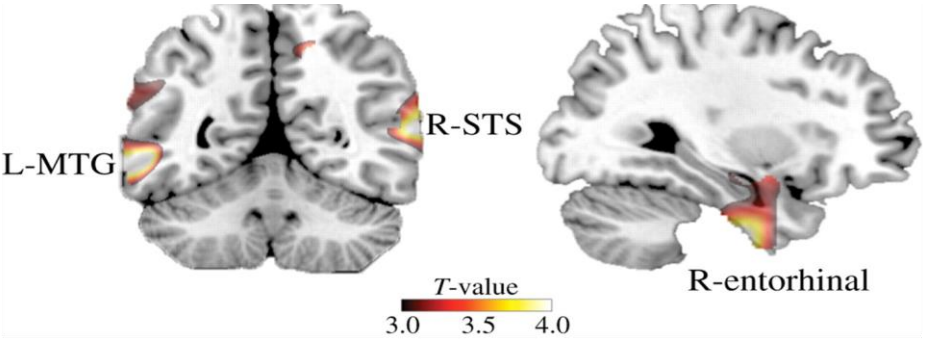
4. LA COGNITION SOCIALE NORMALE ET SON SPECTRE

Plus récemment, une série d'études a porté sur l'exploration des bases neuronales de la variation dans les performances sociales chez le sujet sain. En effet, la notion de « spectre du fonctionnement social », qui a été intégrée dans l'autisme, s'applique de plus en plus à la population générale. Il existe bien évidemment des différences interindividuelles importantes en ce qui concerne les capacités sociales et les performances dans ce domaine. Ces différences interindividuelles pourraient être associées à des *signatures* cérébrales particulières.

Le développement d'outils cherchant à mesurer individuellement le niveau de fonctionnement social a été de grande importance dans ce domaine de recherche. L'*autism spectrum quotient* (AQ), par exemple, est un autoquestionnaire développé par Baron-Cohen et son équipe qui permet de mesurer de façon objective le fonctionnement social et de détecter des traits autistiques dans la population générale (Baron-Cohen et al., 2001). Le questionnaire comporte 50 items sur les préférences et les habitudes des individus, ces derniers doivent marquer s'ils sont d'accord ou non avec certaines propositions (par exemple : « Quand je lis une histoire, je trouve qu'il est difficile de me représenter les intentions des personnages » ou « J'ai tendance à remarquer certains détails que les autres ne voient pas »). Plus le score de l'individu dans ce questionnaire est élevé, plus celui-ci présente des traits autistiques, c'est-à-dire que l'on considère que sa performance sociale est moins bonne, tout en restant dans la limite de la normale. D'autres outils sont également utilisés pour mesurer le niveau de fonctionnement social, tels que la *social responsiveness scale* (SRS). Cette échelle permet d'obtenir un score de sévérité des difficultés sociales : plus le score est élevé, plus la personne présente des difficultés sociales de type autistique (Constantino et al., 2004).

Des études en imagerie réalisées dans la population générale et utilisant ces outils de mesure de niveau de fonctionnement social ont mis en évidence une association entre des traits autistiques et des aspects anatomo-fonctionnels du STS. Par exemple, il a été montré que plus le score des individus dans le SRS est élevé, indiquant une présence importante de difficultés de type autistique, moins l'épaisseur de matière grise est importante, notamment au niveau du STS (Wallace et al. 2012). D'autre part, des analyses VBM ont associé un score élevé à l'AQ, indiquant une présence importante de traits autistiques, à une concentration moindre du volume de matière blanche au niveau du STS (von dem Hagen et al., 2011). Il a également été montré, dans une étude en IRM fonctionnelle, une association entre le degré de la réponse corticale, au niveau du STS, au changement de direction du regard et le score à l'AQ (Nummenmaa et al. 2012). Enfin, une étude récente a porté sur les bases biologiques de la variabilité par laquelle les personnes s'engagent dans les réseaux sociaux online (Kanai et al., 2012) (**Figure 29**). Les résultats de cette étude ont montré que la variation dans la quantité d'amis que les personnes déclarent sur ces réseaux sociaux peut prédire la densité de matière grise au niveau du STS droit : plus une personne a d'amis, plus importante est la densité de matière grise au niveau du STS.

Figure 29



Corrélation positive entre le nombre d'amis sur Facebook et la densité de matière grise au niveau du STS (Kanai et al., 2012)

VII. LE REGARD ET L'EYE-TRACKING

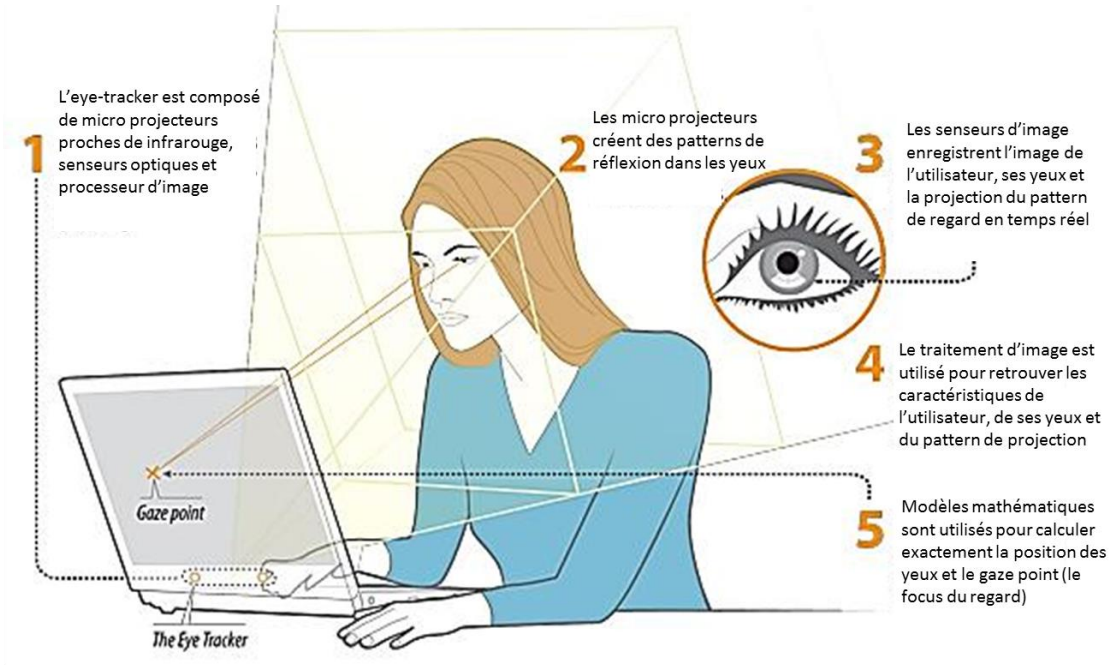
Parmi les indices sociaux, le contact visuel reste la façon la plus puissante d'établir un lien communicatif entre les humains (Farroni et al., 2002). Le regard fournit des informations clés sur le centre d'attention de l'autre, donne des signes sur ses pensées ou ses intentions (Shepeherd, 2010) et module d'autre indices sociaux tels que des expressions faciales et l'intonation de la voix (Lobmaier et al., 2008 ; Stoyanova et al., 2010). Comme nous l'avons précédemment discuté, une préférence par le regard est présente très tôt dans le développement et cela serait à la base du développement d'une expertise sociale chez l'enfant typique.

Les études sur le regard permettent depuis longtemps d'investiguer comment les stimuli visuels sont explorés et traités. Lorsque notre regard se fixe sur un objet, l'image est captée par la fovéa, la partie de la rétine spécialisée dans le traitement d'informations visuelles détaillées. De ce fait, pour pouvoir appréhender la totalité de l'information visuelle en détail, les yeux sont obligés de bouger pour que le regard se déplace au long du stimulus. Les enregistrements des mouvements et du comportement du regard indiquent donc où, dans une scène présentée, on cherche des informations détaillées (Boraston and Blakemore, 2007).

Les premières études qui se sont intéressées aux mesures à la fois quantitatives et qualitatives des comportements d'exploration visuelle utilisaient une caméra pour filmer les personnes lors de la visualisation des stimuli, et ensuite cet enregistrement était coté pour obtenir les informations sur le comportement du regard. Plus récemment, il est possible d'avoir une analyse objective du regard grâce à la méthodologie d'eye-tracking, qui permet d'obtenir des informations précises sur la position, la direction et le comportement du regard face à un stimulus donné. En effet, cette méthode permet de mesurer de façon objective comment nous

percevons un stimulus visuel donné, en utilisant la technique du reflet cornéen via un détecteur optique qui capte le reflet infrarouge de la pupille des deux yeux simultanément. La position du regard est enregistrée en temps réel, avec une fréquence qui peut varier de 50 Hz à 300 Hz selon le modèle de machine, et calculée à l'aide d'algorithmes computationnels (Falck-Ytter et al., 2013). Le grand avantage de cette méthode dans l'étude de la perception sociale chez l'enfant et chez les personnes avec autisme est qu'elle est complètement non invasive, il suffit en effet que le participant s'installe devant l'écran (**Figure 30**).

Figure 30



Adaptation de schéma présenté sur le site de Tobii eye-trackers (http://www.tobii.com/)

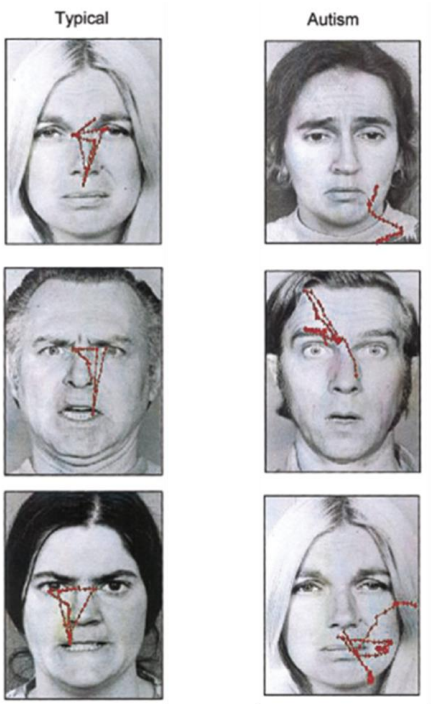
Dans le cadre de l'autisme, un des signes les plus frappants reste l'anomalie du contact visuel lors des interactions sociales. Des études sur la perception sociale ont montré, très tôt dans le développement de l'enfant, une préférence pour des stimuli de caractère social (Klin et al., 2009; Pierce et al., 2011). En effet, chez les enfants et les adultes ayant un développement

typique, lorsque l'on regarde des stimuli présentant des visages ou des scènes d'interaction sociale, un pattern de regard très spécifique est observé : le regard porte principalement sur les visages et particulièrement sur les yeux des personnages figurant dans ces scènes, plutôt que sur les stimuli physiques (Emery, 2000; Klin et al., 2002; Farroni et al., 2006). Or, ce pattern n'est pas observé chez les personnes avec autisme. Depuis une quinzaine d'années, les anomalies de la perception sociale dans l'autisme ont pu être objectivées à l'aide de l'eye-tracking.

1. LES ETUDES EN EYE-TRACKING DANS L'AUTISME

Un grand nombre d'études utilisant la méthode d'eye-tracking ont été réalisées dans l'autisme. Dans une de premières études, des images de visages présentant des expressions émotionnelles ont été montrées à des adultes avec autisme ainsi qu'à un groupe contrôle, et on leur a demandé d'identifier les émotions (Pelphrey et al., 2002) (**Figure 31**). Les personnes avec autisme ont passé moins de temps à regarder les informations essentielles du visage, le nez, la bouche et notamment les yeux. Ces patterns atypiques de regarder vers les stimuli de type visage ont également été observés lors d'une tâche de reconnaissance de visages familiers, avec notamment une moindre fixation dans la région des yeux chez les personnes avec autisme par rapport au groupe contrôle (Dalton et al., 2005).

Figure 31

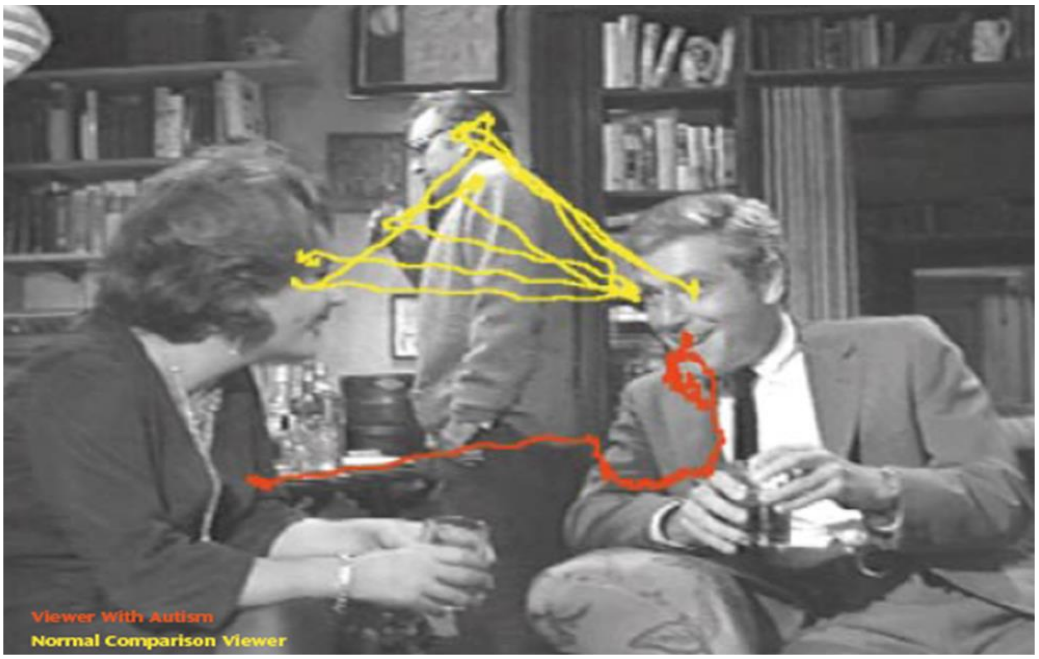


Tracé du regard de personnes avec autisme et de contrôles lors d'une tâche de reconnaissance d'émotions (Pelphrey et al., 2002)

Ces premières études ont utilisé préférentiellement des stimuli statiques (photos). Par la suite, des études utilisant des stimuli dynamiques (vidéos) ont pu confirmer les résultats obtenus chez des personnes avec autisme dans une situation qui pourrait être considérée plus « écologique », c'est-à-dire, plus proche des situations réelles. Toujours dans le but de donner aux études en eye-tracking un maximum de validité écologique, on s'est intéressé au comportement d'exploration visuelle lors de la visualisation de stimuli sociaux, c'est-à-dire, sans tâche associée, avec l'objectif d'étudier d'éventuelles anomalies du regard spontané dans l'autisme.

Une des premières études à utiliser des vidéos et la visualisation de stimuli sociaux a été publiée par Klin et ses collègues en 2002. Lors de cette étude, réalisée chez un groupe de quinze jeunes adultes avec autisme et quinze sujets contrôles, il a été présenté aux participants des scènes du film *Qui a peur de Virginia Woolf* pour étudier les différences de patterns de regard entre les deux groupes. Les résultats ont mis en évidence les anomalies de la perception sociale déjà montrées chez des personnes avec autisme par d'autres études, comme nous avons discuté dans le chapitre 1 (Klin et al., 2002). Par ailleurs, il a été montré également que, par rapport au groupe contrôle, les participants avec autisme regardent davantage les détails physiques situés à l'arrière-plan de la scène et regardent également davantage la bouche des personnages (**Figure 32**). De plus, le regard vers la bouche était un prédicteur du niveau de compétences sociales chez les patients avec autisme.

Figure 32



Résultat d'une des premières études en eye-tracking dans l'autisme : en jaune le tracé du regard d'un adulte contrôle ; en rouge le tracé de regard d'un adulte avec autisme (Klin et al. 2002)

La mise en évidence de ces anomalies du regard des personnes avec autisme dans l'exploration de stimuli sociaux se doit probablement à une validité écologique, à la fois en ce qui concerne le type de stimulus (dynamique par rapport à statique) et la nature de la tâche (visualisation passive par rapport à la tâche à accomplir). Ainsi, certaines études utilisant des stimuli statiques n'ont pas pu mettre en évidence des anomalies de pattern de regard dans l'autisme (van der Geest et al., 2002 ; Speer et al., 2007), ou ont pu montrer une diminution du regard vers des visage, mais aussi vers des objets (Guimard-Brunault et al., 2014). Contrairement, des études utilisant des scènes sociales dynamiques en tant que stimuli ont identifié des anomalies de la perception sociale dans l'autisme de manière consistante et récurrente (Boraston and Blakemore, 2007). En effet, le choix des stimuli semble avoir un impact important sur la détection des anomalies du regard chez les personnes avec autisme. Les stimuli plus

écologiques, c'est-à-dire, plus proches de la situation réelle, comme les films et les personnages humains, semblent permettre de détecter les anomalies du regard de façon plus précise que les stimuli statiques. Par la suite, un grand nombre d'études ont utilisé la méthode d'eye-tracking pour étudier les anomalies de perception sociale dans l'autisme (Boraston and Blakemore, 2007 ; Falck-Ytter et al., 2011). Par exemple, Speer et collègues ont étudié la perception du regard en utilisant les mêmes stimuli de Klin, le film *Qui a peur de Virginia Woolf* chez des enfants et des adolescents. Suite à cette étude, ils ont pu répliquer les résultats de Klin, montrant une diminution du regard vers les yeux chez un groupe d'adolescents avec autisme (Speer et al., 2007). Le même résultat d'une diminution du regard vers les yeux a été obtenu dans une étude présentant des scènes sociales aux enfants d'âge scolaire (Riby and Hancock, 2009 ; Rice et al., 2012). De plus, une méta-analyse récente a mis en évidence la consistance de ses résultats, montrant une diminution significative du regard vers les yeux chez les enfants avec autisme (Papagiannopoulou et al., 2014).

Ces anomalies de la perception sociale ont été mises en évidence de plus en plus tôt dans l'autisme. En effet, toujours dans l'équipe d'Ami Klin, une étude réalisée chez de très jeunes

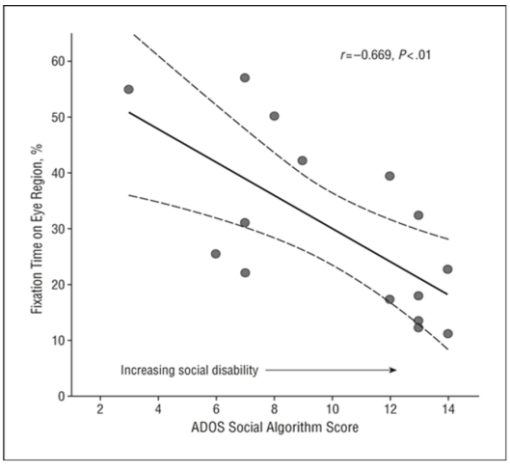
Figure 33



Anomalies de la perception du regard chez des très jeunes enfants qui ont eu plus tard un diagnostic d'autisme (Jones et al., 2008)

enfants, âgés d'environ 2 ans, a comparé le regard d'enfants avec autisme, et de groupes appariés d'enfants typiques et d'enfants avec un retard de développement de type non autistique (Jones et al., 2008). Les enfants ont regardé la vidéo d'une femme qui leur parlait et qui essayait de rentrer en interaction avec eux. Lors de cette étude, il a été montré que, par rapport aux deux groupes contrôles, les enfants avec autisme regardaient moins les yeux et plus la bouche (**Figure 33**). De plus, la sévérité des symptômes sociaux de l'autisme mesurés par l'ADOS était corrélée au regard vers les yeux : les enfants qui regardaient moins les yeux étaient ceux qui présentaient les symptômes les plus sévères. En renforçant les données sur des anomalies de la perception sociale dans l'autisme, ces résultats soutiennent également l'impact de l'absence de préférence par les yeux lors de l'interaction sociale sur le fonctionnement social global chez les enfants avec autisme (**Figure 34**).

Figure 34



Corrélation entre les anomalies de la perception du regard et le score social de l'ADOS chez des enfants avec autisme (Jones et al., 2008)

Lors des études en eye-tracking, un pattern de regard particulier a été observé chez les enfants et les adultes avec autisme indiquant une préférence pour la région de la bouche. Il a été suggéré que cette préférence serait due à une synchronicité audiovisuelle entre les mouvements de la bouche et les sons de la parole (Jones et al., 2008). Cette hypothèse a été soutenue par une étude subséquente, au cours de laquelle de jeunes enfants avec autisme ont montré une préférence pour regarder des stimuli sur lesquels les mouvements étaient synchrones avec les sons entendus en détriment des stimuli présentant des mouvements biologiques, ce qui n'a pas été le cas pour le groupe contrôle (Klin et al., 2009).

La mise en évidence des anomalies précoces de la perception sociale dans l'autisme a soulevé la question de la présence de ces patterns atypiques de comportement d'exploration visuelle des stimuli sociaux dans les groupes d'enfants à risque. En effet, l'identification de ces anomalies chez des groupes à risque d'autisme pourrait soutenir des stratégies d'intervention très précoces, ainsi que constituer un biomarqueur comportemental important dans l'évaluation de stratégies thérapeutiques.

Dans le but de vérifier si des anomalies de la perception sociale pourraient être observées chez des enfants qui, plus tard, auraient un diagnostic d'autisme, il a été étudié la visualisation de scènes sociales complexes chez des enfants de 6 mois (Chawarska et al., 2013). Lors de cette étude, des vidéos d'environ 3 minutes montrant une actrice et des jouets ont été présentées aux enfants. Des enfants ayant reçu plus tard le diagnostic d'autisme regardaient moins les scènes sociales, notamment l'actrice et son visage en particulier. Néanmoins, cette diminution du regard vers l'actrice ne s'accompagnait pas d'une augmentation du regard vers les objets. Ces résultats suggèrent qu'à l'âge de six mois, le manque de préférence pour les scènes sociales présentées chez les enfants qui auront plus tard un diagnostic d'autisme n'est pas la conséquence d'une attirance particulière pour les objets. Au contraire, la préférence pour des contingences physiques, observée chez des enfants plus âgés et chez des adultes (Klin et al., 2002 ; Pierce et al., 2011), pourrait être une conséquence développementale du manque de développement de l'expertise sociale (Falck-Ytter et al., 2013).

Une autre étude réalisée chez des enfants à risque d'autisme (ayant un cas d'autisme dans la fratrie) à l'âge de 6 mois a montré que, par rapport à un groupe contrôle, ces enfants regardent plus la bouche et moins les yeux de leur mère, dont l'image en vidéo était projetée sur l'écran

(Merin et al., 2007). Cependant, lorsque ces enfants ont été évalués plus tard, le pattern de regard vers les yeux n'était pas prédicteur d'un diagnostic d'autisme (Young et al., 2009). Il a été suggéré que des comportements si subtils, tel que le regard vers les yeux, pourraient ne pas être suffisamment stables au cours du développement de l'enfant pour constituer un marqueur diagnostic prédictif.

Des études se sont donc intéressées à des patterns moins subtils et plus globaux, comme la préférence visuelle. Lorsqu'il a été montré à des enfants âgés de 2 ans deux vidéos simultanées côte à côte présentant des mouvements sous forme de points lumineux, le groupe d'enfants avec autisme a montré une moindre préférence pour celle affichant des mouvements biologiques que le groupe d'enfants typiques ou que le groupe d'enfants ayant un retard de développement de type non autistique (Klin et al., 2009). Par la suite, une étude a utilisé un paradigme de préférence visuelle pour investiguer si des enfants âgés de 1 an à risque d'autisme regarderaient davantage des vidéos présentant des mouvements géométriques par rapport à des vidéos présentant des mouvements biologiques (Pierce et al., 2011). Les résultats ont montré que les enfants à risque d'autisme, à partir de l'âge de 14 mois, ont passé plus de temps à regarder les mouvements géométriques que les mouvements biologiques, ce qui n'a pas été le cas pour les groupes contrôles à développement typique ou ayant un retard de développement de type non autistique. Par ailleurs, même si ce pattern n'a pas été observé chez tous les enfants au niveau individuel, lorsque le temps passé sur le mouvement géométrique était supérieur à 69 %, l'enfant avait 100 % de risque de recevoir plus tard un diagnostic d'autisme.

L'ensemble des résultats des études en eye-tracking soutiennent largement l'intérêt de l'utilisation de cette méthode dans l'étude de la cognition sociale dans l'autisme. En effet, à

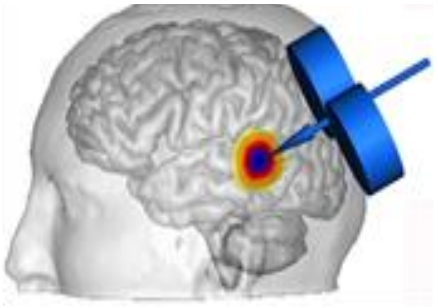
l’aide de l’eye-tracking nous pouvons avoir des mesures objectives des anomalies de perception sociale dans l’autisme. Cela pourrait permettre, par exemple, de les mettre en corrélation avec des données d’imagerie, ce qui fournit des informations importantes sur les mécanismes neuronaux soutenant ces anomalies. Dans ce sens, l’eye-tracking pourrait également devenir un outil intéressant pour identifier d’éventuelles modifications de patterns de regard suite à des interventions thérapeutiques.

VIII. LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE – TMS

Les méthodes modernes d'imagerie cérébrale ont ouvert une fenêtre nouvelle pour la compréhension du cerveau. Ces méthodes ont permis d'étudier la structure et le fonctionnement du cerveau, au repos ou en réponse à certaines tâches, en lien avec certaines circonstances ou certains comportements, dans la norme ou dans la pathologie. Après avoir passé longtemps à « observer le cerveau », nous passons à une nouvelle étape : interagir avec le cerveau en fonctionnement et interférer avec des fonctions cérébrales (Walsh and Cowey, 2000). En effet, il est possible aujourd'hui d'induire chez l'homme, par des méthodes artificielles non invasives, des modifications plus ou moins persistantes de l'activité des réseaux neuronaux corticaux via des mécanismes de plasticité cérébrale.

La stimulation magnétique transcranienne (TMS) est l'une de ces méthodes. Développée par Barker et collègues dans les années 1980 (Barker et al., 1985), la TMS est considérée comme une des méthodes les moins invasives et est de plus en plus appliquée dans la recherche fondamentale, ainsi que dans la clinique de certaines pathologies. Elle est basée sur le principe de l'induction électromagnétique de Faraday et consiste à appliquer à une bobine un courant électrique de haute intensité et rapidement variable. Cette variation de courant, de très courte durée, génère un champ magnétique perpendiculaire à la surface de la bobine, qui se propage par le scalp et le crâne et induit des courants électriques secondaires circulaires dans les tissus excitables sous-jacents (**Figure 35**). Le champ électrique généré dans le

Figure 35



La stimulation magnétique transcranienne (TMS)

cortex est relativement homogène et parallèle à la surface du cerveau, activant préférentiellement les neurones dans un plan horizontal.

Des modalités différentes de TMS peuvent générer des modulations de l'activité corticale immédiates ou de plus longue durée. La TMS en impulsion unique (*single pulse TMS)* présente des effets immédiats et concomitants à la stimulation, et a été utilisée pour étudier la conduction motrice cortico-spinale, pour évaluer les changements dans l'excitabilité cortico-spinale et pour cartographier les représentations motrices corticales (Ziemann et al., 1996b; Ziemann et al., 1996a; Hanajima and Ugawa, 1998; Werhahn et al., 1999; Chen et al., 2004; Chu et al., 2008).

Contrairement, lors que la TMS est appliquée de façon répétitive (rTMS), elle présente des effets à long terme qui soutiennent des changements dans l'excitabilité des réseaux corticaux. Les changements d'excitabilité corticale induits par la rTMS persistent après la fin de la période de stimulation (Rossini and Rossi, 2007). Les techniques de rTMS dérivent des expériences faites chez l'animal, où une technique répandue pour induire une plasticité synaptique sous forme de LTP (*long term potentiation*) consiste à stimuler une afférence à 100 Hz (tétanos homosynaptique), et pour induire une plasticité synaptique sous forme de LTD (*long term depression*) consiste à la stimuler à 1 Hz. Chez l'homme, il a été montré que la stimulation par la rTMS à 1 Hz diminue l'activité neuronale, et que toute stimulation au-dessus de 5 Hz l'augmente (Hallet, 2000). Dans les deux cas, les effets de l'application de la rTMS sont transitoires et présentent une durée maximale de 30 minutes. Ces effets de moyenne durée de la rTMS dépendraient de l'activation de récepteurs NMDA (Ziemann et al., 1998; Kole et al., 1999) et de l'inhibition gabaergique locale (Ziemann, et al., 1998 ; Trippe et al., 2009 ; Cardenas-Morales et al., 2010). Il a donc été suggéré que ces effets seraient dus au

développement d'une plasticité de type LTD ou LTP, à l'échelle d'une population cellulaire. Enfin, la durée des effets de la rTMS dépend de plusieurs facteurs, tels que le nombre total de pulses appliqués, la fréquence et le pattern d'application des pulses et l'intensité de chaque pulse.

La rTMS crée une *lésion virtuelle* qui interfère avec l'activité d'une population de neurones dans un espace relativement restreint. Malgré les avantages que présente la rTMS par rapport à *single-pulse* TMS, lorsque l'on étudie des fonctions cérébrales complexes, les effets de la rTMS restent de courte durée (quelques minutes) et sont souvent fortement variables (Maeda et al., 2000). Une variante particulière de rTMS a été développée – la stimulation en Theta-burst (TBS) – qui ressemble plus aux paradigmes employés pour induire la potentialisation à long terme et la dépression à long terme chez les animaux (Larson et al., 1986; Hess et al., 1996). Il a été montré que des modifications subtiles dans les protocoles de la TBS (telles que la durée ou l'intensité de la stimulation ou l'orientation de la bobine) peuvent avoir un impact important sur les effets mesurés (Ridding and Ziemann, 2010). Malgré cela, cette méthode a une application plus rapide que la rTMS traditionnelle et induit des réponses plus stables, plus intenses et moins variables d'un sujet à l'autre, et ses effets durent plus longtemps par rapport à la rTMS (jusqu'à environ une demi-heure) (Huang et al., 2005, Vernet et al., 2014).

La TBS utilise des trains de 3 impulsions TMS à 50 Hz, répétés à un rythme théta (*i.e.*, toutes les 200 millisecondes). Si la stimulation est appliquée selon un mode intermittent (iTBS) pendant 190 secondes (600 stimuli), elle entraîne une augmentation de l'excitabilité corticale pour environ 30 minutes. Si elle est appliquée de façon continue (cTBS) pendant 40 secondes (600 stimuli), elle entraîne une dépression de l'excitabilité corticale, jugée sur la diminution

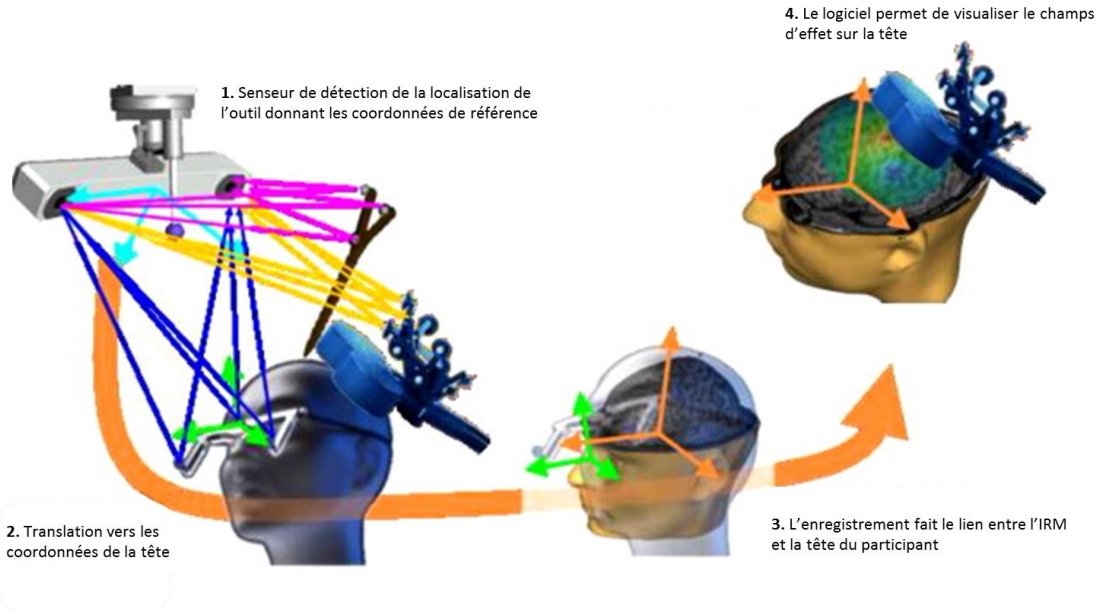
des amplitudes des potentiels-évoqués moteurs (PEM), qui peut atteindre 50 % et qui peut être maintenue pendant 60 minutes (Huang et al., 2005).

Les méthodes d'identification des régions corticales à stimuler dans chaque paradigme jouent un rôle important sur les résultats. En effet, lors des premières études en TMS l'identification de la région cible se faisait sur la base de la mesure de sa distance en centimètres des marqueurs anatomiques majeurs (Conforto et al., 2004). Cette méthode manque considérablement de précision, puisqu'elle ne peut pas prendre en compte des différences individuelles de la taille du cerveau, son anatomie ou la morphologie corticale. Il a été récemment montré que la méthode la plus utilisée pour l'application de la TMS au niveau du lobe frontal dans le traitement de la dépression, à savoir le placement de la bobine à 5 cm antérieurement à la région de représentation motrice du mouvement du pouce, donnait lieu à une stimulation d'une variété de régions corticales selon l'individu, amenant à une égale variété d'effets cliniques (Herbsman et al., 2009).

Les applications cliniques de la TMS requièrent une bonne reproductibilité des résultats. La taille et la forme du cerveau, la distance entre la bobine de stimulation et la cible ainsi que l'orientation des structures anatomiques sont variables parmi les individus et même en tenant compte des repères anatomiques individuels facilement reconnaissables, cela n'est pas suffisant pour assurer la stabilité des protocoles. Compte tenu de ces limitations importantes, le développement des méthodes de neuronavigation a largement contribué pour les études en TMS. En effet, le recalage de la tête du sujet sur son IRM individuelle, ainsi que le repérage de la position de la tête et la localisation du *hotspot* et de la bobine ont permis, à la fois, une plus

grande précision dans l'application de la TMS et la possibilité de cibler des régions très délimitées au niveau du cortex (Ruohonen and Karhu, 2010) (**Figure 36**).

Figure 36



Adaptation du schéma de la neuronavigation pour la TMS (Ruohonen et Karhu, 2010)

La possibilité de modifier de façon non invasive l'excitabilité cérébrale a suscité un grand intérêt pour des applications cliniques. En effet, des protocoles en TMS ont été développés et appliqués dans différentes pathologies (Leafaucher et al., 2014). Des études chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques ou non neuropathiques (telles que la fibromyalgie, la migraine ou les douleurs viscérales post-opératoires) ont mis en évidence une amélioration des symptômes, même si les résultats restent hétérogènes. Depuis une vingtaine d'années, plusieurs études ont suggéré l'efficacité de la rTMS dans le traitement de maladies psychiatriques, notamment la dépression (Ren et al., 2014). Ainsi, l'effet de l'application de la rTMS, notamment au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral, a été montré dans l'amélioration des symptômes dépressifs chez des patients pharmaco-résistants (Boggio et al., 2010). De plus, la TMS est également utilisée comme traitement adjuvant dans l'épilepsie réfractaire avec des

résultats prometteurs (Fregni et al., 2006), comme moyen d'amélioration des dyskinésies dans la maladie de Parkinson (Koch et al., 2009 ; Benninger et al., 2011) ou dans l'amélioration des fonctions motrices des patients en neurorehabilitation après un accident vasculaire (Hummel and Cohen, 2006; Webster et al., 2006). La rTMS en tant qu'outil thérapeutique est largement présente dans divers centres de traitement en Europe, même si plusieurs questions restent ouvertes concernant son utilisation, notamment sur les situations cliniques précises qui susciteraient l'intérêt de son application, ainsi que sur les paradigmes plus adaptés dans chaque cas (Lefaucheur et al., 2014).

Peu d'études en TMS ont été réalisées chez des personnes avec autisme. Ces études se sont intéressées notamment à la recherche d'éventuelles anomalies de l'excitabilité corticale et du processus de facilitation au niveau du cortex moteur et des projections cortico-spinales, avec des résultats assez contradictoires (Oberman et al., 2010; Enticott et al., 2013; Jung et al., 2013). La réalisation de douze séances de rTMS inhibitrice bilatérale au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral a montré une amélioration dans les indices ERP (*event-related potential*) d'attention sélective, ainsi qu'une diminution des comportements répétitifs et de l'irritabilité, mesurés par les échelles cliniques (Casanova et al., 2012 ; Sokhadze et al., 2014). Par ailleurs, l'inhibition de l'aire de Broca par la rTMS chez 10 personnes avec autisme a montré une diminution de la latence de réponse lors d'une tâche de nomination (Fecteau et al., 2011). Une seule étude de cas portant sur une personne avec autisme, ayant eu neuf séances de TMS appliquée au niveau du cortex préfrontal, suggère une amélioration des symptômes de difficultés sociales mesurés par un auto-questionnaire (Enticott et al., 2011). Cependant, à ce jour, aucune étude n'a utilisé la TMS en tant que stratégie d'intervention sur les processus qui peuvent être à la base des difficultés sociales présentées par les personnes avec autisme.

IX. LES OBJECTIFS

Les principaux résultats des recherches en neuroimagerie dans l'autisme pointent vers des anomalies structurelles et fonctionnelles localisées au niveau des régions du cerveau social. Dans notre laboratoire, les résultats des études réalisées au cours des vingt dernières années mettent en évidence des anomalies anatomo-fonctionnelles dans l'autisme localisées notamment au niveau du STS. Le STS est une région clé pour la cognition sociale et est fortement impliqué dans diverses étapes des interactions sociales, allant de la perception des mouvements biologiques, notamment la perception du regard, jusqu'aux processus plus complexes que sont la théorie de l'esprit et les capacités de mentalisation. Les résultats des études en neuroimagerie suggèrent donc que les anomalies observées au niveau du STS, à la fois sur le plan anatomique et sur le plan fonctionnel, pourraient être la première étape dans la cascade d'anomalies neuronales retrouvées dans l'autisme.

Ainsi, les résultats concernant les anomalies du STS dans l'autisme ainsi que ceux impliquant le STS dans les processus de perception et de cognition sociale sont à la base de ce travail de thèse et ont fait l'objet d'une revue de la littérature que nous avons écrite et publiée au cours de ma première année de thèse (Saitovitch et al., 2012). Les principaux objectifs de cette thèse ont été :

1. La mise au point d'un protocole expérimental de perception sociale en eye-tracking

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 6, les difficultés sociales qui sont caractéristiques de l'autisme peuvent être objectivées par la méthode d'eye-tracking. En effet, les études en eye-tracking ont permis de mettre en évidence des anomalies dans le processus de perception sociale

chez les personnes avec autisme. Ces anomalies sont caractérisées par un manque de préférence pour les stimuli sociaux, notamment un manque de préférence pour le regard. Cependant, comme nous l'avons également montré lors de la revue de la littérature, les résultats des études en eye-tracking présentent une certaine hétérogénéité, notamment chez l'enfant. En effet, les anomalies de perception sociale chez les personnes avec autisme ont été mises en évidence dans certaines études, mais pas dans d'autres. Cette hétérogénéité pourrait être liée à la grande variabilité dans les types de stimuli utilisés dans les différentes études. Ainsi, ces études différaient largement en ce qui concerne les types de stimuli utilisés : alors que certaines études se basaient, par exemple, sur des protocoles de visualisation de films présentant des scènes a contenu social, d'autres se basaient plutôt sur des images statiques ou des dessins animés. L'objectif de la première étude réalisée dans le cadre de cette thèse a été d'investiguer sur le stimulus qui serait le plus sensible, et donc le plus adapté, pour étudier les déficits de perception sociale, notamment les déficits de la perception du regard, dans l'autisme. Ainsi, nous avons étudié les paramètres du regard, à l'aide de l'eye-tracking, chez 18 enfants avec autisme et 21 enfants contrôles lors de la visualisation de quatre types de stimuli différents : 1) des films avec des acteurs humains ; 2) des photos avec des acteurs humains ; 3) des films avec des personnages de dessins animés et 4) des photos de personnages de dessins animés. Lors de cette étude deux facteur ont été évalués : le facteur forme (statique ou dynamique) et le facteur écologique (personnages réels ou personnages de dessin animé).

2. L'étude TMS : objectiver l'implication du STS dans la perception normale et pathologique

Le rôle clé du STS dans la perception du regard a été largement décrit dans le chapitre 5. En effet, les résultats issus des études en imagerie cérébrale pointent vers une région très précise

au niveau de la partie postérieure du STS (pSTS) droit qui serait impliqué dans le processus de la perception du regard. À présent, il n'existe pas de données chez l'homme qui indiqueraient qu'il est possible de modifier ce processus, notamment le processus si subtil qu'est la perception du regard, par une modulation artificielle de l'activité neuronale du STS. L'objectif de la deuxième étude réalisée dans le cadre de cette thèse a été de moduler l'activité neuronale au niveau du pSTS droit par un protocole en TBS et de tester les effets sur la perception sociale, à l'aide d'un protocole en eye-tracking. Cette étude a été réalisée en deux parties :

1) L'étude de l'effet inhibiteur de la TBS (cTBS) appliqué sur le pSTS droit sur la perception sociale chez le sujet sain

Lors de cette partie de l'étude, 25 volontaires sains ont été inclus. Tous les participants ont eu un protocole d'inhibition du pSTS droit par la TMS et/ou un protocole d'inhibition placebo. Des vidéos présentant des scènes sociales ont été visualisées avant et après l'application de la cTBS ou de l'inhibition placebo. Cette première partie de l'étude a donné lieu à un article, qui est actuellement sous révision dans *Cerebral Cortex*.

2) L'étude de l'effet excitateur de la TBS (iTBS) appliqué sur le pSTS droit sur la perception sociale chez les patients avec autisme

Cette seconde partie de l'étude est actuellement en cours. À présent, quinze patients adultes avec autisme ont été inclus. Les résultats préliminaires seront discutés dans le chapitre X, Perspectives.

3. La perception sociale et le STS : corrélation d'études en eye-tracking et en imagerie cérébrale

Des études récentes réalisées chez le sujet sain ont mis en évidence l'existence d'une grande variabilité interindividuelle concernant le niveau de la performance sociale, qui serait associée à des paramètres de l'anatomie et du fonctionnement cérébral. Par exemple, il a été montré que les personnes ayant des réseaux sociaux plus complexes ont un volume plus important de l'amygdale. Il a été montré également que le nombre d'amis déclarés dans un réseau social a pu prédire la densité de matière grise au niveau du STS. Cela suggère un continuum, en ce qui concerne à la fois le comportement social et les caractéristiques cérébrales, dans la population générale. Par ailleurs, cette notion de continuum est largement établie dans l'autisme, faisant référence à la grande variabilité des manifestations symptomatiques observées dans le spectre. L'objectif des troisième et quatrième études réalisées dans le cadre de cette thèse a été de mettre en corrélation les paramètres de la perception sociale, mesurés par l'eye-tracking, et les mesures de DSC au repos, obtenues par l'IRM-ASL.

Troisième étude : étude chez le sujet sain

Le fonctionnement social varie fortement d'un sujet à l'autre, hors du cadre de la pathologie. Récemment, une série d'études a porté sur le lien entre le niveau de fonctionnement social et la structure et le fonctionnement du cerveau. Dans cette étude, nous avons cherché à mettre en lien une mesure objective de la perception sociale, à l'aide de l'eye-tracking, et le fonctionnement cérébral au repos, non associé à une tâche, mesuré par l'IRM-ASL. Pour cela, nous avons étudié 33 volontaires sains, âgés de 18 à 30 ans. Le DSC au repos en IRM a été mesuré chez tous les participants. Ensuite, des mesures individuelles en eye-tracking ont été

obtenues au cours d'une tâche de visualisation de scènes sociales. Le nombre de fixations dans les yeux des personnages présents dans ces scènes a été calculé pour chaque participant. L'IRM et l'eye-tracking n'ont pas été réalisés le même jour. Lors de cette étude, nous avons cherché une corrélation entre le nombre de fixations dans les yeux des personnages lors de la visualisation de vidéos présentant des scènes sociales et le débit sanguin cérébral au repos chez des sujets volontaires sains, complètement indépendamment de la tâche.

Quatrième étude : étude chez les enfants avec autisme

L'hétérogénéité du degré de sévérité des symptômes de l'autisme a été largement discutée dans le premier chapitre de cette thèse. Lors de cette quatrième étude, nous avons cherché à mettre en lien une mesure objective de la perception sociale, à l'aide de l'eye-tracking, et le fonctionnement cérébral au repos, c'est-à-dire en dehors de toute tâche, mesuré par l'IRM-ASL, chez 16 enfants avec autisme âgés de 2 à 10 ans. Tous les enfants ont eu des mesures individuelles en eye-tracking au cours d'une tâche de visualisation de scènes sociales. Le nombre de fixations dans les yeux des personnages présents dans ces scènes a été calculé pour chaque enfant. Ensuite, les enfants ont été endormis par un protocole de prémédication standard et les mesures du DSC au repos en IRM ont été obtenues chez les enfants endormis. Lors de cette étude, nous avons cherché une corrélation entre le nombre de fixations dans les yeux des personnages lors de la visualisation de vidéos présentant des scènes sociales et le débit sanguin cérébral au repos chez des enfants avec autisme, complètement indépendamment de la tâche.

X. ETUDES REALISEES DANS LE CADRE DE CETTE THESE

REVUE DE LA LITTERATURE

Article publié :

Social cognition and the superior temporal sulcus: implications in autism

Ana Saitovitch, Anne Bargiacchi, Nadia Chabane, Francis Brunelle, Yves Samson, Nathalie Boddaert, Monica Zilbovicius.

Revue Neurologique, 2012.

Présentation de l'étude

Dans le cadre du *International Meeting of the French Society of Neurology 2012*, nous avons été invités à présenter un article de revue de la littérature sur l'imagerie cérébrale dans l'autisme. Ainsi, j'ai pu réaliser cette revue et écrire l'article au cours de ma première année de thèse, ce qui a permis de consolider le cadre théorique sur lequel ont été développées les différentes études expérimentales réalisées dans le cadre de cette thèse.

Lors de cette revue, nous avons fait d'abord une introduction générale sur l'autisme et les anomalies cérébrales caractéristiques de ce trouble. Ensuite, nous avons revue des données récentes sur l'implication des régions temporales dans la perception et la cognition sociale, ainsi que sur les anomalies de la perception sociale dans l'autisme, notamment mises en évidence par la méthode d'eye-tracking. Enfin, nous avons décrit les anomalies cérébrales anatomo-fonctionnelles retrouvées dans l'autisme et nous avons conclu par le lien entre les anomalies cérébrales localisées notamment au niveau des régions temporales et les anomalies de la perception et de la cognition sociale dans l'autisme.

Au cours de cette revue, nous avons montré que le signe clinique plus typique de l'autisme est la difficulté présente dans le domaine des interactions sociales, qui est associé avec des déficits de la communication et à des comportements stéréotypés. Ayant comme base les résultats des études en neuroimagerie dans l'autisme, notre hypothèse est celle de la présence d'anomalies au niveau du sillon temporal supérieur (STS) fortement impliquées dans l'autisme. Ces anomalies se caractérisent à la fois par une diminution de la concentration de matière grise et une hypoperfusion au repos, ainsi qu'une activation atypique au cours de tâches de caractère social. En effet, des anomalies anatomo-fonctionnelles au niveau du STS ayant lieu très tôt dans

le développement pourraient constituer la première étape dans la cascade de dysfonctionnements neuronaux sous tenant l'autisme.

Nous savons aujourd'hui que le STS est fortement impliqué dans les processus de perception sociale, allant de la perception des mouvements biologiques, tels que les mouvements du corps ou la perception du regard, jusqu'aux processus plus complexes de la cognition sociale. Parmi les anomalies de la perception sociale qui peuvent être observées dans l'autisme, celles de la perception du regard sont particulièrement importantes. Actuellement, ces anomalies de la perception du regard peuvent être mesurées de façons très objective pas la méthode de l'eye-tracking. Dans cette revue, nous présenterons les données récentes issues des études en imagerie cérébrale concernant le rôle du STS dans la cognition sociale normale et son implication dans l'autisme.

revue neurologique 168 (2012) 762–770

Available online at
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

International meeting of the French society of neurology 2012

Social cognition and the superior temporal sulcus: Implications in autism

Cognition sociale et sillon temporal supérieur : implications dans l'autisme

A. Saitovitch [a,*], A. Bargiacchi [a,b], N. Chabane [a,b], F. Brunelle [a], Y. Samson [c], N. Boddaert [a], M. Zilbovicius [a]

[a] Unité Inserm 1000, service de radiologie pédiatrique, hôpital Necker–Enfants-Malades, AP-HP, université Paris V René-Descartes, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris cedex 15, France
[b] Service de pédopsychiatrie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
[c] Service des urgences cérébrovasculaires, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, université Paris VI Pierre-et-Marie-Curie, 49, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

info article

Article history:
Received 28 June 2012
Accepted 23 July 2012
Published online 13 September 2012

Mots clés : Autisme
Perception sociale
Cognition sociale
STS

Keywords :
Autism
Social perception
Social cognition
STS

abstract

The most common clinical sign of autism spectrum disorders (ASD) is social interaction impairment, which is associated with communication deficits and stereotyped behaviors. Based on brain-imaging results, our hypothesis is that abnormalities in the superior temporal sulcus (STS) are highly implicated in ASD. These abnormalities are characterized by decreased grey matter concentration, rest hypoperfusion and abnormal activation during social tasks. STS anatomofunctional anomalies occurring early across brain development could constitute the first step in the cascade of neural dysfunctions underlying autism. It is known that STS is highly implicated on social perception processing, from perception of biological movements, such as body movements or eye gaze, to more complex social cognition processes. Among the impairments that can be described in social perception processing, eye gaze perception is particularly relevant in autism. Gaze abnormalities can now be objectively measured using eye-tracking methodology. In the present work, we will review recent data on STS contributions to normal social cognition and its implication in autism, with particular focus on eye gaze perception.

2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

résumé

Le signe clinique le plus fréquent des troubles du spectre autistique (TSA) est un déficit dans le domaine des interactions sociales, qui est associée à des déficits de la communication et à des comportements stéréotypés. Les données en imagerie cérébrale montrent des anomalies anatomofonctionnelles au niveau du sillon temporal supérieur (STS) dans l'autisme. Ces anomalies sont caractérisées par une diminution de la concentration de la matière grise, une hypoperfusion au repos et une activation anormale lors de la réalisation de tâches sociales. Ces anomalies du STS ayant lieu très tôt dans le développement du cerveau pourraient constituer le premier élément dans la cascade de dysfonctionnements neuronaux qui

* Corresponding author.
E-mail address : a.saitovitch@gmail.com (A. Saitovitch).
0035-3787/$ – see front matter # 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.
doi:10.1016/j.neurol.2012.07.017

sous-tend l'autisme. Le STS est fortement impliqué dans le traitement de l'information sociale, de la perception des mouvements biologiques, tels que les mouvements du corps ou du regard, jusqu'aux processus plus complexes de la cognition sociale. Parmi les anomalies de la perception sociale qui peuvent être observés dans l'autisme, celles de la perception du regard sont particulièrement importantes. Actuellement, ces anomalies de la perception du regard peuvent être mesurées de façon objective par la méthode d'eye-tracking. Dans la présente revue, nous présenterons les données récentes en imagerie cérébrale concernant le rôle du STS dans la cognition sociale normale et son implication dans l'autisme.

2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Autism is a neurodevelopmental disorder with a range of clinical presentations, from mild to severe, referred to as autism spectrum disorders (ASD). The most common clinical sign of autism is social interaction impairment, which is associated with verbal and non-verbal communication deficits and stereotyped and compulsive behaviors (APA, 1994; Volkmar et al., 2004). Thanks to brain imaging studies, we are getting a better idea of the neural circuits involved in autism. Brain imaging studies have also allowed a better understanding of the neural circuits involved in normal human social interaction, by identifying brain regions involved in social perception as well as networks underlying theory of mind (ToM) process, both of which are impaired in ASD.

Recently, researchers have focused on an aspect of the social brain, which can broadly be called ''social perception'', domain in which it is now clear that the superior temporal sulcus (STS) is a major player. Classically, Brothers et al. (1990) defined the social brain as a network of brain regions, composed by the amygdala, the orbitofrontal cortex (OFC), the inferotemporal face-responsive regions and the STS, which is dedicated to processing social information. Up to now, several brain imaging studies have been consistent with Brothers' model of the social brain, revealing a brain system comprised of several different neuroanatomical structures involved in social perception and social cognition, including, but not limited to, the STS, amygdala, orbital frontal cortex, and fusiform gyrus (Adolphs, 2003; Kaiser et al., 2010; Thompson and Parasuraman, 2012).

The STS region, particularly the posterior aspect in the right hemisphere, seems to be responsible for social perception processing by analyzing biological motion cues, such as gaze direction, body movements and facial expressions, to detect, interpret and predict the actions and intentions of others (Bonda et al., 1996; Allison et al., 2000; Mosconi et al., 2005; Pelphrey et al., 2005; Kaiser et al., 2010; Thompson and Parasuraman, 2012).

Among the most striking social impairment symptoms in autism are deficits in joint attention and in using information concerning eye gaze to understand other's mental states and intentions (Baron-Cohen et al., 1994; Frith and Frith, 1999), both of which rely on social perception processes. The use of eye-tracking methodology has allowed a better characterization of the social perception deficits in autism, particularly a lack of preference for eye gaze, which can be related to STS abnormalities described in autism.

Based on brain imaging results obtained by our group and others (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000; Castelli et al., 2002; Boddaert et al., 2004; Pelphrey et al., 2011), our hypothesis is that abnormalities in the STS are highly implicated in autism (Fig. 1). Therefore, anatomical and functional anomalies in the STS occurring early across brain development could constitute the first step in the cascade of abnormal neural phenomena underlying autism (Zilbovicius et al., 2006; Kaiser et al., 2010). In this work, we will review the implication of the STS in normal and abnormal social perception processes, more specifically in eye gaze processing.

2. Social perception and social cognition: implication of the temporal lobe

The ability to recognize a specific individual within a social context is the foundation of social behavior. In less evolved mammals, this recognition is largely based on recognizing its specific individual smell. In contrast, monkeys and humans recognize individuals mostly by their facial features and by the tone of their vocalizations. Consequently, our brain must have developed a specialized ability for social cognition, ''the processing of information which culminates in the accurate perception of the dispositions and intentions of other individuals'' (Brothers et al., 1990).

Since the end of the 1970s studies of single cells have indicated that specialized visual mechanisms exist in the STS of non-human primates and produce selective neural responses to such things as the movement of natural images of faces and bodies (for review see Allison et al., 2000; Keysers and Perrett, 2004). In humans, nothing was known about the functions of the STS until an fMRI study published in 1996 that showed an unexpected STS activation induced by a point light display depicting a moving body (Howard et al., 1996). At the time, this was regarded as surprising, since this superior temporal lobe region was considered to be dedicated to language processing. In a PET study published in the same year, Bonda et al. (1996) demonstrated that human motion stimuli selectively activated the inferior parietal region and the STS. Since these publications a large series of papers have confirmed the implication of the STS in the perception of natural moving images of faces and bodies. STS activations were found during the perception of eye, face, mouth, hands and body movement (Zilbovicius et al., 2006; Kaiser et al., 2010; Neuhaus et al., 2010). Taken together, these studies strongly implicate the human STS and adjacent cortex in the perception of biological motion and point the STS as a key cortical

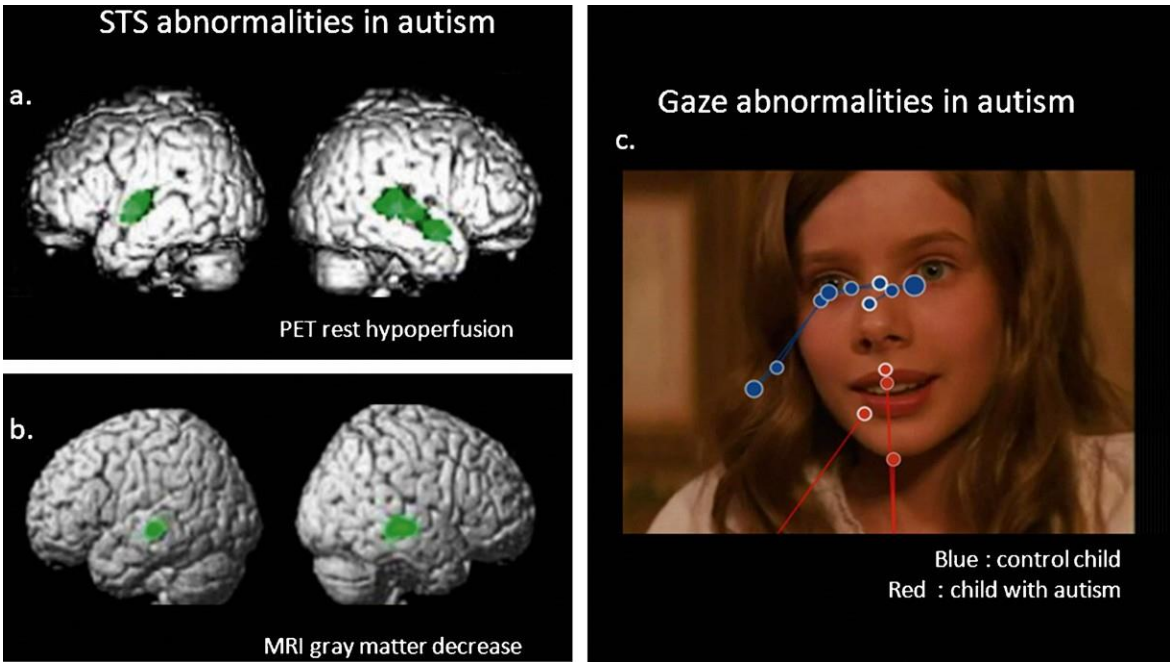


Figure 1 – Brain-imaging and eye-tracking studies in children with autism. In these lateral views of the brain, regions in green are those that differ significantly in children with autism compared to controls in (a) rest regional blood flow measured by PET and in (b) concentration of gray matter measured by MRI. Eye-tracking example of differences in gaze pattern between a child with autism and a typically developing child during visualization of a social movie (c).

structure for social cognition, suggesting that the initial analysis of visual social cues, called social perception, occurs in the STS (Allison et al., 2000).

Since then, new data implicating the STS in social cognition were published and have enlarged our knowledge about the role of the STS in this process. STS has been implicated in social auditory perception as well as in gaze perception and in analysis and interpretation of the intention of other's, known as ToM.

Regarding social auditory perception, dedicated neural territories that selectively respond to voices rather than to other natural sounds were found along the STS (Belin et al., 2000). Preferential responses to voices have been observed in regions along both STS with a right hemispheric predominance (Belin et al., 2000; Belin and Zatorre, 2003). Recognition of both familiar and non-familiar voices has also been found to activate the posterior STS (Kriegstein and Giraud, 2004). In addition, there is increasing evidence that the STS also processes auditory action related information. For example, Bidet-Caulet et al., 2005 reported activity in the STS as participants listened to footsteps. Other studies have shown greater STS activity to hearing human actions, such as yawning or chewing, compared to hearing other environmental or mechanical actions (Lewis et al., 2011).

In social visual cognition, gaze is undoubtedly special, perhaps without a match in its significance as a biological signal. In a series of studies, Pelphrey et al., 2004a,b have investigated the degree to which STS activation is modulated by the context of the perceived eye movement. For example, they studied STS activation during eye gaze perception when gazes shift correctly or incorrectly towards a visual target, or whether the eye gaze conveys the intention to engage in or withdraw from a social interaction. They have showed that the STS is sensitive to the social context within which a gaze shift occurs, i.e. whether the gaze is perceived to be consistent or inconsistent with the subject's expectation regarding the intention of the person making the eye movement (Pelphrey et al., 2004a). In that study, which used a functional MRI (fMRI) paradigm with typically developing subjects, a strong effect of context was observed in the right posterior STS region in which observation of gaze shifts away from a target (incongruent shifts) evoked a haemodynamic response with extended duration and greater amplitude compared with gaze shifts toward the target (congruent shifts). In a similar study from the same group, also performed in typically developing subjects, the STS showed a greater response when participants viewed a reach gesture incongruent with a prior emotional expression than when they viewed a reach gesture congruent with the prior expression, regardless of whether expectations were induced by a positive or a negative emotional expression (Wyk et al., 2009). Consistent with prior studies, the STS, the middle temporal gyrus, and inferior parietal lobule were sensitive to the intentions underlying the stimulus character's eye movements. It has also been demonstrated that the STS region plays a critical role in processing eye gaze signals of approach and avoidance (Pelphrey et al., 2004b) and it responds to the intentionality of other observed human actions including reaching-to-grasp movements of the arm and hand (Pelphrey et al., 2004a).

Research has demonstrated that STS responds to specific aspects of social gestures, including ''the intentionality and appropriateness of biological motion'' (Pavlova et al., 2008;

Wyk et al., 2009; Thompson and Parasuraman, 2012). Therefore, STS activation has also been reported in response to possible versus impossible human movements (Stevens et al., 2000), as well as meaningful vs. non-meaningful hand motions (Decety et al., 1997). These data indicate that STS processing is concerned with more than just perceptual aspects of moving or movable body parts. Rather, networks in this brain region may analyze gaze and other movements to the extent that these cues meaningfully contribute to social communication. These findings suggest that achieving joint attention, a pivotal skill in social cognition, is facilitated by the analysis of sensory cues in the STS.

In addition, studies have showed that temporal structures are also involved in more complex aspects of social interaction such as the ToM. Castelli et al. (2000) and Schultz et al. (2004) reported that the STS showed a significantly higher response to animations of moving geometric shapes that depicted complex social interactions than to animations depicting random motion. Using movies of human actors engaged in structured goal-directed actions (e.g. cleaning the kitchen), Zacks et al., 2001 found that activity in the STS was enhanced when the agent switched from one action to another, suggesting that this region encodes the goal-structure of actions. These results indicate that the STS is also implicated in representing intentional action, and not only in perception of biological motion.

There is great overlap between the posterior temporal regions identified by ToM and gaze studies. It is clear that the region of posterior temporal cortex (i.e. STS) that Haxby et al., 2002 associated with the visual analysis of changeable aspects of the face (i.e. gaze, emotional expressions, mouth movements, etc.), is very similar to the regions engaged by ToM tasks.

More recently, researchers have been interested in the continuum between normal and pathological neural system regarding social perception. Interestingly, these studies show an association between individual scores in sociability scales and anatomo-fonctional aspects of the STS. Brain imaging studies performed in the general population have been using scales of social adaptability or autistic traits scales (Baron-Cohen et al., 2001) to establish a continue line of the social functioning degree in normal people. This studies have shown, for instance, that scores of autistic traits in normal population are associated with cortical thickness in several regions of the social brain, particularly along the STS: the higher the scores indicating the presence of autistic traits in normal population are, the thinner the cortex is in these areas (Wallace et al., 2012). A different study, also performed in the general population, used VBM (voxel based morphometry) analysis and showed a significant decrease in white matter volume associated with the increased of scores of autistic traits in only one region: the right posterior STS. Further than that, increased cortical response to changes in gaze direction occurred in the pSTS are predicted by scores of autistic traits in typical adults (von dem Hagen et al., 2011). Anecdotally, significant correlation has been described between grey matter density in the right STS and the number of friends a person has in an online social network: the more friends the person has, the higher the grey matter density is in this area (Kanai et al., 2012). These and other findings support more and more the STS implication in social perception and social cognition.

3. Social perception and social cognition: from typical development to autism

The capacity to identify biological agents from non-biological ones plays a critical role in the process of adaptive behavior. Several studies have demonstrated that, from a very early stage in development, the human visual system is particularly sensitive to biological motion (Jones et al., 2008; Klin et al., 2009; Bardi et al., 2011). Visual processing of biological motion produced by living organisms is of immense value for successful daily-life activities and, in particular, for adaptive social behavior and nonverbal communication (Pavlova, 2012). From the very first hour of life human newborns give preferential attention to people, and this tendency persists during development. At four-day-old, they distinguish between a face looking toward them and a face looking away; by three months-old, infants look more at a person's eyes than at other parts of the face; by four months of age, infants exhibit a visual preference for upright over upside-down point light figures (Klin et al., 2003; Senju et al., 2008). This is evidence, from a very early stage in development, of a preferential processing of social information among different stimuli. This preferential processing will be the foundation for the development of what may be called a ''social expertise'', which will play a major role in the subsequent development of all social interaction processes (Frith and Frith, 2012).

Making eye contact is the most powerful mode of establishing a communicative link between humans (Farroni et al., 2002). Among the most striking social impairment symptoms in ASD are deficits in joint attention and in using information concerning eye gaze to understand other's mental states and intentions, both of which rely on social perception process (Frith et al., 1991; Baron-Cohen et al., 1994; Klin et al., 2003). ''I had no idea that other people communicated through subtle eye movements,'' says an adult with autism, ''until I read it in a magazine five years ago''. Such a capacity may be a prerequisite for higher level appreciation of the minds of others and is part of this larger cognitive domain called ToM or social cognition, which is severely impaired in autism (Frith et al., 1991; Baron-Cohen et al., 1999). Indeed, individuals with autism have deficits in the perception of eye gaze, poor eye contact during communication, and difficulties accessing information to infer the mental state of others (Klin et al., 2003).

4. Eye gaze abnormalities in autism: eye tracking studies

In the last decade, the use of eye-tracking methodology has allowed a better characterization of the social perception deficits in autism, particularly a lack of preference for the eyes. This methodology allows to objectively analyze gaze pattern during the viewing of naturalistic situations or during the performance of cognitive tasks. Studies where adults and children with autism were presented with a naturalistic social

scene have shown that they have a preference for non-social information (physical details of the environment) rather than for the social information (faces and eyes of characters) that is presented (Klin et al., 2002; Speer et al., 2007; Jones et al., 2008; Chawarska and Shic, 2009). In 2002, Klin et al. have shown that high functioning adults with ASD looked less to the eyes of characters and more to mouths and physical details in a movie than did matched controls. In children, a lack of preference for biological motion has also been shown in a number of studies (for review see Boraston and Blakemore, 2007; Falck-Ytter and von Hofsten, 2011). For example, two years-old toddlers with autism have shown no preference for point-lights biological motion, contrary to typically developing controls (Klin et al., 2009). Children with autism also showed a preference for geometric patterns of movement rather than for social movement (Pierce et al., 2011). They will also look less to eyes and face areas and more to body and objects when watching scenes from a movie (Rice et al., 2012).

Interestingly, a recent study from our team has allowed to show that gaze pattern in children with autism varies according to the type of stimuli that is used. Indeed, when presented with four different types of stimuli (real characters movie, cartoon movie, real characters pictures and cartoon pictures) children with autism look less to the eyes in the situation that is more ecologically relevant (real characters movie) than in cartoons when compared to controls (Fig. 1) (Saitovitch et al., submitted).

Abnormalities in gaze pattern have also been shown in subjects with autism while performing different tasks. Adults with autism have shown impairments in emotion recognition when presented with human pictures. The lower performance is this task was associated with abnormal visual strategy in face exploration (Pelphrey et al., 2002). This kind of impairment has also been described in children with autism, who were slower than controls to recognize emotions from human pictures. In this study, better emotion recognition in the autistic group was associated with increased gaze to the eyes region (Bal et al., 2010).

These results from eye-tracking studies show in an objective way the presence of abnormalities in the processing of visual social information in autism, which could underline the comprehension of more complex social situations. They also suggest a link between behavioral symptoms and brain networks abnormalities that seem to be implicated in autism.

5. Temporal lobe abnormalities in autism: new brain imaging findings

5.1. Rest functional PET and SPECT data

In children with autism, Positron emission tomography (PET) and Single photon emission tomography (SPECT) studies have described localized bilateral temporal hypoperfusion. These rest functional abnormalities were centered in the STS and superior temporal gyrus (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000). In both studies, autistic and control groups were matched for age and developmental quotients. Children with idiopathic mental retardation constituted control groups so the findings could not be attributed to the mental retardation.

In addition, Zilbovicius et al., 2000 performed an individual analysis of their data comparing each autistic child to the control group. They detected individually a significant temporal hypoperfusion in 16 of the 21 autistic children (77%). Moreover, a replication group study was performed in an additional group composed of 12 autistic children and confirmed both group and individual results (Zilbovicius et al., 2000). Thus, the bitemporal hypoperfusion was confirmed in three independent groups of autistic children and provided the first robust evidence for temporal lobe dysfunction in school-aged children with autism.

New methodology in brain imaging analysis using whole brain multivariate classification developed in our team have allowed the detection of individual significant temporal hypoperfusion in children with ASD participating in the studies described above (Duchesnay et al., 2011). The classification rate was of 88% of individual detection (51 correct classification over 58 subjects), with a 91% rate of sensibility (41 correct classifications over 45 ASD subjects) and a 77% rate of specificity (10 correct classifications over 13 control subjects).

In another study, a correlation analysis was performed in order to investigate a putative relationship between regional rest cerebral blood flow (rCBF) and the clinical profile of 45 autistic children. Autistic behavior was evaluated with the Autism Diagnosis Interview (ADI-R) (Lord et al., 1994). Significant negative correlation was observed between rCBF and the ADI-R score in the left superior temporal gyrus. The higher the ADI-R score (the more severe autistic syndrome is), the lower rCBF is in this left temporal region (Gendry Meresse et al., 2005).

5.2. Anatomical MRI data

Quantitative structural imaging studies have benefited greatly from both new technologies for data acquisition and new image analysis approaches. Using parametric mesh-based analytic techniques, Levitt et al., 2003 showed significant differences in cortical sulcal patterns in children with autism localized mainly in the frontal and temporal sulci. By using a direct measurement of cortical thickness to examine the gray matter integrity and to explore the anatomical substrate of behavioral symptoms of ASD, Hadjikhani et al., 2006 found local decreases of the gray matter in the ASD group in the inferior frontal gyrus, in the inferior parietal lobule and in the STS. In addition, cortical thinning in these regions was correlated with ASD symptom severity.

A pioneering study in ASD using voxel based morphometry (VBM) was published in 1999 by Abell et al. (1999) and showed fronto-temporal gray matter abnormalities. Since then, VBM has benefited from substantial methodological improvements. We performed a MRI study using VBM and high-resolution 3D-T1-weighted images acquired from 21 children with autism and 12 healthy control children. We found significant bilateral decreases of grey matter in the STS of children with autism (Boddaert et al., 2004). The major finding of this study was the remarkable consistency between the bilateral temporal abnormalities found in autistic children by three independent MRI, PET (Zilbovicius et al., 2000) and SPECT studies (Ohnishi et al., 2000). A more recent study performed in

children with autism compared to controls showed that children with autism had reduced grey matter volumes in brain regions with critical socio-emotional function, such as the right fusiform gyrus and the STS (McAlonan et al., 2005).

The white matter structure also seems to be altered in subjects with autism when compared to controls. For instance, Barnea-Goraly et al., 2010 have used Diffusion Tensor Imaging (DTI) to investigate white matter structural integrity in children and adolescents with autism. Based on voxel-wise analysis, they found reduced FA (fractional anisotropy) values in brain regions that were implicated in theory-of-mind tasks (ventromedial prefrontal cortex, anterior cingulate, temporoparietal regions, amygdala), and in social cognition (fusiform gyrus and adjacent to STS). Investigation of possible correlations between autistic symptoms and brain structure also point to an implication of abnormal anatomical connectivity in autism (Just et al., 2004). Anatomo-clinical correlations were mainly found in inferior frontal and superior temporal white matter regions, through which two main bundles, the arcuate and the uncinate fascicule pass (Mori et al., 2008). In a recent study developed in our lab, we investigated the correlation between autism severity, measured by the ADI-R (Lord et al., 1994), and diffusion MRI parameters in children and adolescents with autism. Results showed that ADI scores correlated with FA decrease in superior temporal and frontal inferior white matter regions (Bargiacchi et al., submitted).

6. Activation PET and MRI studies

Studies using fMRI have relied on different paradigms related to social processes to investigate differences in brain activity between subjects with autism and control subjects during performance of variable tasks (for review see Philip et al., 2011). In a study developed in our lab, fMRI results point out the absence of activation of the ''voice-selective area'' in autism (Gervais et al., 2004). We found significant differences in brain activation during voice perception among individuals with autism compared to normal controls. In normal controls, listening to voice compared to non-voice significantly activated a ''voice-selective area'' located bilaterally along the upper bank of the STS (Belin et al., 2000). Voice perception in the autistic group did not yield activation of any other brain region relative to non-voice perception. In the autistic group, listening to voice and to non-voice sounds activated the same primary auditory regions. In addition, unlike the individual data obtained in controls, all but one autistic subject failed to activate the ''voice-selective area''. The absence of activation of the ''voice-selective area'' in the autistic group was also confirmed by a direct comparison of the two groups' activation maps. The acoustic structure of the voice contains a lot of socially relevant information, such as identity and emotional state; so, we present evidence for difficulty in social perception in auditory world.

The processing of faces in individuals with autism appears to be atypically organized in comparison to the network observed in control subjects. Activations in the fusiform face area (FFA) (Haxby et al., 2002), and the occipital face area are commonly reported as reduced in individuals with ASD (Philip et al., 2011). Schultz et al. (2000) were the first to use fMRI to study face perception in autistic subjects. They found a significantly less activation of the middle aspect of the right FFA in 14 high functioning individuals with ASD compared to controls (Schultz et al., 2000). Hypoactivation of the FFA was replicated in a series of functional studies (Critchley et al., 2000; Pierce et al., 2001; Hubl et al., 2003). In the same vein, Critchley et al., 2000 investigated whether high functioning individuals with ASD showed a different pattern of cortical activation when processing facial expressions. Nine autistic adults and nine age-matched controls were asked to perform explicit (conscious) and implicit (unconscious) identification of emotional facial expressions. Autistics differed significantly from controls in the activation of the cerebellum, the mesolimbic, and temporal lobe cortical regions when observing facial expressions (consciously as well as unconsciously). Notably, they didn't activate a cortical FFA when explicitly appraising expressions (Critchley et al., 2000).

In a study investigating mentalization process, Castelli et al., 2002 have studied cortical activation enhanced by animation of geometric figures. The animations depicted two triangles moving around on a screen in three different conditions: moving randomly, moving in a goal-directed fashion (chasing, fighting), and moving interactively with implied intentions (coaxing, tricking). The last condition frequently elicited descriptions in terms of mental states that viewers attributed to the triangles (mentalizing). Ten adults with ASD and 10 control adults were scanned while watching animated sequences. The ASD group gave fewer and less accurate descriptions of the mentalizing animations, but equally accurate descriptions of the other animations compared with controls. While viewing animations that elicited mentalizing (as opposed to randomly moving shapes) the control group showed increased activation in a previously identified mentalizing network (medial prefrontal cortex, STS and temporal poles). The ASD group showed less activation than the control group in all these regions. However, one additional region, the extrastriate cortex, which was highly active when watching animations that elicited mentalizing, showed the same amount of increased activation in both groups. In the autism group this extrastriate region showed reduced functional connectivity with the STS (Castelli et al., 2002).

Pelphrey et al., 2005 also found abnormal STS activation during an eye gaze perception task in autistic adults. On congruent trials, subjects watched as a virtual actor looked towards a checkerboard that appeared in her visual field, confirming the subject's expectation regarding what the actor 'ought to do' in this context. On incongruent trials, she looked towards empty space, violating the subject's expectation. In normal subjects incongruent trials evoked more activity in the STS and other brain regions linked to social cognition, indicating a strong effect of intention. The same brain regions were activated during observation of gaze shifts in subjects with autism, but did not differentiate congruent and incongruent trials, indicating that activity in these regions was not modulated by the context of the perceived gaze shift. These results indicate a difference in the response of brain regions underlying eye gaze processing in autism. The authors suggested that the lack of modulation of the STS region by

gaze shifts that convey different intentions contributes to the eye gaze processing deficits associated with autism. These results were replicated in a similar study by the same group, with a different set of participants. As previously described, typical developing controls showed an incongruent greater than congruent effect in the activation of the right posterior STS. Subjects with autism did not present this incongruent greater than congruent effect, showing no difference in brain activation in the congruent or incongruent situations (Pelphrey et al., 2011).

7. General conclusion

Researches developed over the last decade have helped to better characterize the major impairments in social cognition that consist the core characteristic of autism. On the behavioral level, thanks to new methodologies such as eye tracking, we have a better understanding of how autistic subjects perceive the world around them. A general lack of preference for biological motion and social stimuli, which can be found very early in typical development, has been systematically described. More particularly, a lack of preference for the eyes is a key feature in social cognition impairments associated to autism. On the brain level, several studies have found anatomical and functional abnormalities in autism, particularly located on the STS. These STS abnormalities are characterized by decreased grey matter concentration, rest hypoperfusion and abnormal activation patterns during social cognition tasks. The STS is known to be a critical region for social cognition and is implicated in several steps of social interactions: from auditory and visual social perception (voice, gestures, facial displays of emotions and eye gazes perception) to more complex social cognition processes (ToM and mentalizing). In addition, the STS is also highly connected with other regions of the social brain such as the FFA, the orbito-frontal cortex and the amygdala. All these regions were found to be abnormally activated in ASD during tasks implicating social cognition.

The data reviewed in this paper suggest that abnormalities in the STS could be the first step in the cascade of abnormal neural phenomena underlying autism. These early developmental neural abnormalities of the STS would lead to abnormal connectivity among key regions of the social brain in autism, which could be account for the observed abnormalities in social perception and social cognition processes. These data provide new outlook into the understanding in ASD, arguing for a deficit in the perception of socially relevant stimuli. Thus, it could help to develop new therapeutical approaches, focusing on social perception process, mainly early gaze interaction, to stimulate the development of a ''social expertise'' and to improve social cognition in autism.

Dislosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to this article.

Acknowledgements

To Fondation de France and Fondation Orange for funding the research.

références

Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, et al. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. Neuroreport 1999;10:1647–51.

Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. Nat Rev Neurosci 2003;4:165–78.

Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. Trends Cogn Sci 2000;4:267–78.

American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington, DC: APA; 1994.

Bal E, Harden E, Lamb D, Van Hecke AV, Denver JW, Porges SW. Emotion recognition in children with autism spectrum disorders: relations to eye gaze and autonomic state. J Autism Dev Disord 2010;40:358–70.

Bardi L, Regolin L, Simion F. Biological motion preference in humans at birth: role of dynamic and configural properties. Dev Sci 2011;14:353–9.

Barnea-Goraly N, Lotspeich LJ, Reiss AL. Similar white matter aberrations in children with autism and their unaffected siblings: a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. Arch Gen Psychiatry 2010;67:1052–60.

Baron-Cohen S, Ring H, Moriarty J, Schmitz B, Costa D, Ell P. Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. Br J Psychiatry 1994;165:640–9.

Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. Eur J Neurosci 1999;11:1891–8.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. J Autism Dev Disord 2001;31:5–17.

Belin P, Zatorre RJ. Adaptation to speaker's voice in right anterior temporal lobe. Neuroreport 2003;14:2105–9.

Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B. Voice-selective areas in human auditory cortex. Nature 2000;403:309–12.

Bidet-Caulet A, Voisin J, Bertrand O, Fonlupt P. Listening to a walking human activates the temporal biological motion area. Neuroimage 2005;28:132–9.

Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet MH, et al. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. Neuroimage 2004;23:364–9.

Bonda E, Petrides M, Ostry D, Evans A. Specific involvement of human parietal systems and the amygdala in the perception of biological motion. J Neurosci 1996;16: 3737–44.

Boraston Z, Blakemore SJ. The application of eye-tracking technology in the study of autism. J Physiol 2007;581:893–8.

Brothers L, Ring B, Kling A. Response of neurons in the macaque amygdala to complex social stimuli. Behav Brain Res 1990;41:199–213.

Castelli F, Frith C, Happe F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. Brain 2002;125:1839–49.

Castelli F, Happe F, Frith U, Frith C. Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. Neuroimage 2000;12:314–25.

Chawarska K, Shic F. Looking but not seeing: atypical visual scanning and recognition of faces in 2 and 4-year-old children with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2009.

Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SC, Van Amelsvoort T, Robertson DM, et al. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. Brain 2000;123(Pt 11): 2203–12.

Decety J, Grezes J, Costes N, Perani D, Jeannerod M, Procyk E, et al. Brain activity during observation of actions. Influence of action content and subject's strategy. Brain 1997;120(Pt 10):1763–77.

Duchesnay E, Cachia A, Boddaert N, Chabane N, Mangin JF, Martinot JL, et al. Feature selection and classification of imbalanced datasets: application to PET images of children with autistic spectrum disorders. Neuroimage 2011;57: 1003–14.

Falck-Ytter T, von Hofsten C. How special is social looking in ASD: a review. Prog Brain Res 2011;189:209–22.

Farroni T, Csibra G, Simion F, Johnson MH. Eye contact detection in humans from birth. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:9602–5.

Frith CD, Frith U. Interacting minds–a biological basis. Science 1999;286:1692–5.

Frith CD, Frith U. Mechanisms of social cognition. Annu Rev Psychol 2012;63:287–313.

Frith U, Morton J, Leslie AM. The cognitive basis of a biological disorder: autism. Trends Neurosci 1991;14:433–8.

Gendry Meresse I, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I, et al. Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. Ann Neurol 2005;58:466–9.

Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, et al. Abnormal cortical voice processing in autism. Nat Neurosci 2004;7:801–2.

Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. Cereb Cortex 2006;16:1276–82.

Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. Human neural systems for face recognition and social communication. Biol Psychiatry 2002;51:59–67.

Howard RJ, Brammer M, Wright I, Woodruff PW, Bullmore ET, Zeki S. A direct demonstration of functional specialization within motion-related visual and auditory cortex of the human brain. Curr Biol 1996;6:1015–9.

Hubl D, Bolte S, Feineis-Matthews S, Lanfermann H, Federspiel A, Strik W, et al. Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. Neurology 2003;61:1232–7.

Jones W, Carr K, Klin A. Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-old toddlers with autism spectrum disorder. Arch Gen Psychiatry 2008;65:946–54.

Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. Brain 2004;127:1811–21.

Kaiser MD, Hudac CM, Shultz S, Lee SM, Cheung C, Berken AM, et al. Neural signatures of autism. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:21223–8.

Kanai R, Bahrami B, Roylance R, Rees G. Online social network size is reflected in human brain structure. Proc Biol Sci 2012;279:1327–34.

Keysers C, Perrett DI. Demystifying social cognition: a Hebbian perspective. Trends Cogn Sci 2004;8:501–7.

Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F. The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003;358:345–60.

Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. Arch Gen Psychiatry 2002;59:809–16.

Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. Nature 2009;459:257–61.

Kriegstein KV, Giraud AL. Distinct functional substrates along the right superior temporal sulcus for the processing of voices. Neuroimage 2004;22:948–55.

Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, Thompson PM, Guthrie D, McCracken JT, et al. Cortical sulcal maps in autism. Cereb Cortex 2003;13:728–35.

Lewis JW, Frum C, Brefczynski-Lewis JA, Talkington WJ, Walker NA, Rapuano KM, et al. Cortical network differences in the sighted versus early blind for recognition of human-produced action sounds. Hum Brain Mapp 2011;32:2241–55.

Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism diagnostic interview-revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord 1994;24: 659–85.

McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. Brain 2005;128:268–76.

Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. Neuroimage 2008;40:570–82.

Mosconi MW, Mack PB, McCarthy G, Pelphrey KA. Taking an ''intentional stance'' on eye-gaze shifts: a functional neuroimaging study of social perception in children. Neuroimage 2005;27:247–52.

Neuhaus E, Beauchaine TP, Bernier R. Neurobiological correlates of social functioning in autism. Clin Psychol Rev 2010;30: 733–48.

Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. Brain 2000;123(Pt 9):1838–44.

Pavlova M, Sokolov AN, Birbaumer N, Krageloh-Mann I. Perception and understanding of others' actions and brain connectivity. J Cogn Neurosci 2008;20:494–504.

Pavlova MA. Biological motion processing as a hallmark of social cognition. Cereb Cortex 2012;22:981–95.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G. Grasping the intentions of others: the perceived intentionality of an action influences activity in the superior temporal sulcus during social perception. J Cogn Neurosci 2004a;16:1706–16.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G. Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. Brain 2005;128:1038–48.

Pelphrey KA, Sasson NJ, Reznick JS, Paul G, Goldman BD, Piven J. Visual scanning of faces in autism. J Autism Dev Disord 2002;32:249–61.

Pelphrey KA, Shultz S, Hudac CM, Vander Wyk BC. Research review: Constraining heterogeneity: the social brain and its development in autism spectrum disorder. J Child Psychol Psychiatry 2011;52:631–44.

Pelphrey KA, Viola RJ, McCarthy G. When strangers pass: processing of mutual and averted social gaze in the superior temporal sulcus. Psychol Sci 2004b;15:598–603.

Philip RC, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. Neurosci Biobehav Rev 2011;36:901–42.

Pierce K, Conant D, Hazin R, Stoner R, Desmond J. Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. Arch Gen Psychiatry 2011;68:101–9.

Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. Brain 2001;124:2059–73.

Rice K, Moriuchi JM, Jones W, Klin A. Parsing heterogeneity in autism spectrum disorders: visual scanning of dynamic social scenes in school-aged children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012;51:238–48.

Schultz J, Imamizu H, Kawato M, Frith CD. Activation of the human superior temporal gyrus during observation of goal attribution by intentional objects. J Cogn Neurosci 2004;16:1695–705.

Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, et al. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. Arch Gen Psychiatry 2000;57: 331–40.

Senju A, Kikuchi Y, Hasegawa T, Tojo Y, Osanai H. Is anyone looking at me? Direct gaze detection in children with and without autism. Brain Cogn 2008;67:127–39.

Speer LL, Cook AE, McMahon WM, Clark E. Face processing in children with autism: effects of stimulus contents and type. Autism 2007;11:265–77.

Stevens JA, Fonlupt P, Shiffrar M, Decety J. New aspects of motion perception: selective neural encoding of apparent human movements. Neuroreport 2000;11:109–15.

Thompson J, Parasuraman R. Attention, biological motion, and action recognition. Neuroimage 2012;59:4–13.

Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. J Child Psychol Psychiatry 2004;45:135–70.

von dem Hagen EA, Nummenmaa L, Yu R, Engell AD, Ewbank MP, Calder AJ. Autism spectrum traits in the typical population predict structure and function in the posterior superior temporal sulcus. Cereb Cortex 2011;21:493–500.

Wallace GL, Shaw P, Lee NR, Clasen LS, Raznahan A, Lenroot RK, et al. Distinct cortical correlates of autistic versus antisocial traits in a longitudinal sample of typically developing youth. J Neurosci 2012;32:4856–60.

Wyk BC, Hudac CM, Carter EJ, Sobel DM, Pelphrey KA. Action understanding in the superior temporal sulcus region. Psychol Sci 2009;20:771–7.

Zacks JM, Braver TS, Sheridan MA, Donaldson DI, Snyder AZ, Ollinger JM, et al. Human brain activity time-locked to perceptual event boundaries. Nat Neurosci 2001; 4:651–5.

Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography. Am J Psychiatry 2000;157:1988–93.

Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. Trends Neurosci 2006;29:359–66.

Discussion

Les recherches développées au cours des dix dernières années la dernière décennie ont permis de mieux caractériser les importants troubles de la cognition sociale, qui composent le noyau des symptômes de l'autisme. Sur le plan comportemental, grâce à de nouvelles méthodes telles que eye-tracking, nous avons une meilleure compréhension de la façon dont les sujets autistes perçoivent le monde qui les entoure. Un manque de préférence par le mouvement biologique et par les stimuli sociaux, qui, au contraire, peut être observée très tôt dans le développement typique, a été systématiquement décrit chez les enfants avec autisme. Plus particulièrement, l'absence de préférence par les yeux est un élément clé dans les déficits de cognition sociale associés à l'autisme. En ce qui concerne les bases cérébrales, plusieurs études ont révélé des anomalies anatomiques et fonctionnelles dans l'autisme, en particulier situées au niveau du STS. Ces anomalies du STS sont caractérisés par diminution de la concentration de la matière grise, une hypoperfusion repos et des patterns d'activation anormaux lors de tâches faisant appel à des mécanismes de cognition sociale. Les STS est connu pour être une région cruciale pour la cognition sociale et est impliquée dans plusieurs étapes du processus des interactions sociales : de la perception sociale auditive et visuelle (perception de la voix, des gestes, des expressions faciales, des émotions et notamment du regard) jusqu'aux processus plus complexes de la cognition sociale (théorie de l'esprit et mentalisation). De plus, les STS est également largement connecté à d'autres régions du cerveau social tels que la FFA, le cortex orbito-frontal et l'amygdale. Toutes ces régions ont été décrites comme présentant une activée atypique dans les TSA au cours de tâches impliquant la cognition sociale.

Les données examinées dans cette review suggèrent que les anomalies dans les STS pourraient être la première étape dans la cascade de phénomènes neuronaux anormaux sous-tendant

autisme. Ces anomalies précoces du développement du STS conduiraient à une connectivité anormale entre des régions clés du cerveau social dans l'autisme, ce qui pourrait être à la base des anomalies observées dans la perception sociale et les processus de cognition sociale. Ces données fournissent de nouvelles perspectives dans la compréhension des TSA, plaidant pour un déficit de la perception des stimuli socialement pertinents. Ainsi, cette perspective pourrait aider à développer de nouvelles approches thérapeutiques, en mettant l'accent sur le processus de perception sociale, en particulier le traitement précoce des informations du regard, afin de stimuler le développement de ce qu'on peut appeler une expertise sociale et d'améliorer la cognition sociale chez les enfants atteints d'autisme.

ETUDE 1

Article publié :

Studying Gaze Abnormalities in Autism: Which Type of Stimulus to Use?

Ana Saitovitch, Anne Bargiacchi, Nadia Chabane, Anne Philippe, Francis Brunelle, Nathalie Boddaert, Yves Samson, Monica Zilbovicius.

Open Journal of Psychiatry, 2013.

Présentation de l'étude

Tel que nous avons discuté dans le chapitre VII de cette thèse, des études utilisant la méthode de l'eye-tracking ont été menées pour investiguer le processus de perception sociale dans l'autisme, avec des résultats parfois contradictoires. Cette hétérogénéité peut être due aux types de stimuli utilisés dans les différentes études. L'objectif de cette étude était d'étudier quatre principaux types de stimuli (des films avec des acteurs humains, photos avec des acteurs humains, films avec personnages de dessin animée et des photos de personnages de dessins animés), habituellement utilisés dans les études sur la perception sociale dans l'autisme afin de déterminer le stimulus qui serait le plus sensible pour la détection des anomalies du regard et qui pourrait mieux discriminer les enfants atteints d'autisme des enfants ayant un développement typique.

Dix-huit enfants avec autisme (âge moyenne = 12,9 ± 2,9) ainsi que 21 enfants contrôle ayant un développement typique (âge moyenne = 11,3 ± 2,5) ont participé à cette étude. Le regard a été enregistré à l'aide d'un eye-tracker Tobii T-120. Pour identifier quel type de stimuli pourraient distinguer le mieux le groupe d'enfants avec autisme du groupe d'enfants témoins, une ANOVA bilatérale a été réalisée en utilisant dimension écologique [personnages réels / personnages de dessin animé] et forme de présentation [films / photo] en tant que facteurs.

Open Journal of Psychiatry, 2013, 3, 32-38 **OJPsych**
http://dx.doi.org/10.4236/ojpsych.2013.32A006 Published Online April 2013 (http://www.scirp.org/journal/ojpsych/)

Studying gaze abnormalities in autism: Which type of stimulus to use?*

Ana Saitovitch[1#], Anne Bargiacchi[1,2], Nadia Chabane[1,2], Anne Phillipe[3], Francis Brunelle[1], Nathalie Boddaert[1], Yves Samson[4], Monica Zilbovicius[1]

[1]U1000 Brain Imaging in Psychiatry, INSERM-CEA, Pediatric Radiology Service, Necker Enfants Malades Hospital, Paris V René Descartes University, Paris, France
[2]Child Psychiatry Service, Robert Debre Hospital, Paris, France
[3]U781, Génétique Service, Necker Enfants Malades Hospital, Paris V René Descartes University, Paris, France
[4]Stroke Unity, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris VI Pierre et Marie Curie University, Paris, France
Email: #a.saitovitch@gmail.com

Received 28 February 2013; revised 31 March 2013; accepted 9 April 2013

Copyright © 2013 Ana Saitovitch *et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT

Background: Eye-tracking has been used to investigate social perception in autism spectrum disorder (ASD) with variable results. This heterogeneity may be due to the types of stimuli used. In this study, we investigated whether the use of moving vs static stimuli or human actors vs cartoons characters would be more sensitive in detecting gaze abnormalities and discriminating children with ASD from typically developing children. Methods: We studied 18 children with ASD (mean age = 12.9 ± 2.9) and 21 typically developing controls (mean age = 11.3 ± 2.5). Gazes were tracked using Tobii-T120 eye-tracker. Four dif- ferent types of stimuli were presented: movie with human actors, cartoon movie, picture with human actors and cartoon picture. To identify the type of stimuli that best discriminate the ASD group from the control group, a two-way ANOVA was performed using ecological dimension [human-actors/cartoon] and presentation form [movie/picture] as factors. Re- sults: Children with ASD presented significantly less fixations to eyes and faces in the movie with human actors and in the picture with human actors. Children with ASD also presented significantly more fixations to non-social backgrounds in the movie with human actors and in the cartoon movie. A significant ecological effect was observed for the reduction in fixations to the eyes [human-actors > cartoon]. A significant presentation form effect was observed for the increased fixations to the non-social background [movie > picture]. Conclusions: The direct comparison of gaze behavior across four different types of stimuli demonstrates that gaze abnormalities in ASD depend on the type of stimuli that is used. Our results suggest that general gaze abnormalities in children with ASD are better detected when using dynamic stimuli, and finer details of these abnormalities, especially looking less to the eyes, are better detected in a more ecologically relevant situation presenting human characters.

Keywords: Autism; Eye-Tracking; Social Perception

1. INTRODUCTION

The most common clinical sign of autism spectrum disorder (ASD) is social-interaction impairment, which is associated with verbal and non-verbal communication deficits and stereotyped obsessive behaviors [1,2]. One of the most striking manifestations of social-interaction impairment in ASD is abnormal eye contact during so- cial interactions [3-5].

For several years now, gaze abnormalities can be quantified using eye-tracking technology [6-8]. This methodology has been used to investigate gaze and social perception processes in autism, although the results have been somehow inconsistent. Several studies have described gaze abnormalities in subjects with autism when compared to typically developing controls [9-18], whereas others found no differences between groups regarding gaze patterns [14,18-20]. These studies were performed using different populations and a variety of stimuli, which

*The authors declare no conflicts of interest in this study.
Funding: Fondation de France, Fondation Orange, PHRC. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.
#Corresponding author.

OPEN ACCESS
Scientific Research

may account for the observed heterogenity of the outcomes [7,21].

The first study to use eye-tracking technology in autism, published by Klin and colleagues in 2002 [10], was performed in a group of 15 high-functioning teenagers and adults with ASD. They used scenes from the film *Who's Afraid of Virginia Woolf* as dynamic stimuli to study differences in gaze pattern. This study showed that subjects with ASD looked to the eyes significantly less than the typically developing controls and looked sig- nificantly more to non-social background areas in the scenes.

Subsequent to this work, a number of studies have used eye-tracking methodology to better characterize social cognition in autism [7,21]. For this purpose different strategies were used varying from passive visualization of social scenes to more complex cognitive task performance. Concerning passive visualization, a large variety of stimuli was used including dynamic or static stimuli ranging from human actors to cartoons. Here, we will focus on these passive visualization eye-tracking studies in autism, with emphasis on the characteristic of the stimuli which was presented (movies, pictures, hu- man actors or cartoons).

In a group of children and teenagers with ASD, Speer and colleagues used both dynamic (movies) and static (photos) stimuli created from the film used by Klin and colleagues (*Who's Afraid of Virginia Woolf*). They described a significant decrease in visual fixation to the eyes in participants with ASD compared with the matched controls but only in a two-character interaction dynamic scene and not in other types of stimuli [14].

Riby and colleagues also used movies as stimuli in an eye-tracking study with children and described that children with ASD looked less to the *face* of characters and more to regions outside of the social areas than typically developing children regardless of whether the stimulus was a movie containing human actors or cartoons [15]. Interestingly, differences in gaze patterns to the eyes between the two groups were reported only for movies containing human actors. A different study of adults and children with ASD using movies with human actors as stimuli showed that adults with ASD looked significantly less to the eyes than the matched controls did, but no significant differences were found when comparing children with ASD to control children [18]. In opposition to this result, using movies with human actors, Jones and colleagues described that very young children with ASD looked significantly less to the eyes than control children [12]. More recently, a study using a naturalistic interaction paradigm showed that children with ASD looked significantly less and for shorter amounts of time at the face of the adult interacting with them than their typically developing counterparts [22].

In studies using pictures of cartoon characters [19] or pictures of human actors [20], van der Geest and colleagues found no significant differences in gaze patterns between a group of children with ASD and a matched control group. In contrast, a different study, which also presented static pictures of human actors to high-functioning adults with ASD, determined that the adults with ASD looked less to core features of the face (e.g., eyes, mouth and nose) than a group of typically developing controls [16]. This type of result was also described by Riby and colleagues [9] in a study of children using static pictures of human actors. In this study, children with ASD looked significantly less to the eyes than children from the matched control group. In a subsequent study from the same research group, pictures of cartoon characters were used, and children with ASD looked less to the face and more to areas outside of the face than the matched controls did [15].

Thus, although eye-tracking studies of social perception in autism have led to the identification of abnormal behaviors when accessing social information that are characteristic in subjects with autism, the results remain heterogeneous. This heterogeneity is even more evident in studies concerning child populations. One reason for this inconsistency may be that these studies differ widely with respect to the type of stimuli that were used (e.g., movies, pictures, human actors or cartoon characters). This leads to the question of which type of stimuli would be more appropriate for studying social perception in children with ASD. Even though some studies have con- sidered this issue by presenting different types of stimuli to the same subjects, they have obtained their results for each type of stimulus independently but without a direct statistical comparison across stimuli.

Therefore, the objective of this study was to investi- gate the four main types of stimuli (*i.e.*, movies with hu- man actors, pictures with human actors, cartoon movies and cartoon pictures) usually used in social perception studies in autism to determine the stimulus that is most sensitive for detecting gaze abnormalities and best discri- minates children with ASD from typically developing children. To our knowledge, no previous study has di- rectly compared the use of these four types of stimuli, and thus, this study may provide an important methodo- logical foundation for the development of future proto- cols for studying social perception in autism.

2. METHODS

2.1. Participants

Thirty-nine children participated in this study. Eighteen children with ASD were recruited in a university hospital

Copyright © 2013 SciRes. OPEN ACCESS

with dedicated units designated as reference centers for autism by the French Health Ministry. Children were diagnosed according to the DSM-IV [23] and ADI-R [24] criteria for autism, and diagnoses were performed in these units by a multidisciplinary team, including child psychiatrists, child psychologists and speech therapists, during 3 - 7 days of extensive evaluation. Children in the ASD group had a mean chronological age of 12.9 (sd = 2.9) and a mean IQ of 93.9 (sd = 18.8). Twenty-one typically developing children were recruited using an advertisement, and the mean age of this group was 11.3 (sd = 2.5). There was no significant difference between the mean ages in the two groups ($p = 0.28$). All children had normal or corrected-to-normal vision.

The study was performed in accordance with ethical and legal guidelines. Necker Ethics Committee approved the study and all children had written informed consent of their parents to participate.

2.2. Stimuli and Settings

All stimuli were taken from commercial films for children: the Peter Pan™ film and Peter Pan™ cartoon. Four different types of stimuli were created: a segment from the movie with human actors, a segment from the car- toon movie, a picture taken from human actors movie and a picture taken from the cartoon movie.

To make possible a direct comparison of the four different stimuli, the duration of the data analyzed for each stimulus was the same (5 seconds). Human actors and cartoon pictures were presented for 5 seconds each and were extracted from the 5 seconds respective movie segments. In order to display an entire social interaction, movie segments where presented for a longer time. The four different stimuli were presented in a randomized order.

These four types of stimuli were used to quantify gaze behavior in children watching social scenes with differ- ent presentation forms [movies/pictures] and different ecological dimensions [human actors/cartoon].

The experiment was performed using Tobii T120 Eye Tracker equipment consisting of a 17-inch TFT monitor with a resolution of 1280 × 1024 pixels, on which the stimuli were presented and from which gaze behavior was recorded simultaneously. The eye-tracking system is completely non-invasive with little indication that eye movements are being tracked, and artificially constrain head or body movements are not required. The system tracks both eyes to a rated accuracy of 0.5 degrees with a sampling rate of 60 Hz. The Tobii equipment was connected to a HP Pavillon dv6 laptop computer (Windows 7 Professional) that was used to run the tasks.

The participants were tested individually. The entire session lasted approximately 10 min. The participants were seated facing the eye-tracking monitor at a distance of approximately 60 cm with the experimenter sitting next to the participant to control the computer without interfering with the viewing behavior. The participant was told they would see different types of movies and pictures. A calibration test consisting of 5 registration points was performed before each set of stimuli. The calibration was repeated if one of the 5 points was not valid. The participants were asked to look at the movies and pic- tures as they were presented on the screen, and no further instruction was provided. Each participant was debriefed at task completion. Stimulus creation, calibration procedures, data acquisition and visualization were performed using the Tobii Studio™ Analysis Software.

2.3. Data Processing and Statistical Analyses

Data were analyzed using the Tobii Studio™ Analysis Software. For each of the four stimuli, areas of interest (AOIs) were drawn to investigate fixations to specific regions. Face AOIs were marked with an oval shape covering the face region. All areas outside of the face AOIs were considered as the non-social background AOIs. To further investigate fixations to the face region, rectangular-shaped AOIs were designated at the eyes and mouth.

Two gaze parameters were analyzed: the fixation count—the number of fixations made inside an AOI— and the total fixation duration—the addition of all fixa- tion durations recorded within an AOI. A fixation event was defined as such by the tobii fixation filter when the point of gaze remained within 0.5 degree of visual angle for at least 100 milliseconds.

In order to investigate whether the detection of putative social perception abnormalities in autism is related to the type of stimuli presented, we have analyzed gaze parameters of children with ASD and control children during visualization of social scenes across four different types of stimuli. Since variation in gaze parameters absolute values in each AOI were observed in control subjects due to intrinsic characteristics of each stimulus (see **Table 1**), absolute values of gaze parameters were not appropriate for statistical analyses across stimuli. Therefore, the data obtained from the ASD group wes normalized into z-score values relative to the data obtained from the control group.

These normalized z-score values were analyzed using one-sample t-tests, and two-tailed p values < 0.05 were considered as abnormal gaze patterns in the ASD group. Because significant differences were only found for the fixation counts, further analyses were performed using only this parameter. To identify whether certain types of stimuli better discriminate the ASD group from the control group, we performed a two-way ANOVA using the ecological dimension [human actors/cartoon] and pres-

Copyright © 2013 SciRes. OPEN ACCESS

entation form [movie/picture] in the four AOIs (eyes, mouth, face and non-social background) as factors.

3. RESULTS

Table 2 shows the normalized z-score values of fixation counts in the ASD group. Children from this group presented significantly fewer fixations to the eyes and face AOIs in the movie with human actors ($p < 0.005$ and $p < 0.05$ respectively) and picture with human actors ($p < 0.005$ and $p < 0.05$ respectively). Children with ASD also presented significantly more fixations to non-social background AOIs in both the movie with human actors ($p < 0.05$) and the cartoon movie ($p < 0.05$). In the cartoon movie, fixations were significantly decreased only in the mouth AOI in children with ASD ($p < 0.005$). No significant differences were found between the two groups for the cartoon picture.

In the eyes AOI, the two-way ANOVA revealed a significant ecological effect [human actors > cartoon] ($F(1, 68) = 5.94$; $p = 0.017$) without a significant presentation effect ($F(1, 68) = 0.71$; $p = 0.402$) and without a significant interaction ($F(1, 68) = 0.15$; $p = 0.288$) (**Figure 1(a)**).

In the non-social AOI, the two-way ANOVA revealed a significant presentation form effect [movie > picture] ($F(1, 68) = 5.72$; $p = 0.019$) without a significant ecological effect ($F(1, 68) = 1.93$; $p = 0.169$) and without a significant interaction ($F(1, 68) = 1.10$; $p = 0.298$) (**Figure 1(b)**).

Table 1. Control group data: number of fixations in each AOI in the four different stimuli.

	Human actors movie mean	Human actors picture mean	Cartoon movie mean	Cartoon picture mean
Non-social background	1.71 (1.49)	2.19 (2.42)	1.38 (0.59)	1.95 (2.36)
Eyes	4.0 (2.19)	6.57 (3.19)	2.91 (1.84)	5.62 (2.38)
Mouth	1.19 (1.36)	2.19 (1.57)	1.67 (1.43)	1.48 (1.12)
Face	7.14 (2.56)	10.14 (3.20)	6.29 (1.71)	8.14 (2.52)

Table 2. Normalized z-score values of fixation counts in the ASD group and a statistical comparison to the control group.

	Human actors movie mean (SE)	Human actors picture mean (SE)	Cartoon movie mean (SE)	Cartoon picture mean (SE)
Non-social background	0.90 (0.20)*	0.03 (0.22)	2.46 (1.16)*	0.26 (0.35)
Eyes	−0.63 (0.20)**	−0.58 (0.18)**	0.14 (0.26)	−0.28 (0.23)
Mouth	−0.18 (0.23)	−0.05 (0.30)	−0.62 (0.14)**	0.02 (0.29)
Face	−0.40 (0.19)*	−0.60 (0.24)*	−0.23 (0.31)	−0.45 (0.34)

*$p \leq 0.05$; **$p \leq 0.005$.

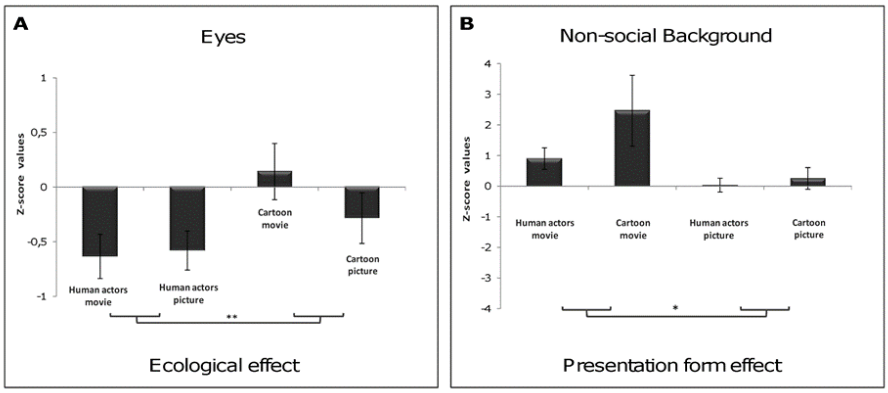


Figure 1. Analysis of stimulus effects on gaze parameters. (a) Ecological effect: Two-way ANOVA of z-score values for the eye AOI in the ASD group. This analysis showed that fixation to the eyes in the ecological conditions were significantly different from fixations to the eyes in the non-ecological conditions; (b) Presentation form effect: Two-way ANOVA of z-score values for the non-social background AOI in the ASD group. This analysis showed that fixations to the non-social background in the dynamic conditions were significantly different from fixation to the non-social background in the static conditions.

Copyright © 2013 SciRes. OPEN ACCESS

4. DISCUSSION

The objective of this study was to investigate which of four different types of stimuli (movie with human actors, picture with human actors, cartoon movie and cartoon picture) would be more sensitive in detecting gaze abnormalities to better discriminate children with ASD from typically developing children. For that purpose, two different effects were tested: an ecological dimension effect [human actors/cartoon] and a presentation form effect [movie/picture].

A direct comparison of the four different types of stimuli confirmed the main hypothesis of this study that gaze pattern abnormalities depend on the type of stimuli. This dependency on the stimulus type may explain a cer- tain extent of the heterogeneity observed in previous publications that have used eye-tracking to study social perception in autism.

As first main result of this study, a decrease in the number of fixations to the eyes was detected in children with ASD only in the ecological stimuli (movie and picture with human actors) but not in the cartoon stimuli (movie or picture) (**Figure 2**). Furthermore, the two-way ANOVA demonstrated a significant ecological effect. This analysis showed that number of fixations to the eyes in the ecological conditions was significantly different from number of fixations to the eyes in the non-eco- logical conditions. Therefore, ecological stimuli display- ing human actors are more sensitive in detecting gaze abnormalities to the eyes in children with ASD than non-ecological stimuli, such as cartoons.

The results concerning the ecological dimension effect corroborate most of the results from previous studies using human pictures [9,16,17] or human actors movies [10,12,14,15,18] that reported significantly diminished gaze to the eyes in subjects with autism when compared with typically developing controls. It is also supported by recent findings of identified abnormalities in gaze during naturalistic social interactions [22]. However, the present results disagree with results from some studies using human pictures as stimuli [14,20], which found no significant differences between subjects with autism and typically developing controls and with the study by Nakano and colleagues [18], which used human actors movies and found no significantly diminished gaze to the eyes in children with ASD.

As second main result from this study, an increase in the number of fixations to the non-social background was detected in the ASD group only for dynamic stimuli (movie with human actors and cartoon movie) but not for static stimuli. In addition, the two-way ANOVA detected a significant presentation form effect. This analysis showed that number of fixations to non-social back- ground in the dynamic conditions was significantly dif- ferent from number of fixations to the non-social back- ground in the static conditions. These results suggest that dynamic stimuli are more sensitive than static stimuli in detecting gaze abnormalities when concerning a prefer- ence for non-social features in a scene.

The results concerning the presentation form effect also confirm results from previous studies that used dy-

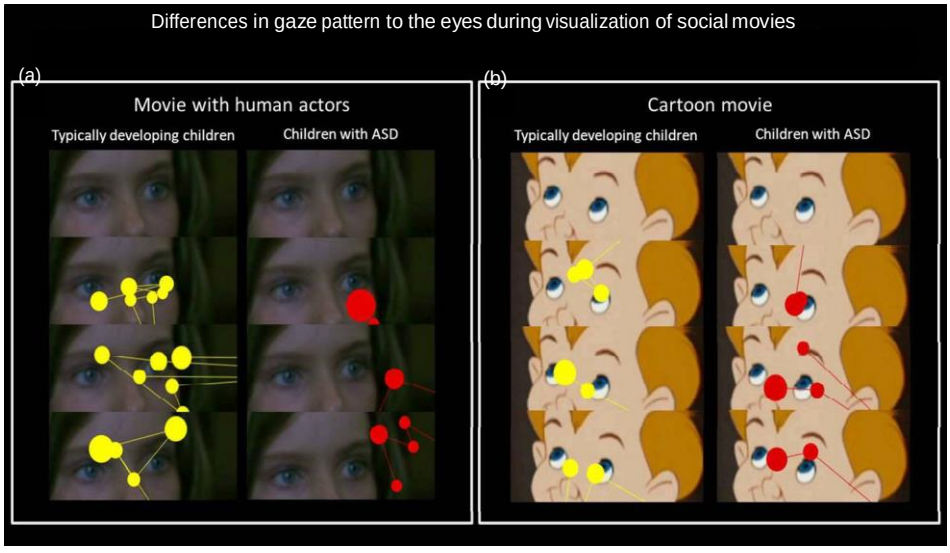


Figure 2. Differences in gaze pattern to the eyes during visualization of social movies. (a) Fixations to the eyes from three typically developing children and three children with autism when watching movie with human actors; (b) Fixations to the eyes from three typically developing children and three chil- dren with autism when watching cartoon movie. These results show that children with ASD, when compared to controls, look less to the eyes in the more ecologically relevant situation presenting human actors.

Copyright © 2013 SciRes. OPEN ACCESS

namic stimuli with human actors [10,13] or cartoon characters [15] and reported significant differences between subjects with autism and typically developing controls with respect to gaze outside of social areas. The results of the present study also agree with results from studies that used static stimuli and found no significant differences between groups concerning gaze to the non-social background area [9,14,20].

The results presented here suggest that general gaze abnormalities in children with autism are better detected when using dynamic stimuli. In addition, finer details of these abnormalities, especially looking less to the eyes, are only detected in a more ecologically relevant situa- tion presenting human actors. Looking less to the eyes in an ecological situation may have a critical impact on the development of social skills in children with autism [25-27]. Since the eyes are a critical source of socially relevant information, if a child has less experience observing the eyes of others, this child is very likely to develop less expertise about social cues conveyed by the eyes, with cascading effects on further socialization. Such a capacity is a prerequisite for higher-level appreciation of the minds of others and is part of the larger cognitive domain of theory of mind and social cognition, which is severely impaired in autism.

When cartoon stimuli were used, the results showed that children with autism did not differ from control chil- dren with respect to gaze to the eyes. Interestingly, this observation may indicate that in this less ecological situation, children with autism can more easily access core social information from the eyes. If confirmed, this finding can support the development of new therapeutic strategies for improving social perception in children with autism.

5. CONCLUSION

Eye-tracking is becoming established as an important method in cognitive neuroscience research. For example, the use of eye-tracking in autism research can help to better characterize group phenotypes for brain imaging or genetic studies. In addition, eye-tracking studies could be used as an objective parameter to evaluate the impact of new therapeutic strategies in autism. For this reason, a precise methodology for social perception studies using eye-tracking in autism is necessary. Importantly, this study provides the first experimental evidence that detec- tion of gaze abnormalities in ASD depend on the type of stimuli that is used.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to acknowledge all children who took part in this study as well as their parents. We would also like to acknowledge the Association Les Amis d'Arthur for supporting the development of this research and Antoine Luu and Lépoldine Brand for consistent and permanent technical support.

REFERENCES

[1] Volkmar, F.R., Lord, C., Bailey, A., Schultz, R.T. and Klin, A. (2004) Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **45**, 135-170. doi:10.1046/j.0021-9630.2003.00317.x

[2] APA (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Edition, Washington DC.

[3] Leekam, S.R., Hunnisett, E. and Moore, C. (1998) Targets and cues: Gaze-following in children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **39**, 951-962. doi:10.1111/1469-7610.00398

[4] Neumann, D., Spezio, M.L., Piven, J. and Adolphs, R. (2006) Looking you in the mouth: Abnormal gaze in autism resulting from impaired top-down modulation of visual attention. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, **1**, 194-202. doi:10.1093/scan/nsl030

[5] Spezio, M.L., Huang, P.Y., Castelli, F. and Adolphs, R. (2007) Amygdala damage impairs eye contact during conversations with real people. *Journal of Neuroscience*, **27**, 3994-3997. doi:10.1523/JNEUROSCI.3789-06.2007

[6] Levy, D.L., Sereno, A.B., Gooding, D.C. and O'Driscoll, G.A. (2010) Eye tracking dysfunction in schizophrenia: Characterization and pathophysiology. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, **4**, 311-347. doi:10.1007/7854_2010_60

[7] Boraston, Z. and Blakemore, S.J. (2007) The application of eye-tracking technology in the study of autism. *Journal of Physiology*, **581**, 893-898. doi:10.1113/jphysiol.2007.133587

[8] Gredeback, G., Johnson, S. and von Hofsten, C. (2010) Eye tracking in infancy research. *Developmental Neuropsychology*, **35**, 1-19. doi:10.1080/87565640903325758

[9] Riby, D.M. and Hancock, P.J. (2008) Viewing it differently: social scene perception in Williams syndrome and autism. *Neuropsychologia*, **46**, 2855-2860. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.05.003

[10] Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F. and Cohen, D. (2002) Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social compe- tence in individuals with autism. *Archives of General Psychiatry*, **59**, 809-816. doi:10.1001/archpsyc.59.9.809

[11] Klin, A., Lin, D.J., Gorrindo, P., Ramsay, G. and Jones, W. (2009) Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature*, **459**, 257-261. doi:10.1038/nature07868

[12] Jones, W., Carr, K. and Klin, A. (2008) Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-old toddlers with autism spectrum disorder. *Archives of General Psychiatry*, **65**, 946-954. doi:10.1001/archpsyc.65.8.946

[13] Shic, F., Bradshaw, J., Klin, A., Scassellati, B. and Chawarska, K. (2011) Limited activity monitoring in toddlers with autism spectrum disorder. *Brain Research*, **1380**,

Copyright © 2013 SciRes. OPEN ACCESS

246-254. doi:10.1016/j.brainres.2010.11.074

[14] Speer, L.L., Cook, A.E., McMahon, W.M. and Clark, E. (2007) Face processing in children with autism: Effects of stimulus contents and type. *Autism*, **11**, 265-277. doi:10.1177/1362361307076925

[15] Riby, D. and Hancock, P.J. (2009) Looking at movies and cartoons: Eye-tracking evidence from Williams syndrome and autism. *Journal of Intellectual Disability Research*, **53**, 169-181. doi:10.1111/j.1365-2788.2008.01142.x

[16] Pelphrey, K.A., Sasson, N.J., Reznick, J.S., Paul, G., Goldman, B.D., *et al.* (2002) Visual scanning of faces in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **32**, 249-261. doi:10.1023/A:1016374617369

[17] Dalton, K.M., Nacewicz, B.M., Johnstone, T., Schaefer, H.S., Gernsbacher, M.A., *et al*. (2005) Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nature Neuroscience*, **8**, 519-526.

[18] Nakano, T., Tanaka, K., Endo, Y., Yamane, Y., Yamamoto, T., *et al.* (2010) Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behaviour. *Proceedings of the Royal Society*, **277**, 2935-2943. doi:10.1098/rspb.2010.0587

[19] van der Geest, J.N., Kemner, C., Camfferman, G., Verbaten, M.N. and van Engeland, H. (2002) Looking at images with human figures: Comparison between autistic and normal children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **32**, 69-75. doi:10.1023/A:1014832420206

[20] van der Geest, J.N., Kemner, C., Verbaten, M.N. and van Engeland, H. (2002) Gaze behavior of children with pervasive developmental disorder toward human faces: A fixation time study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **43**, 669-678. doi:10.1111/1469-7610.00055

[21] Falck-Ytter, T. and von Hofsten, C. (2011) How special is social looking in ASD: A review. *Progress in Brain Research*, **189**, 209-222. doi:10.1016/B978-0-444-53884-0.00026-9

[22] Noris, B., Nadel, J., Barker, M., Hadjikhani, N. and Billard, A. (2012) Investigating gaze of children with ASD in naturalistic settings. *PLoS One*, **7**, e44144. doi:10.1371/journal.pone.0044144

[23] APA (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association, Washington DC.

[24] Boddaert, N., Zilbovicius, M., Philipe, A., Robel, L., Bourgeois, M., *et al.* (2009) MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PLoS One*, **4**, e4415. doi:10.1371/journal.pone.0004415

[25] Pelphrey, K.A., Morris, J.P. and McCarthy, G. (2004) Grasping the intentions of others: The perceived intentionality of an action influences activity in the superior temporal sulcus during social perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **16**, 1706-1716. doi:10.1162/0898929042947900

[26] Klin, A., Jones, W., Schultz, R. and Volkmar, F. (2003) The enactive mind, or from actions to cognition: Lessons from autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*: *Biological Sciences*, **358**, 345-360. doi:10.1098/rstb.2002.1202

[27] Frith, U., Morton, J. and Leslie, A.M. (1991) The cognitive basis of a biological disorder: Autism. *Trends in Neuroscience*, **14**, 433-438. doi:10.1016/0166-2236(91)90041-R

Copyright © 2013 SciRes. OPEN ACCESS

Discussion

Les enfants avec autisme, par rapport aux enfants contrôle, ont regardé significativement moins les yeux et les visages des personnages dans le film avec les personnages réels ($p < 0.005$ and $p < 0.05$ respectivement) et dans la photo de personnages réels ($p < 0.005$ and $p < 0.05$ respectivement). Les enfants avec autisme ont également regardé significativement plus vers les informations non-sociales de la scène dans le film avec les personnages réels ($p < 0.05$) ainsi que dans le film avec personnages de dessin animé ($p < 0.05$) en comparaison aux enfants contrôle. Un effet écologique significatif a été observé pour la diminution des fixations dans les yeux [personnages réels > personnages de dessin animé] ($F_{(1, 68)} = 5.94$; $p = 0.017$). Un effet de forme de présentation significatif a également été observé pour l'augmentation des fixations dans les éléments non-sociaux de la scène [films > dessin animé] ($F_{(1, 68)} = 5.72$; $p = 0.019$).

L'objectif de cette étude a été d'examiner, parmi quatre types de stimuli (des films avec des acteurs humains, photos avec des acteurs humains, films avec personnages de dessin animée et des photos de personnages de dessins animés) lequel serait plus sensible pour la détection des anomalies du regard pour mieux discriminer les enfants atteints de TSA des enfants ayant un développement typique. A cet effet, deux facteurs différents ont été testés : un facteur dimension écologique (stimuli présentant des personnages réels *vs* stimuli présentant des personnages de dessin animé) et un facteur forme de présentation (stimuli présentés sous format dynamique - films - *vs* stimuli présentés sous format statique - images).

Une comparaison statistique des quatre types de stimuli a confirmé l'hypothèse principale de cette étude, c'est-à-dire, que les anomalies du regard observées dans l'autisme dépendent fortement du type de stimuli. Ces résultats pourraient expliquer, dans une certaine mesure,

l'hétérogénéité observée dans des études précédentes utilisant l'eye-tracking pour étudier la perception sociale dans l'autisme.

1) Facteur écologique

Le premier résultat de cette étude a été l'observation d'une diminution de la fixation dans les yeux, détectée chez les enfants atteints de TSA d'avantage lors de la visualisation des stimuli plus écologiques (films et images avec des personnages réels) par rapport à la visualisation des stimuli sous forme de dessin animé (film ou photo) (Figure 2). Par conséquent, les stimuli écologiques, présentant des personnages réels, semblent être plus sensibles pour la détection des anomalies de pattern de regard chez les enfants avec autisme que les stimuli moins écologiques, comme les dessins animés.

2) Facteur forme

Le deuxième résultat de cette étude a été une préférence par les éléments non-sociaux de la scène (à l'arrière-plan), qui a été détectée dans le groupe avec autisme d'avantage lors de la visualisation des stimuli dynamiques (film avec des personnages réels et film avec personnages de dessin animé) par rapport à la visualisation des stimuli statiques. De plus, un effet significatif forme de présentation a été observé, montrant que la fixation sur les éléments non-sociaux de la scène dans des conditions dynamiques a été significativement différente de la fixation sur les éléments non-sociaux dans les conditions statiques. Ces résultats suggèrent que les stimuli dynamiques seraient plus sensibles que les stimuli statiques dans la détection des anomalies du regard concernant une préférence par les éléments non-sociaux dans une scène.

En considérant les deux types d'anomalies observées chez les enfants avec autisme, la préférence par des stimuli non-sociaux par rapport aux stimuli sociaux, qu'on pourrait appeler d'anomalies globales du regard, seraient mieux détectées lors de l'utilisation des stimuli dynamiques. Cependant, les détails plus fins de ces anomalies, en particulier un manque de préférence par les yeux, ne sont détectés que dans des situations plus écologiquement pertinents présentant des acteurs réels.

Le fait de regarder moins les yeux lors des situations écologiques peut avoir un impact décisif sur le développement des compétences sociales chez les enfants avec autisme. Puisque les yeux sont une source essentielle d'information sociale, si un enfant n'a pas l'expérience de regarder les yeux de l'autre, il est très susceptible d'avoir des déficits dans le développement d'une expertise sur les indices sociaux véhiculés par les yeux, ce qui peut avoir un effet en cascade sur la suite de son processus de socialisation. Cette capacité de percevoir l'information sociale des yeux est une condition préalable pour les processus pour complexes de compréhension et interprétation des intentions des autres, dans le domaine plus large de la théorie de l'esprit, qui sont fortement compromis dans l'autisme.

Lorsque les stimuli sous forme de dessin animé ont été utilisés, les résultats ont montré que les enfants avec autisme ne diffèrent pas des enfants de contrôle concernant le regard vers les yeux. Cette observation peut indiquer que dans cette situation moins écologique, et peut être moins complexes, les enfants avec autisme peuvent plus facilement accéder à l'information sociale des yeux. La confirmation de ce résultat peut soutenir le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à améliorer le processus de perception sociale chez les enfants avec autisme.

L’eye-tracking se consolide de plus en plus en tant qu’une méthode importante dans la recherche en neurosciences cognitives. Par exemple, l'utilisation de l'eye-tracking dans la recherche sur l'autisme peut aider à mieux caractériser des groupes phénotypiques pour des études en neuroimagerie, ainsi que pour des études génétiques. De plus, les mesures d’eye-tracking pourraient être utilisées comme un paramètre objectif dans l’évaluation de l’impact de nouvelles stratégies thérapeutiques dans l'autisme. Pour cette raison, une méthodologie précise pour les études de perception sociales à l'aide eye-tracking dans l'autisme est nécessaire. Les résultats de cette étude ont permis l’élaboration d’un protocole de perception sociale en eye-tracking qui est à la base des études suivantes réalisées dans le cadre de cette thèse.

ETUDE 2

Article sous révision:

Tuning eye-gaze perception by transitory STS inhibition

Ana Saitovitch, Traian Popa , Hervé Lemaitre, David Grévent, Raphael Calmon, Sabine Meunier, Nadia Chabane, Francis Brunelle, Yves Samson, Nathalie Boddaert, Monica Zilbovicius

Cerebral Cortex

Présentation de l'étude

Comme nous avons largement décrit au cours de cette thèse, la perception des yeux des autres et le traitement de l'information du regard joue un rôle central dans les processus d'interaction sociale. En effet, les informations perçues dans le regard nous permettent d'inférer ce que l'autre pense, ressent ou prétend. De plus, il existe une grande stabilité intra-individuelle dans la façon dont on accède à ce genre d'information, ce qui pourrait même être considérée comme une signature individuelle dans le pattern de regard social. Depuis une quinzaine d'années, la méthodologie de l'eye-tracking permet de mesurer ces patterns de regard d'une façon objective. En étant une mesure fine et objective, l'eye-tracking est devenu un instrument extrêmement utile pour étudier les comportements de regard, ainsi que pour étudier des éventuels changements dans ce comportement de regard suite à des interventions externes.

Des résultats issus des études réalisés chez les primates non-humains, ainsi que chez l'homme, ont mis en évidence l'implication majeure du sillon temporal supérieur dans le processus de perception du regard. Chez le singe, des études neurophysiologiques d'enregistrement de neurones ont montré de façon systématique le rôle important qui joue la partie postérieur du sillon temporal postérieur (STS). Chez l'homme, les études en neuroimagerie ont décrit une activation du STS lors du traitement de l'information des yeux (Pelphrey et al., 2003; Hadjikhani et al., 2008; Sato et al., 2008; Nummenmaa et al., 2010; Carlin and Calder, 2013). En effet, un grand nombre d'études soutient l'implication consistante d'une région anatomique bien délimitée au niveau de la partie postérieure du STS droit dans la perception du regard. Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'une absence de préférence par les yeux, ainsi que des dysfonctionnements anatomo-fonctionnels au niveau du STS, ont été décrits dans l'autisme (Zilbovicius et al., 2006).

A ce jour, il n'existe pas des résultats d'études menées chez l'homme qui montreraient si une modulation artificielle du STS pourrait intervenir dans le processus de perception du regard. Pour tester cette hypothèse, nous avons mesuré la perception du regard avant et après une inhibition du STS par un protocole de stimulation magnétique transcranienne (TMS) appliquée au niveau de la partie postérieur du STS (pSTS) droit chez quinze volontaires sains. La perception du regard a été mesurée par la méthode d'eye-tracking au cours de la visualisation de vidéos présentant des scènes sociales.

Tuning eye-gaze perception by transitory STS inhibition

Abstract

Processing eye gaze information is a key step to human social interaction. Neuroimaging studies have shown that the superior temporal sulcus (STS) is highly implicated in eye gaze perception. Interestingly, in autism a lack of preference for the eyes, as well as anatomical and functional abnormalities within the STS have been described. To date, there is no experimental data in humans showing whether it is possible to interfere with eye gaze processing by modulating the neural activity of the STS. To test this hypothesis, we measured eye gaze perception before and after inhibitory transcranial magnetic stimulation (TMS) applied over the right posterior STS (pSTS) in healthy young volunteers. Eye gaze processing was measured using eye-tracking during passive visualization of social movies. Results showed that transitory inhibition of the right pSTS led participants to look less to the eyes of characters during visualization of social movies. Such effect was specific for the eyes and was not observed after placebo stimulation. The present results indicate for the first time that interfering with neural activity in the right pSTS transitorily disrupts eye gaze perception, a fundamental process for human social cognition. These results could open up new perspectives in therapeutic interventions in autism.

Key words: eye gaze perception, social cognition, STS, TMS

Introduction

The processing of eye gaze information is a key step to engaging in social interactions. This ability is characteristic of humans and non–human primates living in complex social environments (Adolphs, 2003). Eye contact helps infer the intentions and feelings of the conspecifics, which is crucial for survival and social integrations (Klein et al., 2009). Spontaneous perception and acute analysis of the eye movement is essential for maintaining optimal social relationships throughout the primate lifespan. Moreover, the preference for the eyes as a privileged attention target is evident extremely early in the normal development, suggesting that this preference is a core mechanism for the subsequent development of a larger expertise of human social cognition (Frith and Frith, 2012). As the most reliable cue to understanding what another person is thinking, feeling or intending, the eyes become, in fact, a "window to the soul." Interestingly, in developmental disorders, such as autism spectrum disorders (ASD), this behavior seems to be disrupted and deficits in eye contact are a hallmark of autism (Jones and Klin, 2013). Indeed, in both adults and children with ASD a lack of preference for the eyes has been demonstrated (Klin et al., 2002; Jones et al., 2008), which may account for the difficulties observed during social interactions.

A substantial body of evidence has emphasized the importance of the superior temporal sulcus (STS) in gaze perception. In monkeys, single unit recording studies have consistently indicated the involvement of the posterior STS (Perrett et al., 1985). In humans, neuroimaging studies have described STS activation in the processing of eye gaze (Pelphrey et al., 2005b; Hadjikhani et al., 2008; Sato et al., 2008; Nummenmaa et al., 2010; Carlin and Calder, 2013). Indeed, several functional MRI studies have revealed a well–defined anatomical region within

the posterior STS (pSTS) consistently implicated in gaze perception. Furthermore, a number of brain imaging studies have reported the presence of anatomical and functional abnormalities within the pSTS in children and adults with ASD (Boddaert et al., 2004; Pelphrey et al., 2005a; Zilbovicius et al., 2006; Duchesnay et al., 2011; Philip et al., 2012).

To date, no experimental data exist for humans that demonstrate whether gaze processing can be altered by an artificial modulation of the STS neural network. We hypothesize that a transitory STS inhibition would selectively interfere with eye gaze processing. To test this hypothesis, we examined eye-tracking recordings during passive visualization of naturalistic social movies and measured the changes in gaze perception induced by an inhibitory theta-burst transcranial magnetic stimulation (TMS) applied to the right pSTS.

Materials and Methods

Participants: Twenty–five healthy volunteers participated in this study. Fifteen participants underwent the Sham–Actual Inhibition protocol (five women; 22.0 ± 2.5 years). Ten participants underwent the Sham–Sham protocol (all men; 23.3 ± 3.0 years). All participants were right–handed, had normal or corrected–to–normal sight, were free of psychiatric, neurological and general health problems, and presented no contraindication for the TMS. All participants provided written informed consent in accordance with the Ethical Committee at the Saint Luis Hospital, Paris, France, and the participants were monetarily compensated for their participation in this study.

Experimental design: Fifteen subjects underwent both sham and actual inhibition (Sham – Actual Inhibition protocol; **Figure 1**) delivered with a continuous theta–burst stimulation

(cTBS). This type of TMS has effects that largely outlast (by at least 30 min) the stimulation duration (40 sec), which allows the experimental measures to be conducted separately from the stimulation itself (Huang et al., 2005). However, this long–lasting effect did not allow for a classical cross–over randomized experimental design. Therefore, a separated group of ten healthy subjects underwent the same protocol, but the actual STS inhibition was replaced by a second sham (Sham–Sham protocol; **Figure 2**). The subjects were blinded to the protocol type and to the intervention.

Before the TMS session, an anatomical 3DT1 MRI scan was acquired for all participants. Based on four fMRI studies on the gaze perception (Pelphrey et al., 2005b; Hadjikhani et al., 2008; Sato et al., 2008; Nummenmaa et al., 2010), the precise target location in the right pSTS was identified on the individual scans. A baseline eye-tracking measure was performed prior to the TMS procedures. The participants underwent the first intervention (sham). Eye-tracking measures were recorded at 1 min, 6 min and 12 min after the intervention. The participants receiving the Sham–Actual Inhibition protocol underwent the second intervention in the form of an actual inhibition (**Figure 1**). Eye-tracking measures were recorded at 1 min, 6 min and 12 min after the inhibition. The participants receiving the Sham–Sham protocol underwent the second intervention in the form of a sham (**Figure 2**). Eye-tracking measures were recorded at 1 min, 6 min and 12 min after the sham intervention. The entire session lasted approximately 1.5 hours.

Structural MRI: All participants underwent a 3D T1–weighted FSPGR sequence (TR/TE/TI/NEX: 10.5/2.2/600/1, flip angle 10°, and matrix size 256 x 192, yielding 124 axial slices at a thickness

of 1.2 mm and a 22 cm field of view) acquired with a 1.5 Tesla (Signa General Electric) scanner at the Necker Hospital, Paris, France.

Targeting the pSTS: The cortical 3D representation of each individual was reconstructed from the previously acquired structural MRI using the eXimia software (Nextim Ltd., Helsinki, Finland). The target was identified by the 3D reconstruction based on the mean Talairach coordinates (x= 50, y= -53, z= 15) from four fMRI studies on the gaze perception (Pelphrey et al., 2005b; Hadjikhani et al., 2008; Sato et al., 2008; Nummenmaa et al., 2010). The frameless stereotaxic neuronavigation system localizes the coil placement and the orientation with an accuracy below 2mm, which allows a maximum mismatch of 4 mm between the TMS hotspot and the MRI target (Neggers et al., 2004). Considering that the spatial resolution of the magnetic pulse cone is approximately 1–2 cm, the repetitive stimulation can be considered as precisely encompassing the entire Talairach–based target.

Actual inhibition: The repetitive transcranial magnetic stimulation was delivered as cTBS to inhibit the right pSTS. Continuous TBS is assumed to activate preferentially an inhibitory cascade of events, as demonstrated on the primary motor cortex. Such a stimulation paradigm would induce a depression in the excitability of pyramidal neurons within the targeted area, reversibly reducing the cortical excitability for at least 30 min and up to 1h (Huang et al., 2005). The cTBS inhibition was delivered with a SuperRapid2 (Magstim Co., Whitland, UK) via a figure–eight cooled coil with a wing diameter of 70 mm. The coil was held in such a way as the handle (and the induced field) would be perpendicular to the targeted. The cTBS consisted of three magnetic pulse trains separated by 20 ms (50Hz); each train was repeated every 200 ms (5Hz) until the total number of pulses (n = 600) was delivered (total stimulation time: 40 sec).

In this protocol, the cTBS was delivered with an intensity of 90% of the active motor threshold of the first interosseous right hand muscle. The AMT (actif motor threshold) was defined as the lowest intensity of a single magnetic pulse delivered over the primary motor cortex (M1), which produced a motor evoked potential > 0.2 mV in at least 5 of the 10 trials when the subject exerted a 10% maximum voluntary target muscle contraction using visual feedback (Rothwell, 1997). The subjects were required to wear MRI–grade earplugs during the procedure.

Sham stimulation: The sham stimulation consisted of 600 pulses delivered in the same cTBS pattern with a special sham coil. The coil recreated the same sound as the cTBS, but without delivering any magnetic pulses. The subjects were blinded to the type of intervention performed. The subjects were required to wear MRI–grade earplugs during the procedure.

Eye-tracking: The study was performed using the Tobii™ T120 Eye Tracker equipment consisting of a 17–inch TFT monitor with a resolution of 1280 × 1024 pixels, from which the stimuli were presented, and the gaze behavior was simultaneously recorded. The eye-tracking system was completely non–invasive with little indication that the eye movements were being tracked and with no artificial constraints of the head or body movements. The system tracked both eyes to a rated accuracy of 0.5 degrees with a sampling rate of 60Hz. The Tobii™ equipment was connected to an HP Pavillon dv6 laptop computer (*Windows 7 Professional*).

The participants were individually tested and were seated facing the eye-tracking monitor at a distance of approximately 60 cm; the experimenter sat next to the participant to control the computer without interfering with the viewing behavior. A calibration test consisting of five

registration points was performed before each set of stimuli. The calibration test was repeated if one of the five points was not valid. The participants were instructed that they would see a sequence of movie fragments and all they had to do was watch them. The stimuli creation, the calibration procedures and the data acquisition and visualization were performed using the Tobii Studio™ Software.

Stimuli: A total of eight, 10 sec movie fragments were selected from commercial films and assembled together. Six fragments displayed social scenes with actors engaged in peer to peer social interactions *(Le Petit Nicolas®),* and two fragments displayed a red balloon flying against a blue sky (*The Red Balloon®)* as a non–social control. Seven finalized movies, 80 sec each, were created. Each movie presented all eight fragments in a randomized order.

Data Analyses: In each movie fragment, the following areas of interest (AOIs) were selected for analysis: the eyes and mouth of the characters in the social movie fragments and the balloon in the non–social movie fragments. The number of fixations in each AOI was recorded using the Tobii Studio™ Software. The number of fixations to the eyes were pooled for each movie fragment, providing a score for each one of the seven visualizations. The same procedure was implemented for the fixations made to the mouth and to the balloon. The number of fixations to each AOI were normalized to the baseline data to render the behaviors comparable across all subjects. A repeated–measures ANOVA with corrections for multiple comparisons was performed for each AOI. The number of fixations at several time–points after each intervention served as the repeated factor, and the TMS type (sham or actual inhibition) served as the between group factor.

Results

Transitory inhibition of the right pSTS by TMS induced modifications in spontaneous perception of eye gaze. Indeed, a significant reduction in the number of fixations to the eyes was observed during the visualization of social movies after the actual inhibition but not after the sham stimulation ($F_{1,14} = 7.97$, $P = 0.01$) (**Figure 3**). Additionally, no significant difference in the number of fixations to the mouth after either intervention was detected ($F_{1,14} = 0.12$, $P = 0.74$). For the non–social control movies, the number of fixations to the balloon was similar after either intervention ($F_{1,14} = 0.005$, $P = 0.94$) **(Figure 4)**.

Results of eye-tracking recordings from the group that underwent the Sham-Sham protocol showed no significant differences in the number of fixations to the eyes ($F_{1,9} = 1.61$, $P = 0.24$), mouth ($F_{1,9} = 2.34$, $P = 0.16$), or balloon ($F_{1,9} = 3.30$, $P = 0.10$) after either intervention.

Discussion

From the described observations, this TMS study demonstrates for the first time that the artificial disruption of the right pSTS neural network interferes with the spontaneous act of looking to the eyes. As predicted, the right pSTS inhibition induced a selective change in the gaze pattern of the healthy volunteers, i.e., fewer gazes to the eyes during the visualization of naturalistic social movies (**Figure 3**). This result does not seem to be associated with a disruption of global visual perception, since the effect was observed specifically for perception of eyes of characters, while no significant changes in gaze pattern were observed for the perception of the mouth of characters in the social condition or for the perception of the moving object (balloon) in the non-social one (**Figure 4).** To better establish the specificity of

the link between the inhibition site, i.e., right pSTS and the observed behavioral effects, an additional control inhibition target should be investigated. Nevertheless, the absence of significant changes in gaze pattern regarding any analyzed regions in the Sham–Sham protocol strongly suggests that the results were indeed due to the actual inhibition of the right pSTS and were not related to a placebo effect or to the repetitive visualization of the movies. Furthermore, the absence of changes in gaze pattern following all placebo stimulations points to an extreme intra-individual stability of spontaneous gaze behavior, which could be considered an individual signature in social behavior.

Few previous studies have used TMS to better characterize the role of the STS in the perception of biological motion. Indeed, it has been shown that inhibitory rTMS applied over the pSTS temporarily impairs the ability to detect and discriminate point-lights animations depicting human movement (Grossman et al., 2005). It has also been shown that judgment of unfamiliar faces as being trustworthy or untrustworthy was disrupted when rTMS was delivered over the STS (Dzhelyova et al., 2011). In addition, single-pulse TMS applied over the right temporal cortex has been shown to impair subject's perception of gaze shifts between two consecutive face stimuli presented (Pourtois et al., 2004). However, the implication of the STS in the very particular and subtle behavior of spontaneous looking to the eyes during passive visualization of ecological social stimuli, verified by an objective non self-reported measure such as eye-tracking, had not yet been demonstrated.

The present results provide then two major findings. First, these results help to elucidate some of the basic mechanisms of social cognition, by establishing a direct link between a very specific behavior (looking to the eyes) and a localized anatomical region (the right pSTS).

Indeed, recent fMRI studies have indicated that the right pSTS is implicated in the gaze perception (Hadjikhani et al., 2008; Sato et al., 2008; Nummenmaa et al., 2010; Carlin and Calder, 2013). However, due to the lack of lesion models circumscribed to this region, no direct evidence of this association exists. Here, the right pSTS virtual lesion caused a significant and selective decrease in the gaze perception, providing direct evidence implicating the pSTS in this precise behavior.

Secondly, these results show that it is possible to interfere with a key behavior of social cognition, opening interesting perspectives on interventions in psychiatric disorders. By disrupting the right pSTS neural network in healthy volunteers, we artificially induced a gaze pattern that is similar to the gaze pattern observed in persons with autism, which present anatomical and functional abnormalities of the pSTS (Klin et al., 2002; Zilbovicius et al., 2006). Indeed, a core symptom of autism is deficits in social perception, mainly a lack of preference for the eyes, demonstrated in several eye-tracking studies (Klin et al., 2002; Pelphrey et al., 2002; Jones et al., 2008). If STS stimulation by excitatory TMS could change this pattern and induce an increase in looking to the eyes, new perspectives on therapeutic interventions for autism spectrum disorders could emerge.

Figures

Figure 1. Experimental design 1: Sham–Actual Inhibition protocol. The white square on the beginning of the time–line indicates the baseline eye-tracking measure. The yellow squares over time indicate each eye-tracking measure performed after the sham (1 min, 6 min and 12 min); the green squares over time indicate each eye-tracking measure performed after the cTBS administered over the right pSTS (1 min, 6 min and 12 min).

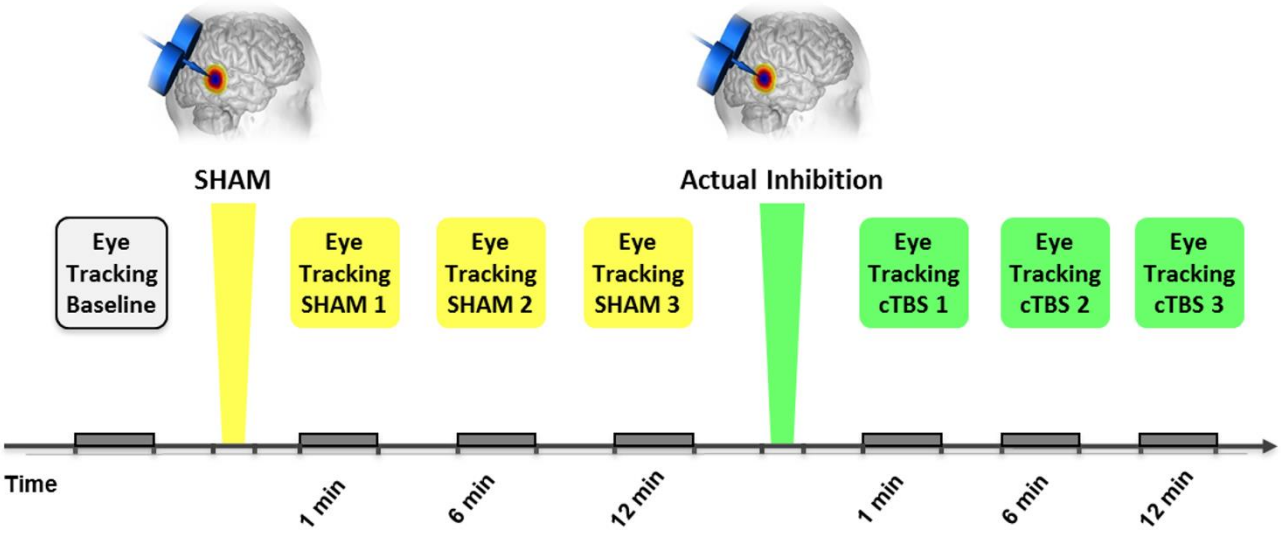


Figure 2. Experimental design 2: Sham–Sham protocol. The white square on the beginning of the time–line indicates the baseline eye-tracking measure. The yellow squares over time indicate each eye-tracking measure performed at the baseline, after the first sham (1 min, 6 min and 12 min) and after the second sham (1 min, 6 min and 12 min).

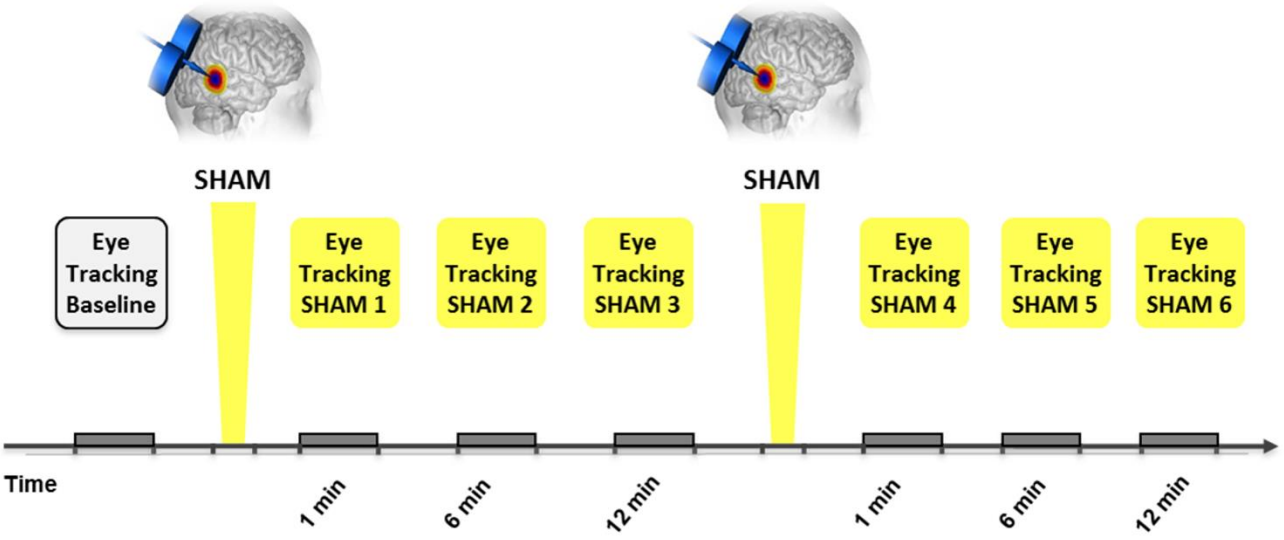


Figure 3. Reduction in the number of fixations to the eyes after the cTBS applied to the right pSTS. (**A**) Examples of the close–up eye-tracking recordings obtained from four healthy volunteers before (yellow) and after (green) the cTBS administered over the right pSTS. Each dot represents one fixation during the viewing of the different naturalistic social movies. (**B**) The plot illustrates the significant difference between the normalized values of number of the fixation to the eyes during the viewing of the naturalistic social movies obtained after the sham (yellow dots) and after the cTBS (green dots) administered over the right pSTS ($F_{1,14}$ = 7.97, P = 0.01). The error bars represent the SEM.

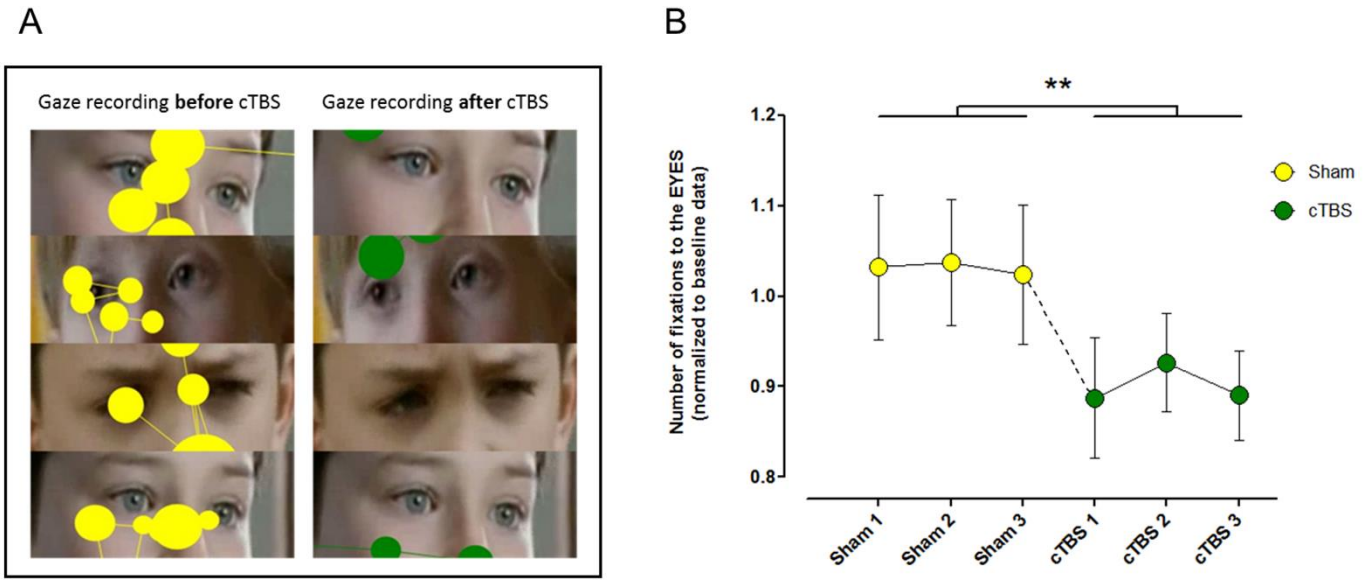
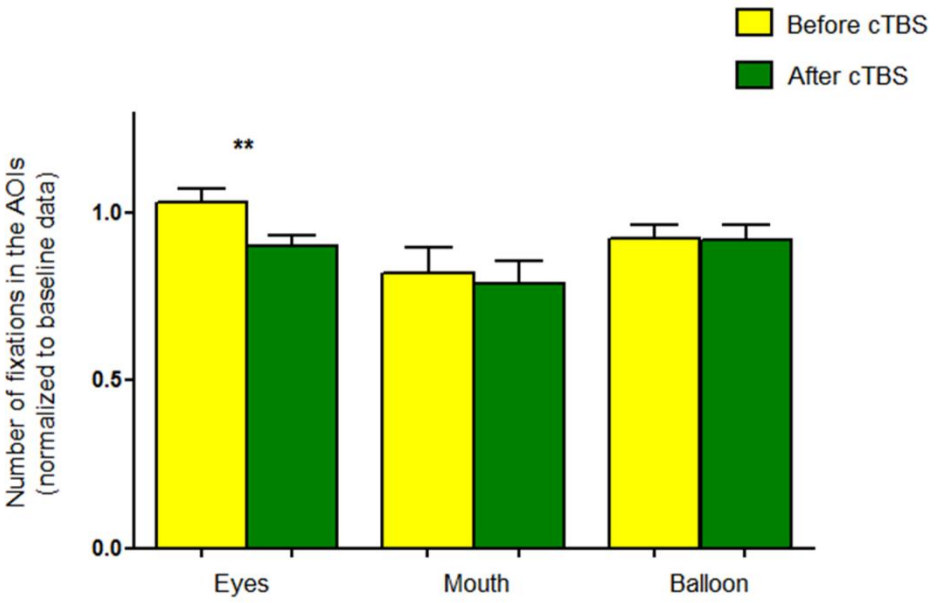


Figure 4. Bar plot showing means of the number of fixations to each AOI before (yellow) and after (green) cTBS. Values are normalized to the baseline data and error bars represent the SEM. ** represents p = 0.01.



Acknowledgments

The study was supported by AP–HP PHRC and Fondation de France grants. A.S. received funding from Fondation Orange. T.P. received funding from the program “Investissements d'avenir” ANR–10–IAIHU–06, Paris Institute of Translational Neuroscience. We thank Michel Siksik for assistance with video work.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest

References

Adolphs R (2003) Cognitive neuroscience of human social behaviour. Nature reviews Neuroscience 4:165-178.

Bestelmeyer PE, Belin P, Grosbras MH (2011) Right temporal TMS impairs voice detection. Current biology : CB 21:R838-839.

Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet MH, Barthelemy C, Mouren MC, Artiges E, Samson Y, Brunelle F, Frackowiak RS, Zilbovicius M (2004) Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. Neuroimage 23:364-369.

Carlin JD, Calder AJ (2013) The neural basis of eye gaze processing. Current opinion in neurobiology 23:450-455.

Duchesnay E, Cachia A, Boddaert N, Chabane N, Mangin JF, Martinot JL, Brunelle F, Zilbovicius M (2011) Feature selection and classification of imbalanced datasets: application to PET images of children with autistic spectrum disorders. Neuroimage 57:1003-1014.

Dzhelyova MP, Ellison A, Atkinson AP (2011) Event-related repetitive TMS reveals distinct, critical roles for right OFA and bilateral posterior STS in judging the sex and trustworthiness of faces. Journal of cognitive neuroscience 23:2782-2796.

Frith CD, Frith U (2012) Mechanisms of social cognition. Annual review of psychology 63:287-313.

Grossman ED, Battelli L, Pascual-Leone A (2005) Repetitive TMS over posterior STS disrupts perception of biological motion. Vision research 45:2847-2853.

Hadjikhani N, Hoge R, Snyder J, de Gelder B (2008) Pointing with the eyes: the role of gaze in communicating danger. Brain and cognition 68:1-8.

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005) Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 45:201-206.

Jones W, Klin A (2013) Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. Nature 504:427-431.

Jones W, Carr K, Klin A (2008) Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-old toddlers with autism spectrum disorder. Arch Gen Psychiatry 65:946-954.

Klein JT, Shepherd SV, Platt ML (2009) Social attention and the brain. Current biology : CB 19:R958-962.

Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D (2002) Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. Arch Gen Psychiatry 59:809-816.

Neggers SF, Langerak TR, Schutter DJ, Mandl RC, Ramsey NF, Lemmens PJ, Postma A (2004) A stereotactic method for image-guided transcranial magnetic stimulation validated with fMRI and motor-evoked potentials. NeuroImage 21:1805-1817.

Nummenmaa L, Passamonti L, Rowe J, Engell AD, Calder AJ (2010) Connectivity analysis reveals a cortical network for eye gaze perception. Cerebral cortex 20:1780-1787.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G (2005a) Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. Brain : a journal of neurology 128:1038-1048.

Pelphrey KA, Singerman JD, Allison T, McCarthy G (2003) Brain activation evoked by perception of gaze shifts: the influence of context. Neuropsychologia 41:156-170.

Pelphrey KA, Morris JP, Michelich CR, Allison T, McCarthy G (2005b) Functional anatomy of biological motion perception in posterior temporal cortex: an FMRI study of eye, mouth and hand movements. Cerebral cortex 15:1866-1876.

Pelphrey KA, Sasson NJ, Reznick JS, Paul G, Goldman BD, Piven J (2002) Visual scanning of faces in autism. J Autism Dev Disord 32:249-261.

Perrett DI, Smith PA, Potter DD, Mistlin AJ, Head AS, Milner AD, Jeeves MA (1985) Visual cells in the temporal cortex sensitive to face view and gaze direction. Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing papers of a Biological character Royal Society 223:293-317.

Philip RC, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC (2012) A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. Neuroscience and biobehavioral reviews 36:901-942.

Pourtois G, Sander D, Andres M, Grandjean D, Reveret L, Olivier E, Vuilleumier P (2004) Dissociable roles of the human somatosensory and superior temporal cortices for processing social face signals. The European journal of neuroscience 20:3507-3515.

Rothwell JC (1997) Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. Journal of neuroscience methods 74:113-122.

Sato W, Kochiyama T, Uono S, Yoshikawa S (2008) Time course of superior temporal sulcus activity in response to eye gaze: a combined fMRI and MEG study. Social cognitive and affective neuroscience 3:224-232.

Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N (2006) Autism, the superior temporal sulcus and social perception. Trends in neurosciences 29:359-366.

Discussion

Les résultats observés dans cette étude indiquent que l'inhibition transitoire du STS postérieur (pSTS) droit a provoqué une diminution du regard vers les yeux chez des sujets volontaires sains lors de la visualisation de vidéos présentant des scènes sociales. Cette diminution du regard vers les yeux n'a pas été observée suite à une stimulation placebo ($F_{1,14} = 7.97$; $P = 0,01$) (**Figure 3**, page 200). Cet effet était spécifique pour les yeux, puisqu'aucun changement dans le pattern de regard n'a été observé concernant le regard vers la bouche ($F_{1,14} = 0,12$; $P = 0,74$) ou vers des objets non-sociaux ($F_{1,14} = 0,005$; $P = 0,94$) (**Figure 4,** page 201). Par ailleurs, chez le groupe de participants ayant eu seulement des stimulations placebo, aucune différence de pattern de regard a été observée, ni pour les yeux ($F_{1,9} = 1,61$; $P = 0,24$), ni pour la bouche ($F_{1,9} = 2,34$; $P = 0,16$) ou pour les objets non-sociaux ($F_{1,9} = 3,30$; $P = 0,10$).

Ces résultats montrent pour la première fois qu'il est possible de changer le pattern de regard par la modulation de l'activité neuronale du STS et intervenir dans le comportement spontané de regard vers les yeux. En effet, en inhibant la région du STS, fortement impliquée dans la perception du regard, chez des sujets volontaires sains, ils ont regardé moins les yeux des personnages lors de la visualisation de vidéos présentant des scènes sociales. Ce changement de comportement de regard ne semble pas être associé à une perturbation du processus de perception visuelle global, puisque des changements n'ont pas été observés concernant d'autres régions de la scène, tel que la bouche des personnages, ou des objets non-sociaux (**Figure 4,** page 201). Pour établir de façon irréfutable la spécificité du lien entre l'inhibition du STS et le changement de comportement observé, une région contrôle doit être investiguée. Cependant, l'absence de changement de pattern de regard suite au protocole au cours duquel les participants ont eu seulement des stimulations placebo suggère fortement que ces résultats sont

effectivement dus à l'inhibition du pSTS droit et ne sont pas associés à un effet placebo ou à la visualisation répétée des vidéos. De plus, l'absence de changement de pattern de regard suite à toutes les stimulations placebo pointe vers une grande stabilité intra-individuelle en ce qui concerne le comportement de regard spontané, ce qui peut être considéré comme une signature individuelle dans le comportement social.

Un certain nombre d'études a utilisé la TMS pour caractériser le rôle du STS dans la perception du mouvement biologique. Il a été montré qu'une TMS inhibitrice appliqué au niveau du STS postérieur altère, de façon transitoire, la capacité de détecter et de discriminer le mouvement biologique sur des animations de points lumineux (Grossman et al., 2005). De plus, une inhibition du STS par la TMS a également entrainé affecté la capacité de juger si un visage est « fiable » ou non (Dzhelyova et al., 2011), ainsi que la capacité à percevoir des changements de direction de regard (Pourtois et al., 2004). Par ailleurs, une étude portant sur la perception sociale auditive a mis en évidence l'impact de la TMS appliqué sur l'aire de la voix sur la reconnaissance de sons vocaux (Bestelmeyer et al., 2011). Cependant, l'implication du STS dans le comportement subtil du regard spontané vers les yeux au cours de la visualisation de stimuli sociaux, vérifiée par une mesure objective tel que l'eye-tracking, n'avait pas encore été montrée.

Cette étude présente deux résultats importants. D'abord, ces résultats contribuent à élucider certains des mécanismes de base de la cognition sociale, en établissant un lien direct entre un comportement très spécifique (le regard vers les yeux) et une région anatomique localisée (le pSTS droit). En effet, de études récentes en IRMf ont montré que le STS postérieur droit est impliqué dans la perception du regard (Hadjikhani et al., 2008; Sato et al., 2008; Nummenmaa

et al., 2010; Carlin and Calder, 2013). Cependant, en raison de l'absence de modèles lésionnels circonscrits à cette région, aucune évidence directe de cette association n'existait vraiment. Ici, la lésion virtuelle produite au niveau le pSTS droit a provoqué une diminution significative et sélective dans la perception du regard, ce qui fournit des évidences directes impliquant le pSTS droit dans ce comportement précis.

De plus, ces résultats montrent qu'il est possible d'interférer sur un comportement clé de la cognition sociale, ce qui ouvre des perspectives intéressantes dans le domaine des troubles psychiatriques. En effet, en perturbant le réseau neuronal du pSTS droit chez des volontaires sains, nous avons artificiellement induit un pattern de regard semblable à celui observé chez les patients avec autisme, qui présentent eux, des anomalies anatomiques et fonctionnelles du STS (Zilbovicius et al., 2006). Un des symptômes clé de l'autisme sont les déficits dans la perception sociale, notamment un manque de préférence par les yeux, qui a été montré dans plusieurs études (Klin et al., 2002; Pelphrey et al., 2002; Jones et al., 2008). Si la stimulation du STS par une TMS excitatrice pourrait changer ce pattern de regard et induire une augmentation du regard vers les yeux chez les personnes avec autisme, des nouvelles perspectives concernant des stratégies d'intervention dans l'autisme pourraient émerger.

ETUDE 3

Article en préparation:

Social functioning in typical developing young adults correlates with rest cerebral blood flow within the STS: an MRI-ASL study

Ana Saitovitch, Elza Rechtman , Hervé Lemaitre, David Grévent, Raphael Calmon, , Nadia Chabane, Anne Philippe, Francis Brunelle, , Nathalie Boddaert, Monica Zilbovicius

Présentation de l'étude

Le traitement de l'information du regard est une étape clé dans le processus complexe des interactions sociales. En effet, le regard d'autrui est traité de façon rapide et préférentielle dans le cerveau de l'observateur. Cette capacité est caractéristique des primates, humains et non-humains, vivant dans des environnements sociaux complexes (Adolphs, 2003). Au cours de l'évolution, la capacité à traiter rapidement les informations du regard, tels que sa direction, a été d'une grande valeur adaptative, permettant la détection immédiate de stimuli biologique relevant dans l'environnement, comme par exemple la présence de prédateurs, ainsi que l'organisation rapide d'une réponse collective. En accord avec cette idée, des données récentes issues d'études expérimentales en psychologie ont montré que la direction du regard est traitée de façon très rapide et déclenche un réflexe de réorientation de l'attention (Langton, 2000).

Le contact visuel avec autrui permet d'inférer sur ses intentions et ses pensées, un mécanisme fondamental pour la survie et l'intégration sociale (Klein et al., 2009). Les yeux de l'autre sont la cible la plus commune de notre regard (Yarbus, 1967). Ce comportement est très adapté, du fait de la grande quantité d'informations véhiculés par les yeux, telles que l'état émotionnel, la cible de son attention ou ses intentions (Emery, 2000). Par ailleurs, regarder quelqu'un dans les yeux a un double objectif : percevoir les informations sociales présentes et les renvoyer en simultané. Cette nature réciproque du partage d'information via le contact visuel est un processus fondamental pour les interactions sociales chez l'homme et est présente dès les premières étapes du développement.

Une préférence pour les yeux en tant que cible privilégié de l'attention est observée très tôt dans le développement, ce qui suggère que cette préférence est un mécanisme clé pour le

développement ultérieur des capacités plus complexes de la cognition sociale (Frith and Frith, 2012). En effet, dès les premières heures de vie les nouveau-nés ont une préférence pour regarder les personnes, et cela persiste au cours du développement. A quatre jours de vie, ils font la différence entre un visage le regardant et un visage regardant ailleurs. A trois mois les bébés regardent plus les yeux que les autres parties du visage (Farroni et al., 2002). Ces résultats montrent que chez l'homme, très tôt dans le développement, il existe un traitement préférentiel des informations sociales, plus particulièrement les informations du regard. Ce traitement préférentiel sera à la base du développement de ce qu'on peut appeler une « expertise sociale », qui aura un rôle fondamental dans le développement subséquent de tout le processus d'interaction social (Frith and Frith, 2012).

Des études en neuroimagerie et en électrophysiologie ont exploré les bases neurales du traitement du regard, et ont mis en évidence de façon consistante l'implication du sillon temporal supérieur (STS). Chez le singe, les enregistrements de neurones individuels ont permis de montrer l'implication du STS dans le traitement de l'information du regard (Perrett et al., 1985). Chez l'homme, les études en neuroimagerie ont largement décrit des activations du STS associés au traitement de l'information du regard (Pelphrey et al., 2005a; Hadjikhani et al., 2008; Sato et al., 2008; Nummenmaa et al., 2010; Carlin and Calder, 2013) et ont mis en évidence une région anatomique très précise au niveau de la partie postérieure du STS (pSTS), notamment à droite, systématiquement impliqué dans la perception du regard. Même si les résultats des études en neuroimagerie fonctionnelle sont assez fiables, dû à l'absence de modèles lésionnels circonscrits à cette région, ainsi qu'à des données sur le fonctionnement du cerveau au repos, il n'existe pas des évidences plus directes de cette association.

L'importance de la perception du regard a été largement décrite, et des méthodes récentes, telles que la méthode d'eye-tracking, permettent de la mesurer de façon objective. Des études en eye-tracking ont mis en évidence de façon robuste des anomalies dans le processus de perception du regard et leur impact sur le comportement, particulièrement dans le cadre des troubles du développement caractérisés par des déficits dans le contact social comme l'autisme (Klin, 2008). En effet, un grand nombre d'études en eye-tracking réalisé chez des personnes avec autisme a décrit des anomalies dans le processus de perception sociale chez ces patients par rapport à des contrôles, notamment un manque de préférence par les informations sociales dans une scène, notamment par les yeux, ainsi qu'une préférence marqué pour des informations non-sociales (Klin et al., 2002; Pierce et al., 2011).

Le traitement cérébral des informations à fort contenu social a été associé au réseau du cerveau social, qui comprend le cortex préfrontal médian (mPFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC), le gyrus frontal inférieur, l'amygdale, l'insula antérieure et le sillon temporal supérieur (STS) (Brothers, 1996; Allison et al., 2000). Par ailleurs, les études sur les bases cérébrales de l'autisme ont mis en évidence des anomalies anatomo-fontionelles dans les régions impliquées dans le traitement de l'information sociale, notamment le STS (Saitovitch et al., 2012).

Globalement, des études de comparaison de groupes (comparant des groupes de patients et des groupes contrôle) ont permis de décrire des caractéristiques comportementales et cérébrales dans un grand nombre de pathologies. Néanmoins, ces études ne permettent pas d'inférer sur les différences individuelles concernant ces caractéristiques. En effet, si nous considérons une probable distribution normale des caractéristiques comportementales et cérébrales dans la

population générale, les différences individuelles peuvent être extrêmement riches pour étudier les liens entre cerveau et comportement.

Des études récentes en neuroimagerie ont exploré la variation normale des performances sociales. Des études réalisées dans la population générale ont mis en évidence un lien entre des traits sous-cliniques d'autisme et des paramètres anatomo-fonctionnels au niveau du STS. En effet, un score plus important de traits autistiques a été associé à une diminution de l'épaisseur de matière grise au niveau du STS droit (Wallace et al., 2012), ainsi qu'à une diminution du volume de matière blanche au niveau du pSTS (von dem Hagen et al., 2011). De plus, une étude en IRMf a montré que les scores de traits autistique chez des adultes sains prédit le degré d'activité corticale en réponse au changement de direction du regard au niveau du STS (Nummenmaa et al., 2012).

Les liens entre les performances individuelles dans la perception sociale et l'activité cérébrale au repos restent méconnus. Afin de mieux caractériser ces liens, nous avons utilisé la méthode d'IRM-ASL (*arterial spin labelling*) pour mesurer le débit sanguin cérébral (DSC) au repos dans l'ensemble du cerveau chez des jeunes adultes sains, et la méthode d'eye-tracking pour quantifier les paramètres de perception sociale. Les deux paramètres ont été mesurés séparément, dans des jours différents. L'objectif de cette étude a été d'investiguer l'existence d'une corrélation entre le fonctionnement du cerveau au repos et des patterns individuels de perception sociale. Par ailleurs, nous avons étudié le lien entre le fonctionnement du cerveau au repos et le comportement social mesuré par les scores de traits autistiques. Malgré des résultats consistants soutenant l'implication du lobe temporal dans ces processus, dans cette étude nous avons utilisé une approche d'analyse de corrélation voxel-par-voxel sur l'ensemble du cerveau

sans hypothèse sur une région a priori. Trente-trois volontaires sains (quatre filles, âge = 22,26 ± 2,78) ont participé à cette étude. Tous les sujets ont eu une IRM pour les mesures du DSC au repos, ainsi qu'un protocole d'eye-tracking présentant des scènes sociales. Tous les sujets ont également rempli le questionnaire *Autism-Spectrum Quotient* (AQ), qui fournit un score de traits autistiques dans la population générale.

Social functioning in typical developing young adults correlates with rest cerebral blood flow within the STS: an MRI-ASL study

Introduction

Processing eye gaze information is a key step to engage social interactions. The gaze of another individual can be rapidly processed in the observer's mind. This ability is characteristic of humans and non–human primates living in complex social environments (Adolphs, 2003). Through evolution, the ability to rapidly process the gaze direction of other individuals would have conferred adaptive value for primates, allowing immediate detection of biologically relevant stimuli in the environment (e.g. predatory animals), and subsequent collective responses to such stimuli. Consistent with this idea, recent experimental studies in psychology have demonstrated that the gaze direction of other individuals is rapidly processed and reflexively triggers an attentional shift (Langton, 2000). Eye contact helps infer the intentions and feelings of the conspecifics, which is crucial for survival and social integrations (Klein et al., 2009). Spontaneous perception and acute analysis of the eye movement is essential for maintaining optimal social relationships throughout the primate lifespan. A person's eyes are normally the single feature within a face that we look at most frequently (Yarbus, 1967). It would make sense to pay attention to the eyes, because they convey a large amount of information, such as a person's emotional or mental state, the focus of their attention, and their social intentions (Emery, 2000). Moreover, looking someone in the eyes serves a dual purpose. Not only does it allow for the receipt of socio-emotional information from the other person, but also it allows for the simultaneous transmission of such information back to them.

This reciprocal nature of information sharing via eye contact is a fundamental process in human social interaction that arises early in development.

The preference for the eyes as a privileged attention target is observed extremely early in the normal development, suggesting that this preference is a core mechanism for the subsequent development of a larger expertise of human social cognition (Frith and Frith, 2012). Indeed, from the very first hours of life, human newborns give preferential attention to people, and this tendency persists during development. At four-days-old, they distinguish a face looking toward them from a face looking away and by three months-old, infants look more at a person's eyes than at other parts of the face (Farroni et al., 2002). These findings demonstrate that, from a very early stage in development, humans exhibit a preferential processing of social information, particularly information conveyed by the eyes. This preferential processing will be the foundation for the development of what may be called a "social expertise", which will play a major role in the subsequent development of all social interaction processes (Frith and Frith, 2012).

Neuroimaging studies have explored the neural basis for gaze processing, and have consistently indicated the involvement of the superior temporal sulcus (STS). Evidence for the STS sensitivity to the eyes comes from a variety of approaches, mainly neuroimaging and electrophysiological studies. In monkeys, single unit recording studies have consistently indicated the involvement of the posterior STS in the process of eye gaze information (Perrett et al., 1985). In humans, neuroimaging studies have largely described STS activation in the processing of eye gaze (Pelphrey et al., 2005b; Hadjikhani et al., 2008; Sato et al., 2008; Nummenmaa et al., 2010; Carlin and Calder, 2013) and have revealed a well–defined

anatomical region within the posterior STS (pSTS), mainly in the right side, consistently implicated in gaze perception. Even though evidence from functional neuroimaging studies are fairly reliable, the lack of lesion models circumscribed to this region, or data on rest brain functioning, prevents a more direct evidence of this association

The processing of socially relevant information in the brain has been associated with the "social brain" network, including the medial prefrontal cortex (mPFC), anterior cingulate cortex (ACC), inferior frontal gyrus, the amygdala, the anterior insula and the superior temporal sulcus (STS) (Brothers, 1996; Allison et al., 2000). Interestingly, studies on the neural basis of autism have described anatomical and functional abnormalities in brain regions implicated in processing social information, mainly within the STS (Saitovitch et al., 2012).

Even though the importance of eye gaze perception on global social interactions has been discussed for a while now, recent technology has allowed measuring it in an objective way. Gaze processing can now be quantified using eye-tracking technology. Eye-tracking studies have allowed a robust and objective link between abnormalities in the processing of eye gaze and its impact on behavior, particularly in developmental disorders characterized by poor social contact and difficulties in social interactions, such as autism (Klin, 2008). Indeed, a great number of studies have described gaze abnormalities in persons with autism when compared to typically developing controls, mainly characterized by a lack of preference for social features in a scene, particularly for the eyes, as well as a marked preference for non-social features (Klin et al., 2002; Pierce et al., 2011).

Although studies comparing groups (controls vs patients) have been able to provide behaviors as well as brain features characteristics of certain pathologies, they have left open the matter of individual differences regarding these behaviors or brain features. Indeed, if we look into it by the prism of a normal distribution, individual differences should offer extremely rich data on the link between brain and behavior.

Recent brain-imaging studies have explored the neural basis of normal variation of social performance. Studies performed in the general population have shown an association between subclinical individual traits of autism and anatomo-functional aspects of the STS. Indeed, higher autistic trait ratings were associated with thinner cortex most in right STS (Wallace et al., 2012) as well as with decreased white matter volume in the posterior STS (von dem Hagen et al., 2011). Furthermore, fMRI showed increased response associated with changes in gaze direction in the posterior STS predicted by scores of autistic traits in typical adults (Nummenmaa et al., 2012).

The relationship between individual social perception performances and resting-state brain activity remains unknown. To address this issue, we used MRI ASL methodology to measure whole brain rest cerebral blood flow (CBF) in young healthy adults. In addition, social perception was quantified using an eye-tracking paradigm of passive visualization of social scenes. Eye-tracking and MRI measures were performed completely separated, in different days. The purpose of the present study was to investigate a putative correlation between whole brain activity at rest and individual patterns on social perception. Furthermore, we aimed to study the correlation between brain function at rest within the STS and social behavior measured by the AQ scores. Although convergent results supporting a temporal lobe

implication in these processes, we here used voxel-by-voxel whole brain correlation approach without any a priori localization hypothesis.

Materials and Methods

Participants: Thirty-three healthy volunteers participated in this study (four women; mean age = 22.3 ± 2.8 years). All participants were right–handed, had normal or corrected–to–normal sight and were free of psychiatric, neurological and general health problems. All participants provided written informed consent in accordance with the Ethical Committee at the Saint Luis Hospital, Paris, France, and the participants were monetarily compensated for their participation in this study.

MRI scans: All participants underwent a 3D T1–weighted FSPGR sequence (TR/TE: 16.4/7.2 ms, flip angle 13°, matrix size: 512 x 512, field of view: 22 x 22 cm, with 228 axial slices at a thickness of 0.6 mm). In addition, perfusion images measuring cerebral blood flow (CBF) at rest were acquired using pulsed continuous arterial spin labelling (ASL) with spiral filling of the K space (TR/TE: 4365/10.5 ms, flip angle: 155°, matrix size: 128 x 128 , field of view: 24 x 24 cm, with 34 axial slices at a thickness of 4 mm). All scans were acquired with a 1.5 Tesla (Signa General Electric) scanner at the Necker Hospital, Paris, France.

Eye-tracking protocol: Eye tracking measures were performed in a different day completely separated from the MRI scans. The study was performed using the Tobii™ T120 Eye Tracker equipment consisting of a 17–inch TFT monitor with a resolution of 1280 × 1024 pixels, from which the stimuli were presented, and gaze behavior was simultaneously recorded. The eye-tracking system was completely non–invasive with little indication that the eye movements

were being tracked and with no artificial constraints of the head or body movements. The system tracked both eyes to a rated accuracy of 0.5 degrees with a sampling rate of 60 Hz. The Tobii™ equipment was connected to an HP Pavillon dv6 laptop.

The participants were individually tested and were seated facing the eye-tracking monitor at a distance of approximately 60 cm; the experimenter sat next to the participant to control the computer without interfering with the viewing behavior. A calibration test consisting of five registration points was performed before each set of stimuli. The calibration test was repeated if one of the five points was not valid. The participants were instructed that they would see a sequence of movie fragments and were asked to simply watch them. Stimuli creation, calibration procedures and data acquisition and visualization were performed using the Tobii Studio™ Software.

Stimuli: A total of six, 10 sec movie fragments displaying social scenes with actors engaged in peer-to-peer interactions *(Le Petit Nicolas®)* were selected from a commercial film and assembled together, creating a final movie of 60 sec. Areas of interest (AOIs) were selected around the eyes of the characters in each movie fragment. The number of fixations in each AOI, recorded by Tobii Studio™ Software, were pooled for the whole movie, providing a total number of fixations to the eyes.

Autism-Spectrum Quotient: In order to have an objective measure of social functioning, Autism-Spectrum Quotient (AQ) questionnaire was collected from all participants. This self-administrated scale intents to identify the degree to which any individual adult of normal IQ may have “autistic traits” (Baron-Cohen et al., 2001). The AQ consists of 50 items, each of

which is in a forced choice format, assessing personal preferences and habits. Subjects rate to what extent they agree or disagree with the statements. Responses considered in line with autistic traits are scored 1, while the other ones are scored 0. For approximately half the items an ‘‘agree’’ response is in line with autistic traits (e.g. item 23: ‘‘I notice patterns in things all the time’’); for the other half a ‘‘disagree’’ response is indicative of an autistic trait (e.g. item 11: ‘‘I find social situations easy’’). All the item scores are summed and the higher the AQ score is, the higher is the presence of autistic traits.

Data processing and treatment: Structural T1-weighted and ASL images were analyzed using SPM8 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) implemented in Matlab (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). Briefly, structural T1 images were segmented into grey matter, white matter and cerebrospinal fluid using the VBM8 toolbox (http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/). The ASL images were co-registered to the corresponding native grey matter images and spatially normalized to the MNI space using the deformation matrices from the segmentation process. The resulting ASL images were smoothed using an isotropic Gaussian filter of 8 mm.

Statistical analyses:

Whole brain correlation analyses were performed between the smoothed and normalized ASL images and the number of fixations to the eyes using the framework of the general linear model within SPM8. The analyses were constrained to gray matter tissue only by thresholding the mask of analysis to 50% of the mean grey matter image of our sample. P values were set to 0.05 Family Wise Error (FWE) corrected for multiple comparisons.

Since our hypothesis was that eye perception is on the base of social behavior, we wanted to see, among the brain regions implicated in eye perception those which would also be implicated in social behavior. Therefore, we performed a second correlation analysis between the smoothed and normalized ASL images and the individual AQ scores within a mask consisted of the statistical map from the previous analysis set to $p < 0.001$ uncorrected (uncor). For this analysis, P values were set to 0.05 uncorrected.

Results

Whole brain analyses showed a significant positive correlation ($p < 0.05$ FEW corrected) between number of fixations to the eyes, measure by eye-tracking, and cerebral blood flow at rest, measured by ASL, in the right temporal region (Table 1; Figure 1). Participants who looked more to the eyes of characters during the passive visualization of the social movies, were the ones who had significant higher cerebral blood flow at rest in the right temporal region (Figure 2).

Analyses performed within the thresholded statistical map from the first analyses showed a significant negative correlation between social behavior scores, measured by AQ questionnaire, and cerebral blood flow at rest in the left superior temporal region (-57 ; -25.5 ; 16.5). Participants with higher AQ scores, i.e. those presenting more autistic traits, where the ones presenting lower cerebral blood flow at rest within this region.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the association between rest-CBF and social perception in healthy young subjects. The findings showed regionally

specific rest-CBF in healthy young subjects to be correlated with social function. Indeed, whole brain analyses showed that rest CBF within the right STS correlate with the number of fixations to the eyes in healthy young volunteers. Participants who looked more to the eyes of characters during passive visualization of naturalistic social movies were those who presented higher rest CBF values within the right STS. Eye-tracking and MRI measures were performed separately, in different days. The findings suggest that resting brain activity within the STS is associated with social performances.

The implication of the STS in eye perception has been established by several fMRI studies. Indeed, STS activation is observed when subjects perceive gaze (Allison et al., 2000), but also when they perceive changes in gaze direction (Sato et al., 2008; Engell et al., 2010) and, furthermore, when they analyze these changes as being congruent or incongruent to a target (Pelphrey et al., 2003). In addition, association between AQ scores and anatomo-funcitonal characteristics of the STS have been previously explored by neuroimaging studies, showing that a higher AQ score is associated with lower white matter volume within the STS (von dem Hagen et al., 2011). It has also been shown that AQ scores are linked to the level of cortical response within the STS following the perception of changes in gaze direction (Nummenmaa et al., 2012).

In addition, correlation between AQ scores and rest CBF within regions implicated by previous analysis in social perception (represented by the number of fixations to the eyes) showed trend level results at the left superior temporal region. If we consider higher AQ scores as a measure of “severity” of autistic traits in the general population, these results are in line with results from the autistic population. Indeed, a study carried out with 45 children with autism

has shown a significant negative correlation between severity of autistic symptoms, measured by the ADI-R (*autistic diagnosis interview – revised*), and rest CBF within the left superior temporal gyrus (Gendry Meresse et al., 2005).

In this study we have shown an association between brain functioning ate rest and social functioning, non-task related, suggesting that an individual functional brain signature is associated to an individual social behavior signature, such as looking to the eyes. Our finding of a neural signature of human eye gaze perception bears direct implications for the neurobiological mechanisms underpinning impaired social experiences and behaviors in neurodevelopmental disorders, mainly in autism spectrum disorder.

Figure and Tables

Table 1

Whole brain results of correlation between scores of eye perception, measured by eye-tracking, and cerebral blood flow at rest, measured by ASL ($p < 0.05$ FWE corrected)

Cluster-level		Peak-level					
KE	PFWE-corr	T	(Z)	P_{cor}	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
492	**0.070**	**5.92**	**4.81**	**0.008**	**51**	**-25**	**-22**
241	**0.252**	**5.50**	**4.56**	**0.022**	**58**	**-30**	**-9**
80	0.612	4.82	4.13	0.109	30	14	4
709	0.026	4.63	4.00	0.166	-8	11	49
134	0.454	4.63	4.00	0.167	-2	-16	33
900	0.012	4.45	3.88	0.241	-4	39	21
80	0.612	4.36	3.82	0.287	-56	-27	10
117	0.499	4.18	3.70	0.395	57	-12	-11

Figure 1

Results of correlation between scores of eye perception, measured by eye tracking, and rest CBF, measured by ASL-MRI on MNI render of the mean wmT1 images from the 33 subjects of this study. P < 0.001 unc, with cluster size superior to 80 voxels.

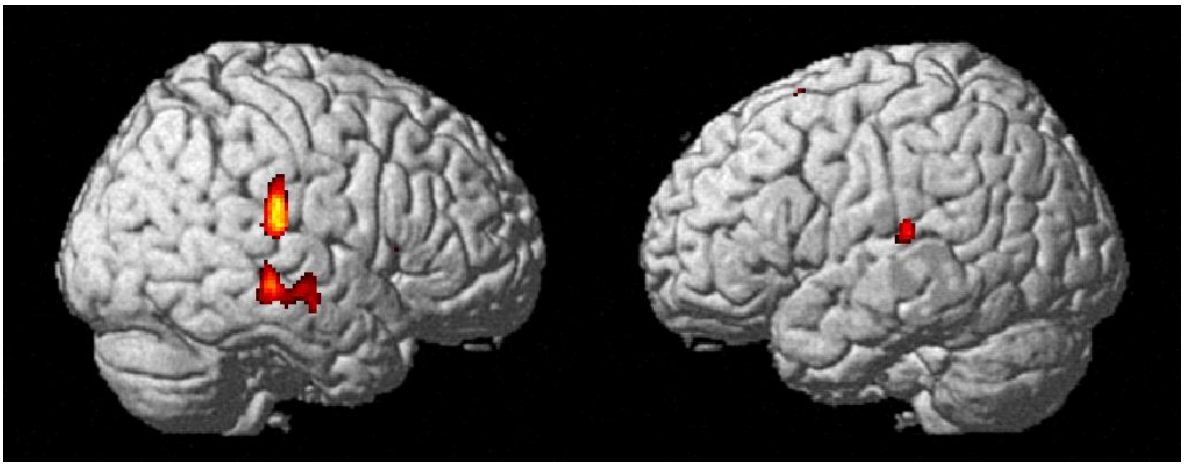
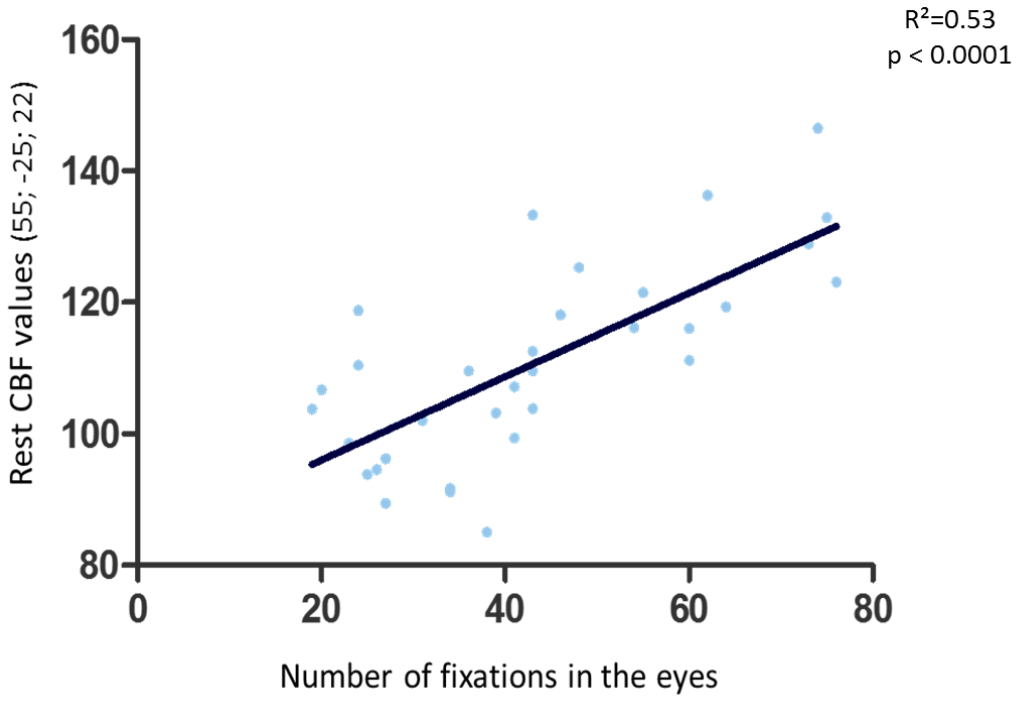


Figure 2

Plot from the results of correlation analysis between number of fixations to the eyes and rest CBF values (ml/dl/min) at coordinates 56, -12, -3. P < 0.05, FWE cor.



Discussion

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude ayant comme objectif d'investiguer l'association entre DSC au repos et les paramètres de perception sociale chez des jeunes adultes volontaires sains. Des analyses portant sur l'ensemble du cerveau ont mis en évidence une corrélation positive significative entre les mesures du DSC au repos et la perception du regard au niveau du STS droit (**Figure 1**, page 224). Les participants qui regardaient le plus les yeux lors de la visualisation de scènes sociales ont été ceux qui présentaient un DSC plus important au niveau du STS droit, les mesures d'eye-tracking et l'IRM étant réalisées dans des jours différents (**Figure 2**, page 225). Ces résultats suggèrent que, même chez des jeunes présentant une cognition globale intacte, l'activité du cerveau au repos au niveau du STS est associée au niveau de performance sociale.

L'implication du STS dans la perception du regard a été largement décrite dans plusieurs études en IRMf. En effet, une activation du STS est observée non seulement lors que les sujets perçoivent le regard (Allison et al., 2000), mais également lors qu'ils perçoivent des changements dans la direction du regard (Sato et al., 2008; Engell et al., 2010), ainsi que quand ils doivent analyser ces changements en congruents ou incongrues par rapport à l'apparition d'une cible (Pelphrey et al., 2003). Par ailleurs, une association entre les scores au AQ et des caractéristiques anatomo-fonctionnelles au niveau du STS ont été précédemment décrites par des études en neuroimagerie. En effet, des scores élevés au AQ, suggérant la présence plus importante de traits autistiques, ont été associés à une diminution du volume de matière blanche au niveau du STS (von dem Hagen et al., 2011). De plus, ces scores prédisent le degré d'activité corticale en réponse au changement de direction du regard au niveau du STS (Nummenmaa et al., 2012).

Dans cette étude, nous avons mis en évidence une association entre le fonctionnement cérébral au repos et le fonctionnement social, par des mesures indépendantes. Les résultats suggèrent qu'une signature individuelle au niveau du fonctionnement cérébral pourrait être liée à une signature comportementale au niveau social, tel que le regard vers les yeux. Ces résultats de l'existence d'une signature neurale individuelle de la perception sociale présente des implications importantes pour la compréhension des mécanismes neurobiologiques soutenant les anomalies dans les interactions sociales et dans le comportement social observés dans les troubles du développement, notamment l'autisme.

ETUDE 4

Article en préparation:

Brain and behavioral signatures for social perception deficits in children with autism: implication of the STS

Ana Saitovitch, Elza Rechtman , Hervé Lemaitre, David Grévent, Raphael Calmon, , Nadia Chabane, Anne Philippe, Francis Brunelle, , Nathalie Boddaert, Monica Zilbovicius

Présentation de l'étude

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont un trouble neuro-développemental sévère, caractérisé notamment par des déficits dans les interactions sociales. Depuis plusieurs années l'étude des bases neurales des TSA a bénéficié des avances des méthodes de neuroimagerie. Ainsi, des études réalisées avec différentes méthodes d'imagerie cérébral ont mis en évidence de façon consistante des anomalies anatomo-fonctionnelles au sein du cerveau social dans l'autisme, notamment au niveau du sillon temporal supérieur (STS) (Zilbovicius et al., 2006).

Au niveau anatomique il a été montré chez des personnes avec autisme une diminution du volume de matière grise au niveau du STS, ainsi qu'une diminution de la connectivité anatomique et fonctionnelle du STS avec d'autres régions du cerveau (Zilbovicius et al., 2006). Au niveau fonctionnel, des anomalies ont également mises en évidence au niveau du STS. Ainsi, des études utilisant les méthodes de tomographie par émission de positons (TEP) et *single photon emission computed tomography* (SPECT) ont montré une hypoperfusion au repos au niveau du STS chez des enfants avec autisme (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000). De plus, un grand nombre d'études en imagerie fonctionnelle (IRMf) a montré des anomalies dans le fonctionnement cérébral au cours de la réalisation de tâches sociales, particulièrement au niveau du STS (Philip et al., 2012; Saitovitch et al., 2012).

Au cours des vingt dernières années, le rôle majeur du STS dans le traitement des informations à contenu social a été mis en évidence. En effet, son implication a été largement décrite dans des processus allant de la perception d'indices sociaux jusqu'aux processus plus complexes de la cognition sociale (Allison et al., 2000; Zilbovicius et al., 2006). Plus particulièrement, les résultats des études en IRMf ont pu montrer l'implication du STS dans la perception du regard

(Zilbovicius et al., 2006). Ce comportement clé est fortement compromis dans l'autisme. En effet, le signe clinique le plus important de l'autisme est la présence d'anomalies dans le contact visuel, très tôt dans le développement, ainsi que des difficultés dans l'interprétation des informations du regard (Klin et al., 2002a).

Au cours des dix dernières années, la méthode d'eye-tracking a contribué à une meilleure caractérisation de ces anomalies de la perception sociale dans l'autisme. Cette méthode permet d'analyser de façon objective le pattern de regard au cours de la visualisation de stimuli ou au cours de la réalisation de tâches cognitives (Boraston and Blakemore, 2007). Des études portant sur la visualisation de scènes sociales ont montré chez des enfants et adultes avec autisme une préférence par des informations non-sociales, telles que les détails physiques de la scène, ainsi qu'un manque de préférence par les informations sociales présentées, notamment un manque de préférence par les yeux (Klin et al., 2002a; Jones et al., 2008; Pierce et al., 2011).

Dans la présente étude, nous avons investigué les différences individuelles de la perception sociale chez des enfants avec autisme, mesuré par la méthode d'eye-tracking. Les paramètres individuels de la perception sociale ont été mis en corrélation avec les mesures de débit sanguin cérébral (DSC) au repos. Les mesures du DSC au repos, réalisées classiquement par la méthode TEP, peuvent maintenant être réalisées en IRM par la séquence *arterial spin labelling* (ASL), avec l'avantage de ne pas demander l'injection de produit radioactif.

Nous avons d'abord investigué la présence des anomalies de la perception sociale chez l'échantillon d'enfants avec autisme participant à cette étude en comparant les paramètres du regard de ce groupe à un groupe d'enfants contrôle. Ensuite, nous avons réalisée des analyses de corrélation entre le nombre de fixations dans les yeux et la sévérité des symptômes

autistiques, mesuré par l'ADI-R (*autistic diagnosis interview-revised*) (Lord et al., 1994). Enfin, nous avons réalisé des analyses de corrélation sur l'ensemble du cerveau entre les images ASL et le nombre de fixations dans les yeux, ainsi qu'entre les images ASL et les scores de l'ADI-R. Même si différentes études soutiennent fortement des anomalies des lobes temporaux dans l'autisme, dans cette étude nous avons utilisé une approche d'analyse de corrélation voxel-par-voxel sur l'ensemble du cerveau sans hypothèse sur une région a priori.

Seize enfants avec autisme (4 filles, âge = 4,6 ± 2,4 ans) et huit enfants contrôle (5 filles, âge = 10,6 ± 4,9 ans) ont participé à l'étude en eye-tracking. Seulement les enfants avec autisme ont participé à la participé à l'étude en IRM-ASL et tous les enfants ont été prémédiqués pour la réalisation de l'IRM, avec un protocole de prémédication standard (pentobarbital par voie rectale, 7.5 mg/kg). L'évaluation de la variabilité des symptômes autistiques a été faite à l'aide de l'ADI-R. Cet outil est basé sur trois scores ayant chacun un seuil diagnostic. Le score B quantifie les déficits dans les interactions sociales ; le score C est composé de deux sous-scores qui quantifient les déficits dans la communication verbale (Cv) et non-verbale (Cnv) ; le score D quantifie les comportements répétitifs et stéréotypés. Chaque item de l'ADI-R est coté zéro si le symptôme est absente ou ne peut pas être évalué ou 3 si le symptôme est fortement présent. De ce fait, un enfant qui ne parle pas aura 0 sur le sous-score Cv, ce qui impliquera un score global plus faible par rapport à un enfant qui a des capacités verbales, ce qui n'est pas forcément vrai. Ainsi, les analyses de corrélations dans cette étude ont été réalisées avec le score modifié de l'ADI-R, qui exclue le sous-score Cv (Gendry-Meresse et al., 2005).

Brain and behavioral signatures for social perception deficits in children with autism: implication of the STS

Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is an early and severe neurodevelopmental disorder, mainly characterized by impairments in social interactions. For several years now, the study of the neural basis of ASD has beneficiated from advances in neuroimaging methods. Studies using different neuroimaging methods have consistently shown abnormalities within the social brain network in patients with ASD, particularly within the superior temporal sulcus (STS) (Zilbovicius et al., 2006). Indeed, it has been shown that patients with autism present decreased grey matter volumes within the STS (Boddaert et al., 2004; McAlonan et al., 2005; Hadjikhani et al., 2006; Greimel et al., 2013), as well as abnormal anatomical and functional connectivity between the STS and other brain regions (Barnea-Goraly et al., 2004; Jeong et al., 2011; Poustka et al., 2012).

Studies investigating brain functioning have also shown abnormalities within the STS in autism. At rest, positon emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) investigations have shown a temporal hypoperfusion in children with autism compared to controls (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000; Duchesnay et al., 2011). Furthermore, a large number of functional MRI (fMRI) studies has shown abnormalities during performance of social tasks, mainly concerning social brain regions, particularly the STS (Boddaert et al., 2003; Gervais et al., 2004; Pelphrey et al., 2005).

For the last two decades, the major role of the STS in the processing of socially relevant information have been consistently established, from the perception of social cues to more complexes social cognition processes (Saitovitch et al., 2012). Particularly, results from fMRI studies have shown that STS is highly implicated in the perception of eye gaze (Nummenmaa and Calder, 2009; Pelphrey et al., 2011). Interestingly, this key behavior is severely impaired in autism spectrum disorders. Indeed, the most clinically relevant sign from autism, from very early in the development of the disorder, is the presence of abnormalities in eye contact and in the use of eye gaze information (Klin et al., 2002a).

In the last decade, eye-tracking methodology has contributed to a better characterization of the social perception deficits in autism. This methodology allows to objectively analyzing gaze pattern during the viewing of naturalistic situations or during the performance of cognitive tasks. Studies with adults and children with ASD during visualization of naturalistic social scene have shown that they manifest preference for non-social information, such as physical details of the environment, rather than for the social information presented, such as face and particularly the eyes of characters (Klin et al., 2002b; Pierce et al., 2011).

In the present study, we aimed to investigate putative individual differences in social perception in children with autism, measured by eye-tracking. Individual social perception parameters were correlated with rest cerebral blood flow (CBF). Previously measured with PET, rest CBF can now be measured using arterial spin labelling MRI (ASL-MRI), which has the advantage of not requiring injection of radioactive product.

To test our hypothesis, we first investigated the presence of social perception abnormalities in the population of children with autism participating in this study by comparing gaze parameters to eyes between the group of children with autism and a group of control children. We then performed whole brain between the smoothed and normalized ASL images and the number of fixations to the eyes. Finally, we performed whole brain correlation analysis between the smoothed and normalized ASL images and the ADI-R scores. Although we and others have reported convergent results supporting a temporal lobe abnormalities in autism, we here used voxel-by-voxel whole brain correlation approach without any a priori localization hypothesis.

Participants

Sixteen children with ASD (four girls, mean age = 5.0 ± 2.3 years old) and eight control children (five girls, mean age = 10.6 ± 4.9 years old) participated in this study (Table 1). Children with autism were diagnosed according to the DSM-IV and ADI-R criteria for autism. The study was performed in accordance with ethical and legal guidelines. Necker Hospital Ethics Committee approved the study and all children had written informed consent of their parents to participate.

Clinical assessment/variability

The autistic syndrome variability was evaluated with the ADI-R algorithm. This is a semistructured investigator-based interview. This questionnaire is based on three scores with diagnostic thresholds. Each score contains four items. Score B quantifies impairment in social interaction, score C quantifies impairment in communication with a verbal subscore (CV) and

a non-verbal subscore (CnV), and score D quantifies restricted, repetitive, and stereotyped patterns of behavior and interests. Because each item is scored from zero (the symptom is absent or cannot be assessed) to three (the symptom is strongly present), a child who does not speak at all scores 0 on the CV score and earns a lower global ADI-R score (less severe autism) than a child able to speak with some verbal communication abnormalities. Therefore, our correlation analysis was based on a modified global ADI-R (mADI-R) score which excluded the CV subscore (Gendry-Meresse et al., 2005).

Stimuli and Settings

Eye-tracking

Eye tracking measures were performed using Tobii T120 Eye Tracker equipment consisting of a 17-inch TFT monitor of 1280 × 1024 pixels resolution, on which stimuli were presented and from which gaze behavior was recorded simultaneously. The eye-tracking system is completely non-invasive with little indication that eye movements are being tracked, and artificially constrain head or body movements are not required. The system tracks both eyes to a 0.5 degrees rated accuracy with 60 Hz sampling rate. The Tobii equipment was connected to a HP Pavillon dv6 laptop.

Participants were tested individually and were seated facing the eye-tracking monitor at a distance of approximately 60 cm. A five-point calibration scheme, presenting a red point or cartoon animations, was performed before each set of stimuli. Calibration routine was followed by verification and was repeated if not valid. Participants were asked to watch the

movies and no further instruction was provided. Stimulus creation, calibration procedures, data acquisition and visualization were performed using the Tobii Studio™ Analysis Software.

Stimuli

Six movie fragments displaying social interaction of 10 seconds each, taken from the commercial film “Le Petit Nicolas” ™, were used in this study (Figure 1). Gaze patterns were analyzed with dynamic Area of Interest (AOI) allowing "frame by frame" measurements throughout the film. AOIs were defined around the regions and the number of fixations in each AOI was pooled for the whole film, providing a total number of fixations to the eyes per participant. A fixation event was defined as such when gaze was established in a visual angle of less than 0.5 degrees for at least 100 milliseconds.

MRI scans

Only children with autism participated in the MRI part of the study. Children underwent a 3D T1–weighted FSPGR sequence (TR/TE: 16.4/7.2 ms, flip angle 13°, matrix size: 512 x 512, field of view: 22 x 22 cm, with 228 axial slices at a thickness of 0.6 mm). In addition, perfusion images measuring cerebral blood flow (CBF) at rest were acquired using pulsed continuous arterial spin labelling (ASL) with spiral filling of the K space (TR/TE: 4365/10.5 ms, flip angle: 155°, matrix size: 128 x 128 , field of view: 24 x 24 cm, with 34 axial slices at a thickness of 4 mm). All scans were acquired with a 1.5 Tesla (Signa General Electric) scanner at the Necker Hospital, Paris, France. All children were sleeping, following standard premedication protocol (pentobarbital rectal application 7.5 mg/kg).

Data processing

Image processing was performed using Statistical Parametric Mapping (SPM8) (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). Structural images were segmented into gray matter (GM), white matter (WM), and CSF using the VBM8 toolbox (http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/). Pediatric template was created with "Template-O-Matic" from the NIH database (http://dbm.neuro.uni-jena.de/software/tom/). ASL images were co-registered to their corresponding GM native images and spatially normalized to the MNI space using the deformation matrices from the segmentation process. The resulting images were smoothed using a Gaussian filter of 10 mm in order to improve the signal / noise ratio and to compensate to interindividual anatomical variability.

Statistical analyses

Eye-tracking study

Data were analyzed using the Tobii Studio™ Analysis Software. The number of fixations to the eyes was calculate for each participant. A t-test was performed to compare means of the number of fixations to the eyes for the group of children with autism and the control group. In addition, number of fixations to the eyes was correlated with ADI-R scores.

MRI-ASL study

Whole brain correlation analyses was performed between the smoothed and normalized ASL images and the number of fixations to the eyes using general linear model framework within SPM8. The analyses were constrained to gray matter tissue only by thresholding the mask of

analysis to 80% of the mean grey matter image of our sample. P values were set to 0.001, uncorrected.

Results

Eye-tracking study

Statistical analysis showed a significant decrease in the number of fixations to eyes in children with autism compared to control children during passive visualization of social scenes (*p = 0,004*) (Figure 2). No significant correlation was found between number of fixations to the eyes and ADI scores.

MRI-ASL study

Whole brain analyses showed a significant positive correlation ($p < 0.001$ unc) between number of fixations to the eyes, measure by eye-tracking during passive visualization of social scenes, and cerebral blood flow at rest, measured by ASL, in the right temporal region (see Table 2 and Figure 3). Children who looked more to the eyes of characters during passive visualization of the social scenes, were those who had significant higher cerebral blood flow values at rest within the right temporal region (Figure 4).

Discussion

The goal of this study was to investigate a putative correlation between social behavior (number of fixations to the eyes) and brain functioning (rest CBF values) in children with ASD,

with first confirming the presence of social perception abnormalities in our sample population.

Results from the eye-tracking study have shown that the children with autism participating in this study presented social perception deficits, characterized by a smaller number of fixations to the eyes of characters during passive visualization of social scenes then control children (Figure 5). In addition, results from the MRI study have shown a significant positive correlation between number of fixations to the eyes of characters and rest CBF values within the right temporal regions: children who looked more to the eyes of characters during passive visualization of social scenes were those who, while asleep during MRI assessment, presented higher rest CBF values within these regions.

Although no significant correlation between number of fixations to the eyes and severity of autistic symptoms was found, the data indicate a trend in that direction (Figure 6). Indeed, more fixations to the eyes seem to be associated with lower ADI scores, suggesting that deficits in the behavior of looking to the eyes are related to the degree of the severity of autistic symptoms. The absence of statistically significant results may be due to the small sample size of the study.

Other than the small sample size, another limitation of this study would be the lack of an appropriated control group. Indeed, our sample of control children is not age-matched to the autistic sample and the number of children varies largely among groups.

Previously, fMRI studies have shown abnormalities in brain functioning during performances of social tasks in patients with autism (Saitovitch et al., 2012). However, to our knowledge,

this is the first time that a correlation between abnormalities in social perception in autism is associated with brain functioning abnormalities at rest, completely non-task related. Brain functioning abnormalities at rest have been described in autism in PET and SPECT studies (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000). In addition, a correlation between rest CBF within the temporal regions and autism symptoms severity has also been described (Gendry Meresse et al., 2005).

Recently, a series of studies has explored neural bases of social cognition in the normal brain, by correlating social behavior parameters with anatomical and functional brain parameters. For instance, it has been shown that amygdala volume correlates with the size and complexity of social network in typical adults (Bickart et al., 2011). It has also been shown that de level of functional activity within the STS in response to eye gaze correlates with the score of autistic traits in typical controls, measured by an auto-questioner (Nummenmaa et al., 2012). Indeed, it has been suggested that a concept of "spectrum" exists within normal social functioning, and that it would be correlated with anatomo-fonctional brain parameters, linking a brain "signature" with a behavioral "signature".

We have lately performed a study with healthy adults using arterial spin labelling MRI (ASL-MRI) and eye-tracking in order to investigate functional brain correlates of social behavior. Results of this study have shown the same pattern of correlation between the number of fixations to the eyes during passive visualization of social scenes and rest CBF values within the STS: participants who looked more to the eyes of characters were those who presented higher rest CBF values within the STS.

Currently, we do not have MRI-ASL data on typically developing children. Once this data is available, it will be possible to investigate whether there is a continuum between normal and pathological social perception parameters, i.e. a behavioral signature in social perception crossing the barrier of pathology, followed by a continuum among normal and pathological brain functioning parameters.

Tables and Figures

Table 1. Groups description

	Age (years)	Gender
Children with autism (n = 16)	4,6 ± 2,4	4f / 12m
Controls (n = 8)	10,6 ± 4,9	5f / 3m

Figure 1. Eye-tracking paradigm: six movie fragments displaying social interaction of 10 seconds each, taken from the commercial film “Le Petit Nicolas” ™ were used to study social perception. Areas of interest were defined around the eyes regions and the number of fixations was pooled for the whole film, providing a total number of fixations to the eyes per participant.



Figure 2. Results from comparison of means fixations to the eyes between children with autism and control children. **: $p < 0.01$.

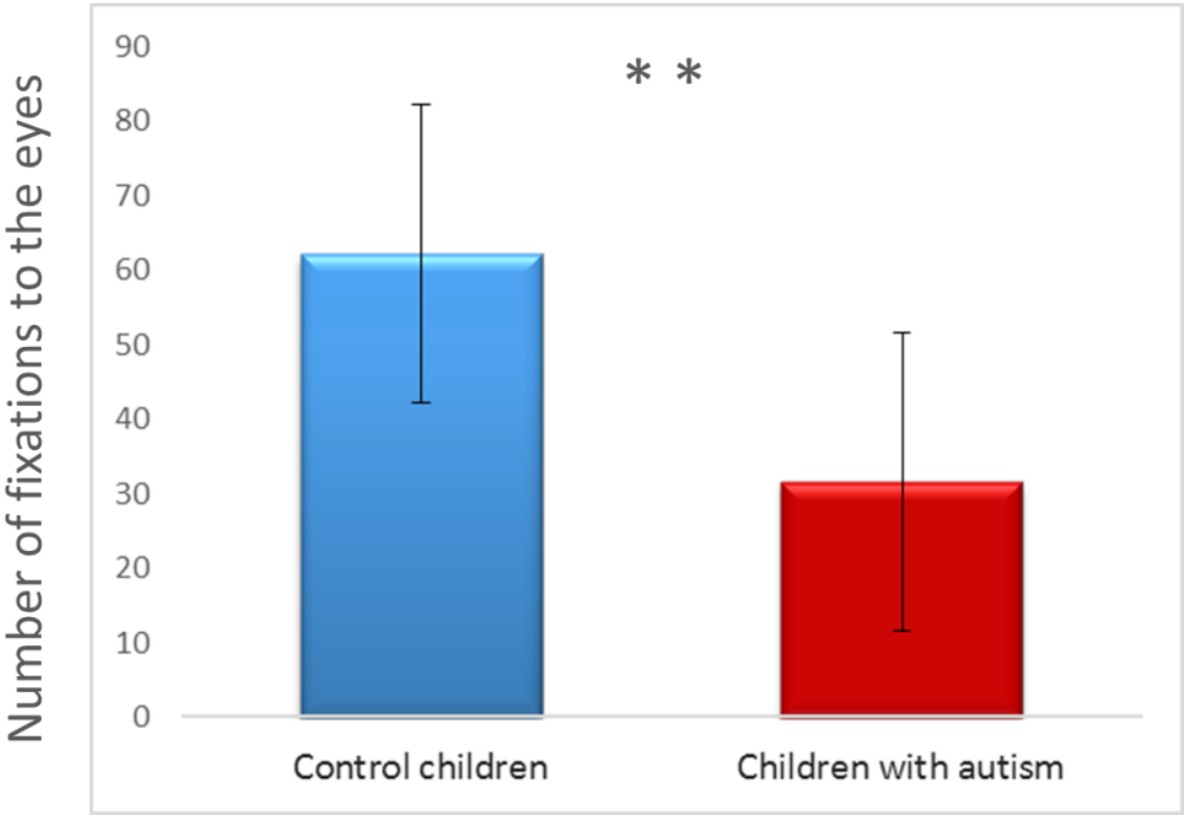


Figure 3. Results of correlation between number of fixations to the eyes, measured by eye tracking, and rest CBF, measured by ASL-MRI on MNI render of the mean wmT1 images from the 16 subjects of this study. 56; -12; -3. P < 0.001 uncor.

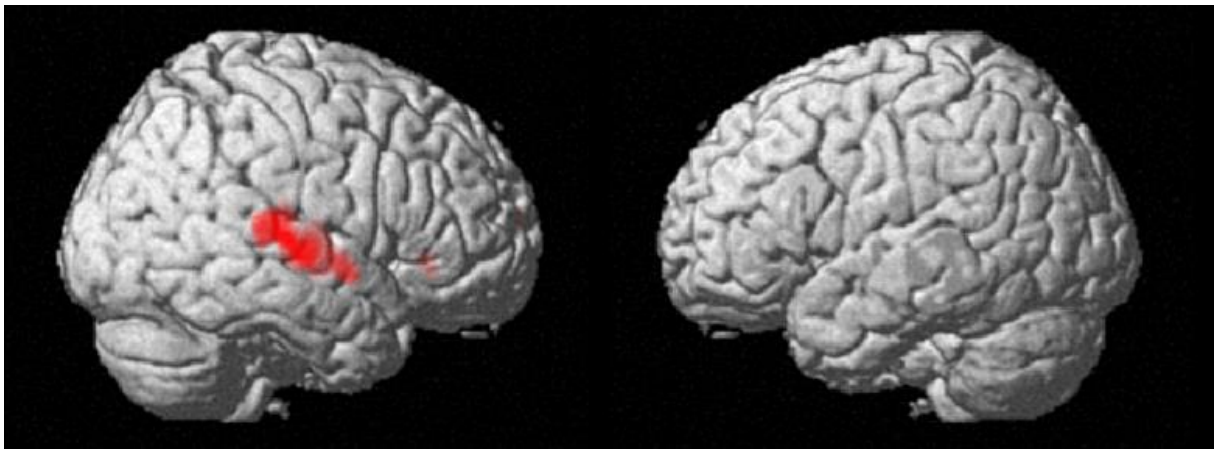


Table 2. Results from comparison of means fixations to the eyes between children with

Cluster-level		Peak-level					
KE	PFWE-corr	T	(Z)	P_{uncor}	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
2566	0.000	3.57	3.98	0.000	56	-12	-3
72	0.314	4.59	3.53	0.000	48	33	-6
18	0.632	4.24	3.34	0.000	15	64	13

Figure 4. Plot from the results of correlation analysis between number of fixations to the eyes and rest CBF values (ml/dl/min) at coordinates 56, -12, -3. P < 0.001, uncor.

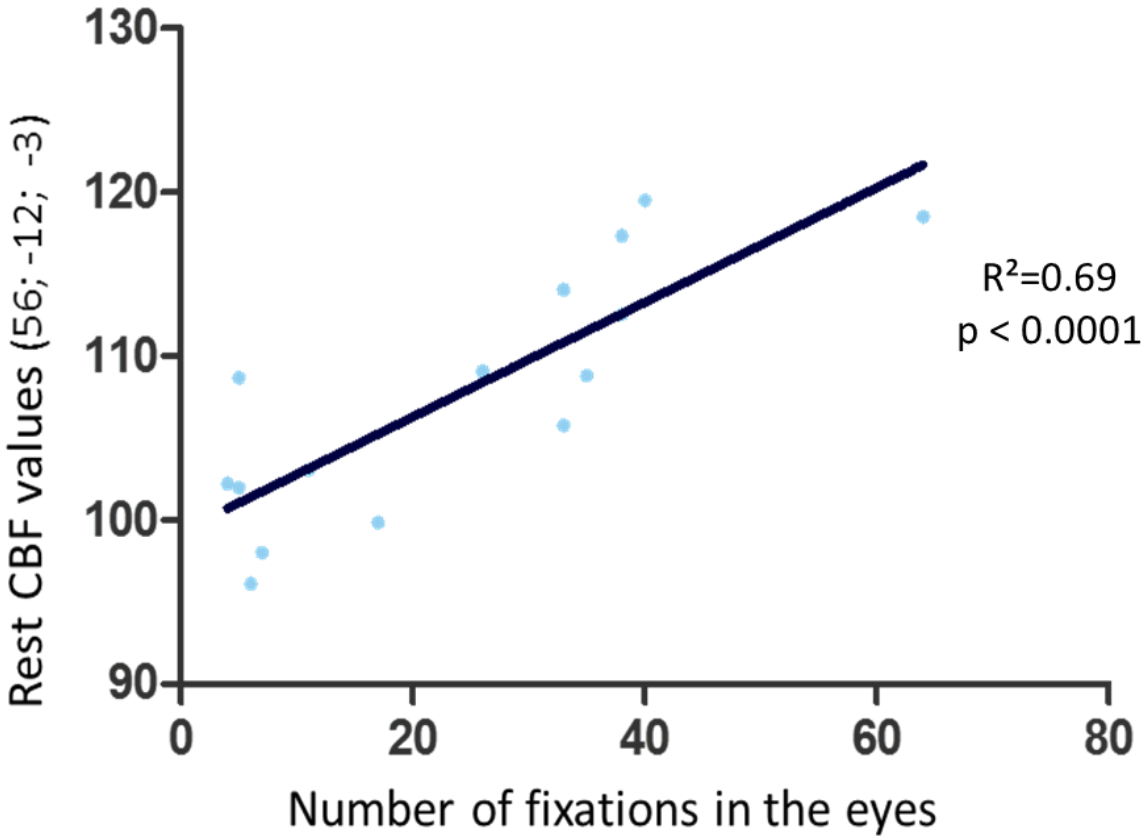


Figure 5. Example of differences in gaze patterns during passive visualization of social scenes.

A) Fixations from a control child. B) Fixations from a child with autism.

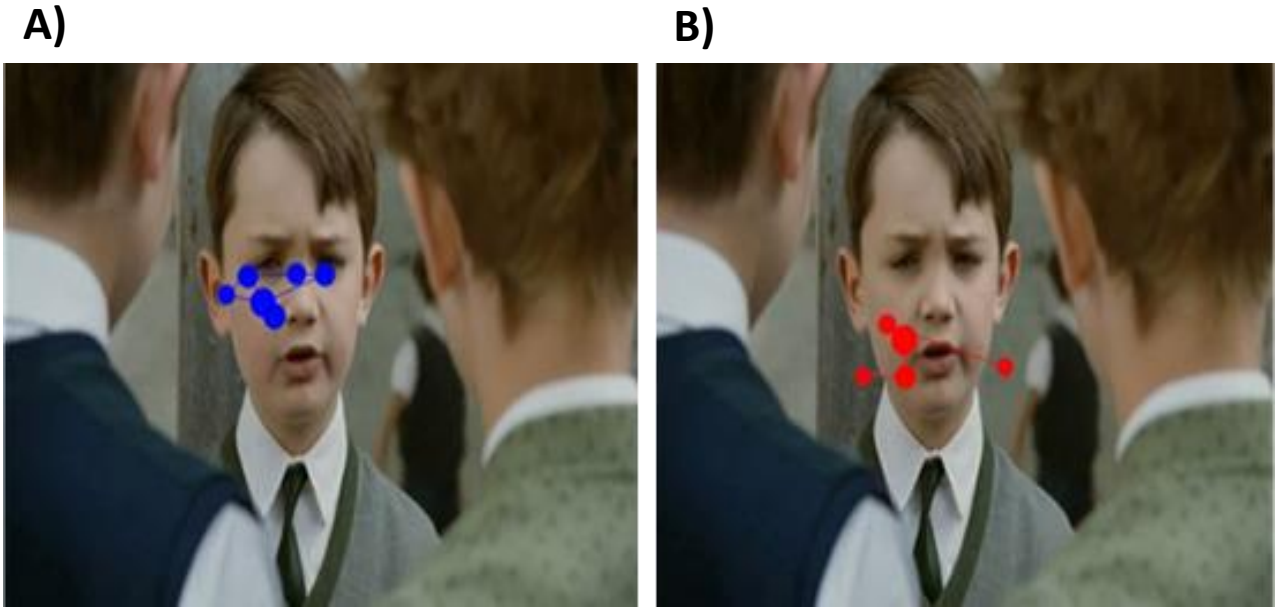
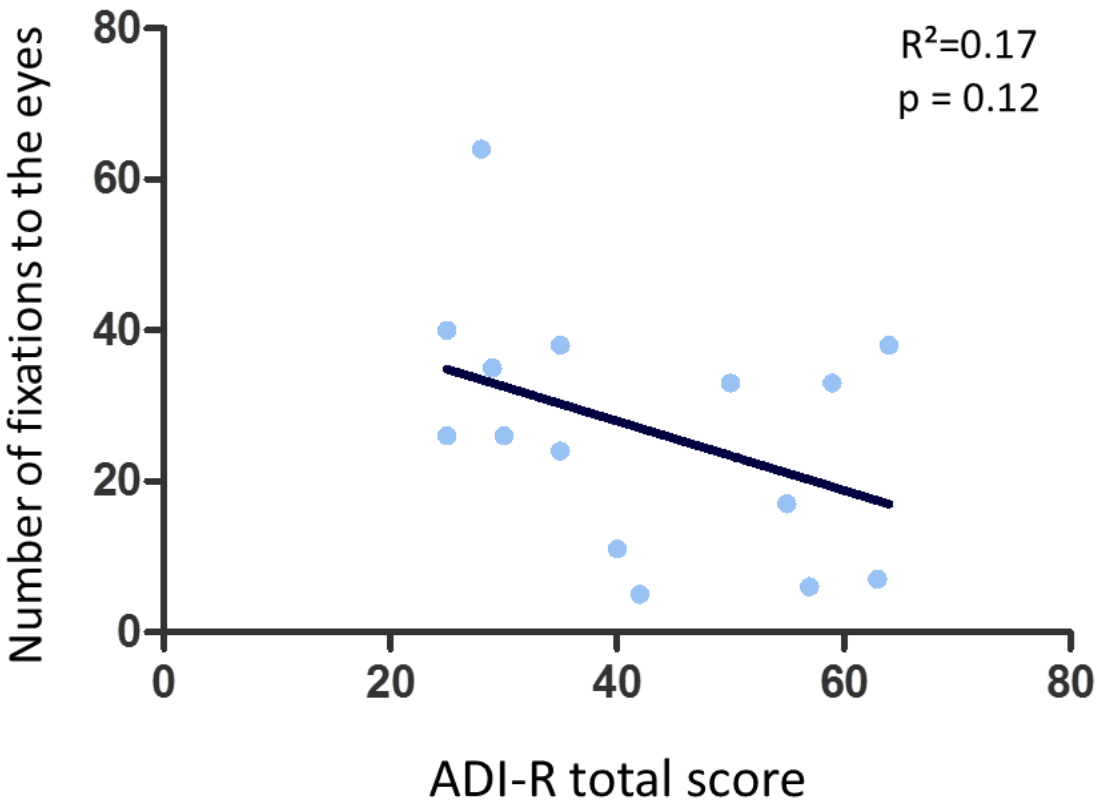


Figure 6. Plot showing tendency of a correlation between ADI-R total scores and number of fixations to the eyes during passive visualization of social scenes in the 16 children with autism participating in this study



Discussion

L'objectif de cette étude a été d'investiguer l'existence d'une corrélation entre la perception sociale (nombre de fixations dans les yeux) et le fonctionnement cérébral au repos (débit sanguin cérébral au repos) chez des enfants avec autisme.

Les résultats de l'étude en eye-tracking ont confirmé la présence d'anomalies de la perception sociale chez les enfants participant à cette étude. Ces anomalies sont caractérisées par une diminution du nombre de fixations dans les yeux des personnages lors de la visualisation de scènes sociales par rapport aux enfants contrôles (**Figure 2**, page 244 ; **Figure 5**, page 247).

De plus, chez les enfants avec autisme une corrélation positive significative entre le DSC au repos et le nombre de fixations dans les yeux au cours de la visualisation de scènes sociales a été montrée au niveau des régions temporales droites ($p < 0,001$, non corrigé) (**Figure 3**, **Tableau 2**, page 245). Les enfants avec autisme qui regardaient plus les yeux des personnages lors de la visualisation des scènes sociales ont été ceux chez qui le DSC au repos était plus élevé dans ces régions (**Figure 4**, page 246).

Nous n'avons pas trouvé une corrélation significative entre le nombre de fixations dans les yeux et le niveau de sévérité de l'autisme. Néanmoins, les données indiquent une tendance vers une corrélation négative : une augmentation du regard vers les yeux serait associé à des scores d'ADI plus faibles, suggérant que les déficits dans la perception social caractérisés par une diminution du regard vers les yeux serait associée à la sévérité des symptômes autistiques (**Figure 6**, page 248). Ces résultats restent tout de même à confirmer sur un échantillon plus important.

Par ailleurs, une limitation de cette étude est également le non-appariement des groupes d'enfants avec autisme et d'enfants contrôles. En effet, une différence d'âge importante est observée entre les deux groupes et le nombre d'enfants dans chaque groupe est très différent. Une différence importante dans le sex-ratio est également présente entre les deux groupes (**Tableau 1**, page 242).

Des études en IRMf ont mis en évidence des anomalies cérébrales chez des personnes avec autisme au cours de la réalisation de tâches sociales (Saitovitch et al., 2012). Des anomalies cérébrales au repos ont également été décrites dans l'autisme par les méthodes de TEP et SPECT (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000; Zilbovicius et al., 2006) . Par ailleurs une corrélation a été montrée entre les DSC au repos au niveau des régions temporales et la sévérité des symptômes autistiques (Gendry Meresse et al., 2005). Cependant, à notre connaissance, il s'agit de la première étude à mettre en lien des mesures indépendantes (non *task-related*) d'anomalies de la perception sociale dans l'autisme et le fonctionnement cérébral au repos.

Dans cette étude, les résultats de l'analyse sur l'ensemble du cerveau ont mis en évidence une corrélation entre le nombre de fixations dans les yeux et le DSC au repos au niveau des régions temporales droites. Aucune corrélation a été observée entre le DSC au repos et la sévérité des symptômes autistiques, mesuré par les scores de l'ADI-R. Ces résultats suggèrent que les mesures des fixations dans les yeux réalisées en eye-tracking lors de la visualisation de scènes sociales sont probablement des mesures plus sensibles et plus objectives que les échelles habituellement utilisées pour quantifier les déficits sociaux dans l'autisme, notamment l'ADI-R.

Récemment, une série d'études a porté sur les bases neurales de la cognition sociale, notamment sur le lien entre des paramètres de comportement social et des paramètres anatomo-fonctionnels du cerveau. Par exemple, il a été montré que le volume de l'amygdale est corrélé à la taille et la complexité des réseaux sociaux chez des adultes sains, un volume plus important étant associé à des réseaux sociaux plus étendus et plus complexes (Bickart et al., 2011). Il a également été montré que le niveau d'activation du STS en réponse à des changements du regard corrèle avec la présence de traits autistiques dans la population générale (Nummenmaa et al., 2012). Ainsi, il a été suggéré que le concept de spectre existerait dans le fonctionnement social normal, et serait corrélé à des paramètres anatomo-fonctionnels au niveau cérébral, associant une « signature » cérébrale à une « signature » comportementale.

Nous avons récemment réalisé une étude chez des adultes sains avec les méthodes d'eye-tracking et d'IRM-ASL cherchant à investiguer des corrélats cérébraux du comportement social. Les résultats de cette étude ont mis en évidence le même pattern de corrélation entre le nombre de fixations dans les yeux lors de la visualisation de scènes sociales et le DSC au repos au niveau du STS droit observé chez les enfants avec autisme : les participants qui regardaient plus les yeux ont été ceux qui présentaient un DSC plus important au niveau du STS droit.

Actuellement, nous ne disposons pas des données IRM-ASL d'enfants contrôle. Une fois que ces données seront recueillies, nous pourrons investiguer l'existence d'un continuum entre les paramètres de perception sociale normale et pathologique, c'est-à-dire une signature comportementales de la perception sociale qui croiserait la barrière de la pathologie, associé à un continuum entre des paramètres de fonctionnement cérébral normal et pathologique.

Dans cette étude, nous avons décrit pour la première fois une association entre les déficits de perception sociale, mesurés par l'eye-tracking, et des anomalies du fonctionnement cérébral au repos au niveau des régions temporales droites, mesurées par l'IRM-ASL. Ces résultats indiquent fortement la grande sensibilité de ces mesures, qui pourraient devenir des marqueurs du fonctionnement comportemental et cérébral dans l'autisme.

XI. DISCUSSION GENERALE

1. RAPPEL DES RESULTATS

Lors de ce travail de thèse, nous avons cherché à mieux caractériser l'implication du STS dans la perception sociale normale et pathologique, notamment dans l'autisme, ainsi qu'à étudier d'avantage les corrélats cérébraux associés à ces processus. Pour cela, nous avons réalisé quatre études, notamment à l'aide des méthodes d'eye-tracking, pour les mesures de perception sociale ; de la TMS, pour la modulation de l'activité neuronale du STS ; et de l'IRM-ASL, pour les mesures du débit sanguin cérébral au repos. Les principaux résultats de ces études sont rappelés dans ce chapitre.

La première étude présentée dans le cadre de cette thèse a été réalisée avec la méthode d'eye-tracking chez des enfants avec autisme. Lors de cette étude, nous avons investigué quel type de stimulus serait le plus sensible, et donc le plus adapté, pour étudier les déficits de perception sociale, notamment les déficits de la perception du regard, dans l'autisme. Les résultats de cette étude ont montré que les anomalies du regard observées chez ces patients dépendent fortement du type de stimuli utilisés. En effet, des analyses sur le pattern du regard lors de la visualisation de quatre types différents de stimuli (des films avec des acteurs humains, des films avec des personnages de dessins animés, des photos d'acteurs humains et des photos de personnages de dessins animés) ont montré que les anomalies de la perception sociale dans l'autisme, caractérisées par une diminution du regard vers les yeux, sont mieux détectées lors de l'utilisation de stimuli plus écologiques, c'est-à-dire plus proches de la situation réelle. Ainsi, ces résultats soutiennent l'utilisation de stimuli de type dynamique (films) et présentant des personnages réels pour l'étude des anomalies de la perception sociale dans l'autisme. Les

réponses apportées à cette question méthodologique ont été fortement impliquées dans le développement des paradigmes en eye-tracking pour l'étude de la perception sociale dans l'autisme dans notre laboratoire. En effet, nous avons développé un paradigme basé sur des petits extraits issus du film « Le Petit Nicolas »™, qui durent environ 10 secondes chacun, présentant de scènes d'interactions sociales. La présentation de scènes sociales très courtes fait d'avantage appel à des comportements très spontanés et automatiques et moins associés à une attention soutenue. De plus, ce paradigme présente également le grand avantage de pouvoir être utilisé chez des enfants, y compris chez des bébés, ainsi que chez des adultes, sains ou présentant des pathologies.

La deuxième étude présentée a porté sur la modulation de l'activité neuronale au niveau de la partie postérieure du STS droit par un protocole en rTMS et ses effets sur la perception sociale. La première partie de l'étude a fait objet d'un article, actuellement sous révision, et a été réalisée chez des sujets sains. Les effets de cette modulation du pSTS droit sur la perception sociale ont été mesurés à l'aide d'un protocole en eye-tracking de visualisation de scènes sociales, avant et après l'inhibition par la rTMS ou une inhibition placebo. Les résultats de cette étude ont montré, pour la première fois chez l'homme, qu'une inhibition de l'activité neuronale au niveau du pSTS droit chez des sujets sains a un impact sur la perception sociale, caractérisé par une diminution du regard vers les yeux. Ce résultat ne semble pas être associé à une perturbation globale de la perception visuelle, puisque des changements significatifs du pattern de regard ont été observés uniquement concernant le regard vers les yeux. Aucun changement n'a été observé concernant le regard vers la bouche ou vers les objets. De plus, chez un groupe contrôle ayant eu uniquement l'inhibition placebo, aucun changement dans le pattern de regard n'a été

observé, ce qui soutient fortement l'hypothèse d'un effet réel de la rTMS appliquée sur le pSTS droit sur le comportement très subtil de la perception du regard.

Lors de la troisième étude réalisée dans le cadre de cette thèse, nous avons mis en corrélation les paramètres de la perception sociale, mesurés par l'eye-tracking, et les mesures du débit sanguin cérébral (DSC) au repos, obtenues par l'IRM-ASL, chez des sujets adultes sains. De plus, nous avons également mis en corrélation le niveau de fonctionnement social, mesuré par un auto-questionnaire identifiant des traits autistiques, et le DSC au repos. Cette étude a permis de mettre en évidence une corrélation positive entre le nombre de fixations dans les yeux et le DSC au repos au niveau des régions temporales droites : les participants qui regardaient plus les yeux des personnages lors de la visualisation de scènes sociales ont été ceux qui présentaient un DSC au repos plus élevé au niveau de la région temporale supérieure. Il est important de signaler que, contrairement aux mesures réalisées en IRMf, qui sont relatives à une tâche, les mesures du DSC au repos ont été effectuées complètement indépendamment des mesures de la perception sociale. En effet, l'IRM et l'eye-tracking n'ont pas été réalisés le même jour. Ces résultats indiquent que, même chez des sujets sains, le fonctionnement cérébral au repos au niveau des régions temporales supérieures est associé au niveau de performance sociale. Cela suggère l'existence d'une *signature individuelle* de fonctionnement social qui serait associée à une *signature individuelle* au niveau du fonctionnement cérébral au repos. Enfin, une tendance à une corrélation entre le DSC au repos et les scores indiquant la présence de traits autistiques a été observée au niveau de la région temporale gauche.

Lors de la quatrième étude présentée dans cette thèse, nous avons mis en corrélation les paramètres de la perception sociale, mesurés par l'eye-tracking, et les mesures du débit sanguin

cérébral (DSC) au repos, obtenues par l'IRM-ASL, chez des enfants avec autisme. Les résultats de cette étude ont mis en évidence une corrélation positive significative entre le nombre de fixations dans les yeux au cours de la visualisation de scènes sociales, et le DSC au repos au niveau des régions temporales droites. Les enfants avec autisme qui regardaient plus les yeux des personnages lors de la visualisation des scènes sociales ont été ceux chez qui le DSC au repos était plus élevé dans ces régions. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude à mettre en lien des mesures indépendantes (non *task-related*) d'anomalies de la perception sociale dans l'autisme et le fonctionnement cérébral au repos. Ces résultats suggèrent une grande sensibilité de mesures utilisées, par les méthodes d'IRM-ASL et d'eye-tracking, qui pourraient devenir des marqueurs du fonctionnement comportemental et cérébral dans l'autisme.

2. DEVELOPPEMENTS ET IMPLEMENTATION METHODOLOGIQUES ASSOCIES A CE TRAVAIL DE THESE

Au cours de cette thèse, différentes méthodes ont été utilisées pour étudier les bases neuronales de perception sociale normale et pathologique. Ainsi, tout au long de ce travail, le développement et l'implémentation de nouveaux paradigmes méthodologiques ont eu lieu. En effet, des études en TMS sur la perception sociale, portées sur des mesures objectives, n'avaient pas encore été réalisées. Par ailleurs, la possibilité de réaliser des mesures du DSC au repos en IRM est très adaptée à l'étude du cerveau de l'enfant et des études utilisant cette méthode n'avaient jusqu'à présent pas été réalisées dans l'autisme.

2.1. EYE-TRACKING

La discussion des différentes études en eye-tracking dans l'autisme présentées au cours de cette thèse a permis de constater des résultats assez hétérogènes concernant la détection d'anomalies de la perception sociale, notamment la perception du regard. Notre hypothèse a été que cela serait dû aux différences dans les types de stimuli utilisés dans chaque étude. Pour le démarrage d'un protocole d'étude en eye-tracking sur la perception sociale dans l'autisme au sein de notre laboratoire, il était essentiel de résoudre cette question méthodologique. Ainsi, la première étude en eye-tracking réalisée dans le cadre de cette thèse a permis de mettre en évidence que les anomalies de la perception sociale dans l'autisme étaient mieux détectées lors de l'utilisation de stimuli dynamiques (sous forme de films) et présentant des personnages réels. Ces résultats ont été fondamentaux pour le développement d'un paradigme en eye-tracking pour l'étude de la perception sociale. En effet, comme nous l'avons décrit, un paradigme basé sur des petits extraits (durée d'environ 10 secondes) issus du film « Le Petit Nicolas » présentant des scènes sociales a été développé. La présentation de ces extraits très courts permet de cibler des comportements de regard spontanés et automatiques. De plus, ce paradigme présente également l'avantage de pouvoir être utilisé chez des enfants, y compris chez des bébés, ainsi que chez des adultes, sains ou présentant des pathologies. Actuellement, tous les enfants et adultes, sains ou porteurs d'un trouble du développement ou d'un trouble neurologique ou psychiatrique, qui intègrent un des protocoles de recherche en cours dans notre laboratoire, ont des mesures de la perception sociale utilisant le même protocole. Cela nous permettra, à long terme, de pouvoir comparer les paramètres de perception sociale, normale ou pathologique, à différentes étapes du développement, ainsi que de mesurer leur évolution.

2.2. TMS

Des études combinant les méthodes de TMS et d'eye-tracking ont déjà été réalisées, notamment concernant le comportement d'exploration visuelle lors de la réalisation de tâches visuo-spatiales (Chanes et al., 2013) ou la poursuite oculaire et les saccades (Hutton and Weekes, 2007). Récemment, ces deux méthodes ont été utilisées également dans l'exploration de l'influence du champ frontal oculomoteur (*frontal eye field – FEF*) sur la détection et la catégorisation de stimuli présentés à la limite du seuil perceptif conscient (Chanes et al., 2012). Cependant, dans la plupart des études, les effets de la TMS sur le comportement étudié sont mesurés de façon simultanée à la stimulation. Par ailleurs, des études utilisant l'eye-tracking en tant que mesure objective de l'impact de la TMS sur la perception et la cognition sociales n'avaient pas encore été réalisées.

La stimulation *theta-burst* (TBS) est une variante de la rTMS d'application plus rapide et qui induit des réponses plus stables, plus intenses et moins variables d'un sujet à l'autre, et ses effets durent plus longtemps par rapport à la rTMS (jusqu'à environ une demi-heure) (Huang et al., 2005). L'intégration de cette méthode a été fondamentale pour l'étude des effets de la TMS sur la perception sociale car elle permet de mesurer les effets de la stimulation en décalé par rapport à son application. En effet, une étude sur la TMS et la perception sociale auditive chez le sujet sain, publié en 2011, a pu montrer l'effet d'une inhibition de l'activité neuronale de l'aire de la voix sur la discrimination de sons vocaux et non vocaux (Bestelmeyer et al., 2011). En effet, les participants ayant eu une TMS inhibitrice au niveau de l'aire de la voix, localisée au niveau du STS, à droite ont été moins performants dans l'identification des sons vocaux, sans qu'il y ait eu des déficits de performance dans la perception de l'intensité du volume des stimuli, par exemple. Les mesures de la perception de la voix dans cette étude ont

été réalisées simultanément à l'application de la TMS. La TMS étant, elle-même, assez bruyante, les limites de ce paradigme méthodologique sont importantes. Par ailleurs, les contraintes liées à ce paradigme rendent très difficile son application chez des patients avec autisme, qui présentent des intolérances importantes à un niveau élevé de bruit.

Enfin, l'élaboration et la mise en place de ce paradigme de mesures décalées de l'impact d'une TMS d'application rapide et de longue durée sur la perception sociale a permis la validation d'un cadre méthodologique pour tester d'autres hypothèses. En effet, ce paradigme peut être utilisé, par exemple, pour l'étude de la perception sociale visuelle et de la cognition sociale au-delà de la perception du regard. Il peut également être adapté pour l'étude de la perception sociale auditive, chez le sujet sain et chez des personnes avec autisme.

2.3. *ARTERIAL SPIN LABELLING* - ASL

Les mesures de débit sanguin cérébral (DSC) au repos sont classiquement réalisées par la méthode de la tomographie par émission de positons (TEP). Comme nous l'avons présenté dans le chapitre V, des études en TEP ont mis en évidence des anomalies importantes dans le fonctionnement du cerveau au repos dans l'autisme. En effet, les résultats issus de la comparaison des données de TEP entre les groupes d'enfants avec autisme et d'enfants contrôles ont permis de décrire une hypoperfusion au repos au niveau du STS et du gyrus temporal supérieur (GTS) de façon bilatérale chez les enfants avec autisme (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000). De plus, les données acquises en imagerie chez les enfants avec autisme ont été mises en corrélation avec les données cliniques. Ces analyses, réalisées chez 45 enfants atteints d'autisme, ont mis en évidence une corrélation négative significative au niveau des régions temporales supérieures entre les scores de sévérité du trouble autistique, mesurée

par l'ADI-R (*Autism Diagnostic Interview - revised*) et le DSC au repos, mesuré en TEP, (Gendry Meresse et al., 2005), c'est-à-dire, plus l'autisme est sévère, plus le DSC est diminué dans ces régions. Enfin, grâce aux méthodes d'analyse de classification multivariée sur l'ensemble du cerveau, une hypoperfusion temporale significative a été détectée de façon individuelle chez 87 % des enfants autistes concernés par les études de DSC en TEP, avec des taux de 91 % de sensibilité et 77 % de spécificité (Duchesnay et al., 2011).

Néanmoins, la méthode TEP a des limites importantes. Étant basée sur l'injection de produit radio-isotope, elle ne peut pas être réalisée chez des enfants sains. De plus, les contraintes inhérentes à son utilisation font que cette méthode n'est pas disponible dans tous les centres de recherche en imagerie, ce qui rend plus difficile la réplication et la comparaison de résultats. Il est actuellement possible de réaliser des mesures du DSC au repos en IRM grâce à la séquence *Arterial Spin Labelling* (ASL), une technique qui permet de mesurer le DSC au repos par marquage de l'eau intravasculaire artérielle et de l'utiliser comme un traceur endogène. Cette séquence est réalisée sans injection de produit radio-isotope et peut remplacer la méthode TEP dans les mesures de DSC au repos. Du fait d'être une technique non invasive et sans restriction, la séquence ASL peut être utilisée chez des enfants sains, ce qui permettrait de constituer un groupe contrôle d'enfants ayant un développement typique.

Les résultats de l'étude de corrélation réalisée chez des enfants avec autisme, que nous avons présenté dans cette thèse, soutiennent fortement la sensibilité des mesures en IRM-ASL. En effet, même en étudiant un petit groupe composé de seulement 16 enfants, nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre les mesures du DSC au repos par l'IRM-ASL et les mesures de perception sociale en eye-tracking. Des études sur le DSC au repos ont déjà été réalisées

dans l'autisme à l'aide de la méthode TEP. Lors de ces études, les groupes contrôles sur lesquels se sont basés les résultats des comparaisons de groupes étaient composés d'enfants ayant un retard mental. Cependant, il n'existe pas aujourd'hui d'études réalisées avec la méthode IRM-ASL chez des personnes avec autisme. Lors de la réalisation de cette thèse, nous avons pu montrer que cette méthode est très adaptée à l'étude du fonctionnement cérébral au repos dans l'autisme, à tous les niveaux du spectre. Par ailleurs, nous avons mis en place un protocole en IRM-ASL dans l'autisme qui est actuellement appliqué de façon standardisée chez tous les enfants avec autisme ayant une IRM au Service de Radiologie Pédiatrique de l'hôpital Necker. Enfin, le fait que cette séquence soit réalisée sans injection de produit de contraste ni d'injection de radioactivité permettra de constituer un groupe contrôle d'enfants avec développement typique.

3. LIMITES

La limite principale des études réalisées dans le cadre de cette thèse est l'absence, pour l'étude du débit sanguin cérébral au repos, d'un groupe contrôle d'enfants ayant un développement typique. Nous avons réalisé pour la première fois des études de corrélation chez des enfants avec autisme à l'aide de la méthode IRM-ASL. Il sera néanmoins nécessaire de constituer un groupe contrôle d'enfants sains afin de confirmer avec l'IRM-ASL les résultats obtenus avec les mesures du DSC au repos avec la méthode TEP dans l'autisme, c'est-à-dire, une hypoperfusion dans les régions temporales au niveau du groupe ainsi qu'au niveau individuel. De lourdes procédures administratives ont empêché la formation de ce groupe pour les études réalisées au cours de ce travail de thèse. En revanche, nous avons récemment obtenu toutes les autorisations nécessaires et un protocole de recherche validé, permettant d'inclure des enfants sains pour l'étude en IRM et en eye-tracking, est actuellement en cours. La validation de la

détection par la méthode d'IRM-ASL des anomalies du fonctionnement cérébral au repos de façon individuelle pourrait soutenir son utilisation en tant que biomarqueur dans l'autisme.

Toujours dans le cadre des études réalisées chez les enfants avec autisme, une donnée méthodologique importante à considérer est que les mesures du DSC au repos en IRM-ASL ont été réalisées chez des enfants ayant eu une prémédication pour dormir (7,5mg de pentobarbital/Kg). Le fait que le même résultat a été observé chez des témoins adultes sains non prémédiqués, c'est-à-dire qu'il existe une corrélation entre le DSC au repos au niveau des régions temporales droites et la perception sociale, suggère que ces mesures ne sont pas impactées par la prémédication. Par ailleurs, des études réalisées avec la méthode TEP ont montré que la prémédication n'a pas d'effet sur les mesures de DSC au repos (Zilbovicius et al., 2000) Cependant, ces résultats doivent être vérifiés concernant les mesures du DSC au repos par l'IRM-ASL.

Concernant l'étude en TMS, nous avons récemment reçu les critiques des reviewers sur l'article soumis à *Cerebral Cortex* (page 185). La principale critique signalée est l'absence d'une condition portant sur l'application de la TMS sur une région contrôle. L'absence d'effet sur la perception sociale lors de cette condition pourrait soutenir davantage les résultats sur la spécificité du lien entre la région inhibée (la partie postérieure du STS droit – pSTS droit) et le comportement affecté (regard vers les yeux). Suite à ces critiques, nous avons réalisé le même protocole présenté dans l'Etude 2, appliquant la cTBS sur le pSTS gauche chez un groupe de 14 volontaires sains. Les résultats de cette étude ne montrent aucun effet de l'inhibition de cette région sur la perception des yeux, renforçant le lien précis entre le pSTS droit et la perception des yeux. Ces résultats nous ont permis de répondre aux critiques des reviewers et l'article

concernant cette étude est actuellement sous révision. Par ailleurs, une demande d'amendement a été déposée pour ce projet visant à ajouter une région contrôle pour l'application de la TMS, ce qui pourra consolider davantage ces résultats.

4. PERSPECTIVES

Les résultats des études réalisées dans le cadre de cette thèse ouvrent des nouvelles stratégies de recherche, concernant à la fois l'IRM-ASL, la TMS et la combinaison des deux méthodes.

Depuis une vingtaine d'années, les études en imagerie cérébrale ont permis de mettre en évidence des anomalies à la fois au niveau anatomique et fonctionnel dans l'autisme. L'étape suivante doit être celle de l'indentification d'un biomarqueur en imagerie, qui permettrait le suivi évolutif de cette pathologie concernant le fonctionnement cérébral, ainsi que des mesures objectives des effets d'interventions thérapeutiques. Si les résultats de l'étude du DSC au repos par la méthode d'IRM-ASL permettent une détection individuelle des anomalies fonctionnelles dans l'autisme, cette méthode pourrait devenir un biomarqueur en imagerie dans l'autisme.

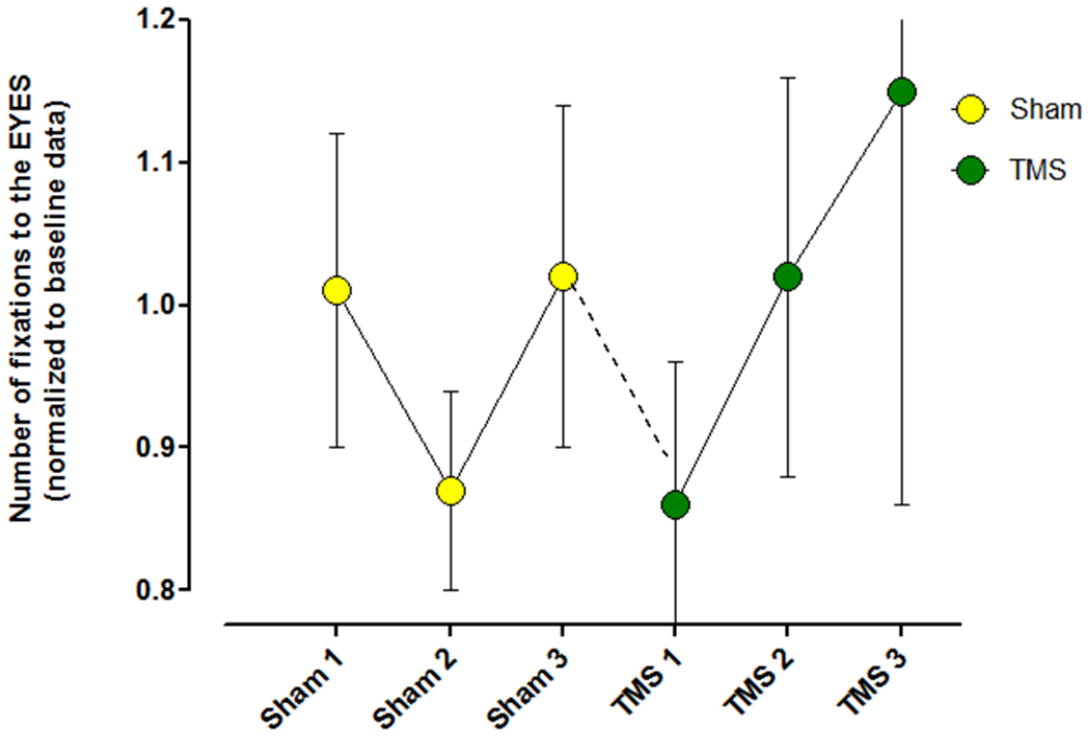
Les résultats du protocole de l'effet de la TMS sur la perception sociale chez les sujets sains, montrés dans cette thèse, contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes cérébraux de la perception sociale, qui sont à la base des processus plus complexes de la cognition sociale. Par ailleurs, ils ont un impact majeur sur les possibilités d'intervention dans le cadre des troubles caractérisées par des déficits sociaux importants, comme l'autisme. A ce jour, dans le domaine des neurosciences seulement les études portant sur l'ocytocine ciblent spécifiquement les déficits sociaux de l'autisme. En effet, il a été suggéré qu'un dysfonctionnement dans les systèmes liés à l'ocytocine pourrait être associé au tableau clinique

de l'autisme (Harony and Wagner, 2010) et des études ont pu montrer l'effet de l'administration intranasale d'ocytocine sur les symptômes sociaux de l'autisme, avec notamment une augmentation du regard vers la région des yeux (Andari et al., 2010).

En vue des résultats préliminaires de l'étude en TMS dans l'autisme présentés dans le cadre de cette thèse, des nouvelles perspectives pourraient émerger. En effet, la deuxième partie de l'étude sur la modulation de l'activité neuronale du pSTS droit par un protocole en rTMS est actuellement en cours, avec un protocole d'excitation chez des patients adultes avec autisme. À présent, nous avons inclus 15 patients dans ce protocole. Tous les patients ont eu une séance de stimulation placebo et une séance de rTMS excitatrice (iTBS) appliquée au niveau du pSTS droit. Les résultats préliminaires de cette étude suggèrent que la stimulation de l'activité neuronale du pSTS droit chez les patients avec autisme induit une augmentation du regard vers les yeux lors de la visualisation de scènes sociales (**Figure 37**). Cette étude sera poursuivie dans le cadre de mon post-doc au cours de l'année 2015. S'ils sont confirmés, ces résultats pourraient ouvrir des perspectives innovantes d'intervention thérapeutique dans l'autisme. En effet, un protocole de TMS à effet thérapeutique dans l'autisme est actuellement en cours d'élaboration au sein de notre équipe.

Des perspectives viennent également de la combinaison de ces deux méthodes : l'IRM-ASL et la TMS. Une IRM 3T dédiée à la recherche arrivera bientôt à Necker et l'installation d'une plateforme TMS est en cours de discussion. Ainsi, la validation du protocole d'IRM-ASL et sa mise en place de façon systématisée dans le Service de Radiologie Pédiatrique à l'hôpital

Figure 37



Nombre de fixations dans les yeux au cours de la visualisation de scènes sociales obtenues après le sham (points jaunes) et après la iTBS (points verts) appliqué au niveau du STS droit chez 15 patients avec autisme

Necker permettra d'étudier les effets de la TMS sur le fonctionnement cérébral au repos. Enfin, s'il s'avère possible de détecter des anomalies fonctionnelles par les mesures du DSC au repos de façon individuelle chez les patients avec autisme, il sera possible de mieux cibler l'application de la TMS à visée thérapeutique chez ces patients.

XII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, Happe F, Frith C, Frith U (1999) The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. Neuroreport 10:1647-1651.

Abrahams BS, Geschwind DH (2008) Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. Nature reviews Genetics 9:341-355.

Ackermann H, Wildgruber D, Daum I, Grodd W (1998) Does the cerebellum contribute to cognitive aspects of speech production? A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in humans. Neuroscience letters 247:187-190.

Adolphs R (1999) Social cognition and the human brain. Trends in cognitive sciences 3:469-479.

Adolphs R (2001) The neurobiology of social cognition. Current opinion in neurobiology 11:231-239.

Adolphs R (2003) Cognitive neuroscience of human social behaviour. Nature reviews Neuroscience 4:165-178.

Adolphs R (2009) The social brain: neural basis of social knowledge. Annual review of psychology 60:693-716.

Adolphs R (2010) What does the amygdala contribute to social cognition? Annals of the New York Academy of Sciences 1191:42-61.

Adolphs R, Tranel D, Buchanan TW (2005) Amygdala damage impairs emotional memory for gist but not details of complex stimuli. Nature neuroscience 8:512-518.

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A (1994) Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. Nature 372:669-672.

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR (1995) Fear and the human amygdala. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 15:5879-5891.

Adrien J (1996) Autisme du jeune enfant : développement psychologique et régulation de l'activité. Paris: Expansion scientifique française.

Akiyama T, Kato M, Muramatsu T, Saito F, Nakachi R, Kashima H (2006a) A deficit in discriminating gaze direction in a case with right superior temporal gyrus lesion. Neuropsychologia 44:161-170.

Akiyama T, Kato M, Muramatsu T, Saito F, Umeda S, Kashima H (2006b) Gaze but not arrows: a dissociative impairment after right superior temporal gyrus damage. Neuropsychologia 44:1804-1810.

Alarcon M, Abrahams BS, Stone JL, Duvall JA, Perederiy JV, Bomar JM, Sebat J, Wigler M, Martin CL, Ledbetter DH, Nelson SF, Cantor RM, Geschwind DH (2008) Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. American journal of human genetics 82:150-159.

Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, DuBray MB, Oakes TR, Miller JN, Lu J, Jeong EK, McMahon WM, Bigler ED, Lainhart JE (2007) Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. NeuroImage 34:61-73.

Alkan C, Cardone MF, Catacchio CR, Antonacci F, O'Brien SJ, Ryder OA, Purgato S, Zoli M, Della Valle G, Eichler EE, Ventura M (2011) Genome-wide characterization of centromeric satellites from multiple mammalian genomes. Genome research 21:137-145.

Allen DA (1988) Autistic spectrum disorders: clinical presentation in preschool children. Journal of child neurology 3 Suppl:S48-56.

Allen G, Courchesne E (2003) Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. The American journal of psychiatry 160:262-273.

Allen G, Muller RA, Courchesne E (2004) Cerebellar function in autism: functional magnetic resonance image activation during a simple motor task. Biological psychiatry 56:269-278.

Allison T, Puce A, McCarthy G (2000) Social perception from visual cues: role of the STS region. Trends in cognitive sciences 4:267-278.

Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW (2008) Neuroanatomy of autism. Trends in neurosciences 31:137-145.

Amaro E, Jr., Barker GJ (2006) Study design in fMRI: basic principles. Brain and cognition 60:220-232.

Amir R, Dahle EJ, Toriolo D, Zoghbi HY (2000) Candidate gene analysis in Rett syndrome and the identification of 21 SNPs in Xq. American journal of medical genetics 90:69-71.

Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY (1999) Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nature genetics 23:185-188.

Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A (2010) Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 107:4389-4394.

Anderson JS, Lange N, Froehlich A, DuBray MB, Druzgal TJ, Froimowitz MP, Alexander AL, Bigler ED, Lainhart JE (2010) Decreased left posterior insular activity during auditory language in autism. AJNR American journal of neuroradiology 31:131-139.

APA (1952) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 1ère édition (DSM). Washington D. C., APA.

APA (1968) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 2ème édition (DSM-II). Washington D. C., APA.

APA (1980) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 3ème édition (DSM-III). Washington D. C., APA.

APA (1987) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 3ème édition révisée (DSM-III-R). Washington D. C., APA.

APA (1994) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4ème édition (DSM-IV). Washington D. C., APA.

APA (2000) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4ème édition révisée (DSM-IV-R). Washington D. C., APA.

APA (2013) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5ème édition révisée (DSM-V). Washington D. C., APA.

Arking DE, Cutler DJ, Brune CW, Teslovich TM, West K, Ikeda M, Rea A, Guy M, Lin S, Cook EH, Chakravarti A (2008) A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. American journal of human genetics 82:160-164.

Asperger H (1944) Die autistichen Psychopathen in Kindesalter. Archives für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.

Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N (2002) Effects of age on brain volume and head circumference in autism. Neurology 59:175-183.

Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, Barta PE, Pearlson GD (1999) MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. Neurology 53:2145-2150.

Bachevalier J (1994) Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. Neuropsychologia 32:627-648.

Bahnemann M, Dziobek I, Prehn K, Wolf I, Heekeren HR (2010) Sociotopy in the temporoparietal cortex: common versus distinct processes. Social cognitive and affective neuroscience 5:48-58.

Bailey A, Luthert P, Bolton P, Le Couteur A, Rutter M, Harding B (1993) Autism and megalencephaly. Lancet 341:1225-1226.

Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M (1995) Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychological medicine 25:63-77.

Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, Rutter M, Lantos P (1998) A clinicopathological study of autism. Brain : a journal of neurology 121 (Pt 5):889-905.

Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, Drew A (2000) A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 39:694-702.

Bardi L, Regolin L, Simion F (2011) Biological motion preference in humans at birth: role of dynamic and configural properties. Developmental science 14:353-359.

Baribeau DA, Anagnostou E (2013) A comparison of neuroimaging findings in childhood onset schizophrenia and autism spectrum disorder: a review of the literature. Frontiers in psychiatry 4:175.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1:1106-1107.

Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL (2004) White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. Biological psychiatry 55:323-326.

Baron-Cohen S (1990) Autism: a specific cognitive disorder of "mind-blindness". International Review of Psychiatry:79-88.

Baron-Cohen S (1997) Mindblindness: an essay on autism and theory of mind. Cambridge: MIT Press.

Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U (1985) Does the autistic child have a "theory of mind"? Cognition 21:37-46.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E (2001) The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. Journal of autism and developmental disorders 31:5-17.

Baron-Cohen S, Ring H, Moriarty J, Schmitz B, Costa D, Ell P (1994) Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 165:640-649.

Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SC (2000a) The amygdala theory of autism. Neuroscience and biobehavioral reviews 24:355-364.

Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC (1999) Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. The European journal of neuroscience 11:1891-1898.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Cox A, Baird G, Charman T, Swettenham J, Drew A, Doehring P (2000b) Early identification of autism by the CHecklist for Autism in Toddlers (CHAT). Journal of the Royal Society of Medicine 93:521-525.

Barthelemy C, Lelord G (1991) Les échelles d'évaluation clinique en psychiatrie de l'enfant. Paris.

Basser PJ (1995) Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. NMR in biomedicine 8:333-344.

Basser PJ, Pierpaoli C (1996) Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. Journal of magnetic resonance Series B 111:209-219.

Batki B-C, Wheelwright, Connellan ,Ahluwali (2000) Is there an innate gaze module? Evidence from human neonates. Infant Behavior and Development 23:223-229.

Bauman M, Kemper TL (1985) Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. Neurology 35:866-874.

Bauman ML, Kemper TL (2005) Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience 23:183-187.

Beauchamp MS, Argall BD, Bodurka J, Duyn JH, Martin A (2004) Unraveling multisensory integration: patchy organization within human STS multisensory cortex. Nature neuroscience 7:1190-1192.

Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, Pellegri A, Garghentino RR, Battaglia MA, Panarisi AM, Di Rocco M, Balottin U, Bresolin N, Bassi MT, Borgatti R (2006) Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. Pediatric neurology 34:186-193.

Begeer S, Mandell D, Wijnker-Holmes B, Venderbosch S, Rem D, Stekelenburg F, Koot HM (2013) Sex differences in the timing of identification among children and adults with autism spectrum disorders. Journal of autism and developmental disorders 43:1151-1156.

Belin P, Zatorre RJ (2003) Adaptation to speaker's voice in right anterior temporal lobe. Neuroreport 14:2105-2109.

Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B (2000) Voice-selective areas in human auditory cortex. Nature 403:309-312.

Belin P, McAdams S, Thivard L, Smith B, Savel S, Zilbovicius M, Samson S, Samson Y (2002) The neuroanatomical substrate of sound duration discrimination. Neuropsychologia 40:1956-1964.

Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ (2004) Autism and abnormal development of brain connectivity. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 24:9228-9231.

Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, Ekstein PM, Hendler T, Tarrasch R, Even A, Levy Y, Ben Sira L (2007) Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. NeuroImage 37:40-47.

Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, Pal N, Luckenbaugh DA, Schneider L, Miranda S, Hallett M (2011) Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. Neurology 76:601-609.

Benuzzi F, Pugnaghi M, Meletti S, Lui F, Serafini M, Baraldi P, Nichelli P (2007) Processing the socially relevant parts of faces. Brain research bulletin 74:344-356.

Bestelmeyer PE, Belin P, Grosbras MH (2011) Right temporal TMS impairs voice detection. Current biology : CB 21:R838-839.

Betancur C, Sakurai T, Buxbaum JD (2009) The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. Trends in neurosciences 32:402-412.

Bickart KC, Wright CI, Dautoff RJ, Dickerson BC, Barrett LF (2011) Amygdala volume and social network size in humans. Nature neuroscience 14:163-164.

Blake R, Turner LM, Smoski MJ, Pozdol SL, Stone WL (2003) Visual recognition of biological motion is impaired in children with autism. Psychological science 14:151-157.

Blakemore SJ, Frith U (2004) How does the brain deal with the social world? Neuroreport 15:119-128.

Blakemore WF (2008) Regeneration and repair in multiple sclerosis: the view of experimental pathology. Journal of the neurological sciences 265:1-4.

Boddaert N, Barthelemy C, Poline JB, Samson Y, Brunelle F, Zilbovicius M (2005) Autism: functional brain mapping of exceptional calendar capacity. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 187:83-86.

Boddaert N, Belin P, Chabane N, Poline JB, Barthelemy C, Mouren-Simeoni MC, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M (2003) Perception of complex sounds: abnormal pattern of cortical activation in autism. The American journal of psychiatry 160:2057-2060.

Boddaert N, Chabane N, Belin P, Bourgeois M, Royer V, Barthelemy C, Mouren-Simeoni MC, Philippe A, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M (2004) Perception of complex sounds in autism: abnormal auditory cortical processing in children. Am J Psychiatry 161(11):2117-20.

Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet MH, Barthelemy C, Mouren MC, Artiges E, Samson Y, Brunelle F, Frackowiak RS, Zilbovicius M (2004) Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. NeuroImage 23:364-369.

Boeckers TM, Bockmann J, Kreutz MR, Gundelfinger ED (2002) ProSAP/Shank proteins - a family of higher order organizing molecules of the postsynaptic density with an emerging role in human neurological disease. Journal of neurochemistry 81:903-910.

Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanha C, Ferreira-Santos E, Meleiro A, Corchs F, Zaghi S, Pascual-Leone A, Fregni F (2010) Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. The Journal of clinical psychiatry 71:992-999.

Bolton PF, Griffiths PD (1997) Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. Lancet 349:392-395.

Bonda E, Petrides M, Ostry D, Evans A (1996) Specific involvement of human parietal systems and the amygdala in the perception of biological motion. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 16:3737-3744.

Bonilha L, Cendes F, Rorden C, Eckert M, Dalgalarrondo P, Li LM, Steiner CE (2008) Gray and white matter imbalance--typical structural abnormality underlying classic autism? Brain & development 30:396-401.

Boraston Z, Blakemore SJ (2007) The application of eye-tracking technology in the study of autism. The Journal of physiology 581:893-898.

Boucard AA, Chubykin AA, Comoletti D, Taylor P, Sudhof TC (2005) A splice code for trans-synaptic cell adhesion mediated by binding of neuroligin 1 to alpha- and beta-neurexins. Neuron 48:229-236.

Brambilla P, Hardan A, di Nemi SU, Perez J, Soares JC, Barale F (2003) Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. Brain research bulletin 61:557-569.

Brennan FX, Albeck DS, Paylor R (2006) Fmr1 knockout mice are impaired in a leverpress escape/avoidance task. Genes, brain, and behavior 5:467-471.

Brothers L, Ring B (1993) Mesial temporal neurons in the macaque monkey with responses selective for aspects of social stimuli. Behavioural brain research 57:53-61.

Brothers L, Ring B, Kling A (1990) Response of neurons in the macaque amygdala to complex social stimuli. Behavioural brain research 41:199-213.

Brown V, Jin P, Ceman S, Darnell JC, O'Donnell WT, Tenenbaum SA, Jin X, Feng Y, Wilkinson KD, Keene JD, Darnell RB, Warren ST (2001) Microarray identification of FMRP-associated brain mRNAs and altered mRNA translational profiles in fragile X syndrome. Cell 107:477-487.

Brun CC, Nicolson R, Lepore N, Chou YY, Vidal CN, DeVito TJ, Drost DJ, Williamson PC, Rajakumar N, Toga AW, Thompson PM (2009) Mapping brain abnormalities in boys with autism. Human brain mapping 30:3887-3900.

Brunet O, Lézine I, Josse D (1997) Echelle de développement psychomoteur de la première enfance : Brunet-Lézine révisé France: E.A.P.(Etablissements d'Applications Psychotechniques).

Bryson SE, Zwaigenbaum L, McDermott C, Rombough V, Brian J (2008) The Autism Observation Scale for Infants: scale development and reliability data. Journal of autism and developmental disorders 38:731-738.

Budimirovic DB, Kaufmann WE (2011) What can we learn about autism from studying fragile X syndrome? Developmental neuroscience 33:379-394.

Calder AJ, Lawrence AD, Keane J, Scott SK, Owen AM, Christoffels I, Young AW (2002) Reading the mind from eye gaze. Neuropsychologia 40:1129-1138.

Cardenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schonfeldt-Lecuona C (2010) Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. Brain topography 22:294-306.

Carper RA, Courchesne E (2000) Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. Brain : a journal of neurology 123 (Pt 4):836-844.

Carper RA, Courchesne E (2005) Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. Biological psychiatry 57:126-133.

Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E (2002) Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. NeuroImage 16:1038-1051.

Casanova M, Trippe J (2009) Radial cytoarchitecture and patterns of cortical connectivity in autism. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 364:1433-1436.

Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E (2002) Minicolumnar pathology in autism. Neurology 58:428-432.

Casanova MF, Baruth JM, El-Baz A, Tasman A, Sears L, Sokhadze E (2012) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Event-Related Potential (ERP) Indices of Attention in Autism. Translational neuroscience 3:170-180.

Casanova MF, El-Baz A, Elnakib A, Switala AE, Williams EL, Williams DL, Minshew NJ, Conturo TE (2011) Quantitative analysis of the shape of the corpus callosum in patients with autism and comparison individuals. Autism : the international journal of research and practice 15:223-238.

Caspers S, Zilles K, Laird AR, Eickhoff SB (2010) ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. NeuroImage 50:1148-1167.

Castelli F, Happe F, Frith U, Frith C (2000) Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. NeuroImage 12:314-325.

Castelli F, Frith C, Happe F, Frith U (2002) Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. Brain : a journal of neurology 125:1839-1849.

Chahrour M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong ST, Qin J, Zoghbi HY (2008) MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. Science 320:1224-1229.

Chanes L, Quentin R, Tallon-Baudry C, Valero-Cabre A (2013) Causal frequency-specific contributions of frontal spatiotemporal patterns induced by non-invasive neurostimulation to human visual performance. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 33:5000-5005.

Chanes L, Chica AB, Quentin R, Valero-Cabre A (2012) Manipulation of pre-target activity on the right frontal eye field enhances conscious visual perception in humans. PloS one 7:e36232.

Chao HT, Zoghbi HY, Rosenmund C (2007) MeCP2 controls excitatory synaptic strength by regulating glutamatergic synapse number. Neuron 56:58-65.

Chawarska K, Macari S, Shic F (2013) Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with autism spectrum disorders. Biological psychiatry 74:195-203.

Chen AC, Zhang WT, Han JS (2004) [Transcranial magnetic stimulation (TMS): physiology, psychology, brain mapping and clinical applications]. Sheng li ke xue jin zhan [Progress in physiology] 35:102-106.

Cheon KA, Kim YS, Oh SH, Park SY, Yoon HW, Herrington J, Nair A, Koh YJ, Jang DP, Kim YB, Leventhal BL, Cho ZH, Castellanos FX, Schultz RT (2011) Involvement of the anterior thalamic radiation in boys with high functioning autism spectrum disorders: a Diffusion Tensor Imaging study. Brain research 1417:77-86.

Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, Just MA (2006) Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. Neuroreport 17:1687-1690.

Chiang CH, Soong WT, Lin TL, Rogers SJ (2008) Nonverbal communication skills in young children with autism. Journal of autism and developmental disorders 38:1898-1906.

Chih B, Afridi SK, Clark L, Scheiffele P (2004) Disorder-associated mutations lead to functional inactivation of neuroligins. Human molecular genetics 13:1471-1477.

Christian SL, Brune CW, Sudi J, Kumar RA, Liu S, Karamohamed S, Badner JA, Matsui S, Conroy J, McQuaid D, Gergel J, Hatchwell E, Gilliam TC, Gershon ES, Nowak NJ, Dobyns WB, Cook EH, Jr. (2008) Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism spectrum disorder. Biological psychiatry 63:1111-1117.

Chu J, Gunraj C, Chen R (2008) Possible differences between the time courses of presynaptic and postsynaptic GABAB mediated inhibition in the human motor cortex. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale 184:571-577.

Chung MK, Dalton KM, Alexander AL, Davidson RJ (2004) Less white matter concentration in autism: 2D voxel-based morphometry. NeuroImage 23:242-251.

Comery TA, Harris JB, Willems PJ, Oostra BA, Irwin SA, Weiler IJ, Greenough WT (1997) Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mice: maturation and pruning deficits. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 94:5401-5404.

Conforto AB, Z'Graggen WJ, Kohl AS, Rosler KM, Kaelin-Lang A (2004) Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 115:812-819.

Constantino JN, Gruber CP, Davis S, Hayes S, Passanante N, Przybeck T (2004) The factor structure of autistic traits. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 45:719-726.

Cooper GM et al. (2011) A copy number variation morbidity map of developmental delay. Nature genetics 43:838-846.

Corbett BA, Carmean V, Ravizza S, Wendelken C, Henry ML, Carter C, Rivera SM (2009) A functional and structural study of emotion and face processing in children with autism. Psychiatry research 173:196-205.

Courchesne E (2004) Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. Mental retardation and developmental disabilities research reviews 10:106-111.

Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N (2003) Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. Jama 290:337-344.

Courchesne E, Campbell K, Solso S (2011) Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. Brain research 1380:138-145.

Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL (1988) Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. The New England journal of medicine 318:1349-1354.

Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, Morgan J (2007) Mapping early brain development in autism. Neuron 56:399-413.

Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY (2001) Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. Neurology 57:245-254.

Critchley H, Daly E, Phillips M, Brammer M, Bullmore E, Williams S, Van Amelsvoort T, Robertson D, David A, Murphy D (2000) Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. Human brain mapping 9:93-105.

Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, Alexander AL, Davidson RJ (2005) Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. Nature neuroscience 8:519-526.

Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR (1994) The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science 264:1102-1105.

Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, Iacoboni M (2006) Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. Nature neuroscience 9:28-30.

Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. Molecular psychiatry 6:13-34.

Dawson G, Munson J, Webb SJ, Nalty T, Abbott R, Toth K (2007) Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life in autism. Biological psychiatry 61:458-464.

De Volder A, Bol A, Michel C, Congneau M, Goffinet AM (1987) Brain glucose metabolism in children with the autistic syndrome: positron tomography analysis. Brain & development 9:581-587.

Dean C, Dresbach T (2006) Neuroligins and neurexins: linking cell adhesion, synapse formation and cognitive function. Trends in neurosciences 29:21-29.

Decety J, Grezes J, Costes N, Perani D, Jeannerod M, Procyk E, Grassi F, Fazio F (1997) Brain activity during observation of actions. Influence of action content and subject's strategy. Brain : a journal of neurology 120 (Pt 10):1763-1777.

Deen B, Pelphrey K (2012) Perspective: Brain scans need a rethink. Nature 491:S20.

Dementieva YA, Vance DD, Donnelly SL, Elston LA, Wolpert CM, Ravan SA, DeLong GR, Abramson RK, Wright HH, Cuccaro ML (2005) Accelerated head growth in early development of individuals with autism. Pediatric neurology 32:102-108.

Dennis EL, Thompson PM (2013) Typical and atypical brain development: a review of neuroimaging studies. Dialogues in clinical neuroscience 15:359-384.

Devlin B, Scherer SW (2012) Genetic architecture in autism spectrum disorder. Current opinion in genetics & development 22:229-237.

Deykin EY, MacMahon B (1979) The incidence of seizures among children with autistic symptoms. The American journal of psychiatry 136:1310-1312.

Di Martino A, Ross K, Uddin LQ, Sklar AB, Castellanos FX, Milham MP (2009) Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders: an activation likelihood estimation meta-analysis. Biological psychiatry 65:63-74.

Dichter GS (2012) Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. Dialogues in clinical neuroscience 14:319-351.

Dichter GS, Richey JA, Rittenberg AM, Sabatino A, Bodfish JW (2012a) Reward circuitry function in autism during face anticipation and outcomes. Journal of autism and developmental disorders 42:147-160.

Dichter GS, Felder JN, Green SR, Rittenberg AM, Sasson NJ, Bodfish JW (2012b) Reward circuitry function in autism spectrum disorders. Social cognitive and affective neuroscience 7:160-172.

Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA (2007) Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. Brain : a journal of neurology 130:1432-1441.

Dronkers NF, Wilkins DP, Van Valin RD, Jr., Redfern BB, Jaeger JJ (2004) Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. Cognition 92:145-177.

Duchesnay E, Cachia A, Boddaert N, Chabane N, Mangin JF, Martinot JL, Brunelle F, Zilbovicius M (2011) Feature selection and classification of imbalanced datasets: application to PET images of children with autistic spectrum disorders. NeuroImage 57:1003-1014.

Durand CM et al. (2007) Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. Nature genetics 39:25-27.

Ecker C, Murphy D (2014) Neuroimaging in autism--from basic science to translational research. Nature reviews Neurology 10:82-91.

Ecker C, Rocha-Rego V, Johnston P, Mourao-Miranda J, Marquand A, Daly EM, Brammer MJ, Murphy C, Murphy DG, Consortium MA (2010) Investigating the predictive value of whole-brain structural MR scans in autism: a pattern classification approach. NeuroImage 49:44-56.

Egaas B, Courchesne E, Saitoh O (1995) Reduced size of corpus callosum in autism. Archives of neurology 52:794-801.

Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E (2012) Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research 5:160-179.

Emery NJ (2000) The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. Neuroscience and biobehavioral reviews 24:581-604.

Emery NJ, Capitanio JP, Mason WA, Machado CJ, Mendoza SP, Amaral DG (2001) The effects of bilateral lesions of the amygdala on dyadic social interactions in rhesus monkeys (Macaca mulatta). Behavioral neuroscience 115:515-544.

Engell AD, Haxby JV (2007) Facial expression and gaze-direction in human superior temporal sulcus. Neuropsychologia 45:3234-3241.

Enticott PG, Kennedy HA, Zangen A, Fitzgerald PB (2011) Deep repetitive transcranial magnetic stimulation associated with improved social functioning in a young woman with an autism spectrum disorder. The journal of ECT 27:41-43.

Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Fitzgerald PB (2013) GABAergic activity in autism spectrum disorders: an investigation of cortical inhibition via transcranial magnetic stimulation. Neuropharmacology 68:202-209.

Eyler LT, Pierce K, Courchesne E (2012) A failure of left temporal cortex to specialize for language is an early emerging and fundamental property of autism. Brain : a journal of neurology 135:949-960.

Falck-Ytter T, Bakker M, von Hofsten C (2011) Human infants orient to biological motion rather than audiovisual synchrony. Neuropsychologia 49:2131-2135.

Falck-Ytter T, Bolte S, Gredeback G (2013) Eye tracking in early autism research. Journal of neurodevelopmental disorders 5:28.

Farroni T, Csibra G, Simion F, Johnson MH (2002) Eye contact detection in humans from birth. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99:9602-9605.

Farroni T, Massaccesi S, Menon E, Johnson MH (2007) Direct gaze modulates face recognition in young infants. Cognition 102:396-404.

Fatemi SH et al. (2012) Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. Cerebellum 11:777-807.

Fecteau S, Mottron L, Berthiaume C, Burack JA (2003) Developmental changes of autistic symptoms. Autism : the international journal of research and practice 7:255-268.

Fecteau S, Agosta S, Oberman L, Pascual-Leone A (2011) Brain stimulation over Broca's area differentially modulates naming skills in neurotypical adults and individuals with Asperger's syndrome. The European journal of neuroscience 34:158-164.

Fletcher PT, Whitaker RT, Tao R, DuBray MB, Froehlich A, Ravichandran C, Alexander AL, Bigler ED, Lange N, Lainhart JE (2010) Microstructural connectivity of the arcuate fasciculus in adolescents with high-functioning autism. NeuroImage 51:1117-1125.

Folstein S, Rutter M (1977) Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 18:297-321.

Fombonne E (1999) The epidemiology of autism: a review. Psychological medicine 29:769-786.

Fombonne E (2001) Is there an epidemic of autism? Pediatrics 107:411-412.

Fombonne E (2009a) Epidemiology of pervasive developmental disorders. Pediatric research 65:591-598.

Fombonne E (2009b) A wrinkle in time: from early signs to a diagnosis of autism. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 48:463-464.

Foundas AL, Eure KF, Luevano LF, Weinberger DR (1998) MRI asymmetries of Broca's area: the pars triangularis and pars opercularis. Brain and language 64:282-296.

Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Valente KD (2006) A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. Annals of neurology 60:447-455.

Freitag CM (2007) The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. Molecular psychiatry 12:2-22.

Freitag CM, Konrad C, Haberlen M, Kleser C, von Gontard A, Reith W, Troje NF, Krick C (2008) Perception of biological motion in autism spectrum disorders. Neuropsychologia 46:1480-1494.

Freitag CM, Luders E, Hulst HE, Narr KL, Thompson PM, Toga AW, Krick C, Konrad C (2009) Total brain volume and corpus callosum size in medication-naive adolescents and young adults with autism spectrum disorder. Biological psychiatry 66:316-319.

Friston KJ (2001) Brain function, nonlinear coupling, and neuronal transients. The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry 7:406-418.

Frith C (2003) What do imaging studies tell us about the neural basis of autism? Novartis Foundation symposium 251:149-166; discussion 166-176, 281-197.

Frith C, Frith U (2005) Theory of mind. Current biology : CB 15:R644-646.

Frith CD (2007) The social brain? Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 362:671-678.

Frith CD (2008) Social cognition. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 363:2033-2039.

Frith CD, Frith U (2007) Social cognition in humans. Current biology : CB 17:R724-732.

Frith U, Happe F (1994) Autism: beyond "theory of mind". Cognition 50:115-132.

Fuster JM (2001) The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. Neuron 30:319-333.

Gadow KD, Devincent CJ, Pomeroy J, Azizian A (2005) Comparison of DSM-IV symptoms in elementary school-age children with PDD versus clinic and community samples. Autism : the international journal of research and practice 9:392-415.

Gadow KD, Drabick DA, Loney J, Sprafkin J, Salisbury H, Azizian A, Schwartz J (2004) Comparison of ADHD symptom subtypes as source-specific syndromes. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 45:1135-1149.

Gaffrey MS, Kleinhans NM, Haist F, Akshoomoff N, Campbell A, Courchesne E, Muller RA (2007) Atypical [corrected] participation of visual cortex during word processing in autism: an fMRI study of semantic decision. Neuropsychologia 45:1672-1684.

Gallagher HL, Frith CD (2003) Functional imaging of 'theory of mind'. Trends in cognitive sciences 7:77-83.

Gallagher HL, Frith CD (2004) Dissociable neural pathways for the perception and recognition of expressive and instrumental gestures. Neuropsychologia 42:1725-1736.

Gallagher HL, Happe F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD (2000) Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. Neuropsychologia 38:11-21.

Gendry Meresse I, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I, Laurier L, Brunelle F, Samson Y, Mouren MC, Chabane N (2005) Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. Annals of neurology 58:466-469.

Georgescu AL, Kuzmanovic B, Schilbach L, Tepest R, Kulbida R, Bente G, Vogeley K (2013) Neural correlates of "social gaze" processing in high-functioning autism under systematic variation of gaze duration. NeuroImage Clinical 3:340-351.

Georgiades S, Szatmari P, Zwaigenbaum L, Duku E, Bryson S, Roberts W, Goldberg J, Mahoney W (2007) Structure of the autism symptom phenotype: A proposed multidimensional model. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 46:188-196.

Georgiades S, Szatmari P, Boyle M, Hanna S, Duku E, Zwaigenbaum L, Bryson S, Fombonne E, Volden J, Mirenda P, Smith I, Roberts W, Vaillancourt T, Waddell C, Bennett T, Thompson A, Pathways in ASDST (2013) Investigating phenotypic heterogeneity in children with autism spectrum disorder: a factor mixture modeling approach. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 54:206-215.

Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, Barthelemy C, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M (2004) Abnormal cortical voice processing in autism. Nature neuroscience 7:801-802.

Ghaziuddin M, Tsai LY, Eilers L, Ghaziuddin N (1992) Brief report: autism and herpes simplex encephalitis. Journal of autism and developmental disorders 22:107-113.

Giarelli E, Wiggins LD, Rice CE, Levy SE, Kirby RS, Pinto-Martin J, Mandell D (2010) Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. Disability and health journal 3:107-116.

Gibson JR, Bartley AF, Hays SA, Huber KM (2008) Imbalance of neocortical excitation and inhibition and altered UP states reflect network hyperexcitability in the mouse model of fragile X syndrome. Journal of neurophysiology 100:2615-2626.

Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nature neuroscience 2:861-863.

Gilman SR, Iossifov I, Levy D, Ronemus M, Wigler M, Vitkup D (2011) Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. Neuron 70:898-907.

Girgis RR, Minshew NJ, Melhem NM, Nutche JJ, Keshavan MS, Hardan AY (2007) Volumetric alterations of the orbitofrontal cortex in autism. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 31:41-45.

Glessner JT et al. (2009) Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. Nature 459:569-573.

Glickman G (2010) Circadian rhythms and sleep in children with autism. Neuroscience and biobehavioral reviews 34:755-768.

Gliga T, Jones EJ, Bedford R, Charman T, Johnson MH (2014) From early markers to neuro-developmental mechanisms of autism. Developmental review : DR 34:189-207.

Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001) Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. NeuroImage 14:685-700.

Grabrucker AM, Schmeisser MJ, Schoen M, Boeckers TM (2011) Postsynaptic ProSAP/Shank scaffolds in the cross-hair of synaptopathies. Trends in cell biology 21:594-603.

Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100:253-258.

Greimel E, Nehrkorn B, Schulte-Ruther M, Fink GR, Nickl-Jockschat T, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K, Eickhoff SB (2013) Changes in grey matter development in autism spectrum disorder. Brain structure & function 218:929-942.

Grezes J, Wicker B, Berthoz S, de Gelder B (2009) A failure to grasp the affective meaning of actions in autism spectrum disorder subjects. Neuropsychologia 47:1816-1825.

Gronborg TK, Schendel DE, Parner ET (2013) Recurrence of autism spectrum disorders in full- and half-siblings and trends over time: a population-based cohort study. JAMA pediatrics 167:947-953.

Grossman ED, Blake R (2002) Brain Areas Active during Visual Perception of Biological Motion. Neuron 35:1167-1175.

Guimard-Brunault M, Hernandez N, Roche L, Roux S, Barthelemy C, Martineau J, Bonnet-Brilhault F (2013) Back to basic: do children with autism spontaneously look at screen displaying a face or an object? Autism research and treatment 2013:835247.

Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H (2006) Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. Cerebral cortex 16:1276-1282.

Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Chabris CF, Clark J, Steele S, McGrath L, Vangel M, Aharon I, Feczko E, Harris GJ, Tager-Flusberg H (2004) Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. NeuroImage 22:1141-1150.

Hagan CC, Woods W, Johnson S, Green GG, Young AW (2013) Involvement of right STS in audio-visual integration for affective speech demonstrated using MEG. PloS one 8:e70648.

Hagan CC, Woods W, Johnson S, Calder AJ, Green GG, Young AW (2009) MEG demonstrates a supra-additive response to facial and vocal emotion in the right superior temporal sulcus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 106:20010-20015.

Hagerman RJ (2006) Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration. Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP 27:63-74.

Hagerman RJ, Hagerman PJ (2002) The fragile X premutation: into the phenotypic fold. Current opinion in genetics & development 12:278-283.

Hagerman RJ, Ono MY, Hagerman PJ (2005) Recent advances in fragile X: a model for autism and neurodegeneration. Current opinion in psychiatry 18:490-496.

Hallett M (2000) Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature 406:147-150.

Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N (2011) Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. Archives of general psychiatry 68:1095-1102.

Hamilton AF (2013a) Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. Developmental cognitive neuroscience 3:91-105.

Hamilton AF (2013b) The mirror neuron system contributes to social responding. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior 49:2957-2959.

Hampton AN, Bossaerts P, O'Doherty JP (2008) Neural correlates of mentalizing-related computations during strategic interactions in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 105:6741-6746.

Hanajima R, Ugawa Y (1998) Impaired motor cortex inhibition in patients with ALS: evidence from paired transcranial magnetic stimulation. Neurology 51:1771-1772.

Happe F, Frith U (1996) The neuropsychology of autism. Brain : a journal of neurology 119 (Pt 4):1377-1400.

Happe F, Vital P (2009) What aspects of autism predispose to talent? Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 364:1369-1375.

Hardan AY, Minshew NJ, Harenski K, Keshavan MS (2001) Posterior fossa magnetic resonance imaging in autism. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 40:666-672.

Hardan AY, Keshavan MS, Sreedhar S, Vemulapalli M, Minshew NJ (2006) An MRI study of minor physical anomalies in autism. Journal of autism and developmental disorders 36:607-611.

Hardan AY, Libove RA, Keshavan MS, Melhem NM, Minshew NJ (2009) A preliminary longitudinal magnetic resonance imaging study of brain volume and cortical thickness in autism. Biological psychiatry 66:320-326.

Harony H, Wagner S (2010) The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: potential role in autism spectrum disorder. Neuro-Signals 18:82-97.

Harris GJ, Chabris CF, Clark J, Urban T, Aharon I, Steele S, McGrath L, Condouris K, Tager-Flusberg H (2006) Brain activation during semantic processing in autism spectrum disorders via functional magnetic resonance imaging. Brain and cognition 61:54-68.

Hasegawa N, Kitamura H, Murakami H, Kameyama S, Sasagawa M, Egawa J, Tamura R, Endo T, Someya T (2013) Altered activity of the primary visual area during gaze processing in individuals with high-functioning autistic spectrum disorder: a magnetoencephalography study. Neuropsychobiology 68:181-188.

Hasselmo ME, Rolls ET, Baylis GC (1989) The role of expression and identity in the face-selective responses of neurons in the temporal visual cortex of the monkey. Behavioural brain research 32:203-218.

Hatten ME (1999) Central nervous system neuronal migration. Annual review of neuroscience 22:511-539.

Haxby JV, Ungerleider LG, Clark VP, Schouten JL, Hoffman EA, Martin A (1999) The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. Neuron 22:189-199.

Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Smith RG, Piven J (2006) Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism. Biological psychiatry 59:1-6.

Hazlett HC, Poe MD, Lightbody AA, Styner M, MacFall JR, Reiss AL, Piven J (2012) Trajectories of early brain volume development in fragile X syndrome and autism. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 51:921-933.

Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, Gilmore J, Piven J (2005) Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. Archives of general psychiatry 62:1366-1376.

Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Styner M, Chappell C, Smith RG, Vachet C, Piven J (2011) Early brain overgrowth in autism associated with an increase in cortical surface area before age 2 years. Archives of general psychiatry 68:467-476.

Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC, Hof PR, Cartwright C, Bienstock CA, Hollander E (2000) Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. The American journal of psychiatry 157:1994-2001.

Hein G, Knight RT (2008) Superior temporal sulcus--It's my area: or is it? Journal of cognitive neuroscience 20:2125-2136.

Herbert MR (2005) Large brains in autism: the challenge of pervasive abnormality. The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry 11:417-440.

Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, Filipek PA, Kemper TL, Normandin JJ, Sanders HA, Kennedy DN, Caviness VS, Jr. (2004) Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. Annals of neurology 55:530-540.

Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Kennedy DN, Filipek PA, Bakardjiev AI, Hodgson J, Takeoka M, Makris N, Caviness VS, Jr. (2005) Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. Brain : a journal of neurology 128:213-226.

Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT, Ziegler DA, Makris N, Kennedy DN, Lange NT, Chabris CF, Bakardjiev A, Hodgson J, Takeoka M, Tager-Flusberg H, Caviness VS, Jr. (2002) Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. Annals of neurology 52:588-596.

Herbsman T, Avery D, Ramsey D, Holtzheimer P, Wadjik C, Hardaway F, Haynor D, George MS, Nahas Z (2009) More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. Biological psychiatry 66:509-515.

Herold S, Frackowiak RS, Le Couteur A, Rutter M, Howlin P (1988) Cerebral blood flow and metabolism of oxygen and glucose in young autistic adults. Psychological medicine 18:823-831.

Herrington J, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Singh K, Bullmore E, Brammer M, S W (2007) The role of MT+/V5 during biological motion perception in Asperger Syndrome: An fMRI study. Research in autism spectrum disorders 1:14–27.

Herrington JD, Nymberg C, Schultz RT (2011) Biological motion task performance predicts superior temporal sulcus activity. Brain and cognition 77:372-381.

Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP (1996) Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. Journal of neurophysiology 75:1765-1778.

Hobson RP, Ouston J, Lee A (1988) What's in a face? The case of autism. British journal of psychology 79 (Pt 4):441-453.

Hodge SM, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Jr., Howard J, McGrath L, Steele S, Frazier JA, Tager-Flusberg H, Harris GJ (2010) Cerebellum, language, and cognition in autism and specific language impairment. Journal of autism and developmental disorders 40:300-316.

Hoffman EA, Haxby JV (2000) Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. Nature neuroscience 3:80-84.

Hooker CI, Verosky SC, Germine LT, Knight RT, D'Esposito M (2008) Mentalizing about emotion and its relationship to empathy. Social cognitive and affective neuroscience 3:204-217.

Hooker CI, Paller KA, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM, Reber PJ (2003) Brain networks for analyzing eye gaze. Brain research Cognitive brain research 17:406-418.

Horwitz B, Rumsey JM, Grady CL, Rapoport SI (1988) The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. Archives of neurology 45:749-755.

Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Broks P, Mayes A, Farrant A, Roberts N (2000) Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. Neuroreport 11:2931-2935.

Howard RJ, Brammer M, Wright I, Woodruff PW, Bullmore ET, Zeki S (1996) A direct demonstration of functional specialization within motion-related visual and auditory cortex of the human brain. Current biology : CB 6:1015-1019.

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005) Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 45:201-206.

Hubl D, Bolte S, Feineis-Matthews S, Lanfermann H, Federspiel A, Strik W, Poustka F, Dierks T (2003) Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. Neurology 61:1232-1237.

Huguet G, Ey E, Bourgeron T (2013) The genetic landscapes of autism spectrum disorders. Annual review of genomics and human genetics 14:191-213.

Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A (2011) Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. Molecular psychiatry 16:1203-1212.

Hummel FC, Cohen LG (2006) Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? Lancet neurology 5:708-712.

Humphreys K, Hasson U, Avidan G, Minshew N, Behrmann M (2008) Cortical patterns of category-selective activation for faces, places and objects in adults with autism. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research 1:52-63.

Hutton SB, Weekes BS (2007) Low frequency rTMS over posterior parietal cortex impairs smooth pursuit eye tracking. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale 183:195-200.

Iacoboni M, Lieberman MD, Knowlton BJ, Molnar-Szakacs I, Moritz M, Throop CJ, Fiske AP (2004) Watching social interactions produces dorsomedial prefrontal and medial parietal BOLD fMRI signal increases compared to a resting baseline. NeuroImage 21:1167-1173.

Iossifov I et al. (2012) De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. Neuron 74:285-299.

Irwin SA, Galvez R, Greenough WT (2000) Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. Cerebral cortex 10:1038-1044.

Ishai A, Schmidt CF, Boesiger P (2005) Face perception is mediated by a distributed cortical network. Brain research bulletin 67:87-93.

Itsara A, Wu H, Smith JD, Nickerson DA, Romieu I, London SJ, Eichler EE (2010) De novo rates and selection of large copy number variation. Genome research 20:1469-1481.

Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Amiel J, Le Merrer M, Heron D, de Blois MC, Prieur M, Vekemans M, Carter NP, Munnich A, Colleaux L, Philippe A (2006) Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. Journal of medical genetics 43:843-849.

Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T, Paris Autism Research International Sibpair S (2003) Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. Nature genetics 34:27-29.

Jamain S, Radyushkin K, Hammerschmidt K, Granon S, Boretius S, Varoqueaux F, Ramanantsoa N, Gallego J, Ronnenberg A, Winter D, Frahm J, Fischer J, Bourgeron T, Ehrenreich H, Brose N (2008) Reduced social

interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 105:1710-1715.

Jeong JW, Kumar AK, Sundaram SK, Chugani HT, Chugani DC (2011) Sharp curvature of frontal lobe white matter pathways in children with autism spectrum disorders: tract-based morphometry analysis. AJNR American journal of neuroradiology 32:1600-1606.

Jeste SS (2011) The neurology of autism spectrum disorders. Current opinion in neurology 24:132-139.

Johnson MH (2001) Functional brain development in humans. Nature reviews Neuroscience 2:475-483.

Jones W, Klin A (2013) Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. Nature 504:427-431.

Jones W, Carr K, Klin A (2008) Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-old toddlers with autism spectrum disorder. Archives of general psychiatry 65:946-954.

Joseph RM, Tanaka J (2003) Holistic and part-based face recognition in children with autism. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 44:529-542.

Jou RJ, Minshew NJ, Keshavan MS, Vitale MP, Hardan AY (2010) Enlarged right superior temporal gyrus in children and adolescents with autism. Brain research 1360:205-212.

Jung NH, Janzarik WG, Delvendahl I, Munchau A, Biscaldi M, Mainberger F, Baumer T, Rauh R, Mall V (2013) Impaired induction of long-term potentiation-like plasticity in patients with high-functioning autism and Asperger syndrome. Developmental medicine and child neurology 55:83-89.

Juranek J, Filipek PA, Berenji GR, Modahl C, Osann K, Spence MA (2006) Association between amygdala volume and anxiety level: magnetic resonance imaging (MRI) study in autistic children. Journal of child neurology 21:1051-1058.

Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ (2004) Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. Brain : a journal of neurology 127:1811-1821.

Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ (2007) Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. Cerebral cortex 17:951-961.

Just MA, Keller TA, Malave VL, Kana RK, Varma S (2012) Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. Neuroscience and biobehavioral reviews 36:1292-1313.

Kaiser MD, Hudac CM, Shultz S, Lee SM, Cheung C, Berken AM, Deen B, Pitskel NB, Sugrue DR, Voos AC, Saulnier CA, Ventola P, Wolf JM, Klin A, Vander Wyk BC, Pelphrey KA (2010) Neural signatures of autism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 107:21223-21228.

Kampe KK, Frith CD, Frith U (2003) "Hey John": signals conveying communicative intention toward the self activate brain regions associated with "mentalizing," regardless of modality. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 23:5258-5263.

Kana RK, Keller TA, Minshew NJ, Just MA (2007) Inhibitory control in high-functioning autism: decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. Biological psychiatry 62:198-206.

Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA (2006) Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. Brain : a journal of neurology 129:2484-2493.

Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA (2009) Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. Social neuroscience 4:135-152.

Kanai R, Bahrami B, Roylance R, Rees G (2012) Online social network size is reflected in human brain structure. Proceedings Biological sciences / The Royal Society 279:1327-1334.

Kanner L (1943) Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child 2:217-250.

Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 17:4302-4311.

Kates WR, Ikuta I, Burnette CP (2009) Gyrification patterns in monozygotic twin pairs varying in discordance for autism. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research 2:267-278.

Kattenstroth G, Tantalaki E, Sudhof TC, Gottmann K, Missler M (2004) Postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptor function requires alpha-neurexins. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101:2607-2612.

Kaufman AS, O'Neal MR, Avant AH, Long SW (1987) Introduction to the Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) for pediatric neuroclinicians. Journal of child neurology 2:3-16.

Kaufmann WE, Cortell R, Kau AS, Bukelis I, Tierney E, Gray RM, Cox C, Capone GT, Stanard P (2004) Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: communication, social interaction, and specific behaviors. American journal of medical genetics Part A 129A:225-234.

Kaufmann WE, Cooper KL, Mostofsky SH, Capone GT, Kates WR, Newschaffer CJ, Bukelis I, Stump MH, Jann AE, Lanham DC (2003) Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism: a quantitative magnetic resonance imaging study. Journal of child neurology 18:463-470.

Ke X, Tang T, Hong S, Hang Y, Zou B, Li H, Zhou Z, Ruan Z, Lu Z, Tao G, Liu Y (2009) White matter impairments in autism, evidence from voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. Brain research 1265:171-177.

Keller TA, Kana RK, Just MA (2007) A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. Neuroreport 18:23-27.

Kellerman GR, Fan J, Gorman JM (2005) Auditory abnormalities in autism: toward functional distinctions among findings. CNS spectrums 10:748-756.

Keysers C, Kaas JH, Gazzola V (2010) Somatosensation in social perception. Nature reviews Neuroscience 11:417-428.

Kim HG et al. (2008) Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder. American journal of human genetics 82:199-207.

Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, Stegbauer KC, Mahurin R, Johnson LC, Greenson J, Dawson G, Aylward E (2008) Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. Brain : a journal of neurology 131:1000-1012.

Klin A (1991) Young autistic children's listening preferences in regard to speech: a possible characterization of the symptom of social withdrawal. Journal of autism and developmental disorders 21:29-42.

Klin A (1992) Listening preferences in regard to speech in four children with developmental disabilities. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 33:763-769.

Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F (2003) The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 358:345-360.

Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D (2002) Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. Archives of general psychiatry 59:809-816.

Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W (2009) Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. Nature 459:257-261.

Klin A, Sparrow SS, de Bildt A, Cicchetti DV, Cohen DJ, Volkmar FR (1999) A normed study of face recognition in autism and related disorders. Journal of autism and developmental disorders 29:499-508.

Kluver H, Bucy PC (1997) Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 9:606-620.

Knaus TA, Silver AM, Kennedy M, Lindgren KA, Dominick KC, Siegel J, Tager-Flusberg H (2010) Language laterality in autism spectrum disorder and typical controls: a functional, volumetric, and diffusion tensor MRI study. Brain and language 112:113-120.

Koch G, Brusa L, Carrillo F, Lo Gerfo E, Torriero S, Oliveri M, Mir P, Caltagirone C, Stanzione P (2009) Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. Neurology 73:113-119.

Kole MH, Fuchs E, Ziemann U, Paulus W, Ebert U (1999) Changes in 5-HT1A and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. Brain research 826:309-312.

Koshino H, Carpenter PA, Minshew NJ, Cherkassky VL, Keller TA, Just MA (2005) Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. NeuroImage 24:810-821.

Koshino H, Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA (2008) fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. Cerebral cortex 18:289-300.

Krug DA, Arick J, Almond P (1980) Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 21:221-229.

Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S (2014) Autism. Lancet 383:896-910.

Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santangelo SL, Coon H, Folstein SE (1997) Macrocephaly in children and adults with autism. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 36:282-290.

Larson J, Wong D, Lynch G (1986) Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. Brain research 368:347-350.

Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard MP, Raynaud M, Ronce N, Lemonnier E, Calvas P, Laudier B, Chelly J, Fryns JP, Ropers HH, Hamel BC, Andres C, Barthelemy C, Moraine C, Briault S (2004) X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. American journal of human genetics 74:552-557.

Le Couteur A, Bailey A, Goode S, Pickles A, Robertson S, Gottesman I, Rutter M (1996) A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 37:785-801.

Leblond CS et al. (2012) Genetic and functional analyses of SHANK2 mutations suggest a multiple hit model of autism spectrum disorders. PLoS genetics 8:e1002521.

Leblond CS et al. (2014) Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: A Gradient of Severity in Cognitive Impairments. PLoS genetics 10:e1004580.

Lee JE, Bigler ED, Alexander AL, Lazar M, DuBray MB, Chung MK, Johnson M, Morgan J, Miller JN, McMahon WM, Lu J, Jeong EK, Lainhart JE (2007) Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. Neuroscience letters 424:127-132.

Lee KH, Farrow TF, Spence SA, Woodruff PW (2004) Social cognition, brain networks and schizophrenia. Psychological medicine 34:391-400.

Lefaucheur JP et al. (2014) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.

Lelord G, Barthélémy C (2003) ECAR/ECAN Echelle d'evaluation des comportements autistiques.

Lenroot RK, Yeung PK (2013) Heterogeneity within Autism Spectrum Disorders: What have We Learned from Neuroimaging Studies? Frontiers in human neuroscience 7:733.

Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, Thompson PM, Guthrie D, McCracken JT, Sadoun T, Heinichen L, Toga AW (2003) Cortical sulcal maps in autism. Cerebral cortex 13:728-735.

Lieberman MD (2007) Social cognitive neuroscience: a review of core processes. Annual review of psychology 58:259-289.

Lobmaier JS, Tiddeman BP, Perrett DI (2008) Emotional expression modulates perceived gaze direction. Emotion 8:573-577.

Lord C, Rutter M, Le Couteur A (1994) Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. Journal of autism and developmental disorders 24:659-685.

Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Jr., Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M (2000) The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. Journal of autism and developmental disorders 30:205-223.

Lotspeich LJ, Kwon H, Schumann CM, Fryer SL, Goodlin-Jones BL, Buonocore MH, Lammers CR, Amaral DG, Reiss AL (2004) Investigation of neuroanatomical differences between autism and Asperger syndrome. Archives of general psychiatry 61:291-298.

Lotter V (1966) Epidemiology of autistic conditions in young children. Social Psychiatry 1:124-137.

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000) Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale 133:425-430.

Mak-Fan KM, Taylor MJ, Roberts W, Lerch JP (2012) Measures of cortical grey matter structure and development in children with autism spectrum disorder. Journal of autism and developmental disorders 42:419-427.

Manes F, Piven J, Vrancic D, Nanclares V, Plebst C, Starkstein SE (1999) An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 11:470-474.

Mar RA (2011) The neural bases of social cognition and story comprehension. Annual review of psychology 62:103-134.

Marshall CR et al. (2008) Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. American journal of human genetics 82:477-488.

Maski KP, Jeste SS, Spence SJ (2011) Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders. Current opinion in pediatrics 23:609-615.

Mason RA, Williams DL, Kana RK, Minshew N, Just MA (2008) Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. Neuropsychologia 46:269-280.

Matson JL, Shoemaker M (2009) Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. Research in developmental disabilities 30:1107-1114.

Matson JL, Rieske RD, Williams LW (2013a) The relationship between autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. Research in developmental disabilities 34:2475-2484.

Matson JL, Dempsey T, LoVullo SV, Fodstad JC, Knight C, Sevin JA, Sharp B (2013b) The moderating effects of intellectual development on core symptoms of autism and PDD-NOS in toddlers and infants. Research in developmental disabilities 34:573-578.

Mattila ML, Kielinen M, Jussila K, Linna SL, Bloigu R, Ebeling H, Moilanen I (2007) An epidemiological and diagnostic study of Asperger syndrome according to four sets of diagnostic criteria. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 46:636-646.

McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, Yip L, Murphy DG, Chua SE (2005) Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. Brain : a journal of neurology 128:268-276.

McCabe K, Houser D, Ryan L, Smith V, Trouard T (2001) A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98:11832-11835.

Merin N, Young GS, Ozonoff S, Rogers SJ (2007) Visual Fixation Patterns during Reciprocal Social Interaction Distinguish a Subgroup of 6-Month-Old Infants At-Risk for Autism from Comparison Infants. Journal of autism and developmental disorders 37:108-121.

Miller LJ, McIntosh DN, McGrath J, Shyu V, Lampe M, Taylor AK, Tassone F, Neitzel K, Stackhouse T, Hagerman RJ (1999) Electrodermal responses to sensory stimuli in individuals with fragile X syndrome: a preliminary report. American journal of medical genetics 83:268-279.

Minshawi NF, Hurwitz S, Fodstad JC, Biebl S, Morriss DH, McDougle CJ (2014) The association between self-injurious behaviors and autism spectrum disorders. Psychology research and behavior management 7:125-136.

Mitchell SR, Reiss AL, Tatusko DH, Ikuta I, Kazmerski DB, Botti JA, Burnette CP, Kates WR (2009) Neuroanatomic alterations and social and communication deficits in monozygotic twins discordant for autism disorder. The American journal of psychiatry 166:917-925.

Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL, Weng SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C (2009) Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. NeuroImage 47:764-772.

Monk CS, Weng SJ, Wiggins JL, Kurapati N, Louro HM, Carrasco M, Maslowsky J, Risi S, Lord C (2010) Neural circuitry of emotional face processing in autism spectrum disorders. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN 35:105-114.

Mosconi MW, Cody-Hazlett H, Poe MD, Gerig G, Gimpel-Smith R, Piven J (2009) Longitudinal study of amygdala volume and joint attention in 2- to 4-year-old children with autism. Archives of general psychiatry 66:509-516.

Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB, Reiss AL (1998) Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. Neurology 50:121-130.

Mostofsky SH, Powell SK, Simmonds DJ, Goldberg MC, Caffo B, Pekar JJ (2009) Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. Brain : a journal of neurology 132:2413-2425.

Muller RA, Shih P, Keehn B, Deyoe JR, Leyden KM, Shukla DK (2011) Underconnected, but how? A survey of functional connectivity MRI studies in autism spectrum disorders. Cerebral cortex 21:2233-2243.

Murdoch JD, State MW (2013) Recent developments in the genetics of autism spectrum disorders. Current opinion in genetics & development 23:310-315.

Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, Long MT, McAuliff EM, Oakes TR, Alexander AL, Davidson RJ (2006) Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. Archives of general psychiatry 63:1417-1428.

Nadig AS, Ozonoff S, Young GS, Rozga A, Sigman M, Rogers SJ (2007) A prospective study of response to name in infants at risk for autism. Archives of pediatrics & adolescent medicine 161:378-383.

Nakamura K, Matsumoto K, Mikami A, Kubota K (1994) Visual response properties of single neurons in the temporal pole of behaving monkeys. Journal of neurophysiology 71:1206-1221.

Neale BM et al. (2012) Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. Nature 485:242-245.

Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, Mandell DS, Miller LA, Pinto-Martin J, Reaven J, Reynolds AM, Rice CE, Schendel D, Windham GC (2007) The epidemiology of autism spectrum disorders. Annual review of public health 28:235-258.

Nicolson R, DeVito TJ, Vidal CN, Sui Y, Hayashi KM, Drost DJ, Williamson PC, Rajakumar N, Toga AW, Thompson PM (2006) Detection and mapping of hippocampal abnormalities in autism. Psychiatry research 148:11-21.

Nordahl CW, Dierker D, Mostafavi I, Schumann CM, Rivera SM, Amaral DG, Van Essen DC (2007) Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 27:11725-11735.

Nordahl CW, Scholz R, Yang X, Buonocore MH, Simon T, Rogers S, Amaral DG (2012) Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study. Archives of general psychiatry 69:53-61.

Nummenmaa L, Calder AJ (2009) Neural mechanisms of social attention. Trends in cognitive sciences 13:135-143.

Nummenmaa L, Engell AD, von dem Hagen E, Henson RN, Calder AJ (2012) Autism spectrum traits predict the neural response to eye gaze in typical individuals. NeuroImage 59:3356-3363.

O'Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, Vives L, Schwartz JJ, Girirajan S, Karakoc E, Mackenzie AP, Ng SB, Baker C, Rieder MJ, Nickerson DA, Bernier R, Fisher SE, Shendure J, Eichler EE (2011) Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. Nature genetics 43:585-589.

Oberman L, Ifert-Miller F, Najib U, Bashir S, Woollacott I, Gonzalez-Heydrich J, Picker J, Rotenberg A, Pascual-Leone A (2010) Transcranial magnetic stimulation provides means to assess cortical plasticity and excitability in humans with fragile x syndrome and autism spectrum disorder. Frontiers in synaptic neuroscience 2:26.

Ochsner KN, Lieberman MD (2001) The emergence of social cognitive neuroscience. The American psychologist 56:717-734.

Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M (2000) Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. Brain : a journal of neurology 123 (Pt 9):1838-1844.

Oldfors A, Sourander P, Armstrong DL, Percy AK, Witt-Engerstrom I, Hagberg BA (1990) Rett syndrome: cerebellar pathology. Pediatric neurology 6:310-314.

Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, Bryson S, Carver LJ, Constantino JN, Dobkins K, Hutman T, Iverson JM, Landa R, Rogers SJ, Sigman M, Stone WL (2011) Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. Pediatrics 128:e488-495.

Palmen SJ, Hulshoff Pol HE, Kemner C, Schnack HG, Durston S, Lahuis BE, Kahn RS, Van Engeland H (2005) Increased gray-matter volume in medication-naive high-functioning children with autism spectrum disorder. Psychological medicine 35:561-570.

Papagiannopoulou EA, Chitty KM, Hermens DF, Hickie IB, Lagopoulos J (2014) A systematic review and meta-analysis of eye-tracking studies in children with autism spectrum disorders. Social neuroscience 9:610-632.

Paulus FM, Muller-Pinzler L, Jansen A, Gazzola V, Krach S (2014) Mentalizing and the Role of the Posterior Superior Temporal Sulcus in Sharing Others' Embarrassment. Cerebral cortex.

Peca J, Feliciano C, Ting JT, Wang W, Wells MF, Venkatraman TN, Lascola CD, Fu Z, Feng G (2011) Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. Nature 472:437-442.

Peelen MV, Atkinson AP, Vuilleumier P (2010) Supramodal representations of perceived emotions in the human brain. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 30:10127-10134.

Pellicano E (2013) Testing the predictive power of cognitive atypicalities in autistic children: evidence from a 3-year follow-up study. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research 6:258-267.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G (2004a) Grasping the intentions of others: the perceived intentionality of an action influences activity in the superior temporal sulcus during social perception. Journal of cognitive neuroscience 16:1706-1716.

Pelphrey KA, Viola RJ, McCarthy G (2004b) When strangers pass: processing of mutual and averted social gaze in the superior temporal sulcus. Psychological science 15:598-603.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G (2005a) Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. Brain : a journal of neurology 128:1038-1048.

Pelphrey KA, Singerman JD, Allison T, McCarthy G (2003) Brain activation evoked by perception of gaze shifts: the influence of context. Neuropsychologia 41:156-170.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G, Labar KS (2007) Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism. Social cognitive and affective neuroscience 2:140-149.

Pelphrey KA, Shultz S, Hudac CM, Vander Wyk BC (2011) Research review: Constraining heterogeneity: the social brain and its development in autism spectrum disorder. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 52:631-644.

Pelphrey KA, Morris JP, Michelich CR, Allison T, McCarthy G (2005b) Functional anatomy of biological motion perception in posterior temporal cortex: an FMRI study of eye, mouth and hand movements. Cerebral cortex 15:1866-1876.

Pelphrey KA, Sasson NJ, Reznick JS, Paul G, Goldman BD, Piven J (2002) Visual scanning of faces in autism. Journal of autism and developmental disorders 32:249-261.

Penagarikano O, Abrahams BS, Herman EI, Winden KD, Gdalyahu A, Dong H, Sonnenblick LI, Gruver R, Almajano J, Bragin A, Golshani P, Trachtenberg JT, Peles E, Geschwind DH (2011) Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. Cell 147:235-246.

Penn HE (2006) Neurobiological correlates of autism: a review of recent research. Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence 12:57-79.

Perrett DI, Hietanen JK, Oram MW, Benson PJ (1992) Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 335:23-30.

Perrett DI, Smith PA, Potter DD, Mistlin AJ, Head AS, Milner AD, Jeeves MA (1985) Visual cells in the temporal cortex sensitive to face view and gaze direction. Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing papers of a Biological character Royal Society 223:293-317.

Pessoa L, Adolphs R (2010) Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. Nature reviews Neuroscience 11:773-783.

Peuskens H, Vanrie J, Verfaillie K, Orban GA (2005) Specificity of regions processing biological motion. The European journal of neuroscience 21:2864-2875.

Phelps EA, O'Connor KJ, Cunningham WA, Funayama ES, Gatenby JC, Gore JC, Banaji MR (2000) Performance on indirect measures of race evaluation predicts amygdala activation. Journal of cognitive neuroscience 12:729-738.

Philip RC, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC (2012) A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. Neuroscience and biobehavioral reviews 36:901-942.

Pierce K, Redcay E (2008) Fusiform function in children with an autism spectrum disorder is a matter of "who". Biological psychiatry 64:552-560.

Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E (2004) The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. Brain : a journal of neurology 127:2703-2716.

Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E (2001) Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. Brain : a journal of neurology 124:2059-2073.

Pierce K, Conant D, Hazin R, Stoner R, Desmond J (2011) Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. Archives of general psychiatry 68:101-109.

Pieretti M, Zhang FP, Fu YH, Warren ST, Oostra BA, Caskey CT, Nelson DL (1991) Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. Cell 66:817-822.

Piggot J, Kwon H, Mobbs D, Blasey C, Lotspeich L, Menon V, Bookheimer S, Reiss AL (2004) Emotional attribution in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a functional imaging study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 43:473-480.

Pinto D et al. (2010) Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. Nature 466:368-372.

Piven J, Harper J, Palmer P, Arndt S (1996) Course of behavioral change in autism: a retrospective study of high-IQ adolescents and adults. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 35:523-529.

Piven J, Saliba K, Bailey J, Arndt S (1997) An MRI study of autism: the cerebellum revisited. Neurology 49:546-551.

Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S (1998) No difference in hippocampus volume detected on magnetic resonance imaging in autistic individuals. Journal of autism and developmental disorders 28:105-110.

Poliak S, Salomon D, Elhanany H, Sabanay H, Kiernan B, Pevny L, Stewart CL, Xu X, Chiu SY, Shrager P, Furley AJ, Peles E (2003) Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K+ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. The Journal of cell biology 162:1149-1160.

Poustka L, Jennen-Steinmetz C, Henze R, Vomstein K, Haffner J, Sieltjes B (2012) Fronto-temporal disconnectivity and symptom severity in children with autism spectrum disorder. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry 13:269-280.

Puce A, Allison T, Bentin S, Gore JC, McCarthy G (1998) Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 18:2188-2199.

Puce A, Syngeniotis A, Thompson JC, Abbott DF, Wheaton KJ, Castiello U (2003) The human temporal lobe integrates facial form and motion: evidence from fMRI and ERP studies. NeuroImage 19:861-869.

Radua J, Via E, Catani M, Mataix-Cols D (2011) Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. Psychological medicine 41:1539-1550.

Radyushkin K, Hammerschmidt K, Boretius S, Varoqueaux F, El-Kordi A, Ronnenberg A, Winter D, Frahm J, Fischer J, Brose N, Ehrenreich H (2009) Neuroligin-3-deficient mice: model of a monogenic heritable form of autism with an olfactory deficit. Genes, brain, and behavior 8:416-425.

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001) A default mode of brain function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98:676-682.

Raznahan A, Toro R, Daly E, Robertson D, Murphy C, Deeley Q, Bolton PF, Paus T, Murphy DG (2010) Cortical anatomy in autism spectrum disorder: an in vivo MRI study on the effect of age. Cerebral cortex 20:1332-1340.

Redcay E (2008) The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: implications for the emergence of autism. Neuroscience and biobehavioral reviews 32:123-142.

Redcay E, Moran JM, Mavros PL, Tager-Flusberg H, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S (2013) Intrinsic functional network organization in high-functioning adolescents with autism spectrum disorder. Frontiers in human neuroscience 7:573.

Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F (2004) Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. Journal of autism and developmental disorders 34:703-708.

Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, Rossini PM (2014) Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 51:181-189.

Riby D, Hancock PJ (2009) Looking at movies and cartoons: eye-tracking evidence from Williams syndrome and autism. Journal of intellectual disability research : JIDR 53:169-181.

Rice K, Moriuchi JM, Jones W, Klin A (2012) Parsing heterogeneity in autism spectrum disorders: visual scanning of dynamic social scenes in school-aged children. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 51:238-248.

Ridding MC, Ziemann U (2010) Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. The Journal of physiology 588:2291-2304.

Rippon G, Brock J, Brown C, Boucher J (2007) Disordered connectivity in the autistic brain: challenges for the "new psychophysiology". International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology 63:164-172.

Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. Annual review of neuroscience 27:169-192.

Rodier P (2011) Environmental exposures that increase the risk of autism spectrum disorders. In: Autism spectrum disorders (Amaral D, Dawson G, Geschwind D, eds), pp 863–874. New York: Oxford University Press.

Rogers SJ, Vismara LA (2008) Evidence-based comprehensive treatments for early autism. Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53 37:8-38.

Rojas DC, Camou SL, Reite ML, Rogers SJ (2005) Planum temporale volume in children and adolescents with autism. Journal of autism and developmental disorders 35:479-486.

Rojas DC, Bawn SD, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ (2002) Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorder. Neuroscience letters 328:237-240.

Rossini PM, Rossi S (2007) Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. Neurology 68:484-488.

Rumsey JM, Duara R, Grady C, Rapoport JL, Margolin RA, Rapoport SI, Cutler NR (1985) Brain metabolism in autism. Resting cerebral glucose utilization rates as measured with positron emission tomography. Archives of general psychiatry 42:448-455.

Ruohonen J, Karhu J (2010) Navigated transcranial magnetic stimulation. Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology 40:7-17.

Sahyoun CP, Belliveau JW, Soulieres I, Schwartz S, Mody M (2010) Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in high-functioning autism. Neuropsychologia 48:86-95.

Saitovitch A, Bargiacchi A, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N, Zilbovicius M (2012) Social cognition and the superior temporal sulcus: implications in autism. Revue neurologique 168:762-770.

Samaco RC, Fryer JD, Ren J, Fyffe S, Chao HT, Sun Y, Greer JJ, Zoghbi HY, Neul JL (2008) A partial loss of function allele of methyl-CpG-binding protein 2 predicts a human neurodevelopmental syndrome. Human molecular genetics 17:1718-1727.

Samson D, Apperly IA, Chiavarino C, Humphreys GW (2004) Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. Nature neuroscience 7:499-500.

Sanders SJ et al. (2012) De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. Nature 485:237-241.

Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A (2012) Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 51:477-486 e471.

Saxe R (2006) Uniquely human social cognition. Current opinion in neurobiology 16:235-239.

Saxe R, Kanwisher N (2003) People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". NeuroImage 19:1835-1842.

Scheiffele P, Fan J, Choih J, Fetter R, Serafini T (2000) Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons. Cell 101:657-669.

Schipul SE, Keller TA, Just MA (2011) Inter-regional brain communication and its disturbance in autism. Frontiers in systems neuroscience 5:10.

Schmahmann JD, Sherman JC (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain : a journal of neurology 121 (Pt 4):561-579.

Schopler E, Reichler R (1979) Individual assessment and treatment for autistic and developmental disabled children. Psychoeducational profile Baltimore.

Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K (1980) Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). Journal of autism and developmental disorders 10:91-103.

Schopler E, Reichler R, Bashford A, Lansing M, Marcus M (1990) Individual assessment and treatment for autistic and developmental disabled children. Psychoeducational profile revised (PEP-R). In. Austin: Pro-Ed

Schultz J, Imamizu H, Kawato M, Frith CD (2004) Activation of the human superior temporal gyrus during observation of goal attribution by intentional objects. Journal of cognitive neuroscience 16:1695-1705.

Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, Skudlarski P, Lacadie C, Cohen DJ, Gore JC (2000) Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. Archives of general psychiatry 57:331-340.

Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E (2009) Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. Biological psychiatry 66:942-949.

Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, Lammers CR, Reiss AL, Amaral DG (2004) The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 24:6392-6401.

Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, Wideman GM, Carper RA, Akshoomoff N, Pierce K, Hagler D, Schork N, Lord C, Courchesne E (2010) Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 30:4419-4427.

Scott JA, Schumann CM, Goodlin-Jones BL, Amaral DG (2009) A comprehensive volumetric analysis of the cerebellum in children and adolescents with autism spectrum disorder. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research 2:246-257.

Sebastian CL, Fontaine NM, Bird G, Blakemore SJ, Brito SA, McCrory EJ, Viding E (2012) Neural processing associated with cognitive and affective Theory of Mind in adolescents and adults. Social cognitive and affective neuroscience 7:53-63.

Sebat J et al. (2007) Strong association of de novo copy number mutations with autism. Science 316:445-449.

Seltzer MM, Krauss MW, Shattuck PT, Orsmond G, Swe A, Lord C (2003) The symptoms of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. Journal of autism and developmental disorders 33:565-581.

Senju A, Csibra G (2008) Gaze following in human infants depends on communicative signals. Current biology : CB 18:668-671.

Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PW, David AS (1999) The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. Brain research Brain research reviews 29:26-49.

Shattuck PT, Seltzer MM, Greenberg JS, Orsmond GI, Bolt D, Kring S, Lounds J, Lord C (2007) Change in autism symptoms and maladaptive behaviors in adolescents and adults with an autism spectrum disorder. Journal of autism and developmental disorders 37:1735-1747.

Shepherd SV (2010) Following gaze: gaze-following behavior as a window into social cognition. Frontiers in integrative neuroscience 4:5.

Silani G, Bird G, Brindley R, Singer T, Frith C, Frith U (2008) Levels of emotional awareness and autism: an fMRI study. Social neuroscience 3:97-112.

Simion F, Regolin L, Bulf H (2008) A predisposition for biological motion in the newborn baby. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 105:809-813.

Sokhadze EM, El-Baz AS, Sears LL, Opris I, Casanova MF (2014) rTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism. Frontiers in systems neuroscience 8:134.

Solomon M, Ozonoff SJ, Ursu S, Ravizza S, Cummings N, Ly S, Carter CS (2009) The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. Neuropsychologia 47:2515-2526.

Song JY, Ichtchenko K, Sudhof TC, Brose N (1999) Neuroligin 1 is a postsynaptic cell-adhesion molecule of excitatory synapses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 96:1100-1105.

Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, Maravilla KR, Giedd JN, Munson J, Dawson G, Dager SR (2002) Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. Neurology 59:184-192.

Sparrow S, Balla D, Cicchetti D (1984) Vineland Adaptive Behavior Scales. Bloomington: Pearson Assessments.

Speer LL, Cook AE, McMahon WM, Clark E (2007) Face processing in children with autism: effects of stimulus contents and type. Autism : the international journal of research and practice 11:265-277.

Spencer CM, Alekseyenko O, Serysheva E, Yuva-Paylor LA, Paylor R (2005) Altered anxiety-related and social behaviors in the Fmr1 knockout mouse model of fragile X syndrome. Genes, brain, and behavior 4:420-430.

Spisak T, Jakab A, Kis SA, Opposits G, Aranyi C, Berenyi E, Emri M (2014) Voxel-wise motion artifacts in population-level whole-brain connectivity analysis of resting-state FMRI. PloS one 9:e104947.

Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM (2008) Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists 23:289-299.

Stevens JA, Fonlupt P, Shiffrar M, Decety J (2000) New aspects of motion perception: selective neural encoding of apparent human movements. Neuroreport 11:109-115.

Stevenson RE, Schroer RJ, Skinner C, Fender D, Simensen RJ (1997) Autism and macrocephaly. Lancet 349:1744-1745.

Stigler KA, McDonald BC, Anand A, Saykin AJ, McDougle CJ (2011) Structural and functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. Brain research 1380:146-161.

Stone WL, Ousley OY, Yoder PJ, Hogan KL, Hepburn SL (1997) Nonverbal communication in two- and three-year-old children with autism. Journal of autism and developmental disorders 27:677-696.

Stoyanova RS, Ewbank MP, Calder AJ (2010) "You talkin' to me?" Self-relevant auditory signals influence perception of gaze direction. Psychological science 21:1765-1769.

Sudhof TC (2008) Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. Nature 455:903-911.

Sundaram SK, Kumar A, Makki MI, Behen ME, Chugani HT, Chugani DC (2008) Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. Cerebral cortex 18:2659-2665.

Sunita, Bilszta JL (2013) Early identification of autism: a comparison of the Checklist for Autism in Toddlers and the Modified Checklist for Autism in Toddlers. Journal of paediatrics and child health 49:438-444.

Tager-Flusberg H (2010) The origins of social impairments in autism spectrum disorder: studies of infants at risk. Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society 23:1072-1076.

Tager-Flusberg H, Caronna E (2007) Language disorders: autism and other pervasive developmental disorders. Pediatric clinics of North America 54:469-481, vi.

Tang G, Gudsnuk K, Kuo SH, Cotrina ML, Rosoklija G, Sosunov A, Sonders MS, Kanter E, Castagna C, Yamamoto A, Yue Z, Arancio O, Peterson BS, Champagne F, Dwork AJ, Goldman J, Sulzer D (2014) Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits. Neuron 83:1131-1143.

Taylor JL, Seltzer MM (2010) Changes in the autism behavioral phenotype during the transition to adulthood. Journal of autism and developmental disorders 40:1431-1446.

Teunisse JP, de Gelder B (2003) Face processing in adolescents with autistic disorder: the inversion and composite effects. Brain and cognition 52:285-294.

Thompson J, Parasuraman R (2012) Attention, biological motion, and action recognition. NeuroImage 59:4-13.

Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barburoth M, Cohen D, Jaafari N, Schischmanoff O, Fagard R, Lagdas E, Kermarrec S, Ribardiere S, Botbol M, Fougerou C, Bronsard G, Vernay-Leconte J (2013) Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. International journal of molecular sciences 14:20508-20542.

Tranfaglia MR (2011) The psychiatric presentation of fragile x: evolution of the diagnosis and treatment of the psychiatric comorbidities of fragile X syndrome. Developmental neuroscience 33:337-348.

Travers BG, Kana RK, Klinger LG, Klein CL, Klinger MR (2014) Motor Learning in Individuals With Autism Spectrum Disorder: Activation in Superior Parietal Lobule Related to Learning and Repetitive Behaviors. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research.

Trippe J, Mix A, Aydin-Abidin S, Funke K, Benali A (2009) theta burst and conventional low-frequency rTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale 199:411-421.

Tuchman R, Rapin I (2002) Epilepsy in autism. Lancet neurology 1:352-358.

Uemura T, Lee SJ, Yasumura M, Takeuchi T, Yoshida T, Ra M, Taguchi R, Sakimura K, Mishina M (2010) Trans-synaptic interaction of GluRdelta2 and Neurexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. Cell 141:1068-1079.

Uylings HB (2000) Development of the cerebral cortex in rodents and man. European journal of morphology 38:309-312.

Vaina LM, Solomon J, Chowdhury S, Sinha P, Belliveau JW (2001) Functional neuroanatomy of biological motion perception in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98:11656-11661.

van Atteveldt N, Formisano E, Goebel R, Blomert L (2004) Integration of letters and speech sounds in the human brain. Neuron 43:271-282.

van der Geest JN, Kemner C, Verbaten MN, van Engeland H (2002) Gaze behavior of children with pervasive developmental disorder toward human faces: a fixation time study. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 43:669-678.

Varoqueaux F, Jamain S, Brose N (2004) Neuroligin 2 is exclusively localized to inhibitory synapses. European journal of cell biology 83:449-456.

Vernes SC, Newbury DF, Abrahams BS, Winchester L, Nicod J, Groszer M, Alarcon M, Oliver PL, Davies KE, Geschwind DH, Monaco AP, Fisher SE (2008) A functional genetic link between distinct developmental language disorders. The New England journal of medicine 359:2337-2345.

Vernet M, Bashir S, Yoo WK, Oberman L, Mizrahi I, Ifert-Miller F, Beck CJ, Pascual-Leone A (2014) Reproducibility of the effects of theta burst stimulation on motor cortical plasticity in healthy participants. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 125:320-326.

Via E, Radua J, Cardoner N, Happe F, Mataix-Cols D (2011) Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder? Archives of general psychiatry 68:409-418.

Volkmar F, Chawarska K, Klin A (2005) Autism in infancy and early childhood. Annual review of psychology 56:315-336.

Vollm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, Deakin JF, Elliott R (2006) Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. NeuroImage 29:90-98.

von dem Hagen EA, Stoyanova RS, Rowe JB, Baron-Cohen S, Calder AJ (2014) Direct gaze elicits atypical activation of the theory-of-mind network in autism spectrum conditions. Cerebral cortex 24:1485-1492.

von dem Hagen EA, Nummenmaa L, Yu R, Engell AD, Ewbank MP, Calder AJ (2011) Autism spectrum traits in the typical population predict structure and function in the posterior superior temporal sulcus. Cerebral cortex 21:493-500.

Vorstman JA, Staal WG, van Daalen E, van Engeland H, Hochstenbach PF, Franke L (2006) Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. Molecular psychiatry 11:1, 18-28.

Waiter GD, Williams JH, Murray AD, Gilchrist A, Perrett DI, Whiten A (2005) Structural white matter deficits in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a voxel-based investigation. NeuroImage 24:455-461.

Wallace GL, Dankner N, Kenworthy L, Giedd JN, Martin A (2010) Age-related temporal and parietal cortical thinning in autism spectrum disorders. Brain : a journal of neurology 133:3745-3754.

Wallace GL, Shaw P, Lee NR, Clasen LS, Raznahan A, Lenroot RK, Martin A, Giedd JN (2012) Distinct cortical correlates of autistic versus antisocial traits in a longitudinal sample of typically developing youth. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 32:4856-4860.

Walsh V, Cowey A (2000) Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. Nature reviews Neuroscience 1:73-79.

Wang AT, Lee SS, Sigman M, Dapretto M (2006) Neural basis of irony comprehension in children with autism: the role of prosody and context. Brain : a journal of neurology 129:932-943.

Wang AT, Dapretto M, Hariri AR, Sigman M, Bookheimer SY (2004) Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 43:481-490.

Waterhouse L, Wing L, Spitzer R, Siegel B (1992) Pervasive developmental disorders: from DSM-III to DSM-III-R. Journal of autism and developmental disorders 22:525-549.

Webster BR, Celnik PA, Cohen LG (2006) Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 3:474-481.

Wechsler D (1949) Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC). San Antoinio, TX: The Psychological Corporation.

Wechsler D (1967) Manual for the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Weigelt S, Koldewyn K, Kanwisher N (2012) Face identity recognition in autism spectrum disorders: a review of behavioral studies. Neuroscience and biobehavioral reviews 36:1060-1084.

Weiss LA et al. (2008) Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. The New England journal of medicine 358:667-675.

Weng SJ, Wiggins JL, Peltier SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C, Monk CS (2010) Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. Brain research 1313:202-214.

Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999) Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. The Journal of physiology 517 (Pt 2):591-597.

Whitney ER, Kemper TL, Bauman ML, Rosene DL, Blatt GJ (2008) Cerebellar Purkinje cells are reduced in a subpopulation of autistic brains: a stereological experiment using calbindin-D28k. Cerebellum 7:406-416.

Wicker B, Perrett DI, Baron-Cohen S, Decety J (2003a) Being the target of another's emotion: a PET study. Neuropsychologia 41:139-146.

Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G (2003b) Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. Neuron 40:655-664.

Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, Magenis RE, Moncla A, Schinzel AA, Summers JA, Wagstaff J (2006a) Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. American journal of medical genetics Part A 140:413-418.

Williams JH, Waiter GD, Perra O, Perrett DI, Whiten A (2005) An fMRI study of joint attention experience. NeuroImage 25:133-140.

Williams JH, Waiter GD, Gilchrist A, Perrett DI, Murray AD, Whiten A (2006b) Neural mechanisms of imitation and 'mirror neuron' functioning in autistic spectrum disorder. Neuropsychologia 44:610-621.

Wing L (1981) Asperger's syndrome: a clinical account. Psychological medicine 11:115-129.

Wing L (1988) The Continuum of Autistic Characteristics. In: Diagnosis and Assessment in Autism (Schopler E, Mesibov GB, eds).

Winston LG, Bangsberg DR, Chambers HF, 3rd, Felt SC, Rosen JI, Charlebois ED, Wong M, Steele L, Gerberding JL, Perdreau-Remington F (2002) Epidemiology of vancomycin-resistant Enterococcus faecium under a selective isolation policy at an urban county hospital. American journal of infection control 30:400-406.

Wolff JJ, Gu H, Gerig G, Elison JT, Styner M, Gouttard S, Botteron KN, Dager SR, Dawson G, Estes AM, Evans AC, Hazlett HC, Kostopoulos P, McKinstry RC, Paterson SJ, Schultz RT, Zwaigenbaum L, Piven J, Network I (2012) Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. The American journal of psychiatry 169:589-600.

Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K (2012) A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. Developmental medicine and child neurology 54:306-312.

Yendiki A, Koldewyn K, Kakunoori S, Kanwisher N, Fischl B (2013) Spurious group differences due to head motion in a diffusion MRI study. NeuroImage 88C:79-90.

You X, Norr M, Murphy E, Kuschner ES, Bal E, Gaillard WD, Kenworthy L, Vaidya CJ (2013) Atypical modulation of distant functional connectivity by cognitive state in children with Autism Spectrum Disorders. Frontiers in human neuroscience 7:482.

Young GS, Merin N, Rogers SJ, Ozonoff S (2009) Gaze behavior and affect at 6 months: predicting clinical outcomes and language development in typically developing infants and infants at risk for autism. Developmental science 12:798-814.

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996a) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. The Journal of physiology 496 (Pt 3):873-881.

Ziemann U, Hallett M, Cohen LG (1998) Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 18:7000-7007.

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996b) Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. Annals of neurology 40:367-378.

Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N (2006) Autism, the superior temporal sulcus and social perception. Trends in neurosciences 29:359-366.

Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, Thivard L, Barthelemy C, Samson Y (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography. The American journal of psychiatry 157:1988-1993.

Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio N, Mazoyer B, Bruck B, Martinot JL, Raynaud C, Samson Y, Syrota A, Lelord G (1992) Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study. The American journal of psychiatry 149:924-930.

Zurcher NR, Donnelly N, Rogier O, Russo B, Hippolyte L, Hadwin J, Lemonnier E, Hadjikhani N (2013) It's all in the eyes: subcortical and cortical activation during grotesqueness perception in autism. PloS one 8:e54313.

XIII. TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Protéines pré et post-synaptiques considérées comme étant impliquées dans l'autisme ……... Page 47

Figure 2 : Volume du cerveau chez des enfants avec autisme et des enfants ayant un développement ...…. Page 54

Figure 3 : Exemple d'anomalie du vermis cérébelleux dans l'autisme …..…….…… Page 57

Figure 4 : Région d'intérêt sur l'amygdale…….……..……. Page 59

Figure 5 : L'hippocampe……..……. Page 61

Figure 6 : Diminution bilatérale du volume de matière grise chez des enfants avec autisme au niveau du STS……...…..Page 62

Figure 7 : Hypoperfusion temporale au repos identifiée chez des enfants avec ……..……. Page 72

Figure 8 : Hypoperfusion temporale identifiée chez un enfant avec autisme ……..……. Page 73

Figure 9 : Corrélation entre le DSC au repos mesuré en TEP et la sévérité des symptômes autistiques...…. Page 73

Figure 10 : Illustration du modèle de classification multivariée ……..……..…..…. Page 74

Figure 11 : Identification d'une hypoperfusion temporale individuelle chez des enfants avec autisme…… Page 74

Figure 12 : Série de stimuli de formes géométriques en mouvement……..…..…. Page 75

Figure 13 : Activation chez le groupe contrôle vs groupe avec autisme lors de la visualisation des formes géométriques en mouvement faisant appel aux processus de mentalisation ……..……..... Page 76

Figure 14 : Diminution de l'activation au niveau des régions temporales à gauche chez des enfants et chez des adultes avec autisme ……..……..…..…. Page 81

Figure 15 : Exemple d'absence d'activation de la FFA chez des personnes avec autisme lors de la visualisation de visages …….……..…. Page 83

Figure 16 : Activation de la FFA chez des personnes avec autisme lorsque l'attention est attirée vers le visage par le biais d'une croix rouge ……..……..……..... Page 84

Figure 17 : Absence d'activation au niveau du STS postérieur chez des adultes avec autisme lors de la comparaison de la perception du mouvement du regard incongrue vs congrue à l'apparition d'une cible…..…..…..…... Page 86

Figure 18 : Série de stimuli sous forme de points lumineux représentant le mouvement biologique et non-biologique ……..……..……. Page 88

Figure 19 : Absence d'activation de l'aire de la voix chez des adultes avec autisme …….……..……. Page 90

Figure 20 : Résultat d'une méta-analyse en IRMf dans l'autisme..……..……. Page 93

Figure 21 : Exemple d'image du DSC au repos obtenue par l'IRM-ASL …….……..……. Page 116

Figure 22 : Le cerveau social ……..…….. Page 120

Figure 23 : Neurones au niveau du STS chez le singe répondant à la perception du regard ……..…….. Page 123

Figure 24 : Activation du STS en réponse au mouvement biologique sous la forme de points lumineux….Page 124

Figure 25 : Activation du STS en réponse à la perception de la direction indiquée par le regard par rapport à la direction indiquée par une flèche ……..…….. Page 126

Figure 26 : Région spécifique pour le traitement de la voix humaine……Page 127

Figure 27 : Topographie du STS……Page 133

Figure 28 : Schéma des principales connexions anatomiques du STS……..……..…….. Page 134

Figure 29 : Corrélation entre le nombre d'amis sur Facebook et la matière grise au niveau du STS ……. Page 136

Figure 30 : Adaptation de schéma présenté sur le site de Tobii eye-trackers ……..…….. Page 138

Figure 31 : Tracé du regard lors d'une tâche de reconnaissance d'émotions …….. Page 139

Figure 32 : Résultat d'une des premières études en eye-tracking dans l'autisme: en jaune le tracé du regard d'un adulte contrôle; en rouge le tracé de regard d'un adulte avec autisme ……..…….. Page 141

Figure 33 : Anomalies de la perception du regard chez des enfants qui auront un diagnostic d'autisme…. Page 142

Figure 34 : Corrélation entre les anomalies de la perception du regard et le score social de l'ADOS……. Page 143

Figure 35 : La stimulation magnétique transcranienne (TMS) ……..…….. Page 147

Figure 36 : Adaptation du schéma de la neuronavigation pour la TMS ……..…….. Page 151

Figure 37 : Nombre de fixations dans les yeux au cours de la visualisation de scènes sociales obtenues après le sham et après la iTBS appliqué au niveau du STS droit chez 15 patients avec autisme……..…….. Page 265

XIV. TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Evolution des critères diagnostiques de l'autisme……. Page 20

Tableau 2. Principales études en IRM anatomique dans l'autisme……. Page 67

Tableau 3. Principales études en IRM fonctionnelle au repos dans l'autisme……... Page 77

Tableau 4. Principales études en IRM fonctionnelle d'activation dans l'autisme……...……... Page 94

Tableau 5. Principales études en IRM sur la connectivité anatomique dans l'autisme……. Page 105

Tableau 6. Principales études en IRM sur la connectivité fonctionnelle en activation dans l'autisme……. Page 109

Tableau 7. Principales études en IRM sur la connectivité fonctionnelle au repos dans l'autisme……..... Page 113